

Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

**DOTTORATO DI RICERCA IN
Scienze Mediche Generali e Dei Servizi**

Ciclo XXX

Settore Concorsuale di afferenza: 06H1

Settore Scientifico disciplinare: MED/40

**CONFRONTO TRA MORCELLAZIONE
ELETTROMECCANICA CLASSICA E MORCELLAZIONE
MANUALE NEL SACCHETTO ENDOSCOPICO IN CORSO
DI MIOMECTOMIA LAPAROSCOPICA: STUDIO
RANDOMIZZATO CONTROLLATO.**

Presentata da:

Dott.ssa Clarissa Frascà

Coordinatore Dottorato

Prof. Fabio Piscaglia

Relatore

Prof. Renato Seracchioli

Esame finale anno 2018

INDICE

Introduzione	pag. 3
<i>Trattamento chirurgico dei miomi uterini</i>	pag. 3
<i>Controversie sulla morcellazione nella miomectomia laparoscopica</i>	pag. 6
<i>Accorgimenti per la riduzione dei rischi della morcellazione</i>	pag. 8
Obiettivi dello studio	pag. 13
Materiali e Metodi.....	pag. 13
Risultati	pag. 17
Discussione.....	pag. 19
Tabelle	pag. 22
Bibliografia	pag. 25

INTRODUZIONE

Trattamento chirurgico dei miomi uterini

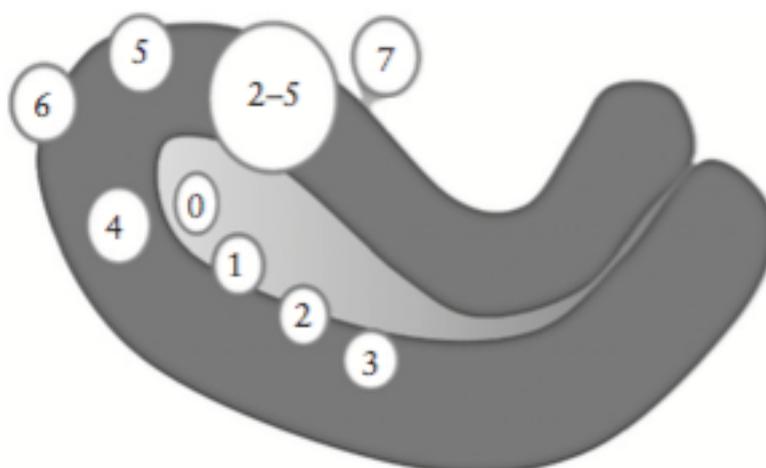
I miomi uterini sono la più comune neoplasia benigna del tratto genitale, potendo colpire fino al 77% delle donne in età fertile (1-3). Le pazienti affette sono frequentemente asintomatiche, ma in un 30-40% dei casi possono presentare sintomi variabili in funzione della sede, dimensione e numero dei miomi (2, 3). I sintomi più frequentemente riportati sono sanguinamenti uterini anomali, dolore addomino-pelvico, dismenorrea, sintomi da compressione e infertilità. I sintomi possono essere d'intensità tale da influire negativamente sulla qualità di vita, sulla capacità di eseguire le normali attività quotidiane e sulla produttività lavorativa.

I miomi vengono suddivisi per tipologia secondo la classificazione FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (4) come segue: 0 = mioma completamente intracavitario, 1 = sottomucoso con < 50% intramurale, 2 = sottomucoso con > 50% intramurale, 3 = 100% intramurale ma in contatto con l'endometrio, 4 = intramurale, 5 = sottosieroso con > 50% intramurale, 6 = sottosieroso con < 50% intramurale, 7 = sottosieroso peduncolato e 8 = altro (cervicale, parassitario, ..).

Classificazione FIGO dei miomi uterini

SM – Sottomucoso	0	Peduncolato intracavitario
	1	<50% intramurale
	2	≥50% intramurale
O – Other	3	Raggiunge l'endometrio, 100% intramurale
	4	Intramurale
	5	Sottosieroso, ≥50% intramurale
	6	Sottosieroso <50% intramurale
	7	Sottosieroso peduncolato
	8	Altro (cervicale, satellite...)

Rappresentazione grafica della classificazione FIGO dei miomi uterini



Nella gestione dei miomi uterini è possibile optare per una condotta d'attesa, in caso di miomi asintomatici che non crescono nel tempo, oppure per una terapia medica o chirurgica (5).

Per quanto riguarda il trattamento delle donne sintomatiche, benchè negli ultimi anni la terapia medica dei miomi uterini stia acquisendo sempre più spazio, soprattutto grazie alla commercializzazione dell'Ulipristal Acetato che permette una significativa riduzione volumetrica dei miomi (6, 7), il trattamento chirurgico rimane ad oggi il trattamento d'elezione (3). In particolare, l'intervento chirurgico è indicato in presenza di sintomi tali da interferire con la qualità di vita, di precedenti outcomes ostetrici sfavorevoli, di infertilità e di miomi in crescita in donne in post-menopausa (8).

Se per le donne in età perimenopausale l'isterectomia può rappresentare un intervento definitivo nella cura dei miomi, nella donna in età fertile con desiderio di preservare l'utero la miomectomia rappresenta sicuramente l'intervento di scelta. Questa può essere eseguita con diversi approcci chirurgici: mediante isteroscopia in caso di miomi sottomucosi (tipo 0-2 della classificazione FIGO) (4) e mediante laparoscopia o laparotomia in caso di miomi intramurali o sottosierosi (tipo 3-8 della classificazione FIGO).

La decisione di eseguire una miomectomia mediante approccio laparotomico o laparoscopico deve essere guidata da diversi fattori, quali il numero dei miomi, le loro dimensioni e la sede. Sono stati proposti a questo riguardo diversi cut-off: alcuni autori raccomandano ad esempio l'approccio laparotomico in pazienti con più di 3 miomi o con un fibroma al di sopra dei 9 cm di diametro medio (9). Ancora oggi, tuttavia, non esistono indicazioni e limiti standardizzati per la miomectomia laparoscopica, anche se tutti gli autori sono concordi nel dichiarare che il fattore più importante nella scelta dell'approccio chirurgico è rappresentato dall'esperienza dell'operatore (3, 5, 8, 9).

Inoltre, numerosi studi hanno confrontato gli esiti chirurgici dei due diversi approcci (10-14). Da una metanalisi di 6 studi randomizzati controllati è emerso che la

miomectomia laparoscopica si associa a minor perdita ematica intraoperatoria, minor dolore post-operatorio a 6 e a 48 ore e ad una più rapida ripresa rispetto alla laparotomia (15). E' stata inoltre riportata una minor incidenza di episodi febbrili postoperatori e una più rapida degenza nelle pazienti sottoposte ad approccio mini-invasivo, con una riduzione complessiva della morbidità (16). E' chiaro quindi come l'approccio laparoscopico abbia degli indiscutibili vantaggi rispetto alla laparotomia, e quando possibile dovrebbe sempre essere proposto.

Controversie sulla morcellazione nella miomectomia laparoscopica

L'esecuzione di una miomectomia per via laparoscopica richiede il più delle volte l'asportazione di un voluminoso pezzo operatorio da una piccola incisione addominale, e questo è possibile grazie alla morcellazione. Con questo termine si intende una serie di tecniche chirurgiche che, frammentando il pezzo operatorio in parti più piccole, ne permettono l'asportazione dalla cavità peritoneale senza bisogno di ricorrere alla laparotomia. Questa procedura può essere eseguita manualmente con un bisturi attraverso una mini-laparotomia o per via vaginale tramite culdotomia o colpotomia. In alternativa l'utilizzo di strumenti elettromeccanici specificamente disegnati rende possibile una rapida morcellazione attraverso una breccia laparoscopica (17). In particolare, la morcellazione elettromeccanica (electro-mechanical morcellation, EMM) rappresenta uno dei metodi di morcellazione più diffusi negli ultimi due decenni, permettendo una frammentazione rapida del tessuto grazie ad un dispositivo cilindrico dotato di lame a rapida rotazione. Il primo morcellatore è stato approvato dalla Food and Drugs Administration (FDA) nel 1995 e da allora sono stati prodotti numerosi modelli, variabili per diametro della lama (da 12 a 20 mm), velocità di taglio, peso e meccanismo di azione (17).

Vent'anni dopo, nell'aprile del 2014, la stessa FDA ha però pubblicato una comunicazione di sicurezza scoraggiando l'uso della morcellazione elettromeccanica in corso di miomectomia o isterectomia, per il potenziale rischio di diffusione intraperitoneale di cellule mesenchimali (18). Sono stati già riportati in letteratura diversi casi di donne sottoposte a miomectomia laparoscopica e morcellazione

elettromeccanica con successivo sviluppo di fibromi “satelliti”, dovuti all’impianto di frammenti di tessuto benigno a livello peritoneale (19-23). A destare particolare preoccupazione è però la possibile diffusione di neoplasie maligne misconosciute. L’analisi dell’FDA, infatti, stima che nelle pazienti sottoposte a miomectomia o isterectomia per patologie ritenute benigne la prevalenza di sarcoma uterino all’esame istologico definitivo sia di 1 su 352 casi (18). Questo è possibile poiché la diagnosi preoperatoria dei sarcomi uterini è estremamente difficile per la loro clinica aspecifica ed il loro aspetto spesso indistinguibile da un comune mioma uterino alla diagnostica per immagini (24). Pertanto, in caso di patologia maligna misconosciuta, la morcellazione elettromeccanica potrebbe disperdere cellule tumorali all’interno della cavità addomino-pelvica, aumentando lo stadio della malattia e riducendo la sopravvivenza della paziente.

I dati riportati dalla FDA sono stati messi in discussione da diverse società scientifiche (17, 25, 26), poiché gli studi considerati avevano diversi bias: erano prevalentemente retrospettivi, non stratificati per fattori di rischio per sarcoma, con criteri anatomopatologici non univoci e includevano anche donne in post-menopausa, più a rischio in quanto di età più avanzata. Occorre infatti considerare che i sarcomi uterini, dei quali il leiomiomasarcoma rappresenta l’istotipo più comune, rappresentano meno del 5% delle neoplasie maligne uterine e colpiscono prevalentemente donne di età superiore ai 60 anni (27). Sono stati quindi condotti diversi studi al fine di valutare la reale incidenza di sarcomi uterini misconosciuti in donne sottoposte a miomectomia o isterectomia per fibromi: questa parrebbe compresa tra lo 0.064% e lo 0.023% (28-30), quindi inferiore a quanto riportato dall’FDA, pur con i limiti statistici dovuti alla rarità di questa patologia.

Va inoltre considerato che il sarcoma uterino è una patologia con una prognosi spesso infausta anche in stadi precoci, dovuta alla sua diffusione per via ematogena, con una sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I e II di solo il 61% (31). L’impatto della morcellazione elettromeccanica su una prognosi di per sé già scadente è ancora un dato da definire. Piccoli studi retrospettivi suggeriscono che vi sia un maggior rischio di recidiva e una più breve sopravvivenza libera da malattia quando, in

presenza di un sarcoma, il tumore viene frammentato piuttosto che asportato integro (32-35). Inoltre, in diversi studi sono stati analizzati gli esiti dei diversi tipi di morcellazione, senza rilevare sostanziali differenze in termini di recidiva e riduzione della sopravvivenza (33, 35). Nonostante la FDA accusi la morcellazione elettromeccanica di scarsa sicurezza, infatti, va sottolineato come anche con gli altri tipi di morcellazione (manuale per via vaginale o minilaparotomica) sia possibile una disseminazione di frammenti di tessuto.

Nonostante queste considerazioni, la comunicazione dell'FDA ha avuto un impatto notevole sull'attività clinica e alcune aziende produttrici hanno addirittura sospeso la vendita dei morcellatori. L'abbandono della morcellazione, e quindi della chirurgia mini-invasiva, rischia però di avere serie ripercussioni sulla salute delle pazienti. Focalizzandosi esclusivamente sul rischio di sarcoma uterino, infatti, la FDA non ha preso in considerazione altri rischi molto più comuni associati all'approccio laparotomico. Poiché sono ben noti i benefici della laparoscopia, un suo abbandono in favore della laparotomia porterebbe a una maggiore morbilità e mortalità, nonché ad un aumento dei costi sanitari (36).

Per questi motivi diverse società scientifiche, tra le quali la Society of Gynecologic Oncology (SGO), l'American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG), l'American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) e l'European Society for Gynecological Endoscopy (ESGE), hanno ritenuto prematuro l'abbandono della chirurgia mini-invasiva nel trattamento dei miomi uterini (17, 25, 37, 38). Tuttavia, la pubblicazione dell'FDA deve essere tenuta in considerazione e ogni sforzo deve essere fatto per ridurre il più possibile il rischio di disseminazione di una patologia maligna misconosciuta.

Accorgimenti per la riduzione dei rischi della morcellazione

Nonostante la buona pratica clinica abbia da sempre imposto di non sottoporre a morcellazione le pazienti affette da una patologia sospetta per malignità, questo purtroppo non è sempre possibile data la grande difficoltà di identificare un sarcoma alle indagini preoperatorie. Affinchè non si debba abbandonare la chirurgia mini-

invasiva è quindi fondamentale che il rischio di morcellare e disseminare una patologia maligna misconosciuta venga ridotto al minimo. Il mondo clinico e scientifico sta cercando di perseguire questo scopo, intervenendo principalmente su due fronti: un'accurata selezione preoperatoria delle pazienti e lo studio di tecniche chirurgiche alternative alla morcellazione elettromeccanica classica.

Selezione delle pazienti

Tutte le pazienti candidate ad intervento di chirurgia mini-invasiva per fibromi uterini dovrebbero essere sottoposte ad una accurata valutazione preoperatoria, al fine di identificare quelle più a rischio di essere affette da una patologia maligna misconosciuta. A questo scopo occorre considerare innanzitutto i fattori di rischio per sarcoma uterino, quali l'età avanzata, lo stato post-menopausale, il volume uterino e la presenza di una massa uterina cresciuta rapidamente. Un'anamnesi positiva per trattamenti con Tamoxifene, radiazioni pelviche o condizioni ereditarie quali la sindrome di Lynch e la leiomiomatosi ereditaria sono ulteriori fattori da tenere in considerazione (26).

Tra gli esami biochimici, alcuni autori hanno identificato una correlazione tra elevati livelli di LDH, in particolare l'isoenzima 3, e la diagnosi di leiomiosarcoma (39, 40). Ad esempio, Goto et al. hanno osservato aumentati livelli di LDH e LDH3 in tutte le pazienti con leiomiosarcoma, con una sensibilità del 90% ed una specificità del 92.3% (40). Alcuni autori hanno inoltre riportato un aumento del CA 125 nei casi di leiomiosarcoma, soprattutto se in stadi avanzati, rispetto alle pazienti con mioma (41).

Per quanto riguarda la diagnostica per immagini, la metodica di prima scelta nello studio dei miomi uterini è l'ecografia pelvica, sia per via transvaginale che transaddominale, grazie alla sua ampia diffusione, i bassi costi e la minima invasività (24). Inoltre essa permette un'accurata valutazione di numero, dimensioni, localizzazione e vascolarizzazione dei fibromi uterini (24, 42). L'aspetto ecografico di miomi e sarcomi è frequentemente sovrapponibile e diversi studi sono stati condotti nel tentativo di identificare alcune caratteristiche discriminatorie.

Exacoustos et al., ad esempio, hanno proposto di studiare la vascolarizzazione dei presunti fibromi tramite Power Doppler adottando una valutazione soggettiva semi-quantitativa (“vascular score”) simile a quella già in uso per le masse annessiali (1: nessun flusso, 2: vascolarizzazione minima, 3: vascolarizzazione moderata, 4: vascolarizzazione abbondante) (43). Gli stessi autori hanno riportato che il riscontro di un’ aumentata vascolarizzazione centrale e periferica della massa si può associare alla diagnosi di sarcoma, con una sensibilità e specificità rispettivamente del 100% e 86%. Anche il volume della lesione (calcolato secondo la formula lunghezza x larghezza x altezza x 0.52) è risultato significativamente maggiore nei sarcomi che nei miomi (43). La International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) ha proposto quindi uno studio ecografico sistematico delle masse uterine: il riscontro di una singola lesione di più di 8 cm di diametro medio, con aree cistiche o necrotiche, dotata di abbondante vascolarizzazione centrale deve essere considerato come sospetto per patologia maligna e la paziente deve esser sottoposta ad indagini aggiuntive (26).

Pertanto, le pazienti nelle quali la valutazione clinica e l’esito di un’ ecografia pelvica di II livello pongano il dubbio di una massa di natura maligna dovrebbero essere sottoposte ad una risonanza magnetica (RM). Questa infatti permette una migliore caratterizzazione delle masse uterine, ma essendo costosa e poco accessibile deve essere riservata a pazienti selezionate (26, 27).

L’ISGE, in accordo con la ACOG, ha quindi proposto un algoritmo che prevede una valutazione accurata delle pazienti basata sulla presenza di fattori di rischio, sulla clinica (in particolare la presenza di sanguinamenti uterini anomali), dosaggio sierico di LDH3, biopsia endometriale in caso di sanguinamenti anomali ed ecografia pelvica. Qualora queste indagini depongano per un basso rischio di malignità, la paziente può essere sottoposta a chirurgia mini-invasiva, con eventuale morcellazione elettromeccanica “classica”, intraperitoneale non protetta. In presenza invece di elementi sospetti le pazienti saranno sottoposte a RM: se questa definisse un basso rischio di malignità la paziente potrebbe esser sottoposta a morcellazione,

preferibilmente in modalità “protetta”, ponendo il pezzo operatorio all’interno di un sacchetto endoscopico (25, 26).

Nonostante un’approfondita valutazione preoperatoria possa migliorare la capacità di riscontrare una patologia maligna, ad oggi essa presenta ancora dei limiti, confermando la necessità di sviluppare strumenti e metodi affidabili per la diagnosi preoperatoria di sarcoma. Al momento attuale, quindi, per ridurre il rischio di disseminazione di patologia maligna è necessario che, oltre ad un’accurata selezione delle pazienti, vengano messi in atto ulteriori provvedimenti.

Tecniche alternative di morcellazione

Al fine di non abbandonare l’approccio mini-invasivo, perdendone così i noti benefici, negli ultimi anni si è cercato di modificare le tecniche e gli strumenti chirurgici per rendere la morcellazione il più sicura possibile.

E’ stato quindi proposto che da una morcellazione endoaddominale “classica”, ovvero intraperitoneale non protetta da alcuna barriera, si passasse ad una morcellazione “protetta”, nella quale il pezzo operatorio viene frammentato all’interno di un sacchetto di contenimento. Sono state quindi proposte diverse tecniche per poter eseguire la morcellazione elettromeccanica all’interno del sacchetto. Alcuni autori (44, 45), ad esempio, propongono di estrarre i margini di un sacchetto endoscopico contenente il pezzo operatorio dalla breccia ombelicale, attraverso la quale viene reinserito il trocar e insufflato il sacchetto con anidride carbonica. Questo viene quindi perforato per permettere l’inserzione di un ulteriore trocar, attraverso il quale viene poi introdotto il laparoscopio. La morcellazione elettromeccanica viene così eseguita all’interno di un sacchetto insufflato, sotto visione laparoscopica. Questa tecnica è stata tuttavia criticata poiché la soluzione di continuo creata volontariamente nel sacchetto endoscopico, al fine di introdurre il laparoscopio, potrebbe lasciar fuoriuscire alcune cellule, compromettendo così il ruolo protettivo del sacchetto. Sono stati quindi prodotti sacchetti endoscopici specificamente disegnati, dotati di due aperture: attraverso quella maggiore viene inserito il morcellatore elettromeccanico, mentre quella minore viene utilizzata per

inserire il laparoscopio (46). Questa tecnica richiede tuttavia degli strumenti specifici, maggiori tempi di esecuzione e una buona esperienza chirurgica. Inoltre la visione laparoscopica all'interno del sacchetto fa sì che non siano direttamente visibili strutture quali le anse intestinali o i grossi vasi, rendendo questa tecnica potenzialmente pericolosa in mani non esperte.

L'efficacia di un sacchetto di contenimento nell'impedire la disseminazione di cellule è stata valutata da ancora pochi studi in vitro, i cui risultati appaiono però promettenti (47). La morcellazione all'interno del sacchetto proteggerebbe infatti dalla dispersione endoaddominale di cellule mesenchimali; ulteriori studi sono tuttavia necessari per confermare questi risultati.

La possibilità di utilizzare un sacchetto di contenimento, infine, non si limita alla morcellazione elettromeccanica, ma può essere utilizzato anche in caso di estrazione vaginale o mediante morcellazione manuale con bisturi previo allargamento di una breccia laparoscopica. Queste tecniche possono essere facilitate dall'utilizzo di un divaricatore circolare, che espandendo l'area da cui si deve estrarre il pezzo operatorio rende più agevole la morcellazione.

Le diverse tecniche e gli strumenti proposti per l'esecuzione di una morcellazione protetta sono tuttora oggetto di studio, poiché i dati disponibili relativi alla loro sicurezza e fattibilità sono ancora limitati.

OBIETTIVI DELLO STUDIO

Questo studio randomizzato controllato si propone di valutare la fattibilità e la sicurezza della morcellazione manuale “protetta” (all’interno di un sacchetto endoscopico) in confronto alla morcellazione elettromeccanica “classica” (endoperitoneale non protetta) in corso di miomectomia laparoscopica.

Obiettivo primario dello studio è il confronto tra le due tecniche chirurgiche in termini di tempo di morcellazione (Morcellation Operative Time, MOT). Il confronto tra i due gruppi di studio in termini di tempo operatorio totale (TOT), calo postoperatorio dell’emoglobina, complicanze intraoperatorie ed esiti postoperatori è stato considerato come obiettivo secondario.

MATERIALI E METODI

Per questo studio randomizzato controllato sono state considerate donne in premenopausa candidate ad intervento di miomectomia laparoscopica presso il Dipartimento di Ginecologia e Fisiopatologia della Riproduzione dell’Ospedale Sant’Orsola-Malpighi di Bologna, nel periodo compreso tra novembre 2015 ed ottobre 2016.

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico Locale e al momento dell’arruolamento tutte le pazienti hanno fornito il loro consenso scritto alla partecipazione allo studio.

Sono state incluse nello studio donne di età compresa tra i 18 e i 50 anni, con diagnosi ecografica di almeno un mioma con diametro medio dai 4 ai 9 cm, candidate a miomectomia laparoscopica per sanguinamenti uterini anomali o infertilità.

Sono stati considerati come criteri di esclusione: lo stato post-menopausale, un’anamnesi positiva per patologia maligna o per precedente chirurgia pelvica,

l'assunzione di terapia ormonale nei 6 mesi precedenti lo studio e la presenza di una massa uterina sospetta per malignità.

Due settimane prima dell'intervento chirurgico tutte le pazienti arruolate sono state sottoposte a una valutazione clinica, laboratoristica ed ecografica. In aggiunta ai dati demografici, sono stati raccolti dati relativi alla sintomatologia e alla parità. Per ogni paziente è stato inoltre eseguito un dosaggio sierico del CA-125, dell'LDH e dell'LDH 3 per identificare le donne con un aumentato rischio di patologia maligna. Successivamente le pazienti sono state sottoposte ad un'ecografia pelvica, sia per via transvaginale che transaddominale, per studiare le caratteristiche dei miomi: sono stati annotati numero, localizzazione (anteriore, posteriore o laterale), tipo (secondo la classificazione FIGO) (4), sede (istmico, corporale o fundico), dimensioni (calcolando la media tra i tre diametri ortogonali ed il volume) e la vascolarizzazione valutata mediante Power Doppler.

In caso di reperti ecografici e/o laboratoristici sospetti di una patologia mesenchimale maligna, le pazienti sono state sottoposte a risonanza magnetica ed escluse dallo studio.

Tutte le pazienti incluse nello studio sono state randomizzate 1:1 mediante un software computerizzato in due gruppi indipendenti: le donne incluse nel "gruppo sperimentale" sono state sottoposte a morcellazione manuale all'interno di un sacchetto endoscopico, mentre le pazienti del "gruppo di controllo" sono state sottoposte alla morcellazione elettromeccanica non protetta.

Tutti gli interventi chirurgici sono stati eseguiti da due ginecologi esperti in chirurgia mini-invasiva ginecologica, informati del gruppo di appartenenza della paziente solo al momento dell'intervento chirurgico. Ad eccezione della morcellazione all'interno del gruppo sperimentale, la miomectomia laparoscopica è stata condotta secondo la tecnica classica (48).

Nel gruppo di controllo è stata eseguita una morcellazione elettromeccanica "classica", intraperitoneale non protetta, mediante il morcellatore poliuso Rotocut G1, Storz®. Nel gruppo sperimentale è stata eseguita una morcellazione manuale

all'interno di un sacchetto endoscopico secondo la tecnica di seguito descritta. I miomi enucleati vengono posizionati all'interno di un sacchetto endoscopico (Endo Catch II Auto Suture 10 or 15 mm, Covidien®). I margini del sacchetto sono estratti dalla breccia laparoscopica sovrapubica centrale, preventivamente allargata fino a 20 mm, e viene quindi posizionato un divaricatore circolare (Alexis® , Wound Protector/ Retractor, Applied Medical). Il mioma all'interno del sacchetto viene afferrato mediante una pinza di Schroeder e sottoposto a morcellazione manuale con bisturi. Terminata la morcellazione il sacchetto endoscopico viene estratto dalla breccia laparoscopica e riempito d'acqua per identificarne eventuali soluzioni di continuo. Al termine dell'intervento in entrambi i gruppi sono stati eseguiti ripetuti lavaggi ed un'accurata ispezione della cavità addomino-pelvica, al fine di identificare e rimuovere eventuali macroscopici frammenti di tessuto residui.

Durante l'intervento, solo i dati relativi al mioma di maggiori dimensioni per ogni paziente sono stati raccolti, date le solitamente piccole dimensioni degli altri miomi. Sono stati quindi annotati il tempo di morcellazione (Morcellation Operative Time, MOT), il tempo operatorio totale (Total Operative Time, TOT) calcolato dall'incisione della cute al termine della sutura, e le complicanze intraoperatorie, incluse la rottura del sacchetto endoscopico e la conversione dell'intervento in laparotomia.

Il tempo di morcellazione è stato calcolato dal momento in cui il mioma viene afferrato per essere sottoposto a morcellazione non protetta o per essere inserito all'interno del sacchetto endoscopico, fino al quando l'ultimo frammento di tessuto viene estratto dalla cavità addominale.

Ventiquattro ore dopo l'intervento chirurgico, ogni paziente è stata sottoposta ad un prelievo di sangue per stimare il calo dell'emoglobina (Hb) e a terapia analgesica endovenosa prevista dal protocollo postoperatorio.

Sono stati acquisiti dati relativi all'intensità del dolore postoperatorio (misurato mediante Visual Analogue Scale -VAS- con un punteggio da 1 a 10), alla necessità di assunzione di analgesici aggiuntivi ("rescue dose") oltre alla terapia standard, la

durata della degenza e le complicanze postoperatorie (anemia, emoperitoneo, infezione della ferita chirurgica, iperpiressia, re-intervento).

Alla dimissione, alle pazienti è stato consegnato un questionario chiedendo che lo compilassero a una settimana dall'intervento. Il questionario consiste di 4 campi, relativi all'intensità del dolore (misurato tramite VAS), necessità di terapia analgesica, sintomi (stipsi, aumentata frequenza urinaria, dolore pelvico o pesantezza) e numero di giorni necessari per il completo ritorno alle normali attività quotidiane. Un mese dopo l'intervento le pazienti sono state sottoposte ad una visita postoperatoria, eseguita di routine presso il nostro centro. In tale sede è stato ritirato il questionario compilato a domicilio ed è stato richiesto di compilare il questionario SF-36, relativo alla salute fisica e mentale (49).

Analisi statistica

I risultati sono stati espressi come media \pm deviazione standard (DS) per le variabili con una distribuzione normale, o come mediana e intervallo interquartile per le variabili con una distribuzione non gaussiana. La distribuzione normale delle variabili è stata valutata mediante il test di Kolmogorov-Smirnov. Le caratteristiche delle pazienti del gruppo sperimentale e del gruppo di controllo sono state confrontate mediante il test del Chi-quadro e il test di Fisher per le variabili nominali, il t test per le variabili continue distribuite normalmente, il test di Mann-Whitney o di Kruskal-Wallis per le variabili continue con distribuzione non gaussiana.

Le relazioni tra le variabili sono state analizzate tramite i coefficienti di correlazione di Pearson e Spearman.

Basandoci sulla nostra esperienza precedente, abbiamo stimato un tempo medio di morcellazione elettromeccanica classica di 10 ± 7.2 minuti e abbiamo calcolato un campione di 72 pazienti, considerando un livello di significatività (α) dello 0.05% e β del 0.2 (potenza = 80%). L'analisi statistica è stata eseguita mediante il software IBM Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS 20, SPSS Inc.).

RISULTATI

Delle 94 donne candidate ad intervento di miomectomia laparoscopica tra novembre 2015 ed ottobre 2016, 22 sono state escluse in base ai criteri di esclusione: 11 erano state precedentemente sottoposte a un intervento di chirurgia pelvica, 9 avevano assunto terapia estroprogestinica nei 6 mesi precedenti e 2 presentavano un mioma di dimensioni superiori ai 9 cm di diametro medio.

Sono state quindi incluse nello studio 72 pazienti, successivamente randomizzate in due gruppi di trattamento: 34 sono state assegnate al “gruppo sperimentale” e quindi sottoposte a morcellazione manuale all’interno del sacchetto endoscopico, mentre 38 sono state sottoposte a morcellazione elettromeccanica non protetta e hanno fatto parte del “gruppo di controllo”.

Le caratteristiche demografiche, cliniche ed ecografiche delle pazienti erano comparabili tra i due gruppi, come riportato nella tabella 1.

Risultati intraoperatori

Al termine dello studio sono stati rimossi in media 1.58 ± 0.73 miomi per paziente, senza differenze statisticamente significative tra il gruppo sperimentale ed il gruppo di controllo (1.65 ± 0.77 vs 1.53 ± 0.69 , $p = .54$). In particolare, sono state trattate 40 donne con un mioma (18 e 22 pazienti rispettivamente nel gruppo sperimentale e di controllo), 22 donne con 2 miomi (10 e 12 pazienti rispettivamente nel gruppo sperimentale e di controllo), 10 pazienti con 3 miomi (6 e 4 pazienti rispettivamente nel gruppo sperimentale e di controllo) senza differenze significative tra i due gruppi ($p = .68$).

Riguardo ai dati chirurgici, il tempo di morcellazione (MOT) è stato maggiore nel gruppo sperimentale rispetto al gruppo di controllo (9.47 ± 5.05 vs 6.16 ± 7.73 minuti; $p = .01$), con una forte correlazione positiva tra il MOT e il diametro medio

del mioma (Spearman's Rho .505, $p < .05$). E' stata inoltre rilevata una differenza significativa tra i due gruppi in termini di tempo operatorio totale (TOT): questo è risultato di 113.24 ± 28.12 nel gruppo sperimentale e di 96.74 ± 33.51 minuti nel gruppo di controllo ($p = .01$). Né il tempo operatorio né il tempo di morcellazione sono risultati correlati al BMI delle pazienti.

In nessuno dei due gruppi vi sono state complicanze intraoperatorie, incluse la conversione dell'intervento in laparotomia o la rottura del sacchetto endoscopico. L'esame istologico definitivo ha confermato la diagnosi di mioma in tutte le pazienti incluse nello studio.

Risultati postoperatori

Come riportato nella tabella 2, non è stata rilevata nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'intensità del dolore postoperatorio, la durata della degenza ospedaliera, il ricorso a dosi analgesiche aggiuntive e l'incidenza di complicanze postoperatorie. Queste ultime sono state rappresentate da 4 casi di anemizzazione tali da richiedere trasfusione di emazie concentrate: due casi sono avvenuti all'interno del gruppo sperimentale e due nel gruppo di controllo (rispettivamente 5.9% and 5.3%, $p = .65$).

Tutte le pazienti hanno eseguito la visita postoperatoria un mese dopo l'intervento chirurgico. Analizzando i questionari consegnati alla dimissione, non sono emerse differenze tra i due gruppi in nessuno degli aspetti indagati (intensità del dolore, necessità di terapia analgesica, sintomatologia, ripresa delle attività quotidiane) relativi alla prima settimana dopo l'intervento chirurgico, come riportato nella tabella 3.

I risultati del questionario SF-36 sono stati comparabili tra i due gruppi.

DISCUSSIONE

Questo studio randomizzato controllato confronta gli esiti operatori di diverse due tecniche di asportazione dei tessuti dalla cavità addominale in corso di miomectomia laparoscopica: la morcellazione manuale all'interno di un sacchetto endoscopico e la morcellazione elettromeccanica non protetta.

Dall'analisi dei nostri dati è emerso che la morcellazione manuale protetta richiede tempi chirurgici maggiori rispetto alla morcellazione elettromeccanica classica, con un aumento medio di 3.31 minuti del tempo di morcellazione e di 16.5 minuti per la durata totale dell'intervento.

In letteratura, un altro studio (50) ha confrontato la morcellazione elettromeccanica con quella manuale protetta, senza riportare differenze nei tempi operatori tra le due tecniche. Il tempo richiesto per la morcellazione manuale all'interno del sacchetto, tuttavia, è risultato decisamente più breve nel nostro studio rispetto ai 16.18 minuti riportati da Venturella et al. L'utilizzo di un divaricatore circolare, ampliando la breccia laparoscopica, potrebbe aver reso la manovra più semplice e giustificare il nostro inferiore tempo di morcellazione. Inoltre, i nostri risultati hanno mostrato che i tempi chirurgici non sono influenzati dal BMI delle pazienti, suggerendo che la morcellazione manuale potrebbe essere un'opzione praticabile anche nelle pazienti sovrappeso.

Riguardo alla sicurezza della morcellazione all'interno del sacchetto, nessuna complicanza intraoperatoria è stata riscontrata nel nostro studio. Questa tecnica è stata eseguita con successo in tutti i casi, permettendo l'estrazione dei miomi attraverso una piccola incisione addominale, senza rottura del sacchetto o necessità di ricorrere alla laparotomia.

L'unica complicanza postoperatoria riportata è stata l'anemizzazione significativa con necessità di eseguire trasfusioni di sangue. Il tasso di complicanze, ad ogni

modo, è stato comparabile tra i due gruppi. Inoltre, non vi sono state differenze tra i due gruppi riguardo alle variabili postoperatorie quali la durata della degenza, il dolore postoperatorio e la qualità di vita.

Nonostante nel gruppo sperimentale non ci siano state rotture del sacchetto, la valutazione di un'eventuale microscopica dispersione tissutale non era compresa tra gli scopi del nostro studio, e non è stata quindi eseguita. Tra l'altro, non ci sarebbe stato possibile valutare l'efficacia della morcellazione protetta nel prevenire la disseminazione di cellule maligne, dal momento che nella nostra casistica non è stato diagnosticato nessun sarcoma all'esame istologico.

I dati presenti in letteratura riguardo al rischio di disseminazione di cellule maligne durante la morcellazione nel sacchetto sono limitati ma promettenti. Ad esempio, in uno studio condotto in-vitro in cui tessuti animali sono stati morcellati all'interno di un sacchetto isolante, non è stata descritta nessuna perdita di frammenti macroscopici né disseminazione di cellule al di fuori del sacchetto (47). Uno studio in vivo condotto dagli stessi autori, tuttavia, ha riportato una perdita di tessuto o di colorante nel 9.2% dei casi (51). Questi dati, comunque, si riferiscono a una morcellazione elettromeccanica eseguita in un sacchetto insufflato previo inserimento del laparoscopio all'interno dello stesso: la soluzione di continuo creata volutamente nel sacchetto potrebbe aver contribuito alla perdita di sostanza.

Dopo la pubblicazione da parte della Food and Drugs Administration di un documento (18) che mette in guardia sulla possibile disseminazione di cellule maligne durante miomectomia laparoscopica, è evidente che è tempo di sostituire la morcellazione elettromeccanica non protetta con altre tecniche di estrazione dei tessuti più sicure. In letteratura, diversi autori hanno descritto l'utilizzo della morcellazione elettromeccanica all'interno di un sacchetto come possibile alternativa alla morcellazione classica (45, 46, 51). Purtroppo, però, queste tecniche richiedono l'insufflazione del sacchetto, che può richiedere tempo ed essere tecnicamente difficile per i chirurghi con minor esperienza. Inoltre, per inserire il laparoscopio all'interno del sacchetto è necessario creare una soluzione di continuo nello stesso,

aumentando il rischio di fuoriuscita di cellule come precedentemente suggerito (52). Lo sviluppo di strumenti specifici, dotati di una guaina per l'inserzione del laparoscopio, può ovviare a questo problema e potrebbe in futuro rappresentare un'opzione sicura per l'esecuzione della morcellazione elettromeccanica nel sacchetto.

I punti di forza di questo studio includono la randomizzazione delle pazienti tra i due possibili trattamenti e un ridotto errore di tipo II, poiché le dimensioni del campione sono state definite a priori tramite una power-analysis. Inoltre, in tutte le nostre pazienti è stata eseguita una valutazione degli esiti postoperatori e della qualità di vita a un mese dall'intervento chirurgico.

D'altra parte, si dovrebbe considerare che gli interventi nel nostro studio sono stati eseguiti da chirurghi con grande esperienza in chirurgia mini-invasiva e che i tempi operatori potrebbero essere maggiori in mani meno esperte.

Se l'efficacia della morcellazione all'interno del sacchetto nel prevenire la disseminazione di cellule sarà confermata da ulteriori studi, questa tecnica potrebbe rappresentare un'alternativa sicura e fattibile alla morcellazione elettromeccanica classica. Riteniamo che il lieve allungamento dei tempi operatori richiesto dalla morcellazione manuale protetta sia accettabile, poiché questa tecnica potrebbe limitare il rischio di disseminazione cellulare mantenendo i benefici della laparoscopia.

TABELLE

Tabella 1: Caratteristiche demografiche, cliniche ed ecografiche delle pazienti nei due gruppi di studio.

	Gruppo sperimentale (n = 34)	Gruppo di controllo (n = 38)	P
Età (anni)	37.12 ± 5.24	37.26 ± 5.49	.91 ¹
Body Mass Index (kg/m ²)	23.49 ± 4.47	23.06 ± 4.71	.38 ²
Infertilità	24 (70.6%)	34 (89.5%)	.07 ³
Sintomi			
Menorragia	12 (35.3%)	22 (57.9%)	.09 ⁴
Dolore pelvico	10 (29.4%)	12 (31.6%)	.84 ⁴
Frequenza urinaria	2 (5.9%)	0	.22 ³
Stipsi	2 (5.9%)	4 (10.5%)	.39 ³
Miomi			
Diametro medio (cm)	59.06 ± 10.76	60.96 ± 13.36	.80 ²
Volume medio (ml)	946.14 ± 499.90	1104.59 ± 792.38	.69 ²
Localizzazione			
Istmo	0	4 (10.5%)	.13 ⁴
Corpo	18 (52.9%)	16 (42.1%)	
Fondo	16 (47.1%)	18 (47.4%)	
Tipologia			
Intramurale	18 (52.9%)	24 (63.2%)	.14 ⁴
Sottosieroso	12 (35.3%)	8 (21.1%)	
Pedunculato	2 (5.9%)	6 (15.8%)	
Other	2 (5.9%)	0	

1. Student's T test
2. Mann-Whitney's U
3. Fisher's exact test
4. Chi-square test

Tabella 2: Dati postoperatori relativi ai due gruppi di studio

	Gruppo sperimentale (n = 34)	Gruppo di controllo (n = 38)	P
Intensità del dolore (VAS; media ± DS)	3.12 ± 2.14	2.42 ± 1.33	.36 ¹
Degenza (giorni; media ± DS)	3.41 ± 0.93	3.11 ± 0.80	.21 ¹
Rescue dose analgesica	8 (23.5%)	18 (47.4%)	.06 ²
ΔHb (g/dl)	1.8 ± 1.1	1.6 ± 0.9	.30 ¹
Complicanze	2 (5.9%)	2 (5.3%)	.65 ³

VAS: visual analogue scale. DS: deviazione standard.

1 Mann-Whitney's U

2 Chi-square test

3 Fisher's exact test

Tabella 3: Risultati del questionario relativo alla prima settimana post-intervento.

	Gruppo sperimentale (n = 34)	Gruppo di controllo (n = 38)	P
Intensità del dolore (VAS; media ± DS)	4.73 ± 2.36	4.97 ± 2.30	.36 ¹
Terapia analgesica	10 (29.4%)	22 (57.9%)	.07 ²
Sintomi			
Stipsi	12 (35.3%)	16 (42.1%)	.94 ²
Frequenza urinaria	6 (17.6%)	2 (5.3%)	.07 ³
Dolore pelvico	22 (64.7%)	28 (73.7%)	.82 ²
Piena ripresa normali attività (gg ± DS)	10.31 ± 8.76	11.59 ± 5.91	.11 ¹

VAS: visual analogue scale. DS: deviazione standard.

1. Mann-Whitney's U
2. Chi-square test
3. Fisher's exact test

BIBLIOGRAFIA

- 1 Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM: High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: Ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:100–107.
- 2 Parker WH: Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertil Steril* 2007;87:725–736.
- 3 Flyckt R, Coyne K, Falcone T. Minimally invasive myomectomy. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60:252-272.
- 4 Munro MG, Critchley HOD, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*. 2011;113:3–13.
- 5 Vilos GA, Allaire C, Laberge PY, Leyland N. *J Obstet Gynaecol Can*. The management of uterine leiomyomas. 2015;37:157-178.
- 6 Donnez J, Tatarchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, et al. PEARL I Study Group. Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med*. 2012;366:409-20.
- 7 Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F, et al. PEARL II Study Group. Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med*. 2012;366:421-32.
- 8 Falcone T, Parker WH. Surgical management of leiomyomas for fertility or uterine preservation. *Obstet Gynecol*. 2013;121:856-68.

- 9 Marret H, Fritel X, Ouldamer L, Bendifallah S, Brun JL, De Jesus I, et al; CNGOF (French College of Gynecology and Obstetrics). Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165:156-64.
- 10 Seracchioli R, Rossi S, Govoni F, Rossi E, Venturoli S, Bulletti C, Flamigni C. Fertility and obstetric outcome after laparoscopic myomectomy of large myomata: a randomized comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod.* 2000;15:2663-8.
- 11 Rossetti A, Sizzi O, Soranna L, Cucinelli F, Mancuso S, Lanzone A. Long-term results of laparoscopic myomectomy: recurrence rate in comparison with abdominal myomectomy. *Hum Reprod.* 2001;16:770-4.
- 12 Holzer A, Jirecek ST, Illievich UM, Huber J, Wenzl RJ. Laparoscopic versus open myomectomy: a double-blind study to evaluate postoperative pain. *Anesth Analg.* 2006;102:1480-4.
- 13 Alessandri F, Lijoi D, Mistrangelo E, Ferrero S, Ragni N. Randomized study of laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy for uterine myomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2006;13:92-7.
- 14 Palomba S, Zupi E, Falbo A, Russo T, Marconi D, Tolino A, et al. A multicenter randomized controlled study comparing laparoscopic versus minilaparotomic myomectomy: reproductive outcomes. *Fertil Steril.* 2007;88:933-41.
- 15 Jin C, Hu Y, Chen XC, Zheng FY, Lin F, Zhou K, et al. Laparoscopic versus open myomectomy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:14-21.
- 16 Bhave Chittawar P, Franik S, Pouwer AW, Farquhar C. Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10):CD004638. Review.

- 17 AAGL practice report: Morcellation during uterine tissue extraction. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:517-30.
- 18 Food and Drug Administration: FDA discourages use of laparoscopic power morcellation for removal of uterus or uterine fibroids. 2014. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm393689.htm
- 19 Larraín 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;17:719-24
- 20 Nezhat C, Kho K. Iatrogenic myomas: new class of myomas? *J Minim Invasive Gynecol.* 2010;17:544-50.
- 21 Hilger WS, Magrina JF. Removal of pelvic leiomyomata and endometriosis five years after supracervical hysterectomy. *Obstet Gynecol.* 2006;108:772-4.
- 22 Kho KA, Nezhat C. Parasitic myomas. *Obstet Gynecol.* 2009 Sep;114(3):611-5
- 23 Huang PS, Chang WC, Huang SC. Iatrogenic parasitic myoma: a case report and review of the literature. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014 Sep;53(3):392-6.
- 24 Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP, Valentin L, Rasmussen CK, Votino A, et al. Terms, definitions and measurement to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;46:284-98.
- 25 American College of Obstetricians and Gynecologists: Power morcellation and occult malignancy in gynecologic surgery. Available from: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Power-Morcellation-and-Occult-Malignancy-in-Gynecologic-Surgery>.

- 26 ISGE task force. Isge Statement and Actions Taken for Assessing the Risk of Laparoscopic Morcellation of Occulted Sarcomas During Hysterectomy and Myomectomy. 2014.
- 27 Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, Timmerman D, Vergote I. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol.* 2009;10:1188-98.
- 28 Parker WH, Pritts EA, Olive DL. What is the future of open intraperitoneal power-morcellation of fibroids? *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59:73-84.
- 29 Perkins RB, Handal-Orefice R, Hanchate AD, Lin M, Paasche-Orlow MK. Risk of undetected cancer at the time of laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy: implications for the use of power morcellation. *Womens Health Issues.* 2016;26:21-6.
- 30 Bojahr B, De Wilde RL, Tchatchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch Gynecol Obstet.* 2015;292:665-72.
- 31 Kosary CL. SEER serviva monograph: cancer serviva among adults: U.S. SEER program, 1998-2001, patients and tumor characteristics. In: Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin DY, Horner HD. Eds. *Cancer of the corpus uteri.* Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER program, NIH; 2007:123-132.
- 32 Perri T, Korach J, Sadetzki S, Oberman B, Fridman E, Ben-Baruch G. Uterine leiomyosarcoma: does the primary surgical procedure matter? *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:257-260.
- 33 Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasm. *PLoS One.* 2012;7:e50058.
- 34 George S, Barysaukas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, Demetri GD, Muto MG. Retrospective color study evaluating

the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2014 15;120:3154-8.

- 35 Pritts EA, Parker WH, Brown J, Olive DL. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015;22:26-33.
- 36 Siedhoff MT, Wheeler S, Rutstein S, Geller E, Doll K, Wu J. Laparoscopic hysterectomy with morcellation vs abdominal hysterectomy for presumed fibroid tumors in premenopausal women: a decision analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;212:519.e1-e8.
- 37 Society of Gynecologic Oncology. Statement of the Society of Gynecologic Oncology to the Food and Drug Administration's Obstetrics and Gynecology Medical Devices Advisory Committee concerning safety of laparoscopic power morcellation.
- 38 European Society for Gynaecological Endoscopy. Statement of the European Society for Gynaecological Endoscopy to the Food and Drug Administration's Obstetrics and Gynecology Medical Devices Advisory Committee concerning safety of laparoscopic power morcellation.
- 39 Seki K, Hoshihara T, Nagata I. Leiomyosarcoma of the uterus: ultrasonography and serum lactate dehydrogenase level. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 33:114-8
- 40 Goto A, Takeuchi S, Sugimura K, Maruo T. Usefulness of Gd-DTPA contrast-enhanced dynamic MRI and serum determination of LDH and its isozymes in the differential diagnosis of leiomyosarcoma from degenerated leiomyoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer*. 2002;12:354-61.
- 41 Juang CM, Yen MS, Horng HC, Twu NF, Yu HC, Hsu WL. Potential role of preoperative serum CA125 for the differential diagnosis between uterine leiomyoma and uterine leiomyosarcoma. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2006;27:370-374

- 42 Testa, PhD AC, Di Legge, MD A, Bonatti, MD M, Manfredi, PhD R, Scambia, PhD G. Imaging techniques for evaluation of uterine myomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015;1-17.
- 43 Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, et al. Can Gray-Scale and Color Doppler Sonography Differentiate between Uterine Leiomyosarcoma and Leiomyoma? *J Clin Ultrasound.* 2007;35:449-457.
- 44 Einarsson JI, Cohen SL, Fuchs N, Wang KC. In-bag morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014;21:951-3.
- 45 Vargas M, Cohen SL, Fuchs-Weizman N, Wang KC, Manoucheri E, Vitonis A. Open power morcellation versus contained power morcellation within an insufflated isolation bag: comparison of perioperative outcomes. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22:433-438.
- 46 Paul P, Thomas M, Das T, Patil S, Garg R. Contained morcellation for laparoscopic myomectomy within a specially designed bag. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015.
- 47 Cohen SL, Greenberg J, Wang KC, Srouji SS, Gargiulo AR, Pozner C: Risk of leakage and tissue dissemination with various contained tissue extraction (CTE) techniques: an in vitro pilot study. *J Minim Invasive Gynecol* 2014;14:10.
- 48 Seracchioli R, Manuzzi I, Vianello F, Gualerzi B, Savelli I, Paradisi R: Obstetric and delivery outcome of pregnancies achieved after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril* 2006;86:159–65.
- 49 Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1025-36.
- 50 Venturella R, Rocca ML, Lico D, La Ferrera N, Cirillo R, Gizzo S, et al.: In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy: randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2016;105:1369-1376.

- 51 Cohen SL, Einarsson JI, Wang KC, Brown D, Boruta D, Scheib S a, et al.:
Contained power morcellation within an insufflated isolation bag. *Obstet
Gynecol* 2014;124:491–7.
- 52 Brolmann H, Tanos V, Grimbizis G, Ind T, Philips K, van den Bosch T, et al.:
Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecol Surg*
2015;12:3–15.