

Ultrasonido enfocado de alta intensidad: terapia de fibromas uterinos en Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas

Dra. Yaysel Miñoso Arabi¹ <https://orcid.org/0000-0002-0541-8372>

Lic. Tatiana Rosales Vega¹ <https://orcid.org/0000-0002-9568-7954>

Ing. Luis Alberto Chiralde²

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, (CIMEQ). La Habana. Cuba.

²Centro Nacional de Electromedicina. La Habana. Cuba.

Resumen

Introducción: El ultrasonido enfocado de alta intensidad es una técnica mínimamente invasiva para la ablación selectiva de tejidos que pueden localizarse dentro del cuerpo o superficialmente. **Objetivo:** Evaluar los resultados terapéuticos de las primeras pacientes con fibroma uterino tratadas con ultrasonido enfocado de alta intensidad en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. **Metodología:** Se realizó un estudio descriptivo longitudinal prospectivo en las primeras 6 pacientes con fibroma uterino tratadas con ultrasonido enfocado de alta intensidad en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas en el período de enero 2017 a agosto 2017 con el objetivo de identificar la mejoría clínica y radiológica. **Resultados:** La tasa (%) de reducción de volumen del fibroma uterino fue de alrededor de un 20 % y un 30 %, al mes y los 3 meses después del tratamiento, respectivamente. La reducción de la tasa (%) del *Symptom Severity Score* fue de alrededor de un 0 % y un 50 %, al mes y los 3 meses después del tratamiento, respectivamente. Las encuestas *Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire* anotan un incremento (%) a los 3 meses que oscila entre 11 % y 25 %. **Conclusiones.** El tratamiento de ultrasonido focalizado de alta intensidad para el fibroma uterino es una terapia no invasiva satisfactoria para reducción del tamaño del fibroma, mejora los síntomas e incrementa la calidad de vida de las pacientes con fibroma uterino.

Palabras clave: HIFU; Fibroma uterino; Ablación de fibromas.

Introducción

El ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) consiste en la aplicación de un haz de ultrasonido de alta frecuencia y energía, para producir destrucción celular o necrosis por ablación térmica, con la particularidad que los tejidos circundantes no queden afectados.

En 1954, Lindstrom y Fry investigaron la posibilidad de utilizar HIFU para tratar trastornos neurológicos en humanos. Ellos fueron los primeros en obtener la acreditación para la primera aplicación de HIFU en seres humanos, logrando focalizar la intensidad acústica en vivo de manera similar a la que se concentra un haz de luz, mediante la utilización de un prisma. La siguiente innovación tiene lugar en la década del 80, con el desarrollo de la litotricia extracorpórea. Su uso como método para tratar litiasis renales fue aprobado en 1984 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés). Fue la primera aplicación terapéutica de los HIFU (pulsátiles). El redescubrimiento del HIFU para el tratamiento de los tumores tiene lugar en 1994, con la evolución de la moderna tecnología de imagen, en particular con la termometría mediante resonancia magnética (RM). A finales de la década de los 80 la universidad de Beijing con el Dr. Wang al frente comienza el desarrollo de esta técnica en China, donde más se ha difundido, principalmente con los equipos de la firma HAIFU (nombre de la firma), de la provincia china de Chongqing. Existen otros equipos desarrollados en EUA y en Europa que se usan fundamentalmente para el tratamiento de cáncer de próstata y para los fibromas uterinos. No hay dudas de que los modelos desarrollados en China son más versátiles. Los equipos de esta firma existen en China, Japón, Reino Unido, España, Italia, Rumania, Ucrania, Rusia, Kazajstán, Corea del Sur, Malasia y Arabia Saudita. En la América solo existe en Cuba. Por eso constituye para nosotros un reto y un compromiso el desarrollo de esta técnica.⁽¹⁾

Las indicaciones de HIFU son las siguientes:

- Fibromas uterinos
- Tumores de partes blandas

- Fibroadenomas y cáncer de mama
- Cáncer de riñón, vejiga, páncreas, hígado
- Tumores cerebrales a través de craniectomías
- Tratamiento paliativo para cánceres avanzados. ⁽¹⁾

Los fibromas uterinos son los tumores sólidos más comunes de la pelvis femenina. Estos tumores benignos se originan de las células del músculo liso del útero y ocurren en 50 % de mujeres en edad reproductiva. Los síntomas del fibroma uterino incluyen el sangrado anormal, fuerte o los períodos dolorosos, incomodidad abdominal o hinchazón, aumento de la frecuencia urinaria o retención, e infertilidad. Pueden visualizarse los fibromas usando ultrasonido (US) ginecológico o resonancia magnética (RM) de pelvis. Las opciones del tratamiento comúnmente incluyen la histerectomía, la miomectomía (el levantamiento quirúrgico del fibroma) y la embolización de la arteria uterina.

El HIFU ofrece un método de tratamiento no invasivo para el fibroma. Esta modalidad de tratamiento se usa junto con RM o US como imagen guía en tiempo real, el médico dirige la energía acústica a un punto enfocado a través de la piel del paciente, capa gorda superficial y músculos abdominales. Esto produce necrosis por coagulación el tejido enfocado por vía térmica causando destrucción, sin dañar los tejidos adyacentes. ^(2,3,4,5) Varias regiones geográficas dónde existen uno o más dispositivos de HIFU han recibido la aprobación de entidades reguladoras para tratar los fibromas uterinos sintomático, estas incluyen: FDA, Europa, Corea, Japón, India y Australia. Sin embargo, faltan evidencias científicas que apoyen la efectividad de este proceder. En el mundo se ha estimado alrededor de 20,000 pacientes con el fibroma uterino sintomático que han sido tratada con HIFU. ⁽⁶⁾

En Cuba se dan los primeros pasos en la aplicación de esta modalidad terapéutica para los tumores sólidos. En el presente estudio se pretende evaluar los resultados terapéuticos de la aplicación de HIFU a los fibromas uterinos, pacientes diagnosticadas y tratadas en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ).

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, prospectivo, en el período comprendido desde enero de 2017 a enero de 2018. El universo de estudio estuvo constituido por todas los pacientes con fibroma uterino que asistieron al Departamento de Imagenología del CIMEQ para realizarse ultrasonido ginecológico, tomados aleatoriamente, y constituyeron la muestra aquellos que expresaron su aprobación para realizarse tratamiento HIFU.

Criterios de inclusión.

Pacientes con:

1. Fibroma único menor de 15 cm y situado a no más de 12 cm de la pared abdominal.
2. Prueba citológica negativa de células neoplásicas.
3. Que no padecieran claustrofobia o alguna enfermedad que limitara la realización de los exámenes imagenológicos o del tratamiento HIFU.
4. Exámenes de laboratorio normales según evaluación en consulta de anestesia.

Criterios de exclusión.

Pacientes con:

1. Múltiples fibromas uterinos (más de 3), a más de 12 cm de la pared abdominal, fibromas calcificados.
2. Enfermedades sistémicas graves.
3. Prueba citológica positiva de células neoplásicas.
4. Trastornos de la coagulación, empleo de antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, leucemia y anemia hemolítica.
3. Sangramiento o Embarazo.
4. Claustrofobia que impida realización de RM.
6. Alergia a los anestésicos.
8. Infección respiratoria o en otro sistema.

Criterios de salida.

1. Voluntad del paciente de abandonar el estudio en el momento que lo deseara.

Descripción del estudio

El estudio se dividió en 3 etapas:

Etapa I. Pre tratamiento:

En esta etapa se realizó la inclusión de los pacientes y se practicaron todos los controles necesarios previos la aplicación del tratamiento HIFU:

- Diagnóstico del fibroma uterino mediante ultrasonido ginecológico con el equipo "Aloka α -5" y transductor de 7,5 MHz, estando el paciente con vejiga en repleción.
- Consentimiento informado.
- RM de pelvis con equipo Magnetom C de 0,35 tesla, realizándose secuencias t1, t2 y stir sagital y t2 coronal, para mejor evaluación del fibroma.
- Prueba citológica a aquellas pacientes que no las tenían realizadas según programa.
- Complementarios de laboratorio para chequeo pre anestésico (hemograma completo, química sanguínea, coagulograma completo y radiografía de tórax) y consulta de anestesia.
- Llenado de los modelos de recolección de datos: Índice de gravedad de los síntomas (*Symptom Severity Score (SSS)*) y Encuesta sobre síntomas del fibroma uterino y aspectos de calidad de vida relacionados. (*Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL)*)
- Preparación intestinal pre/tratamiento.
- Se realiza simulación del tratamiento que se va a practicar para predecir futuros inconvenientes.

Etapa II. Tratamiento: (a los 5 días del primer día de la última menstruación).

La ablación de HIFU se realizó con el equipo JC-200 del sistema de HIFU [Chongqing Haifu la Cía. de la Tecnología, S.A., Chongqing, China].

Brevemente, el procedimiento terapéutico se guió por US en tiempo real. Un equipo de ultrasonido (Esaote, Genova, Italia), acoplado al HIFU, se usó para obtener la ecografía en tiempo real. Este posee un transductor de 2,5 a 3,5 MHz con sonda situada en el centro del transductor de ultrasonido de alta intensidad enfocada. La energía US terapéutica es producida por un transductor con un

diámetro de 12 centímetros, una distancia focal de 9 - 12 centímetros, y opera a una frecuencia de 0,8 MHz. La terapia HIFU se realizó bajo anestesia general endovenosa en este estudio. La anestesia es necesaria durante el tratamiento de HIFU para impedirle al paciente experimentar dolor visceral del tipo profundo y para asegurar la inmovilización.

Se canalizó vena periférica a la paciente, se limpió el área de la piel que mantuvo contacto con el agua desgasificada y se colocó sonda vesical como parte de los procedimientos de enfermería que se realizaron en cada paciente.

Previo a la administración, se posicionó a la paciente cuidadosamente, en decúbito prono, para que el acceso superficial de la lesión a ser tratada estuviera fácilmente en el contacto con el agua desgasificada. Se procedió a escoger el modo del ultrasonido para el tratamiento. La distancia entre los cortes fue de 3 ó 5 mm, según tamaño de la lesión. El poder del tratamiento se aumentó progresivamente después de empezar, y la ablación para terminar el tratamiento se tomó cuando el cambio de gris después de que la balanza gris aumentada hubiese cubierto el margen del tumor. El poder del tratamiento osciló entre 300 – 400 W. El tiempo de tratamiento varió entre pacientes en dependencia del tamaño y de la respuesta a la ablación de la lesión. Se realizó una sesión por paciente, debido a que en todas las pacientes se trató el área planificada de la lesión.

Etapa III. Seguimiento:

Con el objetivo de diagnosticar posibles complicaciones inmediatas y mediatas se realizó ultrasonido inmediatamente después de realizado el proceder, se observó a la paciente durante 4 horas en el Departamento, se repitió el ultrasonido al día siguiente y a los 7 días de evolución. (No existieron complicaciones).

La constatación de los resultados obtenidos con cada paciente se realizó mediante la comparación de las dimensiones de las lesiones inmediatamente después del proceder, los resultados de la observación en las siguientes 4 horas en el Departamento, la RM de pelvis al mes y a los 3 meses de evolución, con los datos obtenidos en los estudios pretratamiento.

Se aplicaron las encuestas de Índice de gravedad de los síntomas (SSS) y sobre síntomas del fibroma uterino y aspectos de calidad de vida relacionados (UFS-QOL) al mes y a los 3 meses de evolución.

En el estudio se tomaron como variables principales el diámetro de los miomas seleccionados para el tratamiento antes, al mes y a los 3 meses del proceder con el HIFU (cuantitativa), el porcentaje de reducción del diámetro de los miomas al mes y los tres meses del tratamiento HIFU (cuantitativa), y los scores obtenidos tras la aplicación de las encuestas de SSS (subdividido en 5 categorías, que disminuyen con el incremento de la mejoría) y UFS-QOL al mes y los tres meses del tratamiento HIFU (subdividido en 3 categorías incrementando con la mejoría en la calidad de vida). También se consideró evaluar las posibles complicaciones postoperatorias, si estas se presentasen. (No se presentaron).

Las variables se registraron en el modelo de recolección de datos previamente elaborado y se llevaron a una base de datos de Excel (Office 2010). La información se procesó con el paquete estadístico SPSS 18,0. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva, para el procesamiento y análisis de los resultados, los cuales se evaluaron utilizando la frecuencia, media, desviación estándar y porcentajes según el tipo de variables. Para analizar la progresión del tumor, las diferencias se determinan por la prueba de *log - rank*. Un valor de P de menos de 0,5 es considerado significativo desde el punto de vista estadístico. Finalmente, los resultados se presentaron en tablas y gráficos para su mejor comprensión y análisis.

Resultados

En la tabla 1 se muestra las estadísticas descriptivas del grupo de estudio compuesto por 6 pacientes. En ella se observó que el rango del diámetro de los fibromas tratados era de 62,02 mm, para una media de 61,64 mm. Al mes de tratamiento existió una disminución del diámetro con una media en este periodo de 52,60 mm, y a los tres meses de evolución donde la media fue de 44,03 mm.

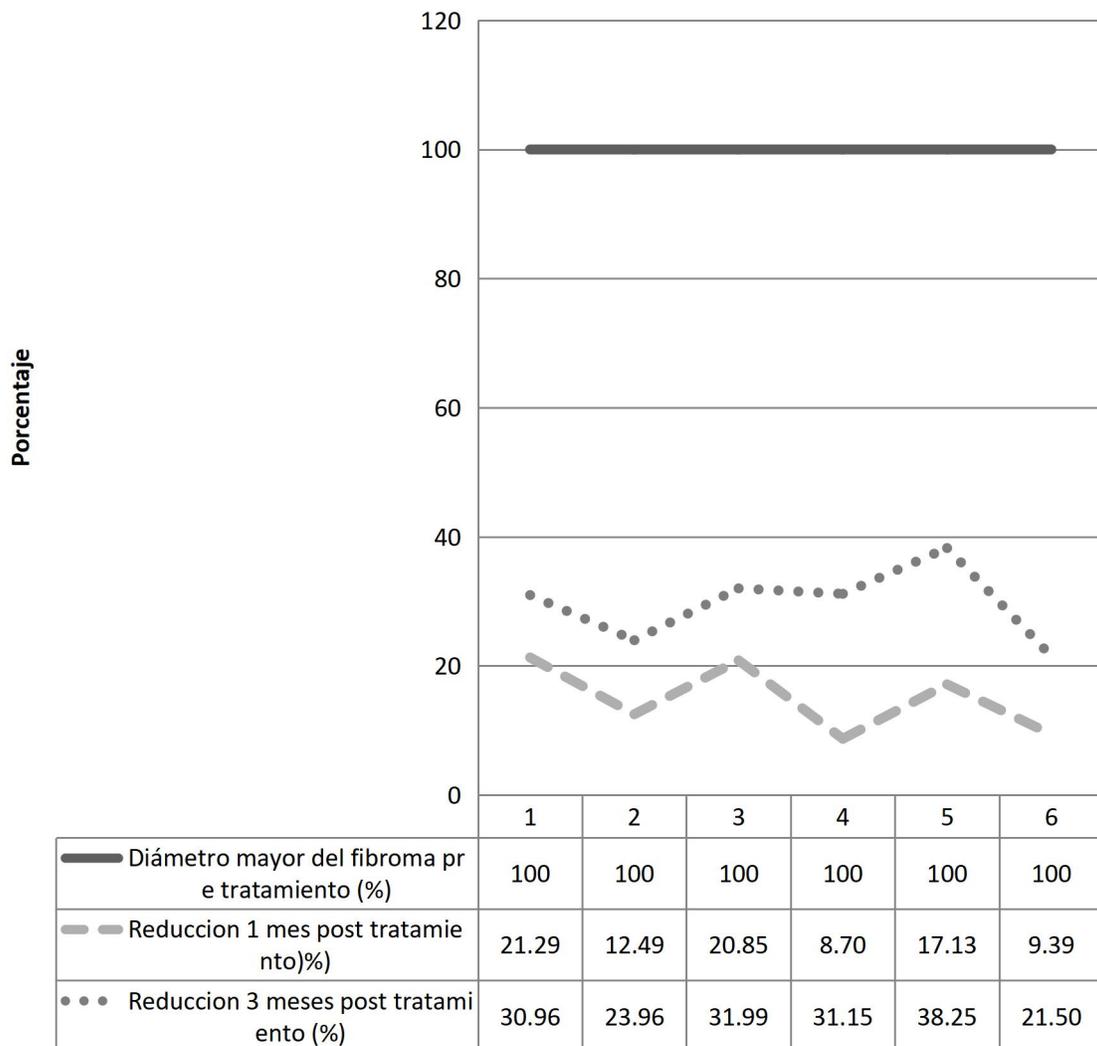
Tabla 1: Estadísticas descriptivas en cuanto al diámetro mayor de los fibromas tratados con HIFU antes, uno y tres meses después del tratamiento.

	n	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desviación Estándar
Diámetro mayor del fibroma pre tratamiento HIFU	6	62,02	36,60	98,62	61,64	23,60
Diámetro mayor del fibroma 1 mes post tratamiento HIFU	6	60,39	28,97	89,36	52,60	21,34
Diámetro mayor del fibroma 3 meses post tratamiento HIFU	6	52,53	24,89	77,42	44,03	19,68

Fuente: Base de datos Excel confeccionada con el modelo de recolección de datos.

En el gráfico 1 se aprecia el porcentaje de reducción del diámetro de los fibromas tratados con HIFU al mes y a los tres meses de evolución. En todos los casos la reducción al mes osciló entre 10 y 20 % y a los tres meses entre 20 y 40 %.

Gráfico 1: Porcentaje de reducción del diámetro mayor de los fibromas tratados con HIFU en 1 y 3 meses de evolución.



En la tabla 2 se muestra el índice de gravedad de los síntomas relacionados con el fibroma uterino antes, al mes y a los tres meses del tratamiento con HIFU. Al mes de tratamiento no se encontraron modificaciones en el índice recogido y a los tres meses de tratamiento existió una reducción de éste entre 40 y 70 %, siendo la mayor reducción del 66,67 %.

Tabla 2: Índice de gravedad de los síntomas (SSS) de las pacientes tratadas con HIFU, antes del tratamiento, al mes y los tres meses de evolución.

Pacientes	SSS pre/tratamiento (Puntos)	SSS 1 mes Post/tratamiento (Puntos)	Porcentaje de reducción (%)	SSS 3 meses post/tratamiento (Puntos)	Porcentaje de reducción (%)
1	4	4	0	2	50,00
2	5	5	0	3	40,00
3	2	2	0	1	50,00
4	2	2	0	1	50,00
5	3	3	0	1	66,67
6	3	3	0	1	66,67

Fuente: Base de datos Excel confeccionada con el modelo de recolección de datos de cada paciente en el acápite de Índice de Gravedad de Síntomas (SSS).

En la tabla 3 se recogen los resultados de la encuesta aplicada sobre los síntomas del fibroma uterino y aspectos de calidad de vida relacionados antes del tratamiento con HIFU y a los tres meses de evolución. En todos los casos existió un incremento del *score*, mayor en el caso 6, donde el aumento fue del 25,6 %.

Tabla 3: Encuesta sobre síntomas del fibroma uterino y aspectos de calidad de vida relacionados. (*Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire* (UFS-QOL)) de las pacientes tratadas con HIFU, antes del tratamiento y a los tres meses de evolución.

Pacientes	HQRL pre/tratamiento (%)	HQRL 3 meses Post/tratamiento (%)	Porcentaje de incremento (%)
1	68,3	89,5	21,2
2	70,7	90,7	20,0
3	85,2	96,6	11,4
4	70,6	84,3	13,7
5	71,7	83,4	11,7
6	65,7	90,9	25,2

Fuente: Base de datos Excel confeccionada con el modelo de recolección de datos de cada paciente en el acápite de Encuesta sobre síntomas del fibroma uterino y aspectos de calidad de vida relacionados. (*Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire* (UFS-QOL)).

Discusión

HIFU es una técnica de ablación termal que emplea imagen guiada con enfoque de una fuente extracorpórea de ultrasonido a un tejido designado específico. La energía ultrasonográfica puede atravesar los tejidos manteniéndolos indemnes se dirige a un área específica puntualmente enfocada. La proporción de la energía en el sitio de enfoque del tejido designado excede la proporción de dispersión de calor, por tanto produce un rápido levantamiento de temperatura y la necrosis subsecuente. ^(7,8) Por la guía de la imagen en tiempo real, la necrosis de la coagulación bien demarcada podría obtenerse sin dañar el tejido circundante. Esta técnica se ha demostrado que es segura y eficaz tanto para los tumores sólidos superficiales como profundos. ^(9,10,11,12,13) Este es el caso del fibroma uterino que es un tumor sólido benigno profundo.

Este método cuenta con aprobación desde el año 2003 por la FDA. (2,3,4,5)

En este estudio se empleó la cirugía extracorpórea mediante HIFU para tratar los fibromas uterinos que causaran síntomas a las pacientes, se evaluaron sus resultados terapéuticos, en el Hospital CIMEQ, Cuba. Se demostró que, a los 3 meses de la intervención, existía un rango de reducción del fibroma de alrededor de 30 % en su diámetro mayor. (Fig. 1) A pesar de que se obtuvo reducción, esto se mantiene por debajo de los datos reportados en la literatura internacional consultada, donde se reporta un rango de reducción a los tres meses del 58,08 %. (14) Este resultado pudiera estar en correspondencia con que es una técnica novedosa en nuestro país que requiere entrenamiento y práctica del personal, así como con el tamaño de la muestra que es ínfimo en comparación con estudios internacionales.

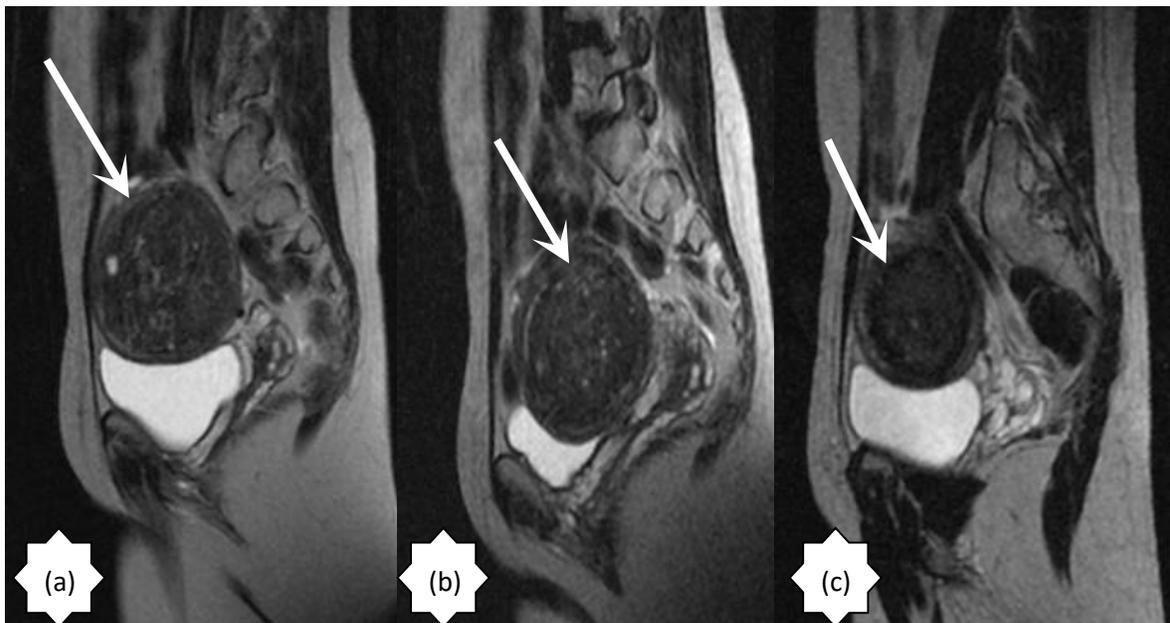


Figura 1. RM de pelvis corte sagital en secuencia ponderada en T2 donde se aprecia la evolución del fibroma uterino (flecha blanca), (a) antes del tratamiento HIFU, (b) 1 mes después del tratamiento HIFU y (c) 3 meses después del tratamiento HIFU.

Además, se aplicaron encuestas para analizar la disminución de los síntomas y la satisfacción de las pacientes con el tratamiento aplicado, utilizando el índice de

gravedad de los síntomas (*SSS-Symptom Severity Score*) y la encuesta sobre síntomas del fibroma uterino y aspectos de calidad de vida relacionados (*Uterine fibroid symptom and health-related quality of life questionnaire (UFS-QOL)*), ambos aprobados internacionalmente.⁽¹⁵⁾ Estos resultados también pueden estar afectados por el tamaño de la muestra.

En el estudio se comprobó una reducción de los síntomas reportados de alrededor del 50 %, lo que está en relación con lo consultado en la literatura internacional que reportan un rango de reducción del 55,58 % a los 3 meses. En cuanto a la encuesta relacionada con los síntomas del fibroma y la calidad de vida, se obtuvo un incremento del score entre 11 % y 25 %. En los artículos revisados también existió un incremento en este parámetro, aunque se reporta alrededor del 42,66 %.⁽¹⁴⁾ Estas diferencias numéricas obtenidas pudieran estar en relación con los estilos de vida y las percepciones sintomáticas en los diferentes países. No obstante, en nuestro estudio se comprobó una disminución de la gravedad de los síntomas referidos, así como un incremento en la calidad de vida a los 3 meses de aplicar el tratamiento HIFU para el fibroma uterino.

En el presente trabajo se plantean los resultados preliminares del empleo del HIFU en el tratamiento del fibroma uterino obtenidos en el CIMEQ, resultados que se correspondieron con los obtenidos durante el tratamiento de casos similares en otros países; y que fueron interrumpidos por la salida de fuera de servicio del equipo durante un periodo prolongado de tiempo.

Los resultados obtenidos con el pequeño grupo de pacientes tratados por esta vía confirman los beneficios de esta terapia no invasiva para el tratamiento de pacientes con fibroma uterino.

El tratamiento con HIFU del fibroma uterino se comportó como una terapia no invasiva válida para reducción del tamaño del fibroma que conduce a una mejora de los síntomas y al incremento de la calidad de vida de los pacientes, con un nivel aceptable de efectos colaterales ligeros postoperatorios (elevación ligera de la temperatura corporal, sangramiento ligero, dolores pélvicos ligeros).

Aunque existen grandes expectativas con la experiencia preliminar de HIFU, se necesita continuar con estudios más profundos y acumular experiencias clínicas para confirmar la eficacia y seguridad de este nuevo tratamiento en Cuba.

Referencias bibliográficas

1. Ugarte JC, *et al.* HIFU, cirugía extracorpórea mínimamente invasiva. ¿Qué debemos conocer? La Habana: Editorial CIMEQ; 2013.
2. Zhong Q, Yang M-J, Hu Y, Jiang L, Yu W, Chen J-Y, *et al.* Factors influencing treatment decisions in HIFU Treatment of adenomyosis: A retrospective study. *Frontiers of Surgery*. 2022. DOI: 10.3389/fsurg.2022.941368. PMID:36311935.
3. Stewart EA, Clinical practice. Uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23; 372 (17): 1646 - 55. DOI:10.1056/NEJMc1411029. PMID:25901428.
4. Okada A, Morita Y, Fukunishi H, Takeichi K, Murakami T. Non-invasive magnetic resonance-guided focused ultrasound treatment of uterine fibroids in a large Japanese population: impact of the learning curve on patient outcome. *Ultrasound Obstet. Gynecol*. 34. 2009[acceso: 25/09/2022]; (5), 579 – 83. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/uog.7454>.
5. Fan H-J, Cun J-P, Zhao W, *et al.* Factors affecting effects of ultrasound guided high intensity focused ultrasound for single uterine fibroids: a retrospective analysis. *Int J Hyperthermia*. 2018; 35 (1): 534 - 40. DOI:10.1080/02656736.2018.1511837. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30428735.
6. Foley J, Matt E, Snell J, Hananel A, Kassell N, Aubry JF. Image-guided focused ultrasound: state of the technology and the challenges that lie ahead. August 2013; 5 (4): 1190-1203. DOI: 10.2217/iim.13.38.
7. Fan H-J, Zhang C, Lei H-T, *et al.* Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound in the treatment of uterine fibroids. *Medicine* 2019; 98 (10): e14566. DOI: 10.1097/MD.00000000000014566. PMID: 30855440.
8. Dubinsky TJ, Cuevas C, Dighe MK, Kolokythas O, Hwang JH. High-intensity focused ultrasound: current potential and oncologic applications. *Am J Roentgenol* 2008 Jan; 190(1):191–9. DOI: 10.2214/AJR.07.2671. PMID: 18094311.

- 9.** Marinova M, Ghaei S, Recker F, *et al.* Efficacy of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound (USgHIFU) for uterine fibroids: an observational single-center study. *Int J Hyperthermia*. 2021 Sep; 38 (2): 30 – 8. DOI: 10.1080/02656736.2021.1939444. PMID: 34420447.
- 10.** Wang Y, Liu X, Wang W, *et al.* Long-term clinical outcomes of US-Guided High-Intensity focused ultrasound ablation for symptomatic submucosal fibroid: a retrospective comparison with Uterus-Sparing surgery. *Acad Radiol*. Aug 2021; 28 (8): 1102 - 07. DOI: 10.1016/j.acra.2020.05.010. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32527707.
- 11.** Hu L, Zhao JS, Xing C, *et al.* Comparison of Focused ultrasound surgery and hysteroscopic resection for treatment of submucosal uterine fibroids (FIGO type 2) *Ultrasound Med Biol*. 2020 Jul; 46(7): 1677-1685. DOI: 10.1016/j.ultrasmedbio.2020.02.018. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32359807.
- 12.** Yu SCH, Chung ECW, Leung VYF, *et al.* Oxitocin-Augmented and Non-Sedating High-Intensity-Ultrasound (HIFU) for uterine fibroids showed promising outcome as compared to HIFU alone or artery embolization. *Ultrasound Med Biol*. 2019 Dec; 45 (12): 3207 - 13. DOI: 1016/j. ultrasmedbio.2019.07.410. Epub 2019 Sep 4. PMID: 31493956.
- 13.** Liu X, Tang J, LuoY, *et al.* Comparison of high-intensity focused ultrasound ablation and secondary myomectomy for recurrent symptomatic uterine fibroids following myomectomy: a retrospective study. *BJOG*. 2020 Oct; 127 (11): 1422 - 28. DOI: 10.1111/1471-0528.16262. Epub 2020 May 3. PMID: 32285586.
- 14.** Lee JS, Hong GY, Park BJ, Kim TE. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: A single center experience from the Republic of Korea. *Ultrason Sonochem*. 2015 Nov; 27: 682-7. DOI: 10.1016/j.ultsonch.2015.05.033. Epub 2015 May 27. PMID: 26072367.
- 15.** Wang X, Qin J, Wang L, Chen J, Chen W, Tang L. Effect of high-intensity focused ultrasound on sexual function in the treatment of uterine fibroids: comparison to conventional myomectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Oct; 288 (4): 851-8. DOI: 10.1007/s00404-013-2775-2. Epub 2013 Apr 7. PMID: 23564052.