

## **CONTROVERSIE SULLA MORCELLAZIONE LAPAROSCOPICA DI UTERO E MIOMI**

*La recente pubblicazione, di cui si allega link\*, da parte della FDA (Food and Drug Administration) di un alert in merito ai rischi della morcellazione di tessuto uterino durante procedure laparoscopiche per il rischio di potenziale disseminazione neoplastica di patologie tumorali misconosciute in fase preoperatoria, ha aperto un fervente dibattito ed indotto le principali società scientifiche ad esprimere la propria posizione in merito.*

<http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>

*Data la crucialità del tema, con il presente documento la SeGI intende pertanto fornire ai propri soci una panoramica sulle evidenze scientifiche disponibili ed indicazioni per un management clinico corretto e responsabile nel primario interesse della cura della paziente.*

I leiomiomi o fibromi uterini sono i tumori dell'apparato uro-genitale più comuni nella popolazione femminile. In alcuni casi possono essere associati ad una completa assenza di sintomi, consentendo quindi un management conservativo, in altri casi l'associazione con segni e sintomi quali ipermenorrea, menometrorragie ed algie pelviche, infertilità, ne impongono il trattamento. Esistono opzioni terapeutiche conservative, di tipo farmacologico o basate su procedure di radiologia interventistica (embolizzazione arterie uterine, trattamento con ultrasuoni, radiofrequenza), ma nella maggior parte dei casi si richiede un approccio chirurgico che può variare dall'asportazione dei singoli miomi, per via laparotomica o laparoscopica, all'isterectomia addominale -laparoscopica o laparotomica- o vaginale.

La scelta del tipo di metodica dipende in primis dalle caratteristiche della/e lesione/i, dalle caratteristiche della paziente e non da ultimo anche dal grado di esperienza dell'operatore rispetto alla specifica tecnica chirurgica.

L'approccio laparoscopico, quando attuato da operatori esperti, è associato a dimostrati vantaggi in termini di minor tasso di complicanze, maggiore velocità di recupero postoperatorio, minor dolore e rischio di infezioni ed una minore durata dell'ospedalizzazione<sup>1,2</sup>.

La diffusione e l'affinamento sempre maggiore delle tecniche endoscopiche consente attualmente anche l'asportazione di formazioni di grandi dimensioni o dell'intero utero attraverso piccole incisioni chirurgiche

Per ovvie ragioni, in tali casi si rende indispensabile la frammentazione delle formazioni suddette per il completamento dell'estrazione dei pezzi operatori.

La frammentazione chirurgica manuale delle lesioni per l'estrazione è stata praticata per decenni sia nel contesto di procedure addominali che vaginali.

La frammentazione a mezzo di strumenti elettromedicali (morcellazione) è stata introdotta nel 1993 e si basa sull'utilizzo di un dispositivo meccanico caratterizzato da una lama cilindrica ad alta velocità di rotazione.

La morcellazione elettrica può pertanto determinare una microdiffusione cellulare in cavità peritoneale, con il possibile impianto di tessuto fibromatoso in sedi ectopiche, anche in caso di benignità istologica: i miomi sono infatti tumori clonali con un aumentato potenziale di crescita determinato da mutazioni genetiche o cromosomiche<sup>3-14</sup>.

Mediante il medesimo meccanismo tale disseminazione e successivo impianto può a maggior ragione verificarsi laddove la natura istologica della lesione morcellata corrisponda ad una condizione di non benignità, inattesa in fase preoperatoria.

I sarcomi uterini rappresentano il 7-8% dei tumori dell'utero e rappresentano pertanto un'entità rara. Tra questi, il 43% è rappresentato dal sottotipo istologico del leiomioma.

A seconda delle casistiche di letteratura, l'eventualità del riscontro istologico postoperatorio di questo tipo di lesioni non identificate preoperatoriamente si verifica dallo 0.08 allo 0.13% (la frequenza riportata dal sopra citato bollettino FDA 4/2014 è di 1:350) e può peggiorare la prognosi della paziente, con un decremento della sopravvivenza a 5 anni dal 73 al 46% a seconda che la lesione sia stata estratta intatta o previa morcellazione<sup>15-23</sup>. Il tempo medio di sopravvivenza libero da malattia scende da 39.6 a 10.8 mesi con un rischio di recidiva triplicato (hazard ratio, 3.18; 95% confidence interval, 1.5-6.8; P = .003)<sup>24</sup>.

In caso di morcellazione di lesione positiva per leiomioma alla valutazione istologica è raccomandabile una riesplorazione chirurgica ed eventualmente il trattamento chemioterapico in caso di sospetto di una diffusione di malattia.

In tutti i casi di pianificazione chirurgica in cui sia prevista la morcellazione di neoformazioni uterine, è raccomandabile eseguire preventivamente una valutazione ecografica dell'endometrio, ed eventualmente un prelievo biotico endometriale in caso di sanguinamenti uterini anomali,

oltre alla citologia cervicale, al fine di escludere la presenza di una patologia neoplastica in tali sedi, che controindica la frammentazione della lesione in cavità addominale.

Tali procedure purtroppo non consentono nella maggior parte dei casi di escludere la presenza di un leiomioma e le tecniche diagnostiche di imaging a disposizione, pur mostrando un buon grado di accuratezza, non consentono comunque sempre una diagnosi preoperatoria certa di leiomioma prima della verifica istologica<sup>25-29</sup>.

Va sottolineato che l'incidenza del leiomioma è maggiore oltre i 40 anni, essendo molto rara al di sotto dei 35 anni di età, e con un'età media alla diagnosi di 65 anni.<sup>32</sup>

Pertanto, la pianificazione di una chirurgia con morcellazione intracavitaria delle lesioni andrebbe considerata con cautela nelle pazienti in età peri e post-menopausale, ed in caso di lesioni ad alto ritmo di crescita, parametro questo che può porre il dubbio di un leiomioma pur non essendo completamente predittivo.

E' sconsigliata in caso di pazienti con anamnesi di esposizione a tamoxifene ed irradiazione pelvica, entrambi fattori di rischio per la patologia suddetta, di retinoblastoma in età infantile o con familiarità per sindromi polineoplastiche (Lynch, leiomiomatosi ereditaria, tumori renali).

E' da proscrivere in caso di neoplasia uterina accertata (endometriale epiteliale o stromale, o cervicale)

Alcuni autori hanno recentemente proposto l'introduzione di appropriati devices che consentano una morcellazione delle lesioni in cavità addominale in un sistema "chiuso", e cioè mediante isolamento in appositi endobag (in bag morcellation)<sup>30-31</sup>, allo scopo di ridurre il rischio di disseminazione intraperitoneale di malattia in caso di neoplasia occulta.

L'utilizzo routinario nella pratica clinica non può prescindere dallo sviluppo di devices dedicati, con capacità di protezione di tutta la cavità addominale dallo spread tissutale, senza rischio di rottura del device stesso legato all'azione del morcellatore, e soprattutto tali da garantire al chirurgo una visibilità adeguata, al fine di non aumentare il rischio di lesioni meccaniche ad organi circostanti.

## **Conclusioni**

Alla luce di tali evidenze, le Società Scientifiche Internazionali si sono pertanto espresse in merito alle cautele da assumere in caso di morcellazione "open" in cavità addominale, e allo stato attuale si attendono gli esiti delle valutazioni di commissioni scientifiche dedicate che possano portare ad

indicazioni conclusive sul tema.

Si riportano in allegato il documento integrativo all'alert FDA (allegato 1) e le posizioni delle seguenti Società:

- SGO (Society of Gynecologic Oncology)- allegato 2
- ESGE (European Society of Gynecological Endoscopy)- allegato 3
- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) - allegato 4
- AAGL (American Association of Gynecologic Laparoscopists)- allegato 5

Allo stato attuale, le raccomandazioni SeGI in merito al trattamento chirurgico endoscopico di pazienti affette da patologie potenzialmente candidate alla morcellazione intraaddominale delle lesioni sono le seguenti:

- La pianificazione del trattamento chirurgico non può prescindere da una accurata valutazione clinica ed anamnestica della paziente:
  - valutazione ecografica ed eventualmente isteroscopica in caso di sospetto di patologia intracavitaria e citologia cervicale: la morcellazione non va effettuata in caso di patologia neoplastica endometriale o cervicale;
  - la morcellazione è sconsigliata in caso di lesioni fibromatose sospette per neoplasia alla valutazione diagnostica preoperatoria o in caso di elevato ritmo di crescita (anche se non completamente predittivo);
  - la morcellazione è sconsigliata in caso di pazienti con anamnesi personale di retinoblastoma o familiare di sindromi polineoplastiche (vedi testo);
  - cautela nell'utilizzo della morcellazione in pazienti in età perimenopausale.
- Si raccomanda l'utilizzo di un consenso informato scritto che renda edotta la paziente della possibilità di lesioni meccaniche ad altri organi legate all'azione stessa del morcellatore e della possibilità di spread tissutale associato alla tecnica in oggetto, anche in caso di patologia benigna. Va specificato il possibile riscontro istologico di neoplasie non valutabili preoperatoriamente e del peggioramento prognostico che si associa alla eventuale morcellazione delle stesse, nonché della conseguente necessità di una seconda chirurgia stadiativa.

La paziente va comunque informata di tutti i possibili approcci chirurgici: in caso di isterectomia, sulla base delle evidenze disponibili, va privilegiato l'approccio vaginale quando possibile ed in caso contrario illustrati i vantaggi della chirurgia mini invasiva di tipo endoscopico a fronte dei rischi correlati all'approccio laparotomico; in caso di miomectomia, allo stesso modo vanno chiaramente espressi i vantaggi dell'approccio mini-invasivo tenendo in conto anche le possibili metodiche di estrazione dei pezzi operatori (minilaparotomica o vaginale –culdocentesi-) alternative all'utilizzo della morcellazione in cavità. Il consenso informato inoltre deve contenere anche informazioni relative ai possibili rischi di una strategia conservativa di attesa, oltre che alle tecniche di trattamento alternative non chirurgiche ( embolizzazione arterie uterine, ultrasuoni, radiofrequenza, terapie mediche).

- Va incoraggiata la messa a punto di devices dedicati per la morcellazione intracavitaria a sistema chiuso, per minimizzare il rischio di dispersione tissutale.
- Si invitano tutti i centri in cui viene effettuata chirurgia ginecologica ad una revisione della propria casistica interna finalizzata alla creazione di un registro nazionale per il controllo dei sarcomi uterini (numero totale dei casi rispetto al totale degli interventi effettuati per fibromatosi , numero dei casi non identificati preoperatoriamente, numero dei casi trattati con approccio endoscopico ed eventualmente sottoposti a morcellazione, follow up delle pazienti).

Approvato e sottoscritto in data 30/6/14 dai membri del Consiglio Direttivo SeGI

Presidente Dott. Sergio Schettini

Dott. Mario Malzoni

Dott. Stefano Angioni

## BIBLIOGRAFIA

1. Nieboer TE1, Johnson N, Lethaby A, Tavender E, Curr E, Garry R, van Voorst S, Mol BW, Kluivers KB. *Surgical approach to hysterectomy for benign gynaecological disease* Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD003677. doi: 10.1002/14651858.CD003677
2. Sizzi O1, Rossetti A, Malzoni M, Minelli L, La Grotta F, Soranna L, Panunzi S, Spagnolo R, Imperato F, Landi S, Fiaccamento A, Stola E. *Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy.* J Minim Invasive Gynecol. 2007 Jul-Aug;14(4):453-62.
3. Ostrzenski A. *Uterine leiomyoma particle growth in an abdominal wall incision after laparoscopic retrieval.* Obstet Gynecol. 1997;89 (5 Pt 2):853–854.
4. Paul PG, Koshy AK. *Multiple peritoneal parasitic myomas after laparoscopic myomectomy and morcellation.* Fertil Steril. 2006;85(2):492–493.
5. Takeda A, Mori M, Sakai K, Misui T, Nakamura H. *Parasitic peritoneal leiomyomatosis diagnosed 6 years after laparoscopic myomectomy with electric tissue morcellation: Report of a case and review of the literature.* J Minim Invasive Gyencol. 2007;14(6):770–775.
6. . Kumar S, Sharma JB, Verma D, Gupta P, Roy KK, Malhotra N. *Disseminated peritoneal leiomyomatosis: An unusual complication of laparoscopic myomectomy.* Arch Gynecol Obstet. 2008;278(1):93–95.
7. Miyake T, Enomoto T, Ueda Y, et al. *A case of disseminated peritoneal leiomyomatosis developing after laparoscope-assisted myomectomy.* Gynecol Obstet Invest. 2009;67(2):96–102.
8. Thian YL, Tan KH, Kwek JW, Wang J, Chern B, Yam KL. *Leiomyomatosis peritonealis disseminate and subcutaneous myoma—a rare complication of laparoscopic myomectomy.* Abdom Imaging. 2009;34(2):235–238.
9. Al-Talib A, Tulandi T. *Pathophysiology and possible iatrogenic cause of leiomyomatosis peritonealis disseminata.* Gynecol Obstet Invest. 2010;69(4):239244.
10. Larrain D, Rabischong B, Khoo CK, Botchorishvili R, Canis M, Mage G. *Iatrogenic parasitic myomas: Unusual late complication of laparoscopic morcellation procedures.* J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(6):719–724.
11. Cucinella G, Granese R, Calagna G, Somigliana E, Perino A. *Parasitic myomas after laparoscopic surgery: An emerging complication in the use of morcellator? Description of four cases.* Fertil Steril. 2011;96(2):e90–e96.
12. Beck MM, Biswas B, D’Souza A, Kuma R. *Benign metastasizing leiomyoma after hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy.* Hong Kong Med J. 2012;18:153–155.
13. Bogusiewicz M, Rosinska-Bogusiewicz K, Walczyna B, Drop A, Rechberger T. *Leiomyomatosis peritonealis disseminata with formation of endometrial cysts within tumors arising after supra-*

- cervical laparoscopic hysterectomy*. Ginekol Pol. 2013;84(1):68–71.
14. Shakir F, Hill N. *A case of multiple morcelloma formation following laparoscopic subtotal hysterectomy*. J Obstet Gynecol. 2012;32(7):713–714.
  15. Theben JU, Schellong ARM, Altgassen C, Kelling K, Schneider S, Grobe-Drieling D. *Unexpected malignancies after laparoscopic-assisted supracervical hysterectomies (LASH): An analysis of 1,584 LASH cases*. Arch Gynecol Obstet. 2013;287(3):455–462.
  16. Parker WH, Fu YS, Berek JS. *Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma*. Obstet Gynecol. 1994;83(3):414–418.
  17. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. *Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms*. PLOS One. 2012;7(11):e50058.
  18. Brooks SE, Zhan M, Cote T, Baquet CR. *Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989 to 1999*. Gyn Oncol. 2004;93(1):204–208.
  19. Park JY, Park SK, Kim DY, et al. *The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma*. Gynecol Oncol. 2011;122(2):255–259.
  20. Einstein MH, Barakat RR, Chi DS, et al. *Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease*. Int J Gynecol Cancer. 2008;18(5):1065–1070.
  21. Oduyebo T, Rauh-Hain AJ, Meserve E, et al. *The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma* [published online ahead of print December 1, 2013]. Gynecol Oncol. doi:10.1016/j.ygyno.2013.11.024.
  22. Hagemann IS, Hagemann AR, LiVolsi VA, Montone KT, Chu CS. *Risk of occult malignancy in morcellated hysterectomy: A case series*. Int J Obstet Gynecol. 2011;304(5):476–483
  23. Knight J, Falcone T. *Tissue extraction by morcellation: a clinical dilemma*. J Minim Invasive Gynecol. 2014 May-Jun;21(3):319–20. doi: 10.1016/j.jmig.2014.03.005. Epub 2014 Mar 16.
  24. George S1, Barysaukas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, Demetri GD, Muto MG. *Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma*. Cancer. 2014 Jun 12. doi: 10.1002/cncr.28844. [Epub ahead of print]
  25. Wu TI, Yen TC, Lai CH. *Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2011 Dec;25(6):681–9. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.07.002. Epub 2011 Aug 4. Review.
  26. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, Arduini D. *Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma?* J Clin Ultrasound. 2007 Oct;35(8):449–57.
  27. Rha SE, Byun JY, Jung SE, et al. *CT and MRI of uterine sarcomas and their mimickers*. AJR.

2003;181(5):1369–1374 .

28. Kitajima K, Murakami K, Kajhi Y, Sugimura K. *Spectrum of FDG PET/CT findings of uterine tumors*. AJR. 2010;195(3):737–743.
29. Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y. *Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcomas* [published online ahead of print December 22, 2013]. Am J Obstet Gynecol. doi:10.1016/j.ajog.2013.12.028.
30. Einarsson JI, Cohen SL, Fuchs N, Wang KC. *In-Bag Morcellation*. J Minim Invasive Gynecol. 2014 Apr 25. pii: S1553-4650(14)00256-8. doi: 10.1016/j.jmig.2014.04.010. [Epub ahead of print]
31. Cohen SL, Greenberg JA, Wang KC, Srouji SS, Gargiulo AR, Pozner CN, Hoover N, Einarsson JI. *Risk of Leakage and Tissue Dissemination with Various Contained Tissue Extraction (CTE) Techniques: an in vitro Pilot Study*. J Minim Invasive Gynecol. 2014 Jun 10. pii: S1553-4650(14)00307-0. doi: 10.1016/j.jmig.2014.06.004. [Epub ahead of print]
32. Rauh-Hain JA, Oduyebo T, Diver EJ, et al. *Uterine leiomyosarcoma: An updated series*. Int J Gynecol Cancer. 2013;23(6):1036–1043.