

Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
Wydział Lekarski

Iwona Gawron

UTAJONE NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TRZONU
MACICY PODCZAS OPERACJI
ENDOSKOPOWYCH Z POWODU ZMIAN
ŁAGODNYCH

Rozprawa doktorska

Promotor: Dr hab. n. med. Artur Ludwin

Klinika Ginekologii i Onkologii Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum

Kierownik jednostki: Prof. dr hab. med. Kazimierz Pityński

Kraków 2018

SPIS TREŚCI

I.	Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską	3
II.	Wprowadzenie i uzasadnienie pracy	4
III.	Cel pracy	10
IV.	Metodologia prac składających się na dysertację	11
V.	Publikacje	16
	<i>i. “Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas”</i>	
	<i>ii. “Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy”</i>	
	<i>iii. “Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection”</i>	
VI.	Wyniki	45
VII.	Wnioski	49
VIII.	Piśmiennictwo	52
IX.	Streszczenie	58
X.	Oświadczenia współautorów	68
	<i>i. Publikacja I</i>	
	<i>ii. Publikacja II</i>	
	<i>iii. Publikacja III</i>	

I. Wykaz publikacji stanowiących rozprawę doktorską

- i. Ludwin A., Gawron I., Pityński K. Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas. *Ginekol Pol.* 2018;89(10):546-552. doi: 10.5603/GP.a2018.0093.

- ii. Gawron I., Skotniczny K., Ludwin A. Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy. *Ginekol Pol.* 2018;89(9):467-474. doi: 10.5603/GP.a2018.0080.

- iii. Gawron I., Ludwin A. Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection.
(przyjęta do druku – zaświadczenie w załączeniu).

II. Wprowadzenie i uzasadnienie pracy

Na przestrzeni ostatnich 20 lat endoskopowe techniki chirurgii małoinwazyjnej w ginekologii, takie jak laparoscopia i histeroscopia stały się preferowanym dostępem w leczeniu łagodnych patologii trzonu macicy, służąc zarówno do usuwania miejscowego zmian patologicznych, jak i trzonu macicy lub całej macicy [1, 2]. Metody te są bardzo skuteczne w chirurgii zmian łagodnych, ponadto mogą również być skuteczne w wybranych przypadkach leczenia celowanego rozpoznanych uprzednio nowotworów złośliwych [3, 4]. Jednakże ich zastosowanie w przypadku współwystępowania nowotworu złośliwego o bezobjawowym przebiegu może być traktowane jako zdarzenie niepożądane [5, 6, 7]. Dotyczy to sytuacji usuwania tkanek, które są niewykrytymi nowotworami złośliwymi lub zawierają utkanie nowotworu złośliwego i w trakcie procedury nie jest zachowana sterylność onkologiczna, lub kiedy podczas ich usuwania zachodzi ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych [5, 6]. Nowotwory te mogą nie zostać rozpoznane w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej ponieważ: (i) mają bezobjawowy przebieg; (ii) nie są wykrywane w rutynowej diagnostyce klinicznej; (iii) manifestują się klinicznie, jednak objawy i charakterystyka w badaniach obrazowych imitują zmiany łagodne. W ginekologii w odniesieniu do tych nowotworów używa się pojęcia utajonego nowotworu złośliwego [5]. W przypadku leczenia chirurgicznego łagodnych patologii trzonu macicy taka sytuacja może dotyczyć utajonego mięsaka, a w szczególności mięśniakomięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma, LMS) oraz raka endometrium (endometrial cancer, EC) [8]. W ostatnim czasie niezwykle wzrosło zainteresowanie tym problemem w odniesieniu do laparoskopii [9, 10]. Nieco mniejsze zainteresowanie dotyczy histeroskopii, która paradoksalnie, pomimo ryzyka pasażu komórek do jamy otrzewnej przy EC, jest jednocześnie najdokładniejszą metodą jego diagnozowania [11, 12].

W chirurgii laparoskopowej kluczową rolę w ekstrakcji znacznie powiększonych przez mięśniaki lub adenomiozę trzonów macicy oraz dużych mięśniaków z jamy otrzewnej odgrywa morcelacja elektromechaniczna, (laparoscopic power morcellation, LPM) zaaprobowana przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) w 1995r. [13, 14]. Natomiast w przypadku histeroskopii wycięcie i usunięcie większych zmian patologicznych trzonu macicy możliwe jest dzięki elektroresekcji lub mechanicznej fragmentacji.

Wiele kobiet wybiera, jeśli to możliwe, techniki chirurgii małoinwazyjnej ze względu na potencjalne korzyści, takie jak m.in. lepszy efekt kosmetyczny, zmniejszenie dolegliwości bólowych, skrócenie pobytu w szpitalu, skrócenie czasu rekonwalescencji oraz zmniejszenie ryzyka infekcji, w porównaniu do laparotomii [15].

Z drugiej strony, trwa debata nad bezpieczeństwem tych procedur, która została zainicjowana przez komunikat FDA z kwietnia 2014r. [16, 17], wydany po incydencie przypadkowej LPM mięsaka macicy u amerykańskiej lekarki, dotyczący ryzyka LPM utajonego nowotworu złośliwego. Rozważania na temat dalszej dopuszczalności LPM spolaryzowały poglądy przeciwników i zwolenników stosowania LPM. Debata była kontynuowana w serii artykułów w The Wall Street Journal [18] i trwa nadal w amerykańskich i europejskich czasopismach naukowych [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Istnieją doniesienia, że wykorzystanie LPM do ekstrakcji tkanek potencjalnie może rozprzestrzenić utajoną chorobę nowotworową w jamie otrzewnej i skutkować krótszym czasem całkowitego przeżycia [25, 26, 27, 28, 29, 30] z powodu zastosowania nieadekwatnego leczenia pierwotnego. Ponadto, nieadekwatne leczenie pierwotne skutkuje większą liczbą operacji oraz potrzebą leczenia systemowego, co może pociągać za sobą negatywne skutki zdrowotne.

Podczas gdy niektóre rodzaje nowotworów złośliwych macicy mogą być zdiagnozowane lub ich obecność może być wysoce podejrzewana w badaniach przedoperacyjnych, istnieją pewne typy, jak LMS, którego odróżnienie od mięśniaka w badaniach obrazowych zwykle nie jest możliwe [31, 32, 33]. LMS jest najczęstszą czystą formą mięsaka macicy, stanowi 1% nowotworów złośliwych macicy [34] i występuje głównie u kobiet starszych [35]. W badaniu ultrasonograficznym LMS objawia się jako odosobniona masa o nieostrych marginesach, o przeciętnej średnicy 8 cm, z charakterystycznymi obszarami martwicy, jednak nie pozwala to na różnicowanie go z mięśniakiem [36, 37, 38]. Trudna jest również śródoperacyjna diagnostyka różnicowa, zarówno na podstawie cech makroskopowych [38], jak i z powodu ograniczonej wartości badania śródoperacyjnego [39, 40, 41]. LMS jest nowotworem rzadkim, ale agresywnym, o nieznanym czynnikiem ryzyka [35] i o złym rokowaniu, niezależnie od stopnia zaawansowania klinicznego. Pięcioletnie przeżycie wynosi około 15-25% i zależy głównie od stopnia zaawansowania klinicznego [36]. LMS może rozprzestrzeniać się lokalnie, regionalnie lub drogą

krwiopochodną, najczęściej do płuc.

Poza LMS, wyróżniamy inne typy histologiczne, tj. endometrial stromal sarcoma (ESS), carcinosarcoma oraz adenosarcoma, które wraz z nim stanowią 8% nowotworów złośliwych macicy [42], są one uznawane za patologię endometrium i mogą zostać rozpoznane w biopsji endometrium, wykonywanej najczęściej z powodu nieprawidłowego krwawienia macicznego. Niemniej jednak, mięsaki macicy są najczęściej diagnozowane pooperacyjnie, w badaniu histopatologicznym preparatu operacyjnego [43]. W ostatnich latach opracowano metody biopsji mięśniaków, takie jak przedoperacyjna przeszzyjkowa biopsja pod kontrolą ultrasonograficzną [40] oraz przezbrzuszną biopsja w trakcie operacji z histopatologiczną oceną śródoperacyjną [39]. W chwili obecnej, nie znajdują one jednak szerszego zastosowania.

Podczas gdy w niektórych badaniach próbowano wykazać negatywny skutek morcelacji LMS na rokowanie, w innych [44, 45] sugerowano, że negatywne skutki LPM nie powinny ograniczać dostępu do chirurgii małoinwazyjnej w leczeniu łagodnych patologii trzonu macicy z powodu sporadycznego występowania LMS oraz pierwotnie niekorzystnego rokowania wynikającego z biologii nowotworu.

Najczęstszym z kolei nowotworem złośliwym narządu rodowego jest EC [46, 47, 48]. Zachorowalność wzrasta z wiekiem, 90% przypadków EC jest rozpoznawanych u kobiet po menopauzie. Typowym objawem jest krwawienie pomenopauzalne lub nieprawidłowe krwawienie maciczne (krwotoczne miesiączki, krwawienie między miesiączkowe) u kobiet w wieku rozrodczym. Objawy, które pojawiają się zwykle we już wczesnym stopniu zaawansowania, skłaniają do poszerzenia diagnostyki o badanie ultrasonograficzne i weryfikację histopatologiczną endometrium, co umożliwia rozpoznanie nowotworu w odpowiedniej ocenie przedoperacyjnej. W celu wykluczenia potencjalnej obecności utajonego EC u kobiet bezobjawowych, kwalifikowanych do laparoskopowego nadszyjkowego wycięcia trzonu macicy (laparoscopic supracervical hysterectomy, LSH) lub laparoskopowej miomektomii, zaleca się w przypadku istotnego jego podejrzenia w badaniach obrazowych wykonanie biopsji endometrium (łyżeczkowanie jamy macicy, histeroskopia z celowanym wyłyżeczkowaniem, ambulatoryjna biopsja aspiracyjna endometrium). Z danych literaturowych wynika, że około połowa pacjentek kwalifikowanych do LSH jest poddawana przedoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej endometrium [49].

Skutkiem opublikowania komunikatu FDA był znaczący spadek ilości

zabiegów chirurgii małoinwazyjnej w Stanach Zjednoczonych [50], któremu towarzyszył wzrost liczby powikłań okołoperacyjnych i nieplanowanych rehospitalizacji oraz wydatków na opiekę zdrowotną [51], związany z powrotem do tradycyjnej chirurgii. W odpowiedzi na negatywny wpływ komunikatu FDA na wyniki leczenia chirurgicznego oraz wysokość kosztów opieki zdrowotnej rozpoczęto poszukiwania bezpieczniejszych metod LPM tkanek w obrębie jamy otrzewnej, w których możliwe byłoby zachowaniem sterylności onkologicznej, tj. systemów zamkniętej LPM [52, 53, 54]. Niestety w chwili obecnej nie ma metody, która całkowicie eliminowałaby ryzyko rozsiania utajonego nowotworu złośliwego [55].

Według danych FDA u około 1 na 350 kobiet poddanych laparoskopii z intencją leczenia mięśniaka, zostanie rozpoznany nowotwór złośliwy w badaniu histopatologicznym preparatu operacyjnego. Podobne ryzyko dla LMS macicy wynosi 1: 498. Niemniej jednak, faktyczna częstość jest trudna do oceny, ponieważ przeprowadzone dotąd badania mają swoje ograniczenia pod względem doboru badanej populacji i metodyki [56].

Należy mieć na uwadze fakt, że ryzyko rozprzestrzenienia procesu złośliwego w jamie otrzewnej może być inicjowane przez zabieg operacyjny sam w sobie. Komórki wrzecionowate były identyfikowane w popłuczynach z jamy otrzewnej nawet w przypadkach bez zastosowania LPM [57]. Częstość przypadkowego rozpoznania mięsaka w badaniu histopatologicznym preparatu operacyjnego z laparoskopii i laparotomii nie różniła się znacząco w przeprowadzonych dotąd badaniach naukowych [38].

Ryzyko morcelacji LMS jest niewielkie, ale nieuniknione z powodu braku niezawodnych metod diagnozowania tego nowotworu w ocenie przedoperacyjnej. Zaniechanie zabiegów laparoskopowych wiązałoby się z większą częstością powikłań laparotomii, możliwych do uniknięcia przy zastosowaniu laparoskopii. Ryzyko LPM utajonego nowotworu złośliwego podczas laparoskopii jest zbliżone do ryzyka śmiertelnych powikłań histerektomii [58, 59, 60].

Oświadczenie Agencji Żywności i Leków podkreśla, że w celu zapewnienia maksymalnego bezpieczeństwa technik chirurgii małoinwazyjnej kluczową rolę odgrywa odpowiedni dobór pacjentek. Chociaż kliniczne znaczenie LPM nie zostało do końca wyjaśnione, pacjentka powinna zostać dokładnie poinformowana o niewielkim potencjalnym ryzyku obecności utkania nowotworu złośliwego i że LPM może przyczynić się do rozsiewu nowotworu skutkując krótszym całkowitym czasem

przeżycia [21].

Poza operacjami otwartymi i laparoskopowymi, w leczeniu chirurgicznym mięśniaków macicy stosujemy jeszcze histeroskopię. Histeroskopia jest leczeniem z wyboru objawowych mięśniaków podśluzówkowych. Mięśniaki podśluzówkowe są typem o najmniejszej częstości występowania, stanowiąc 5 – 10% mięśniaków, ale są przyczyną uciążliwych objawów lub niepowodzeń położniczych, takich jak: krwotoczne miesiączki, bolesne miesiączkowanie, poronienia nawykowe, porody przedwczesne, niepłodność [61]. Histeroskopia jest efektywną, minimalnie inwazyjną metodą leczenia chirurgicznego, pozwalającą uniknąć większych procedur, wymienionych wcześniej. Niemniej jednak, nie jest metodą optymalną dla wszystkich pacjentek z mięśniakami podśluzówkowymi, stąd kwalifikacja do zabiegu oraz prognozowanie doszczętności resekcji mięśniaka odbywa się w oparciu o wynik badań obrazowych, przy pomocy aktualnych klasyfikacji mięśniaków podśluzówkowych, tj. skali ESH (stopień penetracji mięśniówki ściany macicy) [62] oraz STEPW (wielkość, topografia, szerokość podstawy, stopień penetracji, zajęcie ściany bocznej trzonu macicy) [63]. W trakcie zabiegów histeroskopowych wykonywanych z intencją resekcji mięśniaków istnieje potencjalne ryzyko przypadkowego rozpoznania utajonego nowotworu złośliwego, w tym LMS lub EC. Innymi procedurami histeroskopowymi wykonywanymi z powodu zmian łagodnych, również obciążonymi powyższym ryzykiem są: resekcja polipów endometrialnych, resekcja endometrium przy nieprawidłowych krwawieniach macicznych lub resekcja endometrium w łagodnych rozrostach endometrium [64].

Podczas procedur histeroskopii operacyjnej w celu wizualizacji jamy macicy stosuje się irygację jamy macicy medium rozszerzającym pod ciśnieniem. W przypadku obecności utajonego nowotworu złośliwego istnieje potencjalna możliwość pasażu komórek nowotworowych do jamy otrzewnej, jak również istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się komórek nowotworowych do uszkodzonych w trakcie zabiegu naczyń krwionośnych [65]. Mimo tych potencjalnych zagrożeń histeroskopia diagnostyczna jest wykorzystywana w diagnostyce EC. Szacuje się, że ryzyko pasażu komórek nowotworowych przy zastosowaniu niższych ciśnień (25-45 mmHg) medium rozszerzającego jest niewielkie [66]. Natomiast podczas histeroskopii operacyjnej zmian łagodnych zazwyczaj stosuje się wyższe ciśnienia (70-110 mmHg) co zwiększa ryzyko pasażu komórek nowotworowych do jamy otrzewnej [53, 54]. Badania dotyczące wpływu pasażu komórek EC na przeżywalność pacjentów u kobiet

z utajonym nowotworem poddanym resekcji histeroskopowej obejmują nieliczne serie przypadków [67]. Badania obejmujące oszacowanie częstości nowotworów złośliwych podczas histeroskopii operacyjnej z intencją leczenia zmiany łagodnej są nieliczne [68]. Brak jest wystarczającej liczby danych, by stwierdzić że incydenty takie wiążą się z gorszym rokowaniem lub nie mają wpływu na rokowanie [66].

Biorąc pod uwagę aktualny stan wiedzy medycznej, uznano za uzasadnione przeprowadzenie w Klinice Ginekologii i Onkologii UJ CM, w której rutynowo wykonuje się zabiegi laparoskopowe i histeroskopowe od wielu lat, retrospektywnego badania. Chociaż przy planowaniu badania przewidywano w wyniku końcowym niewielką liczbę utajonych nowotworów złośliwych poddanych procedurom LPM lub resekcji histeroskopowej, uznano że prezentacja wyników wpisuje się w najnowszy trend badawczy dotyczący nowotworów utajonych w ginekologii i ma na celu dostarczenie wyników z kolejnych ośrodków. Dzięki temu przyszłe przeglądy systematyczne oraz metaanalizy pozwolą ustalić dokładnie częstość utajonych nowotworów złośliwych, określić rokowanie dla tych pacjentek oraz ustalić algorytmy dotyczące optymalizacji postępowania kwalifikacyjnego do operacji laparoskopowych z użyciem LPM oraz zabiegów histeroskopowych z elektroresekcją.

III. Cel pracy

Oszacowanie częstości występowania nowotworów złośliwych trzonu macicy o utajonym przebiegu podczas zabiegów laparoskopowych z użyciem LPM oraz podczas zabiegów histeroskopowych z elektroresekcją u kobiet leczonych z powodu zmian łagodnych macicy.

Cele szczegółowe

- i. Oszacowanie częstości występowania utajonego mięśniakomięsaka gładkokomórkowego u kobiet poddawanych leczeniu chirurgicznemu z dostępu laparoskopowego z użyciem LPM z powodu objawowych mięśniaków macicy oraz porównanie z częstością występowania mięśniakomięsaków w innych procedurach ginekologicznych.
- ii. Oszacowanie częstości występowania utajonego raka endometrium w operacjach laparoskopowego nadszyjkowego wycięcia trzonu macicy.
- iii. Oszacowanie częstości występowania utajonego nowotworu złośliwego trzonu macicy u kobiet poddanych histeroskopowej elektroresekcji z powodu zmian łagodnych macicy.
- iv. Analiza przeżywalności kobiet z utajonymi nowotworami macicy poddanymi LPM lub histeroskopowej resekcji na przykładzie serii przypadków właściwych dla danego badania.

IV. Metodologia prac składających się na dysertację

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech artykułów naukowych, w których przedstawiono i omówiono uzyskane wyniki, realizując poszczególne cele pracy doktorskiej. Każde z trzech badań było retrospektywnym badaniem kohortowym, przeprowadzonym w oparciu o dane archiwalne Kliniki Ginekologii i Onkologii UJ CM pacjentek hospitalizowanych od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2016. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej (Nr 122.6120.42.2017 oraz 122.6120.91.2017).

Dane archiwalne pacjentek pozyskiwano zarówno z baz elektronicznych, jak i z dokumentacji tradycyjnej, z wykorzystaniem kodowania rozpoznń wg Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) oraz procedur chirurgicznych wg Międzynarodowej Klasyfikacji Procedur Medycznych wg ICD-9. Wynik badania histopatologicznego preparatu operacyjnego każdej pacjentki pozyskano z elektronicznej bazy wyników histopatologicznych Katedry Patomorfologii UJ CM lub z dokumentacji papierowej.

Do pierwszego badania włączono wszystkie pacjentki operowane z powodu wstępnego rozpoznania objawowego mięśniaka macicy w danym przedziale czasowym. Jednocześnie, w celu ustalenia częstości występowania ukrytego LMS macicy oraz ryzyka jego przypadkowej LPM w badanej populacji, ustalono ilość kobiet z rozpoznanym pooperacyjnie LMS. Wyszukane rekordy sklasyfikowano według rodzaju dostępu do jamy brzusznej (laparotomia vs. techniki małoinwazyjne, tj. laparoscopia, dostęp przezpochwowy, histeroscopia). Następnie wyodrębniono poszczególne procedury, tj. miomektomia, LSH oraz histerektomia całkowita, a wśród nich podliczono zabiegi wymagające zastosowania LPM. Obliczono częstość LPM w trakcie zabiegów z powodu mięśniaków macicy. Obliczenia wykonano z uwzględnieniem charakterystyki dwóch pododdziałów operacyjnych działających w obrębie jednostki, tj. oddziału ginekologii onkologicznej oraz oddziału ginekologii i endoskopii.

W kolejnym etapie badania przeanalizowano szczegółowo dokumentację kobiet z przypadkowo rozpoznanym LMS pod kątem rodzaju dostępu operacyjnego, danych demograficznych, tj. wiek, wskaźnik masy ciała (body mass index, BMI), ilość ciąż i porodów, status hormonalny, dotychczasowego wywiadu co do ewentualnych

nowotworów i przebytych operacji oraz zgłaszanych objawów, wyników badań ultrasonograficznych (liczba zmian macicy oraz średnica największej), wyniku ewentualnej przedoperacyjnej biopsji endometrium, rodzaj postępowania chirurgicznego (zakres pierwotnego zabiegu, zastosowanie technik chirurgii małoinwazyjnej, wykorzystanie LPM, leczenie uzupełniające), i wreszcie cech charakteryzujących nowotwór, tj. stopień zaawansowania klinicznego oraz stopień złośliwości. Obliczono proporcję liczby pacjentek z LMS rozpoznanych przed pierwotnym zabiegiem do liczby kobiet zdiagnozowanych pooperacyjnie. Przeanalizowano i porównano dalsze losy tych pacjentek pod kątem przebytego leczenia uzupełniającego, czasu wolnego od wznowy i całkowitego przeżycia.

Do drugiego badania włączono wszystkie pacjentki zakwalifikowane do zabiegu LSH, z dodatkami lub bez, z powodu mięśniaka macicy lub innej łagodnej patologii trzonu macicy w danym przedziale czasowym. Z badania wyłączono przypadki konwersji do laparotomii oraz do całkowitej laparoskopowej histerektomii (total laparoscopic hysterectomy, TLH). Obliczono częstość występowania utajonego nowotworu złośliwego oraz ryzyko jego przypadkowej LPM podczas LSH w badanej populacji kobiet, a następnie dokonano przeglądu literatury dotyczącej tego zagadnienia. Obliczono częstość przedoperacyjnej weryfikacji histologicznej endometrium. Następnie analizie poddano dokumentację medyczną kobiet, u których rozpoznano nowotwór złośliwy lub stan przednowotworowy w badaniu histopatologicznym preparatu operacyjnego. Dane demograficzne pacjentek (wiek, BMI, przebyte ciążę, status hormonalny, wywiad dotyczący nowotworów i przebytych operacji), zgłaszane objawy, wyniki badania ultrasonograficznego (ilość mięśniaków i średnica największego), wyniki histopatologiczne z ewentualnych zabiegów weryfikacji endometrium oraz charakterystyka guza (stopień zaawansowania klinicznego i stopień histologicznej złośliwości) pobrano z dokumentacji medycznej, wydruków ultrasonograficznych i opisów wyników histopatologicznych. Następnie prześledzono dalsze losy kobiet z utajonymi nowotworami macicy poddanyymi LPM w trakcie LSH.

Do trzeciego badania włączono wszystkie pacjentki poddane histeroskopowej elektroresekcji zmiany wewnątrzjamowej. Kryterium włączenia było ultrasonograficzne podejrzenie polipa endometrialnego, mięśniaka podśluzówkowego lub zmiany podejranej o łagodną o trudnym do zdefiniowania charakterze (prawdopodobnie polip lub mięśniak). Kobiety poddawane histeroskopowej ablacji

lub biopsji endometrium, histeroskopowej metroplastyce lub uwolnieniu zrostów wewnątrzmacicznych, histeroskopowej elektroresekcji resztek łożyska lub blizny po cięciu cesarskim oraz histeroskopowemu usunięciu wkładki antykoncepcyjnej zostały wyłączone z badania. Kobiety z rozpoznaniem uprzednio EC lub atypowym rozrostem endometrium (AH) również uznano za niekwalifikujące się. W celu oszacowania ryzyka przypadkowego rozpoznania utajonego nowotworu złośliwego macicy podczas histeroskopii operacyjnej przeprowadzonej z powodu ultrasonograficznego podejrzenia powyżej opisanych zmian, zliczono wszystkie zabiegi histeroskopii przeprowadzone w danym przedziale czasowym, biorąc pod uwagę wyżej wymienione kryteria. Dane demograficzne i medyczne pozyskano z dokumentacji archiwalnej, a następnie zanalizowano zależność pomiędzy konkretnymi zmiennymi a ryzykiem EC.

Kwalifikacja

Wszystkie pacjentki włączone do badań zostały zbadane przez lekarza specjalistę w dziedzinie położnictwa i ginekologii lub/i specjalistę w zakresie ginekologii onkologicznej, który następnie zakwalifikował je do przeprowadzonego leczenia chirurgicznego. Kryteria kwalifikacyjne do konkretnej procedury stosowane przez lekarzy specjalistów nie były wystandaryzowane i odzwierciedlały indywidualny poziom wiedzy i doświadczenia. Brak lokalnych wytycznych PTG i PTGO w zakresie leczenia operacyjnego zmian podejrzanych o mięśniaki lub inne łagodne patologie mięśnia macicy uzasadniał oparcie postępowania o najlepszą wiedzę i doświadczenie specjalisty ginekologa-położnika i/lub specjalisty ginekologii onkologicznej. Badanie ginekologiczne składało się z wziernikowania pochwy, badania dwuręcznego zestawionego i przezpochwowego badania ultrasonograficznego, a zakończone było szczegółowym poradnictwem. Wszystkie pacjentki posiadały wynik cytologii szyjki macicy, wykonanej nie wcześniej niż rok przed zabiegiem. Lekarze specjaliści dokonywali indywidualnej oceny ryzyka nowotworu złośliwego i zasadności przeprowadzenia weryfikacji histologicznej endometrium. W przypadku miomektomii, histerektomii i LSH w gestii lekarza kwalifikującego pozostawało skierowanie pacjentki na ewentualną weryfikację histologiczną endometrium, niezależnie od dostępu (laparoscopia, laparotomia). Od pacjentek kwalifikowanych do histeroskopii operacyjnej w przypadku mięśniaków

lub polipów zwyczajowo nie wymaga się wyniku histopatologicznej weryfikacji endometrium, natomiast obowiązuje ona przed zabiegami histeroskopowej elektroresekcji endometrium. Lekarze kwalifikowali do zabiegów pacjentki objawowe, tzn. zgłaszające nieprawidłowe krwawienia maciczne, bóle podbrzusza, objawy uciskowe, lub leczące się z powodu niepłodności. W indywidualnych wybranych przypadkach kwalifikowano do zabiegów pacjentki bezobjawowe na podstawie wyników badania ginekologicznego oraz badań obrazowych (mięśniaki olbrzymie, mięśniaki podśluzówkowe u kobiet w wieku rozrodczym planujące ciążę). Wszystkie pacjentki wyraziły świadomą pisemną zgodę na proponowane leczenie.

Procedury chirurgiczne

Zabiegi chirurgiczne wykonywano w obrębie Bloku Operacyjnego Oddziału Klinicznego Ginekologii i Onkologii zgodnie z uprzednią kwalifikacją, w znieczuleniu ogólnym w przypadku laparoskopii, lub w niektórych przypadkach zabiegów histeroskopowych w znieczuleniu regionalnym. Procedury były wykonywane przez lekarzy o zróżnicowanym doświadczeniu klinicznym reprezentującym zróżnicowane poziomy wykszolenia. Większość zabiegów laparoskopowych z użyciem LPM była przeprowadzana przez lekarzy specjalistów, natomiast procedury histeroskopowe były przeprowadzane w zależności od poziomu trudności przez lekarzy specjalistów lub lekarzy w ramach szkolenia specjalizacyjnego pod kierunkiem specjalisty ginekologa-położnika/ specjalisty ginekologii onkologicznej. Pobrany materiał utrwalano w 10% formalinie i przesyłano do badania histopatologicznego. W przypadku zabiegów laparoskopowych i makroskopowego podejrzenia zmian złośliwych dostępna była możliwość weryfikacji histologicznej w badaniu śródoperacyjnym.

Badanie histologiczne

Materiał tkankowy był oceniany w Katedrze Patomorfologii UJ CM w Krakowie, przez specjalistę histopatologa. W razie wątpliwości diagnostycznych preparaty były konsultowane przez ekspertów w dziedzinie, w celu zapewnienia jak najwyższej niezawodności diagnoz histologicznych.

Analiza statystyczna

Do charakterystyki populacji kobiet we wszystkich badaniach wykorzystano metody statystyki opisowej. Zmienne katagoryczne (jakościowe) podsumowano jako liczba przypadków (n), częstość (n/N) i procent (%). Zmienne ciągłe (ilościowe) przedstawiono przy użyciu średnich i odchyłeń standardowych w przypadku rozkładu normalnego oraz median, kwartyli górnych i dolnych w pozostałych przypadkach. Podano również wartości maksymalne i minimalne zmiennych. Zgodność z rozkładem normalnym testowano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa. Korelacje między analizowanymi zmiennymi w badaniu trzecim zostały oszacowane przy użyciu współczynnika V Craméra dla zmiennych jakościowych. Różnice między średnimi zmiennych o rozkładzie normalnym pomiędzy dwiema grupami oceniano za pomocą testu t Studenta dla niezależnych próbek, podczas gdy różnice w rozkładach nie-normalnie przy użyciu testu Manna-Whitney'a. Za pomocą metody Wilsona oszacowano 95% przedział ufności (95% PU). Wartość $p < 0.05$ uznano za istotną statystycznie.

Do analizy statystycznej wyników wykorzystano pakiet statystyczny IBM SPSS v. 10 i 23.

Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas

Artur Ludwin, Iwona Gawron, Kazimierz Pityński

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Krakow, Poland

ABSTRACT

Objectives: To estimate (i) the incidence of occult uterine leiomyosarcoma (LMS) in patients operated on for presumed myomas, and (ii) the proportion of occult LMS to preoperatively diagnosed LMS in a tertiary center.

Material and methods: An Institutional Review Board-approved retrospective cohort study was performed. The electronic database of 30,476 patients was searched for women who had undergone surgery due to presumed myomas (N = 2675) as well as those with uterine LMS recognized via histology (N = 10) between January 2010 and December 2016.

Results: Six of the 2675 treated women had occult LMS (incidence 1:446; 0.002; CI 0.0–0.013), and one underwent power morcellation (incidence 1:951; 0.001; CI 0.0–0.006). Parallel searching revealed that 6 of the 10 cases (60%) with uterine LMS recognized via histology were diagnosed postoperatively, whereas 4 of the 10 (40%) were diagnosed preoperatively. The incidence of LMS morcellation during laparoscopy was 1:951 and, when all MIS cases were included, 1:1178. The patient who underwent LMS morcellation was operated in the general surgery ward 5 years after laparoscopy (omental recurrence).

Conclusions: These results are similar to the first and recent conservative FDA estimations, but two-times lower for procedures with laparoscopic morcellation and all MIS procedures than for abdominal. Because above half of LMS may be recognized after surgery, the risk of occult LMS and the delay of targeted surgical treatment should be included in all informed consent forms for conservative management of presumed myomas without histology.

Key words: leiomyosarcoma, laparoscopic morcellation, myomectomy, hysterectomy

Ginekologia Polska 2018; 89, 10: 546–552

INTRODUCTION

After a well-educated injured patient pointed out the underestimation of occult malignancy risk and questioned the safety of power morcellation, a polarizing debate [1–3] began which resulted in the first estimation of the prevalence of occult LMS by the Food and Drug Administration (FDA) [4] and a significant restriction in the use of morcellators in clinical practice in the United States. The prevalence of unexpected LMS varies from 1:495 to 1:1100, by FDA estimations, to 1:8000, depending on the analytical method used [5, 6]. Many reports selectively focus on specific laparoscopic procedures, without showing the prevalence of occult malignancy in other myoma surgery procedures, nor determining the proportion of occult LMS to all cases of recognized LMS [7].

The main purposes of this study were to estimate (i) the incidence of occult uterine LMS in patients operated on for presumed fibroids, and (ii) the proportion of occult LMS diagnosed preoperatively. The secondary aims were to determine the incidence of uterine LMS during minimally invasive surgery (MIS) techniques, including high-power morcellation. Moreover, the incidence of occult LMS was analyzed in relation to specific procedures with morcellation and in relation to preselection for the following two settings: the MIS unit versus the gynecologic oncology unit and abdominal surgery versus MIS. Finally, the incidence of occult LMS was compared between MIS and traditional approach cases in a tertiary teaching hospital.

Corresponding author:

Artur Ludwin

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University Kopernika St. 23, 31-501 Krakow, Poland

tel: +48 12 424 85 60

fax: +48 12 424 85 84

e-mail: ludwin@cm-uj.krakow.pl

MATERIAL AND METHODS

Design and patients

This was a retrospective observational study performed on datasets gathered in a tertiary referral and teaching center, in the Department of Gynecology and Oncology and the Department of Pathomorphology at Jagiellonian University, Cracow, Poland. Data collection began after the approval of the Jagiellonian University-Medical College Institutional Review Board (No 122.6120.42.2017). Firstly, the Department of Pathomorphology digital archives were searched for the pathological diagnosis of "leiomyosarcoma". The specimen provider was limited to the Department of Gynecology and Oncology, and the search was limited to the period between January 1, 2010 and December 31, 2016. The inclusion criterion was uterine LMS. At the same time, all surgical procedures performed for presumed fibroids were registered to establish the prevalence of LMS in the study population and the risk of LMS morcellation during surgeries performed for presumed fibroids. Records were classified with respect to the surgical approach—abdominal surgery versus MIS (laparoscopy and other vaginal procedures, including hysteroscopy). Moreover, procedures were divided into myomectomy and hysterectomy, and laparoscopic procedures with the use of power morcellation were counted. All consecutive patients undergoing surgery for presumed myomas were included in the study. Medical, pathological and surgical reports were reviewed to confirm indications, procedures and pathological diagnoses.

Subsequently, medical records (traditional and digital) of women diagnosed with LMS were systematically reviewed in terms of clinical characteristics and surgical approach. The data on patient demographics (age, body mass index, gravidity and parity, hormonal status, medical past history of malignancies and surgeries), reported symptoms, ultrasound findings (number of uterine masses and diameter of the largest mass), possible endometrial histopathological verification, surgical management (type of primary surgery, use of minimally invasive techniques, application of high-power morcellation) and, finally, tumor characteristics (grade and stage) were retrieved from clinical dossiers, ultrasound printouts and pathological reports. This parallel record search methodology ('LMS; surgery of 'presumed myomas') was designed to estimate the incidence of occult LMS in presumed myoma surgeries and the proportion of occult LMS to preoperatively recognized LMS cases.

Settings

During the study period, the Department of Gynecology and Oncology consisted of two surgical units, Gynecologic Oncology and Endoscopic Gynecology (or MIS unit), in addition to Chemotherapy and Brachytherapy units. The two surgical units with two operating theatres performed the sur-

gical treatment of selected female populations. The gynecologic oncology unit was targeted for the treatment of patients with cancer, especially when extended abdominal surgery was planned or contraindications to MIS were present.

Patient management

An attending obstetrician-gynecologist or gynecologist-oncologist (more than 15 doctors in the study period) conducted qualifications for surgery. The gynecological examination, including vaginal speculum and bimanual examination, transvaginal sonography and colposcopy, and 3D sonohysterography (when needed) [8], and detailed counseling were performed. All women had a Pap smear test done no earlier than one year prior to surgery. All operations were performed by attendings or residents under the supervision of a participating attending physician.

Statistical analysis

The incidence of occult LMS during myoma surgery and data for other important endpoints (power morcellation, laparoscopy, laparoscopic and abdominal myomectomy) is shown with 95% confidence intervals (CIs) using the Wilson method recommended for use with a small *n* [9]. The relative risk (RR) of occult LMS in MIS cases and the 95% CI [10] were calculated [11]. Using the test of significance, the *P*-value was calculated [12]. Statistical significance was defined as $P \leq 0.05$. All calculations were performed using Statistica version 10.0 software (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

RESULTS

Main findings

Within the seven-year study period (January 2010 to December 2016), a total of 30,476 patients were hospitalized in the included departments, of which 15,348 were subjected to surgical treatment in the operating theatres — 7232 in the gynecologic oncology unit and 8116 in MIS unit; 2675 cases (mean age \pm SD: 47 years \pm 9.4, median 46, lower-upper quartile: 42–52) underwent surgery for presumed fibroids — 1712 in the MIS unit and 963 in the gynecologic oncology unit. The flow diagram in Figure 1 shows the specific surgeries and occult LMS incidence. There were 6 cases of occult LMS discovered (incidence 1:446; 0.002; CI 0.0–0.013); one underwent power morcellation (incidence 1:951; 0.001; CI 0.0–0.006).

Proportion of occult LMS to preoperatively diagnosed LMS cases

Data from the Department of Pathomorphology revealed 12 cases of LMS — ten uterine and two ovarian. Four of the ten (40%) uterine LMS were diagnosed preoperatively, whereas six out of ten (60%) were diagnosed postoperatively (Fig. 2–4).

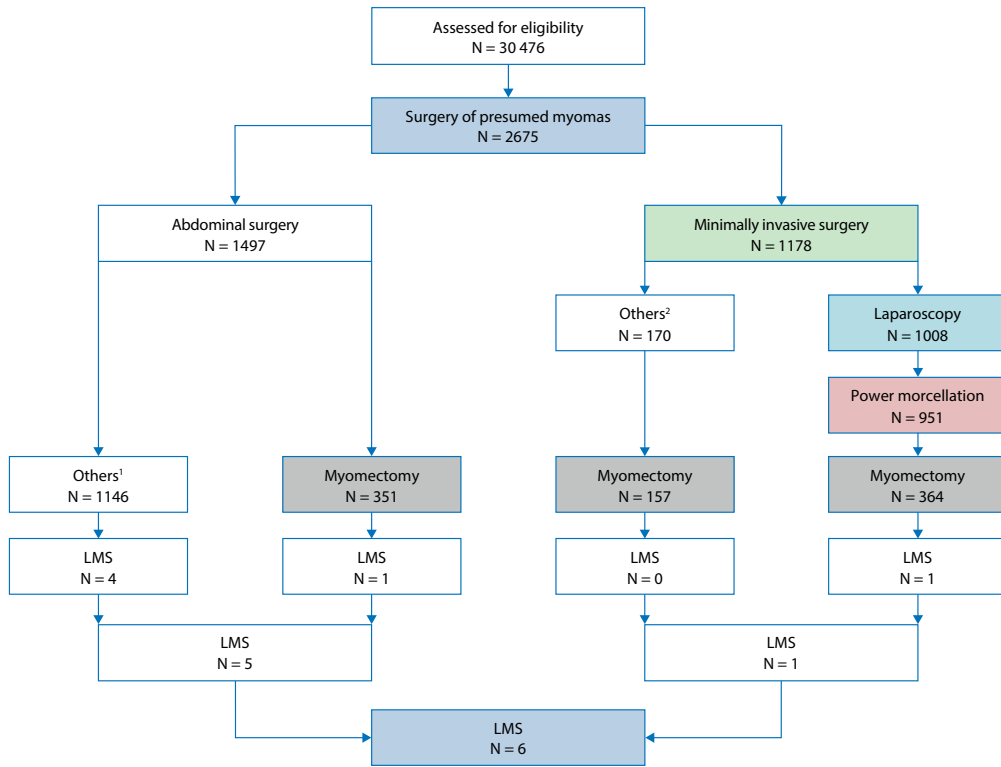


Figure 1. Study flow diagram
¹total and supracervical hysterectomy;
²hysteroscopic myomectomy, vaginal myomectomy and hysterectomy

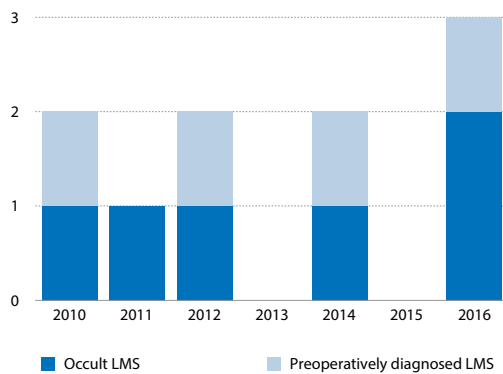


Figure 2. Proportion of occult to preoperatively diagnosed LMS by the year of recognition

Preselection for MIS and Gynecologic Oncology units

Comparative assessment of the two units (MIS vs. Gynecologic Oncology) was made in terms of the proportion of procedures with high-power morcellation (Fig. 5). During the study period, 789 procedures with high-power morcellation (476 LSH, 313 laparoscopic myomectomies) were performed

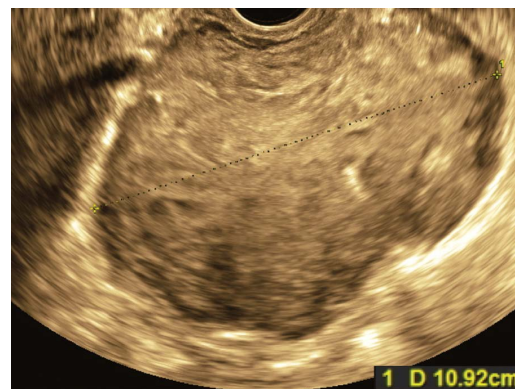


Figure 3. Presumed subserosal myoma in transvaginal ultrasound, which proved to be leiomyosarcoma in histopathologic examination

in the MIS unit, and no LMS was morcellated. Over the same time period, 162 high-power morcellations (111 LSH, 51 laparoscopic myomectomies) were carried out in the Gynecologic Oncology unit, where one case of LMS was morcellated during laparoscopic myomectomy (ratio of LMS morcellation, 1:162, 0.006, CI 0.001–0.034; ratio of LMS morcellation on laparoscopic myomectomy, 1:51, 0.02, CI 0.0035–0.1).

Table 1. Cases of leiomyosarcoma occurring within the study period															
Age	Year	BMI	Endometrial verification	Primary surgery	Morcellation	FIGO	Grade	Menopausal status	Number of uterine masses	Biggest diameter [cm]	Main symptoms	Past medical history	Add. treatm.	Time to Rec./Meta (weeks)	Time to death [months]
70	2016	44,8	yes (inconclusive)	total abdominal hysterectomy	no	IB	3	post	2	23	abnormal uterine bleeding	0	no		2,5
81	2016	29,3	yes (cervical biopsy)	no	no	x	1	post	1	9,5	pollakiuria	0	ChT, RT	no	alive
79	2016	23	yes	radical abdominal hysterectomy	no	IB	1	post	1	7	abnormal uterine bleeding, anemia	colon cancer	ChT	17 (central recurrence)	6,5
55	2014	20,8	no	total abdominal hysterectomy	no	IB	1	pre	1	10	irregular heavy menstrual bleeding, anemia	0	ChT (not completed—only 1 cycle)	92 (distant metastasis to CNS)	27,5
54	2014	21,1	yes	radical abdominal hysterectomy	no	IB	3	pre	2	10	irregular heavy menstrual bleeding, anemia	0	no		4
53	2012	17,3	no	radical abdominal hysterectomy	no	IIIA	1	peri	1	27	irregular heavy menstrual bleeding, anemia, cachexia	0	ChT	177 (abdominal cavity)	alive
57	2012	29,8	no	laparoscopic myomectomy	yes		2	post	1	8	0	myomectomy in 2005	?	214 (abdominal cavity)	alive
19	2011	21,7	no	abdominal myomectomy	no		2	pre	1	5	irregular heavy menstrual bleeding, anemia	0	radical abdominal hysterectomy	?	42,5
71	2010	41,3	no	total abdominal hysterectomy	no	IB	3	post	1	27	anemia	0	?	?	?
62	2010	27,3	yes	radical abdominal hysterectomy	no	IIIB	3	post	1	16	abnormal uterine bleeding	0	ChT, RT palliative	1 (CNS, lungs)	2,5

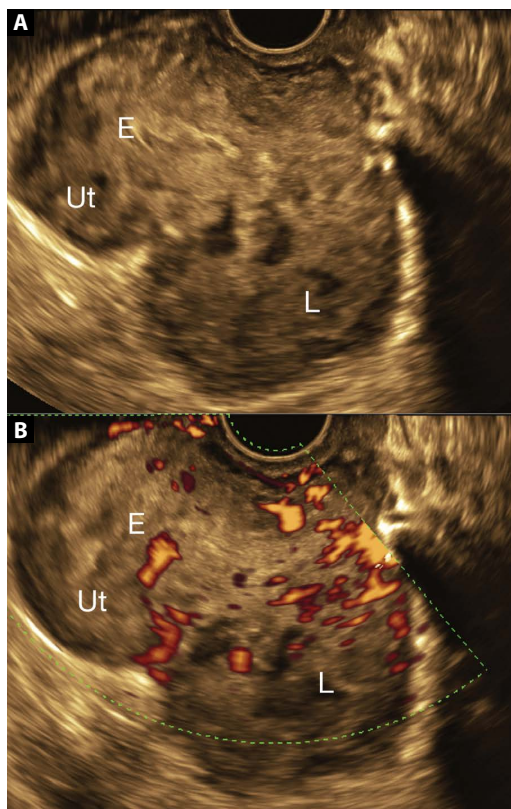


Figure 4. Uterus with presumed myoma. (A) Grey scale ultrasound, and (B) power Doppler. There are not highly specific features of leiomyosarcoma, which allow to accurate discrimination between myoma and LMS. Finally, LMS was recognized after surgery U — uterus; E — endometrium; L — presumed myoma/LMS

Abdominal vs. MIS surgery

The incidence of occult LMS was 1:1178 (0.001; CI 0.0–0.005) during MIS procedures and 1:1008 (0.001; CI 0.0–0.006) during laparoscopic procedures. Among 383 women treated by laparoscopic myomectomy, 364 underwent high-power morcellation (95%; Fig. 1). Within this group, the one and only case of morcellated LMS was identified. No LMS was identified in patients from the LSH or hysteroscopic myomectomy groups.

The incidence of operating on occult LMS during traditional surgery was calculated and compared to the frequency during MIS. Five occult LMS cases were encountered on laparotomy. Given that the number of traditional approach procedures was 1497, the estimated ratio for operating on occult LMS was 1:299 (0.003; CI 0.0–0.015). This result, compared with the incidence calculated for MIS, represented a four-fold higher risk of occult LMS in traditional approach surgeries, but did not reach statistical significance (RR 3.9; CI 0.46–33.6, P = 0.2).

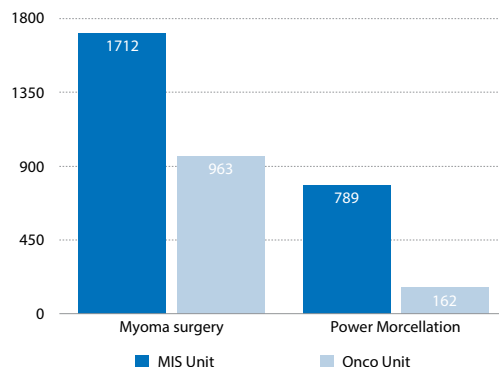


Figure 5. Myoma surgery and morcellation

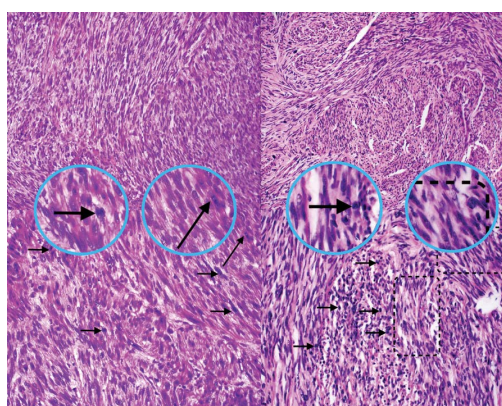


Figure 6. Surgical specimen of morcellated uterine leiomyosarcoma (left) and metastatic sarcoma of the greater omentum representing uterine leiomyosarcoma recurrence (right). Hematoxylin-eosin staining, (top row) 20x and (bottom row) 40x magnification. First circle — there are significant nuclear polymorphism (short arrows) and atypia of spindle tumor cells. Second circle — the number of mitotic figures reaches 14 on 10 high power fields (HPF) of view (40x) and the one is marked by the long arrow. Third circle — hypercellularity and nuclear atypia (arrows) and fourth circle — interlacing fascicles of spindle cells (marked with a dashed line), indicate malignancy

Myomectomy in reproductive age

Among 872 women who underwent myomectomy (mean age ± SD: 37 years ± 7.6, median 37, lower-upper quartile: 32–42), 793 (91%) were performed in women of reproductive age (< 45 years). There was 1 case of LMS (1:793, 0.001; CI 0.0–0.007).

Case series of LMS: characteristic and surveillance

The demographic and clinical data for women with LMS, both occult and preoperatively diagnosed cases, is shown in Table 1. Uterine LMS was morcellated by laparoscopic high-power morcellation during laparoscopic myomectomy in one 62-year-old woman. Apparently, no history of abnor-

mal uterine bleeding, anemia, or bladder dysfunction was found in her medical records, and laparoscopic myomectomy was strongly preferred by patient to hysterectomy, as well as to the lack of treatment. Interestingly, the patient had already undergone conservative myomectomy 7 years earlier. The patient did not receive further treatment in our department, but was operated on in the general surgery ward of University Hospital 5 years after laparoscopy for abdominal tumor. Metastatic LMS of the greater omentum was confirmed histopathologically nearly 5 years after laparoscopic high-power morcellation (Fig. 6). As for other patients with occult LMS, one 19-year-old woman underwent abdominal myomectomy, and four postmenopausal patients underwent total abdominal hysterectomy as primary treatment.

Three women, aged 79, 54 and 62 years, were diagnosed with LMS on dilatation and curettage performed because of abnormal uterine bleeding/irregular heavy menstrual bleeding complicated by anemia. One 81-year-old woman was diagnosed by cervical biopsy.

DISCUSSION

The current study found that occult LMS occurred in 1:446 surgeries in women with presumed myomas, and more than half of all LMS cases recognized during the same period were occult. The incidence of LMS morcellation during laparoscopy was 1:951 procedures. The prevalence of occult LMS was higher in traditional abdominal procedures (1:299). Among the six women with occult LMS, five were peri- or postmenopausal, whereas one was a very young woman of reproductive age. Detailed analysis of abdominal versus MIS surgery and the Gynecologic Oncology unit versus the MIS unit indicated that an important factor influencing the rate of occult LMS was the preselection of patients with presumed myomas to abdominal surgery or MIS procedures, which could have minimized the rate of LMS morcellation. The results show that the use of morcellation for all suspected myomas may introduce a level of risk similar to both FDA calculations; 1:498 [4] and 1:495 to 1:1100 [13] of occult LMS. Paradoxically, in the MIS unit, with a significantly higher rate of power morcellation, the risk of encountering occult LMS was lower than in the gynecologic oncology unit due to the different prevalences of LMS (0:1712 vs 6:963, respectively). Thus, selection of specific centers and units (such as Gynecologic Oncology units) can overestimate the prevalence due to the higher-risk population treated. On the other hand, selected reports from only laparoscopic procedures or from only MIS centers may indicate a lower prevalence of occult LMS or risk of power morcellation [14–16] than multicenter studies [17].

The main limitations of this study are its retrospective nature and the single tertiary center study design. Strengths of the study include (i) analysis of data relative to all surgeries for presumed myomas during the study period, (ii) parallel

analysis of the incidence of LMS recognized and treated during the study period, (iii) analysis was performed on data from the period, reflecting the current general (medium) quality of preoperative diagnostics (typical variability between different doctors, ultrasound machines and procedures), and (iv) the lack of influence of the FDA statement on the decision-making processes in the center (lack of specific time-dependent changes in diagnostics and procedures).

If our study design was based on a single MIS unit or MIS procedures only, we would have found no occult LMS cases as well as no occult LMS in women of reproductive age. Indeed, a recent case series of laparoscopic myomectomies in women of reproductive age reported no cases of LMS morcellation [16]. Based on these results and a recently suggested algorithm [18] for the use of power morcellation, one can suppose that morcellation in young women is very safe. In our series, abdominal myomectomy was performed in very young woman without suspicion of LMS. However, 9 of 10 women with LMS were peri- or postmenopausal and over 50 years of age. The FDA emphasizes [13] that sarcomas in women undergoing surgeries due to presumed myomas approaches 2–3% in those over 60 years [19–21]. It should be highlighted that leiomyosarcomas often are unidentified before surgery as showed the data from the Cancer Registry of Norway [22], and in the Norwegian cohort, power morcellation of LMS has not led to reduced survival. In our study the woman with LMS who underwent power morcellation is 1 of 3 women with the longest survival after LMS recognition from the case series. However, several new studies included in the recent FDA review [13] provide some evidence supporting an increased risk of relapse and decreased overall survival after power morcellation of LMS [19, 23, 24]. Conversely, another interpretation of the available data suggests that even intact removal of LMS has no advantage for mortality rate compared with power or any other type of morcellation [25]. Probably other multiple factors are more pivotal for patient survival than incidence of power morcellation.

The main implication of the current study is that the simple selection of patients through gynecological examination and ultrasonography may significantly change the prevalence of occult LMS and affect the risk associated with power morcellation. The incidence of occult LMS may be very low in MIS centers after appropriate preselection without significant risk of power morcellation. The FDA position after a recent review of the literature is the same as the previous [13], and power morcellators are contraindicated for removal of myomas in the majority of cases. From our European perspective, it is pivotal that well-balanced European Guidelines be developed by the main professional societies, considering advantages and disadvantages of these procedures in specific groups of women.

On the other hand, there is reasonable question whether morcellation of occult LMS is more risky than the delay

of treatment by alternative therapies without histological examination (ie. magnetic-resonance-guided focused ultrasound surgery, uterine artery embolization) including pharmaceutical therapy (ie. ulipristal acetate) [6, 26].

Nowadays, studies should focus on improving the diagnostic accuracy and safety of myoma management. Probably the best way to obtain a true estimation of the incidence of LMS in presumed myoma cases and the morcellation rate of LMS is by performing a prospective registered multicenter study and maintaining an obligatory national registry of such events, as well as by reporting occult LMS cases that were unrecognized via histology before surgery for uterine tumors described as presumed myomas.

CONCLUSIONS

Selection of patients based on gynecological and ultrasound examinations may affect the prevalence of occult LMS in women with presumed myomas undergoing surgery and lower the risk of LMS morcellation. All women, even the very young, should be informed about the risk of occult LMS when the use of power morcellators or other conservative therapies are being considered, especially when histological examination is not being performed.

Authors' roles

A.L.: substantial contributions to study conception and design, data analysis and interpretation, article drafting and revision, and final approval of the version to be published.
I.G.: substantial contributions to study conception and design; data collection, analysis and interpretation; article drafting and revision; and final approval of the version to be published.
K.P.: substantial contributions to data interpretation, article drafting and revision, and final approval of the version to be published.

Acknowledgments

We thank Professor D. Adamek (Department of Pathomorphology, Jagiellonian University, Krakow, Poland) for their help in accessing the databases.

Conflicts of interest

This study received no funding, and the authors have no conflicts of interest to declare.

REFERENCES

- Noorchashm H, Reed A. Tragedy, Trade-offs, and the Demise of Morcellation. *New England Journal of Medicine*. 2016; 374(26): 2605–2605, doi: [10.1056/nejmc1605896](https://doi.org/10.1056/nejmc1605896).
- Goff B. SGO not soft on morcellation: risks and benefits must be weighed. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(4): e148, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70075-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70075-0).
- Patient safety must be a priority in all aspects of care. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(2): 123, doi: [10.1016/s1470-2045\(14\)70042-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)70042-7).
- Food and Drug Administration (FDA). SpringerReference. , doi: [10.1007/springerreference_32222](https://doi.org/10.1007/springerreference_32222).
- Pritts E, Vanness D, Berek J, et al. The prevalence of occult leiomyosarcoma at surgery for presumed uterine fibroids: a meta-analysis. *Gynecological Surgery*. 2015; 12(3): 165–177, doi: [10.1007/s10397-015-0894-4](https://doi.org/10.1007/s10397-015-0894-4).
- Parker W, Berek J, Pritts E, et al. An Open Letter to the Food and Drug Administration Regarding the Use of Morcellation Procedures in Women Having Surgery for Presumed Uterine Myomas. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2016; 23(3): 303–308, doi: [10.1016/j.jmig.2015.12.012](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.12.012).
- Gawron I, Skotniczny K, Ludwin A. Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy. *Ginekologia Polska*. 2018; 89(9): 467–474, doi: [10.5603/gp.a2018.0080](https://doi.org/10.5603/gp.a2018.0080).
- Ludwin A, Ludwin I, Pityński K, et al. Transrectal Ultrasound-Guided Hysteroscopic Myomectomy of Submucosal Myomas With a Varying Degree of Myometrial Penetration. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2013; 20(5): 672–685, doi: [10.1016/j.jmig.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.05.001).
- Brown LD, Cai TT, DasGupta A. Interval Estimation for a Binomial Proportion. *Statistical Science*. 2001; 16(2): 101–133, doi: [10.1214/ss/1009213286](https://doi.org/10.1214/ss/1009213286), <https://projecteuclid.org/euclid.ss/1009213286>.
- Daly LE. Confidence Limits Made Easy: Interval Estimation Using a Substitution Method. *American Journal of Epidemiology*. 1998; 147(8): 783–790, doi: [10.1093/oxfordjournals.aje.a009523](https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009523).
- Ashby D. Practical statistics for medical research. Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London, 1991. *Statistics in Medicine*. 1991; 10(10): 1635–1636, doi: [10.1002/sim.4780101015](https://doi.org/10.1002/sim.4780101015).
- Sheskin D. Handbook of Parametric and Nonparametric Statistical Procedures. Chapman and Hall, 2004, doi: [10.4324/9780203489536](https://doi.org/10.4324/9780203489536).
- Food and Drug Administration, FDA Updated Assessment of The Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids. 2017 <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/surgeryandlifesupport/ucms584539.pdf>, doi: [10.1007/springerreference_32222](https://doi.org/10.1007/springerreference_32222).
- Bojahr B, Wilde RDe, Tchartchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2015; 292(3): 665–672, doi: [10.1007/s00404-015-3696-z](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3696-z).
- Vercellini P, Cribiù F, Bosari S, et al. Prevalence of unexpected leiomyosarcoma at myomectomy: a descriptive study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2016; 214(2): 292–294, doi: [10.1016/j.ajog.2015.09.092](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.09.092).
- Pados G, Tsolakidis D, Theodoulidis V, et al. Prevalence of occult leiomyosarcomas and atypical leiomyomas after laparoscopic morcellation of leiomyomas in reproductive-age women. *Human Reproduction*. 2017; 32(10): 2036–2041, doi: [10.1093/humrep/dex258](https://doi.org/10.1093/humrep/dex258).
- Sizzi O, Rossetti A, Malzoni M, et al. Italian multicenter study on complications of laparoscopic myomectomy. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2007; 14(4): 453–462, doi: [10.1016/j.jmig.2007.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2007.01.013).
- Brölmann H, Tanos V, Grimbizis G, et al. Options on fibroid morcellation: a literature review. *Gynecological Surgery*. 2015; 12(1): 3–15, doi: [10.1007/s10397-015-0878-4](https://doi.org/10.1007/s10397-015-0878-4).
- Raine-Bennett T, Tucker LY, Zaritsky E, et al. Occult Uterine Sarcoma and Leiomyosarcoma. *Obstetrics & Gynecology*. 2016; 127(1): 29–39, doi: [10.1097/aog.0000000000001187](https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001187).
- Mahnert N, Morgan D, Campbell D, et al. Unexpected Gynecologic Malignancy Diagnosed After Hysterectomy Performed for Benign Indications. *Obstetrics & Gynecology*. 2015; 125(2): 397–405, doi: [10.1097/aog.0000000000000642](https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000642).
- Mao J, Pfeifer S, Zheng X, et al. Population-Based Estimates of the Prevalence of Uterine Sarcoma Among Patients With Leiomyomata Undergoing Surgical Treatment. *JAMA Surgery*. 2015; 150(4): 368, doi: [10.1001/jamasurg.2014.3518](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2014.3518).
- Skorstad M, Kent A, Lieng M. Preoperative evaluation in women with uterine leiomyosarcoma. A nationwide cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2016; 95(11): 1228–1234, doi: [10.1111/aogs.13008](https://doi.org/10.1111/aogs.13008).
- George S, Barysaukas C, Serrano C, et al. Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2014; 120(20): 3154–3158, doi: [10.1002/cncr.28844](https://doi.org/10.1002/cncr.28844).
- Gao Z, Li L, Meng Y. A Retrospective Analysis of the Impact of Myomectomy on Survival in Uterine Sarcoma. *PLOS ONE*. 2016; 11(2): e0148050, doi: [10.1371/journal.pone.0148050](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148050).
- Pritts E. The prevalence of occult leiomyosarcoma in women undergoing presumed fibroid surgery and outcomes after morcellation. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2017; 1, doi: [10.1097/gco.0000000000000430](https://doi.org/10.1097/gco.0000000000000430).
- Istre O. Unexpected Uterine Leiomyosarcoma During Laparoscopic Hysterectomy Treated 6 Months With Ulipristal Acetate and Contained Power Morcellation. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2017; 24(2): 198, doi: [10.1016/j.jmig.2016.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2016.08.004).

Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy

Iwona Gawron, Krzysztof Skotniczny, Artur Ludwin

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Krakow, Poland

ABSTRACT

Objectives: To estimate the incidence of occult uterine malignancies during laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH).

Material and methods: Retrospective cohort study based on archival data (2010–2016) of the Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University.

Results: Medical records of 696 women, who underwent LSH were analyzed. Two occult sarcomas (2/696; 0.29%, 0.003, 95% CI: 0.001 to 0.01), including one case of low-grade endometrial stromal sarcoma (ESS) with co-occurring atypical endometrial hyperplasia (AH) and one case of high-grade ESS were found postoperatively. One case of invasive primary fallopian tube cancer (1/696; 0.14%, 0.001, 95% CI: 0.00 to 0.008) and additional three cases of AH (3/696; 0.57%, 0.004, 95% CI: 0.001 to 0.013) were also identified. No case of EC was documented. One hundred sixty nine (24.3%) women of 696 had an endometrial sampling prior LSH including these with ESS. We did not observe worsening of the prognosis and all patients with confirmed malignancy are still alive and free from recurrence in 2–5 years of observations.

Conclusions: Most commonly the occult malignancy would have not been recognized if the surgery had not been conducted. When appropriate diagnostics is conducted, rare incidents of malignant tissue morcellation should not be considered as a professional misconduct but as a possible adverse event. Patients should be informed about the risk of malignancy according to available estimations and that endometrial sampling cannot eliminate such a risk. A consensus regarding safe indications, required diagnostics, and justifiability of mandatory use of contained morcellation for LSH should be developed.

Key words: laparoscopic supracervical hysterectomy, power morcellation, occult malignancy

Ginekologia Polska 2018; 89, 9: 467–474

INTRODUCTION

Laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH) is an alternative to total laparoscopic hysterectomy (TLH) in the treatment of benign uterine pathologies. LSH is often preferred due to (i) lower invasiveness, easier and faster surgical technique, (ii) sparing the uterus suspension (lower risk of iatrogenic prolapse), (iii) lower risk of other complications (ureteral and bladder damage, infections), (iv) faster recovery, and (v) better patient-reported quality-of-life and sexual function compared to TLH [1].

Power morcellation plays a key role in uterine corpus extraction through small incisions within abdominal wall [2, 3]. During the management of mild uterine disease, there is a risk of missing occult malignancy. In such cases, the patient does not receive proper primary treatment.

Moreover, the morcellation of uterine bodies containing occult malignant tumors may contribute to spreading malignancies [4, 5]. The FDA's April 2014 statement [6, 7], published following the incidental morcellation of the uterine leiomyosarcoma, efficiently supplanted minimally invasive procedures associated with use of power morcellation, including LSH, in the United States (US) [8, 9]. In other countries, the power morcellation and LSH are commonly performed [10].

The majority of previous studies was related to sarcoma and leiomyosarcoma, and was not focused on any particular procedure, or on other uterine malignancy, such as the most common endometrial cancer (EC), which may be also a subject of non-intentioned power morcellation. Reports from various centers around the world are strictly necessary

Corresponding author:

Artur Ludwin
Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University,
Kopernika 23 St., 31–501 Krakow, Poland
tel: +48 12 424 85 60 fax: +48 12 424 85 84
e-mail: ludwin@cm-uj.krakow.pl

to estimate the real risk justifying the patients' request for these procedures or their refusal.

The main objective of the study was to estimate the incidence of occult uterine malignancies during LSH. Planned secondary aims were: (i) assessment of prognostic factors of occult malignancy based on specific patient characteristic and (ii) impact of occult malignancy on overall prognosis. Finally, we showed our results together with results from available literature.

MATERIAL AND METHODS

Study design

Retrospective cohort study was performed with the use of archival data of the Department of Gynecology and Oncology of the Jagiellonian University. The local Bioethics Committee approved the research (No 122.6120.91.217). The search covers procedures performed between 2010 and 2016.

Patient data was obtained both from electronic databases and traditional documentation using medical records encoded according to the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and the International Classification of Medical Procedures (ICD-9). The criterion of inclusion was the qualification to LSH procedure with or without salpingo-oophorectomy. The exclusion criteria were: conversion to laparotomy and conversion to total laparoscopic hysterectomy. Patient demographic and medical data, reported symptoms, ultrasound results, specific histopathological findings and eventual tumor characteristics were obtained from medical records, ultrasound and histopathological results. The incidence of occult malignancies in histopathology results after LSH was counted. The frequency of preoperative endometrial histological verification was evaluated.

Pre-surgical assessment

Women were examined by specialists in obstetrics and gynecology or gynecological oncology and then qualified for surgical treatment. More than 15 specialists were involved in patients' evaluation within the research period. The gynecological examination with speculoscopy and transvaginal ultrasound was followed by detailed counseling. A cervical PAP test, not older than 1 year, was required before surgery, and colposcopy if needed. If other surgeries (ie. hysteroscopic myomectomy) were considered, sonohysterography with 3D imaging was available as diagnostic tools [11]. All women provided written informed consent to the proposed treatment.

The qualification criteria for LSH were not strictly standardized and reflected individual patient's preference and doctor's suggestions. The lack of local guidelines for the surgical treatment of pathologies suspected of myoma or other benign conditions justified the management based on

the best knowledge and experience of a physician. Doctors performed individual assessment of potential malignancy and the justification of endometrial histological verification. Symptomatic patients reporting abnormal uterine bleeding, abdominal pain, compression symptoms or pelvic organ prolapse were intended for surgery. In individually selected cases asymptomatic patients were also directed to surgery, considering the results of gynecological examination and imaging studies, and patients' preference. In the case of abnormal uterine bleeding and/or abnormal ultrasound image of the endometrium, patients were first referred to histological verification of the endometrium (hysteroscopy, Pipelle or D&C).

Surgery

Procedures were performed by gynecologists of varied clinical experience and different levels of training in laparoscopy. The surgical technique was consistent throughout the study period, with the exception of management concerning fallopian tubes. A power morcellator (Rotocut G1 and G2 15mm; Karl Storz, Tuttlingen, Germany) was used to shred and remove cut off uterine corps. Methods of contained power morcellation were not used in the study period [12]. Collected tissue material was fixed in 10% formalin and sent for histopathological examination. In case of macroscopic suspicion of malignant lesion, intraoperative histological verification was available.

Histological examination

The tissue specimens were evaluated by a specialist pathologist in a tertiary center of pathomorphology (Department of Pathomorphology, Jagiellonian University, Krakow, Poland). In case of diagnostic doubt, experts in the field consulted specimens in order to ensure the highest reliability of histological diagnosis.

Statistical analysis

Methods of descriptive statistics were used to characterize demographic and clinical data in the study population. Continuous variables were characterized using mean and standard deviations for normal distribution and median, quartile and lower quartiles in all other cases. Maximum and minimum values of variables were also given. Categorical variables were depicted as the number of cases and the percentage. The Wilson method was used for calculation of 95% confidence intervals (CIs). Statistical analysis was performed using the IBM SPSS v. 23.

RESULTS

Patients

During the time period covered by the study, 735 women were qualified to LSH. We excluded 39 (5.3%)

patients in whom surgery ended in conversion to other procedures (laparotomy and TLH). Medical records of 696 women, who underwent LSH, with or without salpingo-oophorectomy or salpingectomy, were analyzed. The majority of women (623/696; 89.5%) were at premenopausal age and 73/696 (10.5%) were postmenopausal. Women who gave birth at least once (614/696) accounted for 88.2% of the study population and nulliparous (82/696) to 11.8%. Detailed characteristics of the study population like median age, BMI, gravidity, parity are shown in Table 1.

None of the quantitative variables had a normal distribution (in the Kolmogorov-Smirnov test $p < 0.01$). Median age was 47 years and median body mass index (BMI) was 25 (lower-upper quartile: 22.85–28.04). Median gravidity was 2 (range 1–2) and median parity was also 2 (lower-upper quartile: 1–2). Of ultrasound parameters (Tab. 2), median endometrial thickness was 6 mm (lower-upper quartile: 4–10) and median biggest fibroid diameter was 40 mm (lower-upper quartile: 26–52).

With regard to the parameters associated with surgery (Tab. 3), median surgical tissue specimen weight was 140 g (lower-upper quartile: 83–215). Median pre-operative hemoglobin level was 13g/dl (lower-upper quartile: 11.95–13.7). Median duration of surgery from the start to the end of general anesthesia was 95 minutes (lower-upper quartile:

80–115). Fifteen patients had previously suffered from malignancy (breast cancer in 12 cases, thyroid cancer, hepatic cancer and colon cancer in 1 each).

One hundred sixty nine (24.3%) women of 696 had an endometrial sampling before LSH. Out of these women, 159 underwent dilation and curettage (D&C), 5 had an aspiration biopsy (Pipelle), and 5 had hysteroscopy.

The main indication for surgery (Tab. 4), in 629 out of 696 patients (90.4%), was symptomatic uterine fibroids, subsequently adenomyosis in 27 patients (3.9%) and uterine prolapse in 35 patients (5.0%), appearing separately or in combination. In case of uterine prolapse, the procedure was combined with the suspension of the cervical stump. The most frequently reported symptoms in the study population were heavy menstrual bleeding (440 patients, 63.2%), irregular menstrual bleeding (77 patients, 11.0%), pelvic pain (102 patients, 14.7%), postmenopausal bleeding (6 patients, 0.9%), appearing separately or in combination. Less frequently reported symptoms were discomfort due to uterine prolapse, compression symptoms and urinary incontinence (71 patients, 10.2%). Ninety-one (13.7%) patients did not report any symptoms, among them patients with genetic risk of breast and ovarian cancer, and those who wished to undergo surgery due to asymptomatic fibroids.

Table 1. Population characteristics

Variable	Mean	- 95% CI	+ 95% CI	SD	Min.	Max.	Median	Lower quartile	Upper quartile
Age	47.50	47.07	47.93	5.77	26.00	80.00	47.00	44.00	51.00
BMI	25.88	25.53	26.24	4.64	15.88	66.66	25.00	22.85	28.04
Gravidity	1.86	1.78	1.94	1.09	0.00	7.00	2.00	1.00	2.00
Parity	1.72	1.64	1.79	0.99	0.00	7.00	2.00	1.00	2.00
Hemoglobin	12.66	12.53	12.79	1.49	6.70	16.30	13.00	11.95	13.70

Table 2. Endometrium thickness and diameter of presumed myomas

Variable	Mean	- 95% CI	+ 95% CI	SD	Min.	Max.	Median	Lower quartile	Upper quartile
Fibroid biggest diameter*	38.47	35.95	40.98	22.92	0.00	100.00	40.00	26.00	52.00
Endometrial thickness**	7.31	6.80	7.81	3.82	2.00	24.00	6.00	4.00	10.00

* N — 629; ** N — 696

Table 3. Surgical parameters

Variable	Mean	- 95% CI	+ 95% CI	SD	Min.	Max.	Median	Lower quartile	Upper quartile
Tissue weight	173.16	159.17	187.16	133.67	20.00	936.00	140.00	83.00	215.00
Duration of surgery*	99.96	97.83	102.08	28.28	35.00	245.00	95.00	80.00	115.00

* from the start to the end general anesthesia

Table 4. Lesions and symptoms associated with indications for surgery	
Lesions/Symptoms	N (%)
Uterine fibroids	629 (90.37)
Adenomyosis	27 (3.88)
Uterine prolapse	35 (5.03)
Heavy menstrual bleeding	440 (63.22)
Irregular menstrual bleeding	77 (11.06)
Pelvic pain	102 (14.66)
Postmenopausal bleeding	6 (0.86)
Discomfort due to uterine prolapse, compression symptoms, urinary Incontinence	71 (10.2)
No symptoms	91 (13.07)

Table 5. Intraoperative and early postoperative complications	
Complication	N (%)
Fragmentation of epiploic appendix	1 (0.14)
Revision of the surgical field due to hemorrhage	13 (1.87)
Morcellator failure	1 (0.14)

Table 6. Occult malignant and precancerous conditions in specimens from LSH	
Histology	N (%)
Occult malignancy	
Low-grade ESS + AH	1 (0.14)
High-grade ESS	1 (0.14)
Invasive primary fallopian tube cancer	1 (0.14)
Precancerous condition	
AH	3 (0.43)
Other	
Endometrial hyperplasia without atypia	16 (2.3)
Atypical myoma	4 (0.6)

LSH — Laparoscopic supracervical hysterectomy; ESS — Endometrial stromal sarcoma; AH — Atypical endometrial hyperplasia

Adverse events and complications

One intra-operative complication caused by morcellator was noted (the fragmentation of epiploic appendix). Thirteen (1.9%) of out 696 patients required revision of the surgical field due to hemorrhage into the abdominal cavity in post-operative course. There was one morcellator failure that resulted in conversion to laparotomy and the patient was excluded (Tab. 5).

Prevalence of malignancy and atypical hyperplasia

In total, two sarcomas (2/696; 0,29%, 0.003, 95% CI: 0.001 to 0.01), including one case of low-grade endometrial stromal sarcoma (ESS) with co-occurring atypical endometrial hyperplasia (AH) and one case of high-grade ESS were found postoperatively (Tab. 6). Interestingly, only the first case concerns the patient with coexisting symptomatic fi-

broid, in the second case the indication for LSH was bleeding disorder (heavy menstrual bleeding). One case of invasive primary fallopian tube cancer (1/696; 0.14%, 0.001, 95% CI: 0.00 to 0.008) and additional three cases of AH (3/696; 0.57 %, 0.004, 95% CI: 0.001 to 0.013) were also identified. No case of EC was documented. The patient diagnosed with low-grade sarcoma stromale underwent dilation and curettage (D&C) 6 months prior to surgery and the patient diagnosed with high-grade endometrial stromal sarcoma had an endometrial aspiration biopsy 3 months before the surgery. Both results showed no endometrial pathology. The patient diagnosed with invasive primary fallopian tube cancer did not have endometrium sampled in preoperative assessment. Two out of three patients with AH underwent D&C and the results were unsuspected (hyperplasia without atypia in one case). All three patients diagnosed with malignancy were further directed to second-look laparotomy in

Table 7. Characteristics of women diagnosed with malignant or premalignant conditions in specimens from LSH

Date	Age	BMI	HP	Endometrial sampling	Menopausal st.	Symptoms	Second treatment	ADD. treatment
30.05.16	53	28.28	low-grade ESS	D&C	pre-	HMB/IMB	Laparotomy, BSO. Removal of cervix. Omentectomy. PLND.	0
28.09.15	42	22.04	high-grade ESS	pipelle	pre-	HMB	Laparotomy, BSO. Removal of the cervix. Omentectomy. Appendectomy. PLND.	0
02.10.12	56	21.88	Adenocarcinoma serosum of fallopian tube	0	post-	POPQ 3	Laparotomy. Removal of the cervix. PLND.	Taxol/Carboplatin
19.09.13	53	27.12	AH	D&C	post-	HMB	Laparotomy, BSO. Removal of the cervix.	0
07.11.16	55	23.05	AH	0	post-	POPQ 3	Laparoscopy. Removal of the cervix.	0
10.09.15	52	25.91	AH	D&C	pre-	HMB	Lack of data	–

ESS — Endometrial stromal sarcoma; AH — Atypical endometrial hyperplasia; HMB — Heavy, menstrual bleeding; IMB — Intermenstrual bleeding; BSO — Bilateral salpingoophorectomy; PLND — Plevic lymph node dissection

order to ensure a radical surgical treatment. No dissemination, or other abnormalities in the abdominal cavity were observed in patients who had previously undergone LSH with morcellation of uterine malignancy during a second-look operation.

Impact on prognosis

Due to the small number of occult malignant tumors, it was not possible to accomplish additional study objectives, i.e. assessment of prognostic factors of occult malignancy and impact of occult malignancy on overall prognosis. However, we did not observe worsening of the prognosis and all patients with confirmed malignancy are still alive and free from recurrence in 2–5 years of observations. Detailed characteristics are shown in Table 7.

Endometrial hyperplasia without atypia and atypical myomas

Some patients were also diagnosed with other specific lesions: endometrial hyperplasia without atypia (16/696 cases, 2.3%), leiomyoma cellulare (10/696 patients, 1.4%), leiomyoma partim cellulare (30/696 patients, 4.3%), atypical myoma (4/696 patients, 0.6%), leiomyoma bizzare (2/696 patients, 0.29%) and adenomyoma (10/696 patients, 1.4%).

DISCUSSION

We found three occult malignancies in the cohort of patients who underwent LSH: two uterine sarcomas (low-grade and high-grade ESS) and one case of invasive primary fallopian tube cancer. Both patients with ESS underwent endometrial sampling before surgery. Three other patients

had AH, and two of them underwent endometrial sampling, which did not reveal atypical cells.

The study may be vital in modifying the everyday counseling dedicated to patients, who are candidates for LSH, especially regarding informed consent, risk of malignancy, as well as endometrial sampling before surgery. Moreover, the study results that may be unique regarding ethnicity (Caucasians) may support further meta-analyses and local guidelines. Despite potential differences between Polish population and available data from other populations, our study results showed that the presence of undiagnosed uterine malignancy in morcellated specimens is similar (1/348 vs. 1/350) as reported by FDA based on other studies focusing on all laparoscopic procedures with power morcellation [13]. However, it should be noted that FDA focused on uterine sarcomas in women undergoing surgery due to resumed myomas.

Findings from our study indicates that pre-surgical endometrial sampling does not eliminate the occurrence of undetected uterine malignant tumor and precancerous conditions (AH), even in cases considered as detectable in appropriate evaluation, including ultrasound and endometrial sampling [14]. The fact is that 25% of the patients underwent endometrial sampling, however the two uterine malignancies were found after negative results of endometrial sampling. Thus, patients should be informed about both aspects, i.e. that the risk of morcellation of malignant tissue is present, and that the routine endometrial diagnostic (ultrasound, endometrial sampling) does not exclude the risk of malignancy. It is an open question whether to recommend obligatory pre-operative endometrial sampling. According to recent ESMO-ESGO-ESTRO consensus there are no

indications to perform the screening of EC in asymptomatic patients [15]. On the other hand, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recommends screening at cancer risk level of 3% [16]. Most women subjected to LSH as definitive treatment suffered from myomas and abnormal uterine bleeding (AUB), and most of them were before menopause. In premenopausal women undergoing D&C due to AUB in our center the incidence of EC is 0.9% [17]. It seems, that performing endometrial sampling does not seem to be pivotal in all patients destined to undergo LSH. However, the negative result of sampling may be helpful to prevent legal litigation. On the other hand prophylactic endometrial sampling seems scientifically unjustifiable due to the low malignancy prevalence, and should not be considered as obligatory screening before LSH.

In situations where there are specific, yet not strong advantages of LSH in comparison to total laparoscopic or vaginal hysterectomy, the risk and benefits of LSH should be weighed. It is reasonable that LSH should be proposed as an alternative for other minimally invasive procedures without morcellation, i.e. TLH or vaginal hysterectomy (VH), only in patients with very low risk of malignancy.

The weak points of our study are similar to those of the majority of the studies in the field, i.e. retrospective design, specifics of the tertiary and teaching center and population treated [18]. Although a single specific procedure (LSH) was analyzed, results seem to be generalizable, especially when regarding this procedure in the context of local tendencies of qualification given particular symptoms, ultrasound results and size of uteri. Taking into account the above, the true incidence of occult malignancies in all patients who may be considered as candidates for LSH may not coincide with the obtained calculations. The majority of women were operated on due to symptomatic myomas and in the study

period LSH was proposed as main option when malignancies were potentially excluded (endometrial sampling) or not suspected on ultrasound, gynecological examination and Pap smear.

The strengths of the research in the context of the presented results are: (i) good quality electronic database of prospectively included all consecutive patients who underwent LSH; (ii) results reflecting real clinical practice with participation of numerous doctors in the treatment process, diagnostic procedures and surgery, that is more generalizable than studies including only experts, and (iii) lack of specific time-dependent changes in diagnostics and procedures associated with FDA restrictions. When thinking about developing the guidelines, it is important to concentrate on cheap and widely available diagnostic tools applicable in the case of typical gynecological symptoms as AUB. MRI was not considered as a diagnostic tool in the evaluation of women with benign diseases, as myomas or adenomyosis in our center, but probably it is performed in other healthcare systems where costs of diagnostics for obvious conditions are less limited.

A few other reports focused on LSH were published (Tab. 8) [19–28]. Some studies have focused only on the incidence of occult leiomyosarcoma, because other malignancies, eg. EC, are considered easy to detect. However, the incidence of undetected morcellated EC may be higher, as was shown in another Polish study [27]. These incidents are a matter of financial compensation to the victims, especially in United States. Although the risk of EC may be higher [28], the accidents of undetected and morcellated cases are an issue of ongoing debates [29].

According to FDA statement power morcellators are contraindicated (i) for removal of tissue, which is known or suspected to contain malignancy, and (ii) in women

Table 8. Incidence of occult malignancy in studies focused on LSH

Study	year	Study years	Total LSH, n	Total uterine malignancy, n (%)	EC, n (%)	LMS, n (%)	ESS, n (%)	other
Theben JU et al. [19]	2013	2005–2010	1584	4 (0.252)	2 (0.126)	2 (0.126)	0	0
Lieng M et al. [20]	2014	2000–2013	1846	1 (0.054)	0	1 (0.054)	0	0
Nugent W et al. [21]	2015	2004–2014	14 815	?	?	16 (0.108)	?	?
Bojahr et al. [22]	2015	1998–2014	10 731	14 (0.13)	8 (0.075)	2 (0.019)	4 (0.037)	0
Brown J et al. [23]	2016	2002–2008	778	3 (0.386)	3 (0.386)	0	0	0
Rodríguez A et al. [24]	2016	2002–2011	12 226	?	?	16 (0.131)	?	?
Perkins RB et al. [25]	2016	2007–2012	17 903	45 (0.251)	?	?	?	39 (0.218)
Vallabh-Patel DO et al. [26]	2016	2006–2015	786	4 (0.51)	4 (0.51)	0	0	0
Rechberger T et al. [27]	2016	2011–2015	426	4 (0.94)	3 (0.704)	0	0	1 (0.235)
von Bragen et al. [28]	2017	2007–2014	1044	6	5	0	1	0
Present study	2018	2010–2016	696	2 (0.29)	0	0	2	1 (0.14)

LSH — Laparoscopic supracervical hysterectomy; EC — Endometrial cancer; ESS — endometrial stromal sarcoma

with myomas, who are (a) peri- or post-menopausal, or (b) candidates for en bloc tissue removal [30, 31]. Because, the most of women undergoing LSH with power morcellation may be a candidate for TLH, VH, and abdominal hysterectomy or myomectomy with en bloc tissue removal, patients should be informed that LSH is not a baseline procedure, and may be associated with higher oncological risk than total hysterectomy. The review of 27 studies from 2014–2016 performed by FDA indicates that laparoscopic morcellation of tissue with occult sarcoma is associated with lowering chances of long-term survival without cancer [31]. A hidden sarcoma may be present in 1/225 to 1/580, and leiomyosarcoma may be present in 1/495 to 1/1100 women undergoing myomas surgery without specification of the procedure type [30, 31].

In our cohort subjected to LSH no occult leiomyosarcoma was found. Occult leiomyosarcoma in women with presumed myomas was the objective of a parallel study in our institution, with partially overlapping population, but focused only on women with myomas and the risk of occult leiomyosarcoma. The estimated incidence was similar to FDA's previous and recent reports [18]. It should be noted that current research, focused on particular procedure (laparoscopy) and its explicit indications, might be a source of publication bias regarding the true prevalence of occult malignancies. However, to show results for LSH individually is justified in terms of raising patients' and healthcare providers' awareness of everyday practice [32]. It should be taken into consideration that in some situations it might be better to make a decision about complete hysterectomy (vaginal, laparoscopic or abdominal) than to insist on sparing the cervix. The summarized data from all studies reporting occult uterine malignancies at LSH are depicted in Table 8. The most frequent occult malignancy was EC, eg. previous Polish study showed the incidence of EC equal to 1:142 [27]. No EC was encountered in our cohort, however 3 cases of AH were confirmed postoperatively. Including data from our study, the incidence of EC (given studies from Table 8, where EC cases specified) was 1:688 (0.15%). The incidence of all occult uterine malignancy (given studies from Table 8, including data from current study) was 1:433 (0.23%) and in our study 1:348 (0.29%). Interestingly, one histological specimen from our cohort of LSH revealed fallopian tube cancer. This fact should probably not be treated as complication but rather as an incidental finding, especially since it is difficult to assess what is better — to recognize the disease after morcellation with the risk of spreading malignancy or to diagnose the disease in advanced symptomatic stage during targeted treatment without morcellation.

Although morcellation of occult malignant tumor is considered to be an important complication of LSH, it should be noted that occult malignancy would have not been recognized if the surgery had not been conducted. In conclusion, a consensus regarding obligatory diagnostic before LSH should be developed. If in a patient undergoing appropriate diagnostics, including symptoms, imaging results and histopathological result from an endometrial biopsy (if necessary), undetected malignant tumor will be morcellated, this should not be considered a professional misconduct, but rather as a possible adverse event. All patients should be informed about possibility of such event, and if they do not accept the risk (1/350), LSH should not be performed. Moreover, there are reasonable arguments that LSH should be performed in women, who do not agree to undergo total laparoscopic, vaginal and abdominal hysterectomy as baseline procedures. The boxed warning regarding: (i) the risk of unsuspected malignancy, (ii) the risk of spread of malignant cells, and (iii) and decrease the long-term survival of patients with unsuspected malignancy, who undergo LSH with power morcellation should be included to written informed consent, similarly as is suggested by FDA for women with presumed myomas [31].

On the other hand, the risk of the spreading malignant cells may be lower if all practitioners use contained morcellation [33]. Finally, it would be advisable to ultimately recommend the use of contained morcellation instead of open laparoscopic power morcellation.

CONCLUSIONS

A consensus regarding safe indications, required pre-operative diagnostics, and justifiability of mandatory use of contained morcellation for LSH should be developed. When appropriate diagnostics is conducted, rare incidents of occult malignant tissue morcellation should not be considered as a professional misconduct but rather as possible adverse event. Patients should be informed about the risk of malignancy according to available estimations and that endometrial sampling cannot eliminate such a risk.

Conflict of interest

This study received no funding, and the authors have no conflicts of interest to declare.

Acknowledgments

We thank Professor D. Adamek (Department of Pathomorphology, Jagiellonian University, Cracow, Poland) for their help in accessing the databases.

REFERENCES

1. Brucker SY, Taran FA, Bogdanovya S, et al. Patient-reported quality-of-life and sexual-function outcomes after laparoscopic supracervical hysterectomy.

- tomy (LSH) versus total laparoscopic hysterectomy (TLH): a prospective, questionnaire-based follow-up study in 915 patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 290(6): 1141–1149, doi: [10.1007/s00404-014-3318-1](https://doi.org/10.1007/s00404-014-3318-1), indexed in Pubmed: [24973868](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24973868/).
2. Steiner RA, Wight E, Tadir Y, et al. Electrical cutting device for laparoscopic removal of tissue from the abdominal cavity. *Obstet Gynecol.* 1993; 81(3): 471–474, indexed in Pubmed: [8437807](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8437807/).
 3. Carter JE, McCarus SD. Laparoscopic myomectomy. Time and cost analysis of power vs. manual morcellation. *J Reprod Med.* 1997; 42(7): 383–388, indexed in Pubmed: [9252927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9252927/).
 4. Pritts EA, Parker WH, Brown J, et al. Outcome of occult uterine leiomyosarcoma after surgery for presumed uterine fibroids: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(1): 26–33, doi: [10.1016/j.jmig.2014.08.781](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.08.781), indexed in Pubmed: [25193444](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25193444/).
 5. Seidman MA, Oduyabo T, Muto MG, et al. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PLoS One.* 2012; 7(11): e50058, doi: [10.1371/journal.pone.0050058](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050058), indexed in Pubmed: [23189178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23189178/).
 6. FDA. Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication. <https://www.fda.gov/oc/ohrt/2014/04/24/2014-04-24-fda-safety-communication-laparoscopic-morcellation-hysterectomy.pdf>.
 7. Brower V. FDA considers restricting or banning laparoscopic morcellation. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(10), doi: [10.1093/jnci/dju339](https://doi.org/10.1093/jnci/dju339), indexed in Pubmed: [25313228](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25313228/).
 8. Ottarsdottir H, Cohen SL, Cox M, et al. Trends in Mode of Hysterectomy After the U.S. Food and Drug Administration Power Morcellation Advisory. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(6): 1014–1021, doi: [10.1097/AOG.0000000000002058](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002058), indexed in Pubmed: [28486371](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28486371/).
 9. Multinu F, Casarin J, Hanson KT, et al. Practice Patterns and Complications of Benign Hysterectomy Following the FDA Statement Warning Against the Use of Power Morcellation. *JAMA Surg.* 2018; 153(6): e180141, doi: [10.1001/jamasurg.2018.0141](https://doi.org/10.1001/jamasurg.2018.0141), indexed in Pubmed: [29641835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641835/).
 10. Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F, et al. ESGO Council. European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation. *Int J Gynecol Cancer.* 2017; 27(1): 189–192, doi: [10.1097/IGC.0000000000000911](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000911), indexed in Pubmed: [28002210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28002210/).
 11. Ludwin A, Ludwin I, Pityński K, et al. Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration. *J Minim Invasive Gynecol.* 2013; 20(5): 672–685, doi: [10.1016/j.jmig.2013.05.001](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.05.001), indexed in Pubmed: [23850363](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23850363/).
 12. Clark NV, Cohen SL. Tissue Extraction Techniques During Laparoscopic Uterine Surgery. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(2): 251–256, doi: [10.1016/j.jmig.2017.07.030](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.07.030), indexed in Pubmed: [28866098](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28866098/).
 13. FDA. Quantitative Assessment of the Prevalence of Unsuspected Uterine Sarcoma in Women Undergoing Treatment of Uterine Fibroids, Food Drug Adm 2014. <https://www.fda.gov/downloads/medicaldevices/safety/alertsandnotices/ucm393589.pdf>.
 14. Tissue Extraction Task Force Members. Electronic address: generalmail@aaag.org. Morcellation during Uterine Tissue Extraction: An Update. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018; 25(4): 543–550, doi: [10.1016/j.jmig.2018.03.010](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2018.03.010), indexed in Pubmed: [29581072](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29581072/).
 15. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016; 27(1): 16–41, doi: [10.1093/annonc/mdv484](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484), indexed in Pubmed: [26634381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26634381/).
 16. Emery J, Vedsted P. New NICE guidance on diagnosing cancer in general practice. *Br J Gen Pract.* 2015; 65(638): 446–447, doi: [10.3399/bjgp15X686401](https://doi.org/10.3399/bjgp15X686401), indexed in Pubmed: [26324471](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26324471/).
 17. Gawron I, Łoboda M, Babczyk D, et al. Endometrial cancer and hyperplasia rate in women before menopause with abnormal uterine bleeding undergoing endometrial sampling. *Przegl Lek.* 2017; 74(4): 139–43, indexed in Pubmed: [29696944](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29696944/).
 18. Ludwin A, Gawron I, Pityński K. Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas. *Ginekol Pol.*; 2018. [Accepted for publication].
 19. Theben JU, Schellong ARM, Altgassen C, et al. Unexpected malignancies after laparoscopic-assisted supracervical hysterectomies (LASH): an analysis of 1,584 LASH cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287(3): 455–462, doi: [10.1007/s00404-012-2559-0](https://doi.org/10.1007/s00404-012-2559-0), indexed in Pubmed: [23053310](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23053310/).
 20. Lieng M, Berner E, Busund B. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(3): 410–414, doi: [10.1016/j.jmig.2014.10.022](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.10.022), indexed in Pubmed: [25460521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25460521/).
 21. Nugent W, Engelke G, Reicke S, et al. Laparoscopic Supracervical Hysterectomy or Myomectomy With Power Morcellation: Risk of Uterine Leiomyosarcomas. A Retrospective Trial Including 35,161 Women in Germany. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(6S): S2–S3, doi: [10.1016/j.jmig.2015.08.013](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2015.08.013), indexed in Pubmed: [27679029](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27679029/).
 22. Bojahr B, De Wilde RL, Tchartchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch Gynecol Obstet.* 2015; 292(3): 665–672, doi: [10.1007/s00404-015-3696-z](https://doi.org/10.1007/s00404-015-3696-z), indexed in Pubmed: [25820974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25820974/).
 23. Brown J, Taylor K, Ramirez PT, et al. Laparoscopic supracervical hysterectomy with morcellation: should it stay or should it go? *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22(2): 185–192, doi: [10.1016/j.jmig.2014.09.005](https://doi.org/10.1016/j.jmig.2014.09.005), indexed in Pubmed: [25242233](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25242233/).
 24. Rodriguez AM, Zeybek B, Asoglu MR, et al. Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 197: 31–35, doi: [10.1016/j.ejogrb.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.11.009), indexed in Pubmed: [26699101](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26699101/).
 25. Perkins RB, Handal-Orefice R, Hanchate AD, et al. 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(1): 21–26, doi: [10.1016/j.whi.2015.09.008](https://doi.org/10.1016/j.whi.2015.09.008), indexed in Pubmed: [26701205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26701205/).
 26. Vallabh-Patel V, Saiz C, Salamon C, et al. Prevalence of Occult Malignancy Within Morcellated Specimens Removed During Laparoscopic Sacrocolpopexy. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2016; 22: 420–42.
 27. Rechberger T, Miotta P, Futyma K, et al. Power morcellation for women undergoing laparoscopic supracervical hysterectomy - safety of procedure and clinical experience from 426 cases. *Ginekol Pol.* 2016; 87(8): 546–551, doi: [10.5603/GP.2016.0042](https://doi.org/10.5603/GP.2016.0042), indexed in Pubmed: [27629127](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27629127/).
 28. Von Bargen EC, Grimes CL, Mishra K, et al. Prevalence of occult pre-malignant or malignant pathology at the time of uterine morcellation for benign disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 137(2): 123–128, doi: [10.1002/ijgo.12111](https://doi.org/10.1002/ijgo.12111), indexed in Pubmed: [28170091](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28170091/).
 29. Parsons LH, Pedersen R, Richardson DL, et al. The prevalence of occult endometrial cancer in women undergoing hysterectomy for benign indications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 223: 108–112, doi: [10.1016/j.ejogrb.2018.02.017](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.02.017), indexed in Pubmed: [29518640](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29518640/).
 30. FDA. Laparoscopic Power Morcellators. <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/surgeryandlifesupport/ucm584463.htm>.
 31. FDA. Updated Assessment of The Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids December 2017. <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/SurgeryandLifeSupport/UCM584539.pdf>.
 32. Mowers EL, Lim CS, Skinner B, et al. Patients' Knowledge and Perceptions of Morcellation. *JLS.* 2017; 21(3), doi: [10.4293/JLS.2017.00009](https://doi.org/10.4293/JLS.2017.00009), indexed in Pubmed: [28694681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28694681/).
 33. Cohen SL, Hariton E, Afshar Y, et al. Updates in uterine fibroid tissue extraction. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28(4): 277–282, doi: [10.1097/GCO.0000000000000280](https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000280), indexed in Pubmed: [27253236](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27253236/).

Publikacja III oraz zaświadczenie

Current Gynecologic Oncology

Kwartalnik: „Current Gynecologic Oncology”
Redaktor Naczelny: Prof. Antoni Basta
Adres redakcji:
„Current Gynecologic Oncology”, Redakcja
c/o Medical Communications
ul. Powsińska 34, 02-903 Warszawa

Warszawa, 20.12.2018 r.

Zaświadczam, że praca pt.:

„Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection”

autorzy: **Iwona Gawron, Artur Ludwin**

uzyskała pozytywne recenzje i zostanie opublikowana w numerze 3/2018
(w przygotowaniu).

Z poważaniem



Marcin Mruwczyński
Sekretarz Redakcji

Iwona Gawron, Artur Ludwin

Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection

Utajony nowotwór złośliwy rozpoznany w objawowych i bezobjawowych zmianach podejrzanych o polipa endometrialnego i mięśniaka podśluzówkowego po resekcji histeroskopowej

Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Krakow, Poland

Correspondence: Associate Professor Artur Ludwin, MD, PhD, Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University, Kopernika 23, 31-501 Krakow, Poland, tel.: +48 12 424 85 60, fax: +48 12 424 85 84, e-mail: ludwin@cm-uj.krakow.pl

Streszczenie

Histeroskopia jest leczeniem z wyboru łagodnych zmian wewnątrzmacicznych. Podczas zabiegów histeroskopowych wykonywanych z zamiarem wycięcia mięśniaków podśluzówkowych i polipów endometrialnych istnieje potencjalne ryzyko utajonego nowotworu złośliwego. **Cel:** Ocena częstości występowania utajonego nowotworu złośliwego trzonu macicy u kobiet poddawanych histeroskopowej elektroresekcji z powodu ultrasonograficznej diagnozy łagodnych zmian: polipa endometrialnego i/lub mięśniaka podśluzówkowego. **Material i metody:** Wykorzystując elektroniczną bazę danych archiwalnych Kliniki Ginekologii i Onkologii Uniwersytetu Jagiellońskiego wyszukano pacjentki poddane histeroskopii operacyjnej w przedziale czasowym od stycznia 2010 r. do grudnia 2016 r. Przeanalizowano dokumentację medyczną 1 006 kwalifikujących się kobiet. **Wyniki:** W preparatach tkankowych z histeroskopii stwierdzono 10 przypadków (10/1006; 1%) ukrytego raka endometrium (EC), 2 przypadki (2/1006; 0,2%) mięsaka (endometrial stromal sarcoma, ESS) i 3 przypadki (3/1006; 0,3%) atypowego rozrostu endometrium (AH). Stwierdzono jeden przypadek raka jajnika współistniejącego z rakiem endometrium. Spośród analizowanych zmiennych jedynie wiek, status menopauzalny i nieprawidłowe krwawienie maciczne okazały się znaczącymi czynnikami ryzyka raka endometrium. Znikoma ilość przypadków utajonego mięsaka nie pozwoliła na podobne oszacowania. Nie zaobserwowano pogorszenia rokowania, a wszystkie 15 kobiet poddanych histeroskopowej resekcji niewykrytego nowotworu złośliwego lub stanu przednowotworowego pozostaje przy życiu w ciągu 2-8 lat obserwacji. **Wnioski:** Częstość występowania utajonych nowotworów złośliwych u pacjentek z łagodnymi zmianami wewnątrzjamowymi, tj. polipami endometrialnymi i mięśniakami podśluzówkowymi jest stosunkowo wysoka. Dotychczas nie udowodniono negatywnego wpływu resekcji histeroskopowej na ewentualne dalsze leczenie i rokowanie. Wysokie ryzyko nowotworów złośliwych u kobiet z prawdopodobnie łagodnymi zmianami wewnątrzjamowymi może wskazywać na to, że nie wszystkie te kobiety są odpowiednimi kandydatkami do zabiegów laparoskopowych z użyciem morcelacji elektromechanicznej, zwłaszcza gdy rezygnuje się z przedoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej endometrium.

Słowa kluczowe: histeroskopia, utajony nowotwór złośliwy, rak endometrium

Abstract

Hysteroscopy is the treatment of choice of intrauterine benign conditions, whenever feasible. During hysteroscopic procedures performed with the intent of resecting myomas and polyps, there is a potential risk of unexpected diagnosis of occult malignant lesion. **Objective:** To estimate the incidence of occult uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic electroresection due to recognition of benign uterine lesions: endometrial polyps and submucosal myomas by ultrasound. **Material and methods:** The electronic database of patients hospitalized between January 2010 and December 2016 in the Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University was searched for women who had undergone hysteroscopic surgery due to presumed endometrial polyps and submucosal myomas. Medical records of 1,006 eligible women were analyzed. **Results:** Ten cases (10/1,006; 1%) of occult endometrial cancer, 2 cases (2/1,006; 0,2%) of low-grade endometrial stromal sarcoma and 3 cases (3/1,006; 0,3%) of atypical endometrial hyperplasia were found postoperatively. One case of ovarian cancer coexisting with endometrial cancer was diagnosed. Of the factors analyzed, only age, menopausal status and abnormal uterine bleeding turned out to be significant endometrial cancer risk factors. Too few sarcoma cases did not allow similar estimates. We did not observe worsening of the prognosis and all 15 patients who underwent hysteroscopic resection of unforeseen malignancy or precancerous lesion are still alive within 2–8 years of follow-up. **Conclusions:** The incidence of unlooked-for malignancy in patients with benign intracavitary lesions, i.e. endometrial polyps and submucosal myomas is relatively high. No negative effects of hysteroscopic resection on eventual further treatment and prognosis have been proven so far. High risk of malignancy in women with presumed benign intracavitary lesions may indicate that all these women are not appropriate candidates for laparoscopic procedures with power morcellation not preceded by previous diagnostics.

Keywords: hysteroscopy, occult malignancy, endometrial cancer

INTRODUCTION

Hysteroscopy is the treatment of choice of symptomatic intrauterine benign lesions such as submucosal myomas and uterine polyps. During hysteroscopic procedures performed with the intent of resection of myomas or polyps, there is a potential risk of accidental diagnosis of occult malign tumor, i.a. sarcoma and endometrial cancer (EC). The risk of malignancy in endometrial polyps reported by American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL) is estimated to vary between 0% and 12.9%⁽¹⁾. Most often uterine cavity pathologies are recognized due to the accompanying symptoms, i.e. abnormal uterine bleeding (AUB): AUB-Polyp (AUB-P) in association with endometrial polyp and AUB-Leiomyoma (AUB-L) in association with submucosal myoma, according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) nomenclature: the PALM-COEIN classification in women of reproductive age⁽²⁾ or in women with postmenopausal bleeding (PMB)⁽¹⁾. It should be noted that, in asymptomatic women, who undergo gynecological examination with transvaginal ultrasound endometrial polyps and submucosal myomas are commonly diagnosed. Patients with these benign lesions, not only symptomatic, but also asymptomatic, are commonly treated by means of hysteroscopy. However, the surgery of asymptomatic benign lesions is a subject of debate without support by robust evidence and one of the arguments is the possibility of histological examination of removed tissue allowing for the exclusion of

pre-malignant conditions and malignancy. The literature shows that some factors like AUB, postmenopausal status, PMB, age >60 years, diabetes mellitus, arterial hypertension, obesity, hormonal therapy may be associated with higher risk of pre-malignant and malignant lesions⁽³⁾.

Although, hysteroscopy is considered as gold standard procedure for removal of benign intrauterine lesions, there is a potential risk of spreading neoplastic cells when resecting unexpected malignant tumor. During hysteroscopic procedures the uterine cavity is being dilated with the medium under pressure⁽⁴⁾. In case of uterine occult malign tissue is a potential risk of tumor cells passage into the abdominal cavity, as well as their flight to damaged blood vessels. However, despite these potential threats, hysteroscopy is considered the most accurate method of diagnosing EC^(5,6). It is believed that the risk of neoplastic cells passage when using lower medium pressure (25–45 mm Hg) is small⁽⁷⁾. Nevertheless, during operative hysteroscopy due to benign lesions, higher pressures (70–110 mm Hg) are usually needed, which increases the risk of tumor cell release to peritoneal cavity. Research into the impact of tumor cell spread into peritoneal cavity on patient survival in women subjected to accidental hysteroscopic resection of unexpected uterine malignancy involves a few series of cases⁽⁸⁾. Studies estimating the incidence of unforeseen malignancy during operative hysteroscopy with the intention of treating benign lesions are scarce⁽⁹⁾. However, both symptomatic and asymptomatic patients, as well as clinicians, wish to know the risk of malignant neoplasm when ultrasonographic suspicion of benign tumor is made. The primary aim of this study was to estimate the incidence of occult uterine malignancy in women undergoing hysteroscopic electroresection due to ultrasonographic diagnosis of benign uterine lesions: endometrial polyps and submucosal myomas. The secondary aims were (i) to estimate and compare the incidence of unexpected malignancy in symptomatic and asymptomatic women, as well as those with and without AUB and PMB (ii) to assess potential factors for malignant lesions. Finally, we showed available data from the follow-up of patients with accidentally resected malignant tumor.

MATERIAL AND METHODS

Study design

Retrospective cohort study was conducted based on archival data of the Department of Gynecology and Oncology, Jagiellonian University in Krakow, Poland. The consent was obtained from the local bioethics committee to carry out the study. Medical data was extracted from electronic databases as well as traditional documentation, using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) and the International Classification of Medical Procedures (ICD-9) codes of diseases and medical procedures, targeted for endometrial polyp (N84.0), submucosal myoma (D25.0) and hysteroscopic resection of the lesion in the uterus (68.234). Patients' demographic and clinical data, i.e. preoperative diagnosis, reported symptoms, indications to surgical treatment, postoperative diagnosis and histopathological findings were obtained.

The inclusion criterion was the qualification to hysteroscopic electroresection of uterine lesion. Women undergoing hysteroscopic endometrial ablation, electroresection or biopsy, hysteroscopic metroplasty, hysteroscopic resection of retained placental tissue, hysteroscopic resection of cesarean scar defect, hysteroscopic synechiotomy and hysteroscopic IUD (intrauterine device) removal were not considered as

eligible for the study. Women suffering from previously diagnosed EC or atypical endometrial hyperplasia (AH) were also considered not eligible, while women with diagnosis of indeterminate intracavitary lesions suspected of endometrial polyp and submucosal myomas were qualified to the study.

In order to estimate the risk of accidental diagnosis of occult uterine malignancies during operative hysteroscopy performed due to submucosal leiomyoma and uterine polyp, all hysteroscopic procedures performed in 2010–2016 were counted, taking into account the above-mentioned criteria.

Presurgical assessment

All women were examined and then qualified for surgical treatment by a physician specialist in obstetrics and gynecology or gynecological oncology. The gynecological examination was performed in a standardized way and consisted of speculum and bimanual examination, transvaginal ultrasonography and was followed by detailed counseling. All patients had cervical cytology done within last 12 months.

Symptomatic patients reporting heavy menstrual bleeding, intermenstrual bleeding, postmenopausal bleeding, recurrent miscarriages or infertility were qualified for hysteroscopy. In some cases, after taking into account the results of gynecological and ultrasound exams and considering risk factors, asymptomatic patients were also qualified. All patients agreed to proposed surgical treatment.

Surgery

Hysteroscopic procedures were performed within the operating theatre of the Department of Gynecology and Oncology under general anesthesia. Surgeons representing various levels of expertise in hysteroscopy performed interventions: from physicians during residency training in cases of polyps to experienced gynecologists in cases of submucosal myomas of grade 0 (G0) and 1 (G1) by European Society for Hysteroscopy (ESH)/PALM-COEIN classifications⁽²⁾. The most difficult procedures of excising grade 2 (G2) submucosal myomas with deep penetration of myometrium, as well as large submucosal myomas G0 and G1 (>3 cm), were performed by highly experienced hysteroscopists. Transrectal ultrasound was used in selected cases of fibroids with deep penetration of myometrium (G2 according to PALM-COEIN/ESH)⁽¹⁰⁾. The operating theatre was equipped with KARL STORZ endoscopic instruments throughout the observation period. During surgical procedures different tools were used, mainly monopolar and bipolar resectoscopes (26 Fr) and 4 mm oblique view (30°) optics. Polyps and myomas were removed with the use of loop electrodes. In cases where no suspicious lesions in the uterine cavity were found in hysteroscopy, an endometrial biopsy was performed. During surgery, efforts were made not to exceed the pressure of 120 mm Hg in the uterine cavity. Saline or Purisole (Fresenius, Bad Homburg, Germany) were used as the dilating medium. Collected tissue material was fixed in 10% formalin and sent for pathological verification.

Histological examination

Tissue specimens were evaluated in the Department of Pathomorphology of the Jagiellonian University in Krakow. In debatable cases, specimens were referred to an expert pathologist to assure the highest quality of histological evaluation.

Statistical analysis

The qualitative variables were described using frequencies (*n*) and percentages (%). The quantitative variables were described with means and standard deviations (*SDs*) when they were normally distributed and using quartiles otherwise. Congruence with normal distribution was tested using Kolmogorov–Smirnov test. Correlations between analyzed variables were estimated using Cramer’s V coefficient for qualitative variables. Differences between means of normally distributed variables between two groups were assessed using Student’s *t*-test for independent samples, whereas differences in distributions of non-normally distributed ones using Mann–Whitney test.

RESULTS

Patients’ characteristics

Using the above-mentioned search criteria, inclusion and exclusion criteria, records of 1,006 women were obtained and then analyzed. Six hundred fifty four women (654/1,006; 65%) were younger than 45 years old (65%), and 352 were 45 years old and older (35%). Eight hundred eighteen women (818/1,006; 81,3%) women were at premenopausal age and 188 (18,7%) were postmenopausal. Women who gave birth at least once accounted for 62.2% of the study population and nulliparous to 37.8%. Characteristics of the study population like median age, body mass index (BMI), gravidity, parity, hemoglobin level and surgery time are shown in Tab. 1. None of the quantitative variables had a normal distribution (in the Kolmogorov–Smirnov test $p < 0.01$). Median age was 42 years (range 35–49 years) and median BMI was 24 (range 21.26–26.85). Median gravidity was 1 (range 0–2) and median parity was also 1 (range 0–2). Women, who were pregnant 4 times and more accounted for 5.3% of the population. Median preoperative hemoglobin level was 13 g/dL (range 12.1–13.8). Median duration of surgery, from the beginning to the end of general anesthesia, was 45 minutes (range 40–60). The primary indication for surgery was endometrial polyp (84.6%) and submucosal myoma (11.9%), rarely fibroid coexisting with polyp (0.7%). Pathology of the uterine cavity with an indeterminate ultrasound character was detected in 2.8% of women (Tab. 2).

The most frequently reported symptom was AUB, i.e. heavy menstrual bleeding (HMB; 36.2%), irregular menstrual bleeding (IMB; 11.2%), heavy and irregular menstrual bleeding (HMB/IMB; 8.5%) and PMB (4.5%). 39.6% of women did not report any abnormal uterine bleeding. In 7.1% of women the indication for surgery was infertility. Pelvic pain was reported by 13.8% of women. In some women coexistence of two or more symptoms had been observed, hence the sum in Tab. 3 exceeds 100%.

Adverse events and complications of surgery

Four complications in the form of perforation of the uterine wall (2 cases) with subsequent laparoscopic suturing, single overload syndrome and one case of postoperative infection (adnexitis) were noted.

Benign intracavitary lesions: endometrial polyps and submucosal myomas

The study involved 1,006 women with presumed endometrial polyps, submucosal myomas, submucosal myomas coexisting with polyps, and those with inconclusive benign conditions suspected of a myoma or a polyp. Among this population of women, 12 patients (12/1,006; 1.2%) were postoperatively diagnosed with malignancy: 10 with EC and 2 with endometrial stromal sarcoma (ESS). Detailed pathological findings are presented in Tab. 4.

Presumed endometrial polyps and malignancy

There were 851/1,006 (84.6%) patients with initial diagnosis of endometrial polyp, 7/1,006 (0.7%) with both endometrial polyp and submucosal myoma, and 28/1,006 (2.8%) with inconclusive ultrasonographic diagnosis as to uterine polyp or submucosal myoma. Considering all these diagnoses as potential endometrial polyps, there were 886/1,006 (88.1%) women with presumed polyps. Within this group, in 11/886 (1.2%) women malignant lesions were recognized: 10/886 EC (1%) and 1/866 ESS (0.1%). Among women with a conclusive ultrasonographic diagnosis of endometrial polyp alone, ten out of 851 (10/851; 1.2%) were diagnosed with malignancies, i.e. 9/851 EC (1.1%) and 1/851 ESS (0.1%). In the group of women with AUB/PMB and conclusive diagnosis of endometrial polyp alone, there were 6/492 (1.2%) malignancies (5 EC and 1 ESS). Considering patients suffering from AUB/PMB with preoperative diagnosis of a polyp, a polyp coexisting with submucosal myoma and inconclusive diagnosis, 6 cases of malignancy (6/513; 1.7%) were postoperatively diagnosed in this group.

Presumed submucosal myomas and malignancy

There were 120 (120/1,006; 11.9%) patients with initial diagnosis of submucosal myoma, 7/1,006 (0.7%) with both endometrial polyp and submucosal myoma, and 28/1,006 (2.8%) with a diagnosis uncertain as to the polyp or submucosal myoma. Considering all the above diagnoses as potential submucosal myomas, there were 155 (155/1006; 15.4%) women with presumed submucosal myomas. Among this group of women, 2 (2/155; 1.3%) malignancies (1 ESS and 1 EC) were postoperatively recognized. Taking into account only women with submucosal myomas, there was one case of ESS (1/120; 1.7%). Considering patients suffering from AUB/PMB with preoperative diagnosis of submucosal myoma, both polyp and submucosal myoma, and inconclusive diagnosis, 2 (2/116; 1.7%) cases of malignancy (1 EC and 1 ESS) were postoperatively diagnosed in this group.

Malignancy, symptoms and abnormal uterine bleeding/postmenopausal bleeding

Malignancy was present in 9/696 (1.3%) and 3/310 (1.0%) symptomatic (AUB/PMB, pelvic pain or infertility) and asymptomatic women, respectively. Relative risk of unexpected malignancy in symptomatic women in comparison to asymptomatic was 1.3 (95% confidence interval, CI: 0.4 to 4.9, $p = 0.7$). Malignancy was present in 8/608 (1.3%) and 4/398 (1.0%) women with AUB/PMB and these without AUB/PMB, respectively. Among

women with AUB/PMB there were 6 cases of EC and 2 ESS, and in women without AUB/PMB 4 cases of EC were found. Relative risk of occult malignancy in women with AUB/PMB in comparison to those without AUB/PMB was 1.3 (95% CI: 0.4 to 4.3, $p = 0.7$).

Endometrial cancer

There was a significant difference in the mean age of women with EC compared to the population average (54.8 vs. 43.3; $p = 0.005$). There was a significant correlation between EC and the type of uterine bleeding ($p = 0.005$; Cramer's $V = 0.14$). Most often, cancer was diagnosed in women with PMB (6.7%), followed by women with HMB/IMB (1.2%), HMB (0.6%) and no AUB (0.5%). There was no EC in the group of women with IMB. EC was diagnosed significantly more frequently in the group of postmenopausal women than before menopause (2.3% vs. 0.5%; $p = 0.04$, Cramer's $V = 0.08$).

There was no significant relationship between histologically confirmed EC and number of pregnancies and deliveries, surgery time, hemoglobin level, infertility, abdominal pain, hypertension, diabetes, smoking, BMI or breast cancer.

Survival rate of patients with unexpected malignancy

We did not observe worsening of prognosis in any patient with unexpected EC or ESS. All patients, after 2–5 years of follow-up were still alive.

DISCUSSION

The study found that unexpected malignancy occurred in 1:84, and including precancerous condition (AH), in 1:67 of hysteroscopies performed in women with presumed benign lesions: endometrial polyps and submucosal myomas. Unexpected malignant tumor was present in 1:77 and 1:103 of symptomatic (AUB, PMB, pelvic pain, infertility) and asymptomatic women, respectively. Similarly, considering the presence of AUB/PMB, occult malignancy was diagnosed in 1:76 and 1:100 of women with and without AUB/PMB, respectively. In the examined population of 1,006 women with preoperative suspicion of a polyp or a myoma, the total of 15 patients (1.5%) were diagnosed with malignancy or precancerous condition. Malignancy was present in 11/886 (1.2%) and in 2/155 (1.3%) women with ultrasonographic diagnosis of a polyp and submucosal myoma, respectively. In the course of the study, it was ensured that all patients were still alive until December 2018. Hence, application of operative hysteroscopy with the intention of treating benign lesions allowed to recognize malignant tumors without worsening the prognosis during a short-term observation (2–5 years).

It should be highlighted that our results on the incidence of occult malignancy are calculated in relation to an initial ultrasound diagnosis of intracavitary lesions: polyp, myoma or inconclusive diagnosis as to polyp or myoma. This manner of calculating the risk seemed the most appropriate, taking into account routine clinical practice, in which one must answer the question about the risk of malignant tumor in case of given ultrasound features.

The question about the potential risk formulated in this way seems to be more appropriate for clinicians than the question about the chance of malignant tumor when performing diagnostic hysteroscopy or panoramic view hysteroscopy due to the fact that nowadays the management is based on initial diagnosis and symptoms.

Moreover, the necessity of invasive diagnostics and treatment of submucosal myomas and polyps is a subject of debate. According to our study results, there were no significant differences in the incidence of unexpected malignancy in symptomatic and asymptomatic women with presumed benign intracavitary lesions. It seems that the use of more accurate diagnostics like sonohysterography may be an alternative to hysteroscopy in such cases. Our results implicate also that overall diagnostic accuracy of unenhanced ultrasound performed by different examiners with various level of expertise is limited. Only in a part of women with preoperative diagnosis of polyp or myoma, the initial suspicion was histologically confirmed, especially with regard to a polyp.

The weak points of our study are: (i) retrospective design, (ii) single center database, (iii) lower than expected accuracy of primary diagnostics. However, results reflect everyday clinical practice therefore probably represent better real diagnostic accuracy of ultrasonography in various hands, with probably higher amount of those with basic expertise.

The strengths of the study are: (i) the database of prospectively included all consecutive patients with initial diagnosis of endometrial polyp and submucosal myoma who underwent operative hysteroscopy with the intention of benign lesion treatment, (ii) inclusion of relatively large group of asymptomatic patients who commonly remain under medical observation without surgical interventions in other centers, (iii) the lack of specific definition of a polyp⁽¹¹⁾ resulting in the heterogeneity of initial diagnoses dependent on the observer experience, regarding also diagnoses made by physicians responsible for qualification for the targeted treatment. As already mentioned, the real impact of neoplastic cell leakage into the peritoneal cavity on overall survival is not known due to the lack of randomized prospective studies⁽¹²⁻¹⁴⁾. Of the ten EC women in our study, only one is known to have had a positive peritoneal cytology and it was a patient with concurrent ovarian cancer. Even cytology from a patient with type II EC was negative⁽¹⁴⁾.

When it comes to myomas, the incidence varies from 70% to 80%, depending on the human race⁽¹⁵⁾.

Hysteroscopy is the preferred method of treatment for fibroids, whenever feasible⁽¹⁶⁾. Data on the incidence of malignant tumor during hysteroscopic resection of submucosal myomas are not as numerous as in the case of endometrial polyp; also the risk factors are less explored. The above issues, as well as doubts regarding prognosis, are discussed in the literature mainly in case reports, what indirectly indicates their rare occurrence. In the population studied, 2 patients were diagnosed with ESS and the reason for the surgery was HMB. As the underlying cause of HMB, in one patient a polyp was suspected, and in the other one a myoma. Hence, it is possible to calculate the ESS risk in the population of women with HMB, which in our study amounted was 0.55% (2/364). Considering all women with AUB, this risk was 0.33% (2/608). Literature data shows that the risk of ESS is 1/800 in women undergoing endometrial ablation due to AUB⁽¹⁷⁾.

As already mentioned, hysteroscopic excision of localized lesions, apart from specific cases, is not sufficient in the treatment of malignant tumors. However, in one of our two patients with ESS diagnosed in the specimen from hysteroscopic resection, no malignancy was found in the material from the main surgery, which means that the tumor was removed completely during the previous procedure. What is even more interesting, the discussed patient underwent hysteroscopy twice: after the first surgery, smooth muscle tumor of uncertain malignant potential (STUMP) was diagnosed, which was the reason for the next one, after which the ESS was diagnosed.

On the other hand, there are attempts to treat this type of cancer preserving fertility^(18,19) with different results. However, both patients were subjected to further hysterectomy with bilateral salpingectomy via laparotomy and there was no trace of dissemination in the peritoneal cavity in both of them. Similarly, the results of other studies do not indicate a worse prognosis in the case of tumors other than EC, when recognized in tissue specimen from hysteroscopy⁽²⁰⁾.

The main implication of the current study is that the incidence of unexpected malignancy in patients subjected to hysteroscopy with the intention to treat benign intracavitary lesions, i.e. endometrial polyps and myomas is relatively high. For instance, the risk of occult malignancy in women subjected to laparoscopic supracervical hysterectomy is lower than the risk of occult malignancy in all presumed myomas – intramural, subserosal, submucosal and hybrid according to PALM-COEIN^(21–23). In our cohort there was no significant difference in the incidence of malignancy in symptomatic and asymptomatic women. Taking into consideration all women with benign intracavitary lesions as a target group, ignoring the type of lesion and the presence or absence of symptoms, it might be reasonable to implement hysteroscopic surgery in all women with suspicion of above-mentioned benign conditions due to relatively high prevalence of malignancy. High survival rate after operative hysteroscopy in cases of unexpected uterine malignancy may indicate that its benefits in the treatment of presumed benign lesions are greater than potential concerns, i.e. spreading neoplastic cells, worse prognosis^(7,24–26). Indirect implication of this study is that implementation of procedures with high-power morcellation, as laparoscopic supracervical hysterectomy, in cases of presumed benign intrauterine lesions, like endometrial polyps and myomas, should be avoided due to very high risk of occult malignancy (greater than 1:100). Further large prospective studies and randomized controlled trials should be performed in this field to guide the management of polyps and submucosal myomas in diverse groups of patients, considering the risk and benefits for specific group of patients (i.e. asymptomatic women), and safety of expectant and surgical management (hysteroscopic resection).

CONCLUSIONS

The incidence of unlooked-for malignancy in benign intracavitary lesions, i.e. endometrial polyps and submucosal myomas, in women diagnosed by clinicians of various expertise in ultrasound is relatively high and greater than 1:100, what may justify performing hysteroscopic procedures in symptomatic and asymptomatic women, especially after menopause. Laparoscopic procedures with power morcellation not preceded by previous endometrial sampling should not be considered as alternative to hysteroscopic procedures, due to high risk of occult malignancy in presumed benign intracavitary lesions.

Funding/conflict of interest

This study received no funding, and the authors have no conflicts of interest to declare.

References

1. American Association of Gynecologic Laparoscopists: AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of endometrial polyps. *J Minim Invasive Gynecol* 2012; 19: 3–10.

2. Munro MG, Critchley HO, Broder MS et al.; FIGO Working Group on Menstrual Disorders: FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113: 3–13.
3. Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG et al.: Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol* 2018; 25: 777–785.
4. Revel A, Tsafir A, Anteby SO et al.: Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 280–284.
5. Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G et al.: A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 712–718.
6. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al.; ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
7. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S et al.: Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 261–267.
8. Aumiphin J, Crochet P, Knight S et al.: Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens. *Anticancer Res* 2016; 36: 4341–4345.
9. Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB et al.: Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 16–21.
10. Ludwin A, Ludwin I, Pityński K et al.: Transrectal ultrasound-guided hysteroscopic myomectomy of submucosal myomas with a varying degree of myometrial penetration. *J Minim Invasive Gynecol* 2013; 20: 672–685.
11. Finco A, Centini G, Lazzeri L et al.: Surgical management of abnormal uterine bleeding in fertile age women. *Womens Health (Lond)* 2015; 11: 513–525.
12. Obermair A, Geramou M, Gucer F et al.: Does hysteroscopy facilitate tumor cell dissemination? Incidence of peritoneal cytology from patients with early stage endometrial carcinoma following dilatation and curettage (D & C) versus hysteroscopy and D & C. *Cancer* 2000; 88: 139–143.
13. Bradley WH, Boente MP, Brooker D et al.: Hysteroscopy and cytology in endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1030–1033.
14. Chen J, Clark LH, Kong WM et al.: Does hysteroscopy worsen prognosis in women with type II endometrial carcinoma? *PLoS One* 2017; 12: e0174226.
15. Donnez J, Dolmans MM: Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22: 665–686.
16. Van Heertum K, Barmat L: Uterine fibroids associated with infertility. *Womens Health (Lond)* 2014; 10: 645–653.
17. Vilos GA, Harding PG, Sugimoto AK et al.: Hysteroscopic endomyometrial resection of three uterine sarcomas. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2001; 8: 545–551.
18. Laurelli G, Falcone F, Scaffa C et al.: Fertility-sparing management of low-grade endometrial stromal sarcoma: analysis of an institutional series and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 195: 61–66.

19. Xie W, Cao D, Yang J et al.: Fertility-sparing surgery for patients with low-grade endometrial stromal sarcoma. *Oncotarget* 2017; 8: 10602–10608.
20. Vilos GA, Edris F, Abu-Rafea B et al.: Miscellaneous uterine malignant neoplasms detected during hysteroscopic surgery. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16: 318–325.
21. Ludwin A, Gawron I, Pityński K: Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas. *Ginekol Pol* 2018; 89: 546–552.
22. Gawron I, Skotniczny K, Ludwin A: Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy. *Ginekol Pol* 2018; 89: 467–474.
23. Food and drug Administration: FDA Updated Assessment of The Use of Laparoscopic Power Morcellators to Treat Uterine Fibroids. December 2017. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/SurgeryandLifeSupport/UCM584539.pdf>.
24. Takac I, Zegura B: Office hysteroscopy and the risk of microscopic extrauterine spread in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 107: 94–98.
25. Lo KWK, Cheung TH, Yim SF et al.: Hysteroscopic dissemination of endometrial carcinoma using carbon dioxide and normal saline: a retrospective study. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 394–398.
26. Chang YN, Zhang Y, Wang YJ et al.: Effect of hysteroscopy on the peritoneal dissemination of endometrial cancer cells: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2011; 96: 957–961.

Tab. 1. Population characteristics

	Mean	-95% CI	+95% CI	SD	Min	Max	Median	Lower quartile	Upper quartile
Age	43	43	44	12	17	84	42	35	49
BMI	24.71	24.40	25.01	4.91	13.21	53.51	24.00	21.26	26.85
Gravidity	1	1.25	1.41	1.27	0.00	7.00	1.00	0.00	2.00
Parity	1	1.11	1.25	1.14	0.00	6.00	1.00	0.00	2.00
Hemoglobin (g/dL)	12.79	12.67	12.90	1.47	5.30	22.30	13.00	12.10	13.80
Surgery time (min.)	50.28	49.06	51.50	19.42	10.00	205.00	45.00	40.00	60.00

Tab. 2. Preoperative diagnosis of uterine cavity

Preoperative diagnosis of uterine cavity	N	%
Myoma	120	11.9
Polyp	851	84.6
Polyp + myoma	7	0.7
Inconclusive diagnosis	28	2.8
<i>N</i> = 1,006 women.		
Inconclusive diagnosis – polyp or polypous endometrium or myoma.		

Tab. 3. Reported symptoms

Reported symptoms	<i>N</i>	%
Symptomatic	696	69.2
AUB/PMB	608	60.4
Infertility	71	7.1
Pain	139	13.8
Asymptomatic	310	30.8
AUB + PMB	608	60.4
No AUB + PMB	398	39.6
AUB	563	56.0
AUB/HMB	364	36.2
AUB/IMB	113	11.2
AUB-HMB/IMB	86	8.5
PMB	45	4.5
<p><i>N</i> = 1,006 women. AUB/PMB – abnormal uterine bleeding and postmenopausal bleeding; AUB – abnormal uterine bleeding; PMB – postmenopausal bleeding; AUB/HMB – heavy menstrual bleeding; AUB/IMB – irregular menstrual bleeding; AUB-HMB/IMB – heavy and irregular menstrual bleeding.</p>		

Tab. 4. Pathological findings

Histology	<i>N</i>	%
Endometrial stromal sarcoma	2	0.2
Endometrial cancer	10	1.0
Atypical hyperplasia	3	0.3
Polypoid endometrium	269	26.7
Endometrial polyp	409	40.7
Submucous myoma	131	13.0
Polyp + submucous myoma	12	1.2
Normal endometrium + other benign conditions*	167	16.6
No histological result	3	0.3
<p><i>N</i> = 1,006 women. * Endometrial hyperplasia without atypia, adenomyoma, adenomyomatous polyp, adenomyosis, cellular leiomyoma, disordered proliferative endometrium, fibroadenoma.</p>		

VI. Wyniki

i. “Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas”.

Do pierwszego badania włączono 2675 kobiet (średni wiek +/-SD: 47 lat +/-9.4) poddanych leczeniu chirurgicznemu z powodu objawowych mięśniaków macicy: 963 kobiet w pododdziale ginekologii onkologicznej (GO) oraz 1712 kobiet w pododdziale ginekologii i endoskopii (minimally invasive surgery, MIS). Pooperacyjnie rozpoznano 6 przypadków utajonego LMS, co oznacza ryzyko równe 1:446 (0.002; CI 0.0-0.006). W okresie obserwacji rozpoznano łącznie 10 przypadków LMS, z czego pozostałe 4 (4/10, 40%) były zdiagnozowane przedoperacyjnie. W oddziale MIS wykonano 789 procedur wymagających LPM (476 LSH, 313 laparoskopowych miomektomii - LM) i nie zmorcelowano żadnego LMS, natomiast w oddziale GO wykonano 162 zabiegi z użyciem LPM (111 LSH, 51 LM) i zmorcelowano 1 przypadek LMS w trakcie LM (ryzyko morcelacji LMS = 1:162, 0.02, CI 0.0035-0.1; ryzyko morcelacji LMS podczas LM 1:51, 0.02; CI 0.0035-0.1). Częstość utajonego LMS w trakcie zabiegów chirurgii małoinwazyjnej (MIS) wynosiła 1:1178 (0.001; CI 0.0-0.005), a w trakcie laparoskopii 1:1008 (0.001; CI 0.0-0.006). Łącznie wykonano 383 zabiegi LM, w trakcie 364 wykorzystano LPM (364/383, 95%) i w tej grupie zmorcelowano 1 przypadek LMS. Nie znaleziono LMS w grupie kobiet poddanych LSH ani histeroskopowej miomektomii. Pięć z 6 przypadków ukrytego LMS potwierdzono w preparatach z laparotomii (5/1497 zabiegów laparotomii, ryzyko 1:299, 0.003, CI 0.0-0.015), co oznacza 4-krotnie wyższe ryzyko niż w trakcie MIS.

Jedyny przypadek zmorcelowanego LMS dotyczył 57-letniej kobiety, u której po 5 latach obserwacji wolnej od wznowy rozpoznano mięsakowatość jamy otrzewnej. Pacjentka ta nie otrzymała dodatkowego leczenia w ośrodku prowadzącym badanie, ale została poddana leczeniu chirurgicznemu w I Klinice Chirurgii UJ CM i do czasu pozyskiwania danych pozostawała w stanie dobrym.

ii. "Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy"

Do drugiego badania włączono 696 kobiet poddanych LSH. Większość kobiet (623/696, 89.5%) była w wieku pomenopauzalnym, a 73/696 (10.5%) w wieku rozrodczym. Głównym wskazaniem do zabiegu był objawowy mięśniak/i (629/696, 90.4%), następnie adenomioza (27/696, 3.9%) i zaburzenia statyki narządu rodnego (35/696, 5.0%). Spośród objawów najczęściej występowały: obfite miesiączki (440/696, 63.2%), nieregularne miesiączki (77/696, 11.0%), ból podbrzusza (102/696, 14.7%), krwawienie pomenopauzalne (6/696, 0.9%), rzadziej objawy towarzyszące zaburzeniom statyki, objawy uciskowe i nietrzymanie moczu (71/696, 10.2%). Kobiet bezobjawowych było 91 (91/696, 13.7%), wśród nich pacjentki obciążone ryzykiem raka piersi/jajnika oraz pacjentki z mięśniakami nalegające na leczenie operacyjne. U 169 (169/696, 24.3%) kobiet przed LSH wykonano histopatologiczną weryfikację endometrium: 159 poddano wyłyżeczkowaniu jamy macicy (D&C), 5 histeroskopii, 5 biopsji aspiracyjnej. U 2 pacjentek (2/696, 0.29%, 0.003, 95%CI 0.001-0.01) rozpoznano mięsaka w preparacie tkankowym z operacji: 1 przypadek low-grade endometrial stromal sarcoma (ESS) z współistniejącą AH u pacjentki poddanej D&C 6 miesięcy przed zabiegiem oraz 1 przypadek high-grade ESS u pacjentki poddanej biopsji aspiracyjnej endometrium 3 miesiące przed zabiegiem. Ponadto zdiagnozowano 1 przypadek inwazyjnego pierwotnego raka jajowodu (1/696; 0.14%, 0.001; 95%CI 0.00-0.008) i 3 przypadki AH (3/696; 0.43%, 0.004; 95%CI 0.001-0.013). U 2 spośród 3 kobiet z AH wykonano uprzednio D&C nie stwierdzając patologii endometrium. Nie znaleziono ani jednego ukrytego przypadku EC.

Wszystkie 3 kobiety z rozpoznaniem utajonym nowotworem złośliwym poddano następnie laparotomii nie stwierdzając rozsiewu nowotworu w jamie otrzewnej. Z powodu niewielkiej liczby utajonych nowotworów złośliwych nie było możliwe zidentyfikowanie czynników ryzyka oraz wpływu LPM na wyniki leczenia. Niemniej jednak, w okresie 2-5 lat obserwacji nie zaobserwowano pogorszenia rokowania.

iii. “Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection”

Do trzeciego badania włączono 1006 kobiet z ultrasonograficznym podejrzeniem polipa endometrialnego lub/i mięśniaka podśluzówkowego: 851/1006 (84.6%) z rozpoznaniem polipa, 120 (120/1006; 11.9%) z rozpoznaniem mięśniaka, 7/1006 (0.7%) z mięśniakiem i towarzyszącym polipem oraz 28/1006 (2.8%) z niejednoznaczną diagnozą ultrasonograficzną co do polipa lub mięśniaka. Spośród tej populacji kobiet u 12 (12/1006, 1.2%) rozpoznano pooperacyjnie nowotwór złośliwy: 10 (10/1006, 1.0%) przypadków EC i 2 (2/1006, 0.2%) ESS. Kobiet poniżej 45 lat było 654 (654/1006; 65%), a w wieku 45 lat i powyżej 352 (35%). Kobiet w wieku przedmenopauzalnym było 818 (818/1006; 81.3%), a po menopauzie 188 (18.7%). Najczęściej zgłaszanym objawem (563/1006, 56.0%) było nieprawidłowe krwawienie maciczne (abnormal uterine bleeding, AUB), tj. obfite miesiączki (heavy menstrual bleeding, HMB) u 364 kobiet (364/1006, 36.2%), nieregularne miesiączki (irregular menstrual bleeding, IMB) u 113 (11.2%), obfite i nieregularne miesiączki (HMB/IMB) u 86 (8.5%) kobiet. Krwawienie pomenopauzalne (postmenopausal bleeding, PMB) występowało u 45 kobiet (4.5%). 39.6% kobiet nie zgłosiło żadnego nieprawidłowego krwawienia z macicy. Rzadziej występowały ból brzucha i niepłodność. Ukryty nowotwór złośliwy rozpoznano odpowiednio u 9/696 (1.3%) oraz u 3/310 (1.0%) objawowych (AUB/PMB, ból podbrzusza lub niepłodność) i bezobjawowych kobiet.

Względne ryzyko przypadkowo rozpoznanego nowotworu złośliwego u kobiet z objawami klinicznymi w porównaniu do bezobjawowych wynosiło 1.3 (95%CI: 0.4-4.9, p=0.7). Nowotwór złośliwy występował odpowiednio u 8/608 (1.3%) i 4/398 (1.0%) kobiet z AUB/PMB i bez nieprawidłowego krwawienia. Wśród kobiet z AUB/PMB stwierdzono 6 przypadków EC i 2 ESS, a u kobiet bez AUB/PMB stwierdzono 4 przypadki EC. Względne ryzyko utajonego nowotworu złośliwego u kobiet z AUB/PMB w porównaniu do tych bez AUB/PMB wynosiło 1.3 (95%CI: 0.4-4.3, p=0.7). Stwierdzono istotną różnicę w średnim wieku kobiet z EC w porównaniu do średniej populacyjnej (54.8 vs. 43.3; p=0.005) oraz między EC a rodzajem krwawienia (p= 0.005, wsp. V Cramera=0.14). Najczęściej nowotwór diagnozowano w grupie kobiet z PMB (6.7%), a następnie u kobiet z HMB/IMB (1.2%), HMB

(0.6%) i u kobiet bez AUB/PMB (0.5%). W grupie kobiet z IMB nie było EC. EC diagnozowano istotnie częściej w grupie kobiet po menopauzie niż przed menopauzą (2.3% vs. 0.5%, $p=0.04$, wsp. V Cramera= 0.08). Nie stwierdzono istotnego związku między EC a liczbą ciąż i porodów, czasem operacji, stężeniem hemoglobiny, niepłodnością, bólem brzucha, nadciśnieniem, cukrzycą, paleniem tytoniu, BMI lub rakiem piersi.

Nie zaobserwowano pogorszenia rokowania u pacjentek z utajonym EC lub ESS. Wszystkie kobiety nadal żyły po 2-5 latach obserwacji.

VII. Wnioski

W pierwszym badaniu wykazano, że ryzyko utajonego LMS wynosi w 1:446 zabiegów z powodu mięśniaków. Ryzyko morcelacji LMS podczas laparoskopii wynosiło 1:951 procedur. Ryzyko przypadkowego rozpoznania ukrytego LMS było 4-krotnie wyższe w tradycyjnych procedurach brzusznych (1:299). Wyniki pokazują, że zastosowanie LPM w przypadku wszystkich zmian trzonu macicy podejrzanych o mięśniaki dałoby ryzyko morcelacji LMS zbliżone do obu oszacowań FDA, tj. 1:498 [4] i 1:495-1:1100 [13]. Paradoksalnie, w pododdziale MIS, ze znacznie wyższym wskaźnikiem stosowania LPM, ryzyko morcelacji ukrytego LMS było niższe niż w pododdziale GO ze względu na różnice w częstości występowania LMS w subpopulacjach operowanych w obu pododdziałach (odpowiednio 0:1712 vs 6:963). Tak więc, selekcja pacjentek do konkretnych ośrodków i oddziałów może powodować przeszacowanie częstości występowania LMS z powodu charakterystyki leczonej populacji, tj. o większym wyjściowym ryzyku nowotworu złośliwego. Z drugiej strony, badania naukowe, do których dobierano pacjentki poddawane tylko laparoskopii lub leczone wyłącznie w oddziałach typu MIS, mogą wskazywać na niższą częstość występowania utajonego LMS, a tym samym mniejsze ryzyko jego przypadkowej morcelacji, niż badania wieloośrodkowe.

Odpowiednia kwalifikacja pacjentek do danego rodzaju zabiegu chirurgicznego w oparciu o badanie ginekologiczne i USG może wpływać na częstość występowania utajonego LMS u kobiet poddawanych leczeniu chirurgicznemu z powodu mięśniaków, tym samym zmniejszając ryzyko przypadkowej morcelacji LMS. Wszystkie kobiety, nawet bardzo młode, powinny być informowane o ryzyku ukrytego LMS, gdy rozważa się stosowanie LPM lub innych metod leczenia zachowawczego, zwłaszcza gdy nie przeprowadza się badania histologicznego.

W drugim badaniu, w populacji kobiet poddanej LSH, zdiagnozowano trzy utajone nowotwory złośliwe, dwa mięsaki macicy (high- i low-grade ESS) i jeden przypadek inwazyjnego pierwotnego raka jajowodu. Obie pacjentki z ESS zostały poddane przed zabiegiem weryfikacji histopatologicznej endometrium. Faktem jest, że 25% pacjentek poddano weryfikacji endometrium, jednak obydwa nowotwory złośliwe trzonu macicy wykryto u kobiet z negatywnych wynikiem histopatologicznym. Pacjentki powinny być zatem poinformowane o obu aspektach, tj.

że istnieje ryzyko obecności utkania nowotworu złośliwego, oraz że rutynowa diagnostyka endometrium nie eliminuje go całkowicie.

Wyniki badania pokazały, że częstość nierozpoznanej choroby nowotworowej trzonu macicy w zabiegach z użyciem LPM jest podobna (1/348 vs. 1/350) do podawanej przez FDA. Należy jednak zauważyć, że FDA koncentruje się ryzyku mięśniaków u kobiet poddawanych zabiegom chirurgicznym z powodu podejrzenia mięśniaków.

Wyniki naszych badań wskazują, że przedzabiegowa weryfikacja histopatologiczna endometrium nie wyklucza obecności nowotworu złośliwego i stanów przedrakowych (AH), nawet w przypadkach uznawanych za wykrywalne w odpowiedniej ocenie przedoperacyjnej. Proponując LSH, w każdym przypadku należy rozważyć ryzyko i korzyści LSH w porównaniu do całkowitej histerektomii laparoskopowej lub pochwowej. Rozsądnie byłoby proponować LSH jako alternatywę dla innych minimalnie inwazyjnych procedur bez LPM, tj. TLH lub histerektomii pochwowej, tylko u pacjentek z bardzo niskim ryzykiem nowotworu złośliwego. Konieczne jest wypracowanie konsensusu co do bezpiecznych wskazań, wymaganej diagnostyki przedoperacyjnej oraz zasadności obowiązkowego stosowania systemów zamkniętej morcelacji. W przypadkach, w których przeprowadzona została staranna diagnostyka przedoperacyjna, rzadkie incydenty morcelacji nowotworów złośliwych nie powinny być traktowane jako zaniedbanie zawodowe, ale raczej jako potencjalne zdarzenie niepożądane. Pacjentki powinny być informowane o możliwym ryzyku potencjalnej zmiany złośliwej, zgodnie z dostępnymi szacunkami oraz o tym, że negatywna biopsja endometrium nie eliminuje całkowicie tego ryzyka.

W trzecim badaniu wśród pacjentek poddanych histeroskopii operacyjnej z powodu ultrasonograficznego podejrzenia polipa/mięśniaka zdiagnozowano pooperacyjnie 12 przypadków nowotworów złośliwych: 10 EC oraz 2 ESS. Wykazano, że ryzyko przypadkowego rozpoznania nowotworu złośliwego podczas histeroskopowej elektroresekcji zmiany prawdopodobnie łagodnej było równe 1:84 i znacznie przewyższało analogiczne ryzyko podczas operacji LSH. Ukryty nowotwór złośliwy występował odpowiednio u 1:77 pacjentek objawowych (AUB, PMB, ból w obrębie miednicy, niepłodność) oraz u 1:103 kobiet bez objawów. W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ukrytych nowotworów u kobiet z objawami w stosunku do bezobjawowych. Biorąc pod uwagę wszystkie kobiety z prawdopodobnie łagodnymi zmianami wewnątrzjamowymi, ignorując rodzaj zmiany i obecność lub brak objawów, rozsądne może być wdrożenie

histeroskopii u wszystkich kobiet z podejrzeniem wyżej wymienionych zmian łagodnych ze względu na stosunkowo wysoką częstość występowania ukrytych nowotworów złośliwych. Wysoki wskaźnik przeżywalności po histeroskopowej resekcji nieoczekiwanego nowotworu złośliwego może wskazywać, że korzyści z niej wynikające w leczeniu podejrzewanych zmian łagodnych są większe niż potencjalne obawy, tj. rozsiew nowotworu, pogorszenie rokowania. Można dalej wywnioskować, że należałoby unikać wykonywania procedur z użyciem LPM, takich jak LSH, w przypadkach podejrzenia łagodnych zmian wewnątrzmacicznych, takich jak polipy i mięśniaki, ze względu na bardzo wysokie ryzyko utajonego nowotworu złośliwego (większe niż 1 : 100). Zabiegi laparoskopowe z zastosowaniem LPM, niepoprzedzone uprzednią weryfikacją histopatologiczną endometrium (jamy macicy), nie powinny być uważane za alternatywę dla zabiegów histeroskopowych w przypadkach ultrasonograficznego podejrzenia wewnątrzjamowej zmiany łagodnej, ze względu na wysokie ryzyko utajonego nowotworu złośliwego.

Ograniczenia badania

Wszystkie badania miały retrospektywny charakter. Pacjentki pochodziły z jednego ośrodka klinicznego. Analiza rokowania dla pacjentek z przypadkowo wykrytym nowotworem złośliwym ma ograniczoną wartość z powodu niewielkiej ilości przypadków oraz stosunkowo krótkiego okresu obserwacji.

VIII. Piśmiennictwo

1. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL position statement: route of hysterectomy to treat benign uterine disease. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18: 1-3.
2. Paul PG, Rengaraj V, Das T, Garg R, Thomas M, Khurd AS. Uterine Sarcomas in Patients Undergoing Surgery for Presumed Leiomyomas: 10 Years' Experience. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23: 384-389.
3. Bogani G, Cromi A, Serati M, Di Naro E, Casarin J, Pinelli C, Candeloro I, Sturla D, Ghezzi F. Improving standard of care through introduction of laparoscopy for the surgical management of gynecological malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2015; 25: 741-750.
4. Falcone F, Laurelli G, Losito S, Di Napoli M, Granata V, Greggi S. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017; 28:e2.
5. 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.
6. Revel A, Tsafirir A, Anteby SO, Shushan A. Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 280–284.
7. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S et al.: Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 261–267.
8. Lynam S, Young L, Morozov V, Rao G, Roque DM. Risk, risk reduction and management of occult malignancy diagnosed after uterine morcellation: a commentary. *Womens Health (Lond).* 2015; 11: 929-944.
9. Parker WH, Kaunitz AM, Pritts EA, Olive DL, Chalas E, Clarke-Pearson DL, Berek JS; Leiomyoma Morcellation Review Group. U.S. Food and Drug Administration's Guidance Regarding Morcellation of Leiomyomas: Well-Intentioned, But Is It Harmful for Women? *Obstet Gynecol.* 2016; 127:18-22.
10. Parker WH, Pritts EA, Olive DL. What is the Future of Open Intraperitoneal Power-Morcellation of Fibroids? *Clin Obstet Gynecol.* 2016; 59: 73-84.

11. Ianieri MM, Staniscia T, Pontrelli G et al.: A new hysteroscopic risk scoring system for diagnosing endometrial hyperplasia and adenocarcinoma. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23: 712–718.
12. Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al. ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Conference Working Group: ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27: 16–41.
13. Steiner RA, Wight E, Tadir Y, Haller U. Electrical cutting device for laparoscopic removal of tissue from the abdominal cavity. *Obstet Gynecol.* 1993; 81: 471-474.
14. Carter JE, McCarus SD. Laparoscopic myomectomy: time and cost analysis of power vs. manual morcellation. *J Reprod Med.* 1997; 42: 383-388.
15. Nieboer TE, Johnson N, Lethaby A, et al. Surgical approach to hysterectomy for benign gynecological disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD003677.
16. Laparoscopic uterine power morcellation in hysterectomy and myomectomy: FDA safety communication. Available at: <http://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm>
17. Brower V. FDA considers restricting or banning laparoscopic morcellation. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106: 2-4.
18. <http://www.wsj.com/morcellation>
19. Brown J. AAGL advancing minimally invasive gynecology worldwide: statement to the FDA on power morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21: 970-971.
20. Brown J, Taylor K, Ramirez PT, Sun C, Holman LL, Cone SM, Irwin J, Frumovitz M. Laparoscopic supracervical hysterectomy with morcellation: should it stay or should it go? *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 185-192.
21. Ton R, Kilic GS, Phelps JY. A medical-legal review of power morcellation in the face of the recent FDA warning and litigation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 564-572.
22. Mandato VD, Torricelli F, Pirillo D, Aguzzoli L, Abrate M, Palomba S, La Sala GB. Impact of the Food and Drug Administration Safety Communication on the Use of Power Morcellator in Daily Clinical Practice: An Italian Survey. *J Minim Invasive Gynecol.* 2016; 23: 206-214.
23. Siedhoff MT, Kim KH. Morcellation and myomas: Balancing decisions around minimally invasive treatments for fibroids. *J Surg Oncol.* 2015; 112: 769-771.

24. Parker W, Pritts E, Olive D. Risk of morcellation of uterine leiomyosarcomas in laparoscopic supracervical hysterectomy and laparoscopic myomectomy, a retrospective trial including 4791 women. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 696-697.
25. Lin KH, Torng PL, Tsai KH, Shih HJ, Chen CL. Clinical outcome affected by tumor morcellation in unexpected early uterine leiomyosarcoma. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2015; 54: 172-177.
26. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PLoS One.* 2012; 7: e50058.
27. Anupama R, Ahmad SZ, Kuriakose S, Vijaykumar DK, Pavithran K, Seethalekshmy NV. Disseminated peritoneal leiomyosarcomas after laparoscopic "myomectomy" and morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011; 18: 386-389.
28. Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecol Oncol.* 2011; 122: 255-259.
29. Bogani G, Cliby WA, Aletti GD. Impact of morcellation on survival outcomes of patients with unexpected uterine leiomyosarcoma: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2015; 137: 167-172.
30. Cusidó M, Fargas F, Baulies S, Plana A, Rodríguez I, Tresserra F, Pascual MA, Fábregas R. Impact of Surgery on the Evolution of Uterine Sarcomas. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015; 22: 1068-1074.
31. Gockley AA, Rauh-Hain JA, del Carmen MG. Uterine leiomyosarcoma: a review article. *Int J Gynecol Cancer.* 2014; 24: 1538-1542;
32. Aviram R, Ochshorn Y, Markovitch O, Fishman A, Cohen I, Altaras MM, Tepper R. Uterine sarcomas versus leiomyomas: gray-scale and Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound.* 2005; 33: 10-13.
33. Wu TI, Yen TC, Lai CH. Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25: 681-689.
34. D'Angelo E, Prat J. Uterine sarcomas: a review. *Gynecol Oncol.* 2010; 116: 131-139.
35. Moinfar F, Azodi M, Tavassoli FA. Uterine sarcomas. *Pathology.* 2007; 39: 55-71.

36. Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F. Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC Press, Lyon 2002.
37. Theben JU, Schellong AR, Altgassen C, Kelling K, Schneider S, Große-Drieling D. Unexpected malignancies after laparoscopic-assisted supracervical hysterectomies (LASH): an analysis of 1,584 LASH cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2013; 287: 455-462.
38. Zhang J, Zhang J, Dai Y, Zhu L, Lang J, Leng J. Clinical characteristics and management experience of unexpected uterine sarcoma after myomectomy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 130:195-199.
39. Tulandi T, Ferenczy A. Biopsy of uterine leiomyomata and frozen sections before laparoscopic morcellation. *J Minim Invasive Gynecol.* 2014; 21:963-966;
40. Kawamura N, Ichimura T, Ito F, Shibata S, Takahashi K, Tsujimura A, Ishiko O, Haba T, Wakasa K, Ogita S. Transcervical needle biopsy for the differential diagnosis between uterine sarcoma and leiomyoma. *Cancer.* 2002; 94: 1713-1720;
41. Zhang J, Li T, Zhang J, Zhu L, Lang J, Leng J. Clinical Characteristics and Prognosis of Unexpected Uterine Sarcoma After Hysterectomy for Presumed Myoma With and Without Transvaginal Scalpel Morcellation. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26: 456-463.
42. Wu TI, Yen TC, Lai CH. Clinical presentation and diagnosis of uterine sarcoma, including imaging. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25: 681-689.
43. Odejinmi F, Agarwal N, Maclaran K, Oliver R. Should we abandon all conservative treatments for uterine fibroids? The problem with leiomyosarcomas. *Womens Health (Lond).* 2015; 11: 151-159.
44. Morice P, Rodriguez A, Rey A, Pautier P, Atallah D, Genestie C, Pomel C, Lhommé C, Haie-Meder C, Duvillard P, Castaigne D. Prognostic value of initial surgical procedure for patients with uterine sarcoma: analysis of 123 patients. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003; 24: 237-240.
45. Leung F, Terzibachian JJ. Re: "The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma". *Gynecol Oncol.* 2012; 124: 172-173.
46. Von Bargen EC, Grimes CL, Mishra K, Wang R, Haviland MJ, Hacker MR, Carnevale JA, Estes AJ, Elkadry EA. Prevalence of occult pre-malignant or malignant pathology at the time of uterine morcellation for benign disease. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017; 137: 123-128.

47. Picerno TM, Wasson MN, Gonzalez Rios AR, Zuber MJ, Taylor NP, Hoffman MK, Borowsky ME. Morcellation and the Incidence of Occult Uterine Malignancy: A Dual-Institution Review. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26: 149-155.
48. Bojahr B, De Wilde RL, Tchartchian G. Malignancy rate of 10,731 uteri morcellated during laparoscopic supracervical hysterectomy (LASH). *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 292: 665-72.
49. 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: 21-26.
50. Barron KI, Richard T, Robinson PS, Lamvu G. Association of the U.S. Food and Drug Administration Morcellation Warning With Rates of Minimally Invasive Hysterectomy and Myomectomy. *Obstet Gynecol*. 2015; 126: 1174-1180.
51. Harris JA, Swenson CW, Uppal S, Kamdar N, Mahnert N, As-Sanie S, Morgan DM. Practice patterns and postoperative complications before and after US Food and Drug Administration safety communication on power morcellation. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214: 98.e1-98.e13.
52. Vargas MV, Cohen SL, Fuchs-Weizman N, Wang KC, Manoucheri E, Vitonis AF, Einarsson JI. Open power morcellation versus contained power morcellation within an insufflated isolation bag: comparison of perioperative outcomes. *J Minim Invasive Gynecol*. 2015; 22: 433-438.
53. Rimbach S, Holzknicht A, Schmedler C, Nemes C, Offner F. First clinical experiences using a new in-bag morcellation system during laparoscopic hysterectomy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 294: 83-93.
54. Paul PG, Thomas M, Das T, Patil S, Garg R. Contained Morcellation for Laparoscopic Myomectomy Within a Specially Designed Bag. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016; 23: 257-260.
55. Taylan E, Sahin C, Zeybek B, Akdemir A. Contained Morcellation: Review of Current Methods and Future Directions. *Front Surg*. 2017; 4:15.
56. Chen I, Hopkins L, Firth B, Boucher J, Singh SS. Incidence of Tissue Morcellation During Surgery for Uterine Sarcoma at a Canadian Academic Centre. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015; 37: 421-425.

57. Akdemir A, Taylan E, Zeybek B, Ergenoglu AM, Sendag F. Innovative technique for enclosed morcellation using a surgical glove. *Obstet Gynecol* 2015; 125:1145-9.
58. Varol N, Healey M, Tang P, Sheehan P, Maher P, Hill D. Ten-year review of hysterectomy morbidity and mortality: can we change direction? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2001; 41: 295-302.
59. Kafy S, Huang JY, Al-Sunaidi M, Wiener D, Tulandi T. Audit of morbidity and mortality rates of 1792 hysterectomies. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006; 13: 55-59.
60. McPherson K, Metcalfe MA, Herbert A, Maresh M, Casbard A, Hargreaves J, Bridgman S, Clarke A. Severe complications of hysterectomy: the VALUE study. *BJOG*. 2004; 111: 688-694.
61. Olive DL. The surgical treatment of fibroids for infertility. *Semin Reprod Med*. 2011; 29: 113-123.
62. Wamsteker et al. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol*. 1993; 82: 736-740.
63. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. *J Minim Invasive Gynecol*. 2005; 12:308-11
64. Sajdak S (ed.): *Histeroskopia*. Urban & Partner, Wrocław 2000.
65. Revel A, Tsafrir A, Anteby SO et al.: Does hysteroscopy produce intraperitoneal spread of endometrial cancer cells? *Obstet Gynecol Surv* 2004; 59: 280–284.
66. Polyzos NP, Mauri D, Tsioras S et al.: Intraperitoneal dissemination of endometrial cancer cells after hysteroscopy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20: 261–267.
67. Aumiphin J, Crochet P, Knight S et al.: Outcome and follow-up of patients with endometrial carcinoma diagnosed on operative hysteroscopic resection specimens. *Anticancer Res* 2016; 36: 4341–4345.
68. Lenci MA, Nascimento VA, Grandini AB et al.: Premalignant and malignant lesions in endometrial polyps in patients undergoing hysteroscopic polypectomy. *Einstein (Sao Paulo)* 2014; 12: 16–21.

IX. Streszczenie

Wprowadzenie

Na przestrzeni ostatnich 20 lat endoskopowe techniki chirurgii małoinwazyjnej, takie jak laparoscopia i histeroscopia stały się preferowanym dostępem w leczeniu łagodnych patologii macicy, służąc zarówno do usuwania miejscowego zmian patologicznych, jak i trzonu macicy lub całej macicy. Jednak ich zastosowanie w przypadku współwystępowania nowotworu złośliwego o bezobjawowym przebiegu, głównie raka endometrium (endometrial cancer, EC) i mięśniakomięśaka (leiomyosarcoma, LMS), może być traktowane jako zdarzenie niepożądane. Nowotwory te mogą nie zostać rozpoznane w trakcie diagnostyki przedoperacyjnej. W odniesieniu do takich nowotworów używa się pojęcia utajonego nowotworu złośliwego. W chirurgii laparoskopowej kluczową rolę w ekstrakcji powiększonych trzonów macicy oraz dużych mięśniaków z jamy otrzewnej odgrywa morcelacja elektromechaniczna (laparoscopic power morcellation, LPM). W przypadku histeroskopii usunięcie zmian trzonu macicy możliwe jest dzięki elektroresekcji lub mechanicznej fragmentacji. Po opublikowaniu komunikatu Food and Drug Administration (FDA) z kwietnia 2014r., dotyczącego ryzyka LPM utajonego nowotworu złośliwego, wydanego po incydencie przypadkowej LPM mięśniaka macicy u amerykańskiej lekarki, niezwykle wzrosło zainteresowanie tym zagadnieniem; nieco mniejsze zainteresowanie dotyczy histeroskopii. Istnieją doniesienia, że wykorzystanie LPM może rozprzestrzenić utajoną chorobę nowotworową w jamie otrzewnej i skutkować krótszym czasem całkowitego przeżycia. Nieadekwatne leczenie pierwotne skutkuje większą liczbą operacji oraz potrzebą leczenia systemowego, co może pociągać za sobą negatywne skutki zdrowotne. Komunikat FDA przyczynił się do spadku ilości zabiegów endoskopowych w Stanach Zjednoczonych, któremu towarzyszył wzrost liczby powikłań okołoperacyjnych oraz wydatków na opiekę zdrowotną. Według danych FDA u 1 na 350 kobiet poddanych laparoskopii z intencją leczenia mięśniaka, zostanie rozpoznany nowotwór złośliwy. Podobne ryzyko dla LMS wynosi 1:498. Faktyczna częstość jest jednak nieznana, ponieważ przeprowadzone dotąd badania mają swoje ograniczenia pod względem doboru populacji i metodyki. Ryzyko morcelacji LMS jest niewielkie, ale nieuniknione z powodu braku niezawodnych metod jego diagnozowania. Zaniechanie zabiegów laparoskopowych wiązałoby się z

większą częstością powikłań laparotomii, możliwych do uniknięcia przy zastosowaniu laparoskopii.

Podczas histeroskopii w celu wizualizacji jamy macicy stosuje się irygację medium rozszerzającym pod ciśnieniem. W przypadku obecności utajonego nowotworu złośliwego istnieje potencjalna możliwość pasażu komórek nowotworowych do jamy otrzewnej oraz ryzyko ich rozprzestrzenienia się do uszkodzonych w trakcie zabiegu naczyń krwionośnych. Mimo tych potencjalnych zagrożeń histeroskopia jest wykorzystywana w diagnostyce EC. Szacuje się, że ryzyko pasażu komórek nowotworowych przy zastosowaniu niższych ciśnień jest niewielkie, ale podczas histeroskopii operacyjnej zazwyczaj stosuje się wyższe ciśnienia, co zwiększa ryzyko. Badania obejmujące oszacowanie częstości nowotworów złośliwych podczas histeroskopii operacyjnej z intencją leczenia zmiany łagodnej są nieliczne. Brak jest wystarczającej liczby danych, by stwierdzić, że incydenty takie wiążą się z gorszym rokowaniem lub nie mają wpływu na rokowanie.

Cel pracy

Podstawowym celem było ustalenie częstości występowania utajonych nowotworów złośliwych trzonu macicy podczas laparoskopii z użyciem LPM oraz podczas histeroskopii u kobiet leczonych z powodu zmian łagodnych macicy. Założono ponadto: oszacowanie ryzyka występowania utajonego LMS u kobiet poddawanych różnym procedurom chirurgicznym z powodu mięśniaków macicy; oszacowanie częstości utajonego nowotworu złośliwego w operacjach laparoskopowego nadszyjkowego wycięcia trzonu macicy (laparoscopic supracervical hysterectomy, LSH); oszacowanie ryzyka utajonego nowotworu złośliwego trzonu macicy u kobiet poddanych histeroskopowej elektroresekcji z powodu zmian łagodnych; analiza przeżywalności kobiet z utajonymi nowotworami macicy poddanymi LPM lub histeroskopowej resekcji na przykładzie serii przypadków właściwych dla danego badania.

Metodologia

Rozprawę doktorską stanowi cykl trzech artykułów naukowych, w których przedstawiono i omówiono uzyskane wyniki, realizując poszczególne cele pracy doktorskiej. Każde z trzech badań było retrospektywnym badaniem kohortowym,

przeprowadzonym w oparciu o dane archiwalne Kliniki Ginekologii i Onkologii UJ CM pacjentek hospitalizowanych od 1 stycznia 2010 do 31 grudnia 2016. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę lokalnej Komisji Bioetycznej.

Do pierwszego badania włączono wszystkie pacjentki operowane z powodu wstępnego rozpoznania mięśniaka macicy. Jednocześnie pozyskano informację o ilości przypadków LMS w okresie badania. Wyszukane rekordy sklasyfikowano pod względem typu dostępu do jamy brzusznej oraz konkretnych procedur. Obliczono częstość LPM w trakcie zabiegów z powodu mięśniaków macicy. Obliczenia wykonano z uwzględnieniem charakterystyki dwóch pododdziałów, tj. oddziału ginekologii onkologicznej (GO) oraz oddziału ginekologii i endoskopii (MIS). Obliczono proporcję liczby pacjentek z LMS rozpoznanych przedoperacyjnie do liczby kobiet zdiagnozowanych pooperacyjnie, a następnie przeanalizowano wyniki dalszego leczenia.

Do drugiego badania włączono wszystkie pacjentki poddane LSH z powodu mięśniaka macicy lub innej łagodnej patologii trzonu macicy. Obliczono częstość występowania utajonego nowotworu złośliwego oraz ryzyko jego przypadkowej LPM, a następnie dokonano przeglądu literatury dotyczącej zagadnienia. Ustalono częstość przedoperacyjnej weryfikacji histopatologicznej endometrium. Następnie prześledzono dalsze losy kobiet z utajonymi nowotworami macicy poddanymi LPM w trakcie LSH.

Do trzeciego badania włączono wszystkie pacjentki poddane histeroskopowej elektroresekcji zmiany wewnątrzjamowej, tj. polipa endometrialnego i/lub mięśniaka podśluzówkowego. Z badania wyłączono kobiety poddawane histeroskopii z innych powodów. W celu oszacowania ryzyka utajonego nowotworu złośliwego macicy podczas ww. zabiegów, zliczono wszystkie zabiegi histeroskopii, biorąc pod uwagę kryteria włączenia i wyłączenia. Zanalizowano zależność pomiędzy konkretnymi zmiennymi a ryzykiem EC.

Wyniki

Sześć z 2675 kobiet operowanych z powodu mięśniaków zostało zdiagnozowanych z utajonym LMS, co oznacza ryzyko równe 1:446. U jednej z tych 6 kobiet wykonano LPM, co oznacza ryzyko morcelacji LMS równe 1:951. W okresie obserwacji rozpoznano łącznie 10 przypadków LMS, pozostałe 4 (4/10, 40%) zdiagnozowano przed operacją. Ryzyko przypadkowej morcelacji LMS wyniosło 1:

951 zabiegów laparoskopowych, a gdy uwzględniono wszystkie przypadki zabiegów małoinwazyjnych (minimally invasive surgery, MIS) 1: 1178. Pacjentka poddana przypadkowej morcelacji LMS, była operowana w oddziale chirurgii ogólnej 5 lat po laparoskopii z powodu wznowy (mięsakowatość jamy otrzewnej).

Wśród 696 kobiet poddanych LSH, u 2 pacjentek (2/696, 0.29%) rozpoznano mięsaka (endometrial stromal sarcoma, ESS) w preparacie tkankowym z operacji. Obie pacjentki miały uprzednio wykonaną weryfikację histopatologiczną endometrium. Ponadto zdiagnozowano 1 przypadek pierwotnego raka jajowodu (1/696; 0.14%) i 3 przypadki AH (0.43%). Nie znaleziono ani jednego ukrytego przypadku EC. U 169 (24.3%) kobiet przed zabiegiem LSH wykonano histopatologiczną weryfikację endometrium: 159 poddano wyłyżeczkowaniu jamy macicy (D&C), 5 histeroskopii, 5 biopsji aspiracyjnej. Wszystkie 3 kobiety z rozpoznaniem utajonym nowotworem złośliwym poddano następnie laparotomii nie stwierdzając rozsiewu nowotworu w jamie otrzewnej. Z powodu niewielkiej liczby utajonych nowotworów złośliwych nie było możliwe zidentyfikowanie czynników ryzyka oraz wpływu LPM na wyniki leczenia. Niemniej jednak, w okresie 2-5 lat obserwacji nie zaobserwowano pogorszenia rokowania.

Wśród 1006 kobiet poddanych histeroskopowej elektroresekcji z intencją leczenia polipa endometrialnego lub/i mięśniaka podśluzówkowego, zdiagnozowano 10 przypadków (10/1006; 1%) utajonego EC, w tym jeden współistniejący z rakiem jajnika, 2 (0,2%) przypadki ESS oraz 3 przypadki (0.3%) AH. Spośród analizowanych zmiennych jedynie wiek, status menopauzalny i nieprawidłowe krwawienie maciczne okazały się znaczącymi czynnikami ryzyka EC. Zbyt mało przypadków utajonego mięsaka nie pozwoliło na podobne oszacowania. Nie zaobserwowano pogorszenia rokowania, a wszystkie 15 kobiet poddanych przypadkowej histeroskopowej resekcji nowotworu złośliwego lub zmian przedrakowych pozostawało przy życiu w okresie 2-5 lat obserwacji.

Wnioski

W pierwszym badaniu wykazano, że ryzyko utajonego LMS wynosi w 1:446 zabiegów z powodu mięśniaków. Ryzyko morcelacji LMS podczas laparoskopii wynosiło 1:951 procedur. Ryzyko przypadkowego rozpoznania ukrytego LMS było 4-krotnie wyższe w tradycyjnych procedurach brzusznych (1:299). Wyniki pokazują, że zastosowanie LPM w przypadku wszystkich zmian trzonu macicy podejrzanych o

mięśniaki dałoby ryzyko morcelacji LMS zbliżone do oszacowań FDA. W pododdziale MIS, ze znacznie wyższym wskaźnikiem stosowania LPM, ryzyko morcelacji ukrytego LMS było niższe niż w pododdziale GO ze względu na różnice w częstości występowania LMS w subpopulacjach operowanych w obu pododdziałach (0:1712 vs 6:963). Selekcja pacjentek do konkretnych ośrodków i oddziałów może powodować przeszacowanie lub niedoszacowanie częstości występowania LMS. Odpowiednia kwalifikacja pacjentek do danego rodzaju zabiegu chirurgicznego w oparciu o badanie ginekologiczne i USG może wpływać na częstość występowania utajonego LMS u kobiet poddawanych leczeniu chirurgicznemu z powodu mięśniaków, tym samym zmniejszając ryzyko przypadkowej morcelacji LMS.

Wyniki drugiego badania pokazały, że częstość nierozpoznanej choroby nowotworowej trzonu macicy w zabiegach z użyciem LPM jest podobna (1/348 vs. 1/350) do podawanej przez FDA, oraz że przedzabiegowa biopsja endometrium nie wyklucza całkowicie obecności ukrytego nowotworu złośliwego. Konieczne jest wypracowanie konsensusu co do bezpiecznych wskazań, wymaganej diagnostyki przedoperacyjnej oraz zasadności obowiązkowego stosowania systemów zamkniętej morcelacji. W przypadkach, w których przeprowadzona została staranna diagnostyka przedoperacyjna, rzadkie incydenty morcelacji nowotworów złośliwych nie powinny być traktowane jako zaniedbanie, ale jako potencjalne zdarzenie niepożądane.

W trzecim badaniu wykazano, że ryzyko przypadkowego rozpoznania nowotworu złośliwego podczas histeroskopowej elektroresekcji zmiany prawdopodobnie łagodnej było równe 1:84 i znacznie przewyższało analogiczne ryzyko podczas operacji LSH. Można dalej wywnioskować, że należałoby unikać wykonywania procedur z użyciem LPM, takich jak LSH, w przypadkach podejrzenia łagodnych zmian wewnątrzmacicznych, takich jak polipy i mięśniaki, ze względu na bardzo wysokie ryzyko utajonego nowotworu złośliwego (większe niż 1 : 100). Zabiegi laparoskopowe z zastosowaniem LPM, nieopowiedzone uprzednią weryfikacją histopatologiczną endometrium (jamy macicy), nie powinny być uważane za alternatywę dla zabiegów histeroskopowych w przypadkach ultrasonograficznego podejrzenia wewnątrzjamowej zmiany łagodnej, ze względu na wysokie ryzyko utajonego nowotworu złośliwego.

Summary

Introduction

Over the last 20 years, endoscopic techniques, such as laparoscopy and hysteroscopy, have become the preferred access for the treatment of benign pathologies of the uterus, serving both for the removal of localized intracavitary lesions, as well as the entire uterine corpus. However, their use in the case of the coexistence of asymptomatic malignant tumors, such as endometrial cancer (EC) and leiomyosarcoma (LMS), can be considered as an adverse event. These tumors may not be diagnosed during pre-operative diagnostics and therefore are called “occult”. In laparoscopic surgery, laparoscopic power morcellation (LPM) plays a key role in the extraction of enlarged uterine bodies and large myomas from the peritoneal cavity. In the case of hysteroscopy, removal of intracavitary lesions is possible thanks to electroresection or mechanical fragmentation. After the publication of the Food and Drug Administration (FDA) statement in April 2014, regarding the risk of occult malignancy, released after accidental LMS morcellation in an American doctor, the interest in this issue has dramatically increased; slightly less interest has been observed in hysteroscopy. There are reports announcing that the use of LPM may spread hidden malignancy in the peritoneal cavity and result in a shorter overall survival. Inadequate primary treatment may also result in necessity of additional operations and the need for systemic treatment, what may have negative health effects. The FDA's message contributed to the decrease in the number of endoscopic procedures in the United States, which was accompanied by an increase in the number of perioperative complications and in expenses on health care. According to FDA, one in 350 women subjected to laparoscopy for the treatment of a myoma will be diagnosed with a malignant tumor. Similar risk for LMS is 1: 498. However, the factual frequency is unknown because the studies carried out are limited in terms of population selection and methodology. The risk of LMS morcellation is low but unavoidable due to the lack of reliable tool in LMS diagnostics. Abandonment of laparoscopic procedures would be associated with a higher incidence of laparotomy complications, which are avoidable thanks to laparoscopy.

During hysteroscopic procedures the uterine cavity is being dilated with the medium under pressure. In case of uterine occult malign tissue is a potential risk of tumor cells passage into the abdominal cavity, as well as their flight to damaged blood vessels.

However, despite these potential threats, hysteroscopy is considered the most accurate method in EC diagnostics. It is estimated that the risk of tumor cell passage when using lower pressures is low, but during operative hysteroscopy, higher pressures are usually needed, which increases the risk. Studies estimating the incidence of unforeseen malignancy during operative hysteroscopy with the intention of treating benign lesions are scarce. There is not enough data to conclude that such incidents are associated with a worse prognosis or do not affect the prognosis.

Objectives

The primary goal was to determine the incidence of occult malignant neoplasms of the uterine body when using LPM and during operative hysteroscopy in women treated for uterine benign lesions. It was also assumed: to estimate the risk of occult LMS in women undergoing various surgical procedures due to uterine fibroids; to assess the incidence of hidden malignancy in laparoscopic supracervical hysterectomy (LSH); to calculate the risk of hidden malignant tumors in women undergoing hysteroscopic electroresection due to presumably benign lesions; to analyze the survival of women with occult uterine malignancy subjected to LPM or hysteroscopic resection on the example of a series of cases specific to a particular study.

Methodology

The doctoral dissertation consists of a series of three scientific articles, in which the obtained results were presented and discussed. Each of the three studies was a retrospective cohort study, based on archival data of the Department of Gynecology and Oncology of the Jagiellonian University from patients hospitalized from January 1, 2010 to December 31, 2016. The consent of the local Bioethics Commission was obtained.

The first study included all patients undergoing surgery for the initial diagnosis of uterine fibroids. At the same time, information on the number of LMS cases during the study period was obtained. The searched records were classified in terms of the type of abdominal access and specific procedures. The frequency of LPM during procedures due to uterine fibroids was calculated. The calculations were made taking into account the characteristics of two subunits, i.e. the department of oncological gynecology (GO) and the department of gynecology and endoscopy

(MIS). The proportion of the number of patients with LMS diagnosed pre-operatively to the number of women diagnosed post-operatively was calculated and then the results of further treatment were analyzed.

The second study included all patients qualified for LSH due to uterine fibroids or other benign uterine pathology. The incidence of hidden malignant tumors and the risk of their accidental LPM were calculated and then the literature on the subject was reviewed. The frequency of preoperative histopathological verification of the endometrium was established. Next, the follow-up of women with occult uterine neoplasms subjected to adventitious LPM during LSH was analyzed.

The third study included all patients undergoing hysteroscopic electroresection of intracavitary lesions, i.e. endometrial polyp and/ or submucosal myoma. The study excluded women subjected to hysteroscopy for other reasons. In order to estimate the risk of occult malignancy on operative hysteroscopy, all hysteroscopic procedures were counted, given the inclusion and exclusion criteria. The relationship between specific variables and EC risk was examined.

Results

Six out of the 2,675 women operated on for fibroids were diagnosed with occult LMS, indicating the risk of 1: 446. One of these 6 women underwent LPM, what gives the risk of LMS morcellation equal to 1: 951. During the observation period, a total of 10 LMS cases were diagnosed, the remaining 4 (4/10, 40%) were diagnosed preoperatively. The risk of accidental LMS morcellation was 1: 951 laparoscopic procedures, and when all cases of minimal invasive surgery (MIS) were included, the risk was equal to 1: 1178. The patient subjected to incidental LMS morcellation was operated on in the general surgery department 5 years after laparoscopy due to recurrence (sarcomatosis of peritoneal cavity).

Among 696 women subjected to LSH, 2 patients (2/696, 0.29%) were diagnosed with sarcoma (endometrial stromal sarcoma, ESS) postoperatively. Both patients underwent previous endometrial sampling. In addition, 1 case of primary fallopian tube cancer (1/696, 0.14%) and 3 cases of AH (0.43%) were also recognized. No single case of occult EC was found. A little portion of the studied population (169/696, 24.3%) underwent endometrial sampling before LSH: 159 women were subjected to dilation and curettage (D&C), 5 to hysteroscopy, and 5 to aspiration biopsy. All 3 women diagnosed with malignancy after LSH were

subsequently referred to laparotomy and no tumor dissemination in the peritoneal cavity was observed in any of the patients. Due to the small number of occult malignancies, it was not possible to identify the risk factors and the impact of LPM on treatment outcomes. Nevertheless, in the period of 2-5 years of observation no worsening of the prognosis was observed.

Among 1006 women undergoing hysteroscopic electroresection with the intention of treating endometrial polyp and/ or submucosal myoma, 10 cases (10/1006; 1%) of latent EC were diagnosed, including one case coexisting with ovarian cancer, as well as 2 (0.2%) cases of ESS and 3 cases (0.3%) of AH. Of the analyzed variables only age, menopausal status and abnormal uterine bleeding (AUB) were significant risk factors of EC. Too few cases of occult sarcoma did not allow similar estimations. No worsening of prognosis was observed, and all 15 women who underwent random hysteroscopic resection of malignant tumors or pre-cancerous lesions remained alive during the period of 2-5 years of follow-up.

Conclusions

The first study showed that the risk of occult LMS was 1:446 surgeries performed due to fibroids. The risk of LMS morcellation was 1: 951 laparoscopic procedures. The risk of accidental diagnosis of occult LMS was 4 times higher in traditional abdominal procedures (1: 299). The results showed that the use of LPM for all uterine corpus lesions suspected of fibroids would give the risk of LMS morcellation similar to FDA estimates. In the MIS subgroup, with a much higher rate of LPM, the risk of hidden LMS morcellation was lower than in the GO department due to different LMS incidence in both subpopulations of women (0:1712 vs. 6:963). The selection of patients for specific centers and departments may cause overestimation or underestimation in terms of LMS prevalence. Appropriate qualification of patients for a given type of surgery, based on gynecological examination and ultrasonography may affect the incidence of occult LMS in women undergoing surgical treatment due to fibroids, thereby reducing the risk of accidental LMS morcellation.

The results of the second study showed that the frequency of latent EC in procedures with LPM is similar (1/348 vs. 1/350) to that provided by the FDA, and that pre-operative endometrial sampling does not completely exclude the presence of hidden neoplasm. It is necessary to develop a consensus regarding safe indications,

proper pre-operative diagnostics and compulsory use of contained morcellation systems. In cases where careful pre-operative diagnostics were performed, rare incidents of LPM of malignant tumors should not be considered as negligence, but rather as a potential adverse event.

The third study showed that the risk of accidental diagnosis of malignant tumor during hysteroscopic resection of apparently benign lesions was equal to 1:84 and was significantly higher than the analogical risk during LSH. It can be further concluded that LPM-based procedures such as LSH should be avoided in cases of apparently benign intrauterine lesions, such as polyps and myomas, due to the very high risk of hidden malignancy (greater than 1: 100). Laparoscopic procedures with the use of LPM, not preceded by endometrial sampling, should not be considered as an alternative to hysteroscopic procedures in cases of ultrasound suspicion of intracavitary benign lesions, due to the high risk of occult malignancy.

X. Oświadczenia współautorów

Publikacja I

Kraków, dnia 18.12.2018

dr hab. n. med. Artur Ludwin
Katedra Ginekologii i Położnictwa UJ CM

OŚWIADCZENIE

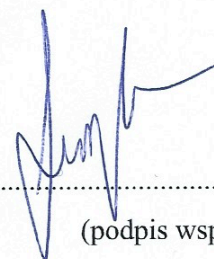
Jako współautor pracy pt. **“Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas”**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- współautorstwo koncepcji
- wkład merytoryczny
- rewizja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Iwonę Gawron jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Gawron przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 18.12.2018

prof. dr hab. n. med. Kazimierz Pityński
Katedra Ginekologii i Położnictwa UJ CM

OŚWIADCZENIE

Jako współautor pracy pt. **“Occult uterine leiomyosarcoma in women undergoing abdominal and minimally invasive surgeries for myomas”**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-pomoc merytoryczna.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Iwonę Gawron jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Gawron przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

dr hab. n. med. Artur Ludwin
Katedra Ginekologii i Położnictwa UJ CM

OŚWIADCZENIE

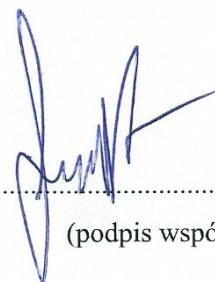
Jako współautor pracy pt. “ **Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy**”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- współautorstwo koncepcji
- wkład merytoryczny
- rewizja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Iwonę Gawron jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopiśmie naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Gawron przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 18.12.2018

dr n. med. Krzysztof Skotniczny
Katedra Ginekologii i Położnictwa UJ CM

OŚWIADCZENIE


Jako współautor pracy pt. “ **Occult uterine malignancy during laparoscopic supracervical hysterectomy**”

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

-pomoc merytoryczna.

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Iwonę Gawron jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Gawron przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.


.....
(podpis współautora)

Kraków, dnia 20.12.2018

dr hab. n. med. Artur Ludwin
Katedra Ginekologii i Położnictwa UJ CM

OŚWIADCZENIE

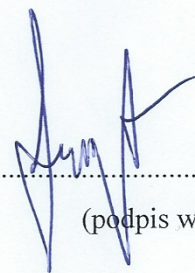
Jako współautor pracy pt. **“ Unexpected malignancy diagnosed in presumed symptomatic and asymptomatic endometrial polyps and submucosal myomas after hysteroscopic resection”**

oświadczam, iż mój własny wkład merytoryczny w przygotowanie, przeprowadzenie i opracowanie badań oraz przedstawienie pracy w formie publikacji to:

- współautorstwo koncepcji
- wkład merytoryczny
- rewizja manuskryptu

Jednocześnie wyrażam zgodę na przedłożenie w/w pracy przez lek. Iwonę Gawron jako część rozprawy doktorskiej w formie spójnego tematycznie zbioru artykułów opublikowanych w czasopismach naukowych.

Oświadczam, iż samodzielna i możliwa do wyodrębnienia część ww. pracy wykazuje indywidualny wkład lek. Iwony Gawron przy opracowywaniu koncepcji, wykonywaniu części eksperymentalnej, opracowaniu i interpretacji wyników tej pracy.



.....
(podpis współautora)