



02.12.2015

חברה ישראלית לאנדוסקופיה גינקולוגית

גילוי דעת בעניין power morcellation

מורסלטור (morcellator) הוא מכשיר המאפשר חיתוך של גושי רקמה גדולים כגון רחם או שרירן לחלקים קטנים והוצאתם מחלל הבטן דרך הפתחים הקטנים הנהוגים בלפרוסקופיה. רובם של מכשירים אלה פועל מכאנית באמצעות להב מכאני מסתובב. מכשירים אחרים פועלים באמצעות אנרגיה ביפולארית. אחד הסיכונים המוכרים של מורסלציה (1) הוא פיזור של ממאירות רחמית לא מאובחנת. סיכון זה נובע מפיזור שבבי רקמה מקרוסקופיים או מיקרוסקופיים בעת פעולת המכשירים (2).

באפריל 2014 פרסם ה-FDA (U.S. Food and Drug Administration) אזהרה נגד שימוש ב-power morcellators בניתוחי laparoscopic hysterectomy ו-laparoscopic myomectomy (2)(3). אזהרה זו התבססה על ניתוח סטטיסטי ממחקרים שפורסמו (4, 5) ומכאלה שלא פורסמו, שהצביעו על סיכון של כ-1:350 להמצאות גידול ממאיר מסוג סרקומה בשרירן או ברחם שנכרתו באינדיקציה שפירה. ה-FDA המליץ להמנע משימוש במורסלטורים, לשקול אופציות טיפוליות אחרות אם קיימות וליידע את המטופלת על הסיכון האפשרי של ממאירות והחמרת הפרוגנוזה אם יהיה פיזור שלה עקב שימוש במכשיר המורסלטור (6).

ב-24.11.2014 פרסם ה-FDA עדכון והחמרה לאזהרתו בעניין השימוש ב-power morcellation (7). ההמלצות כוללות מספר שינויים בהשוואה לפרסום הקודם (אפריל 2014):

1. במסמך זה מצויינת השכיחות של leiomyosarcoma לא צפויה כ-1:498 מקרים, כאשר לכלל הסרקומות השכיחות היא 1:352.
2. השימוש ב-power morcellation נאסר בנשים פרימנופאוזליות או פוסטמנופאוזליות העוברות ניתוחים בשל רחם שרירני. זאת, לעומת המלצה להמנע משימוש במורסלציה בהודעה המקורית. אוכלוסיה זו כוללת חלק ניכר מן הנשים העוברות מורסלציה.
3. בנשים צעירות (פרה-מנופאוזליות) המעונינות בשימור הפוריות ניתן לשקול שימוש במורסלציה. עם זאת, מומלץ לשקול חלופות, ליידע את המטופלת לגבי הסיכונים ולהשתמש בשקית למזעור פיזור שבבי הרקמה אם מבוצע ניתוח הכולל מורסלציה.
4. אריזת מכשיר המורסלטור תכלול תווית אזהרה המציינת את הסיכון לפיזור ממאירות והחמרה בפרוגנוזה בשל כך.

לפרסומים של ה-FDA היתה השפעה מיידית ודרמטית על השימוש במורסלטורים. מנתחים רבים בחרו להפסיק או להפחית את השימוש במורסלטור משיקולים רפואיים ומחשש לתביעה משפטית. במקביל, בתי חולים שונים אסרו או הגבילו את השימוש עד שיתבררו הנתונים (8).

ארגונים מקצועיים מתחום האנדוסקופיה הגינקולוגית (כגון ESGE (9), AAGL (10, 11) ACOG (12) ו-RANZCOG (13)) הקימו ועדות מומחים ופרסמו גילויי דעת והמלצות בעקבות אזהרות ה-FDA. הביקורת על האזהרות התבססה על מספר טיעונים:

1. השכיחות האמיתית של ממאירות לא צפויה שעשויה להתגלות בניתוחים לפרוסקופים קטנה בהרבה מהמספרים שהציג ה-FDA (14). ממאירויות של רירית הרחם, וכן חלק מהסרקומות ניתן לגלות בד"כ בדגימה של רירית הרחם ועל כן יש להוציאן מהחישוב של הסיכון לסרקומות שמתגלות בשרירנים. למעשה leiomyosarcoma היא הרלוונטית לחישוב והשכיחות שלה קטנה בהרבה.
2. למרות ההנחה ההגיגית, אין מידע מבוסס על החמרת הפרוגנוזה של אישה עם סרקומה שעברה פיזור במורסלציה.
3. ה-FDA לא הבחין בין קבוצות אוכלוסיה שונות העוברות כריתת רחם או כריתת שרירנים. ברור כי אין דין אישה צעירה העוברת כריתת שרירן במגמה לשמר פוריות כדין אישה פרימנופאוזלית או פוסטמנופאוזלית העוברת כריתת רחם. בנשים צעירות הסיכון להמצאות ממאירות נמוך עוד יותר בהשוואה לכלל האוכלוסיה.
4. החלופות הטיפוליות ובראשן כריתת שרירן או כריתת רחם בגישה פתוחה כרוכות בסיכונים שעשויים לעלות על אלה של מורסלציה. סיכונים אלה כוללים זיהומים, אירועי קרישיות יתר, ואובדן דם ניתוחי, והם שכיחים יותר בניתוחים פתוחים מאשר בניתוחים לפרוסקופים. בנוסף, ניתוח בגישה פתוחה כרוך במשך אשפוז וההתאוששות ארוכים יותר ומחייב יותר טיפול בכאב. משמעות הפסקת שימוש במורסלציה היא עלייה במספר הניתוחים הפתוחים וסיכון מטופלות רבות שלא לצורך.
5. למעשה משמעות ההמלצה של ה-FDA היא שטיפול בשרירן אשר אינו כולל את הסרתו בשלמות (en-bloc), כמו גם מעקב אחר שרירן לא-תסמיני מוטלים בספק הבטיחות. כך, במקרה שרופא שוקל מעקב בלבד, טיפול ב-UAE, או ב-HFUS נותר שרירן שעשוי להיות ממאיר בגופה של האשה.

הקהילה האנדוסקופית העולמית משקיעה מאמץ ניכר באימוץ אסטרטגיות להקטנת הסיכון של פיזור ממאירות במורסלציה. מורסלציה מוכלת (בד"כ בשקית מתאימה), עשויה למזער פיזור חלקי רקמה בחלל הפריטוניאלי. תוארו שיטות שונות (15) ומוצרים יעודיים נמצאים בפיתוח. בחירה מושכלת של מקרים צפויה גם היא למנוע פיזור ממאירות סמויה. לעת עתה, לא קיימת בדיקה או מערכת בדיקות, שבכוחה לאתר את כל מקרי הסרקומה, בנשים המועמדות לניתוחי כריתת רחם, או כריתת שרירנים עם מורסלציה.

לעתים ביופסיה של רירית הרחם תדגים סרקומה, אך זאת בנוכחות גידול מתקדם יחסית המשיק או חודר לרירית. אין ל-LMS סמן ספציפי אך עליה ב-CA 125 תתכן. LDH ובמיוחד איזואנזים 3 שלו, הוצעו כסמנים אפשריים, אך גם הם אינם רגישים או סגוליים דיים כדי לשמש סמנים יחידים (9). קיימים מאפיינים סונוגרפיים שעשויים להעלות חשד לסרקומה (16-19), אך רגישות הבדיקה מוגבלת (54-80%) וגם סגוליותה אינה גבוהה. רגישות בדיקת ה-MRI טובה מרגישותן של הערכה קלינית ו US וצפויה להשתפר עם צבירת נסיון והגדלת מספר הבדיקות (20-23). עם זאת, בדיקת ה-MRI היא יקרה וזמינותה נמוכה יחסית. אין זה מעשי להפנות כל מועמדת לביצוע MRI.

לאור אלה הוצעו פרוטוקולים מבוססי גורמי סיכון לבירור טרום ניתוחי. דוגמא לפרוטוקול כזה הוצגה ע"י International Society for Gynecologic Endoscopy (ISGE) (24). לפי פרוטוקול זה תעבור כל אישה המועמדת לניתוח עם מורסלציה בשלב הראשון:

- א. הערכת גורמי סיכון קלינית (גיל, סטטוס מנפאוזלי, גדילה מהירה של הרחם, תסמיני דם, היסטוריה של הקרנות לאגן בעבר או טיפול בטמוקסיפן וכו').
- ב. בדיקות עזר (LDH, משטח צוואר הרחם, היסטרוסקופיה ו/או ביופסית רירית הרחם אם יש דם רחמי לא תקין)
- ג. בדיקת סונר המבוססת על: 1) מאפייני grayscale כגון גודל, מספר נגעים, הסתיידויות, שינויים ציסטיים ונקרוזיס. 2) נפח זרימות דם בדופלר.
- אם לפי אלה האישה מוגדרת כבעלת סיכון נמוך לסרקומה, היא תוכל לעבור ניתוח, הכולל מורסלציה ללא בירור נוסף.

אם הוגדרה האישה כבעלת סיכון גבוה, היא תופנה בשלב השני לבדיקת MRI. אלה שתמצאנה בעלות סיכון נמוך בבדיקת MRI תוכלנה לעבור ניתוח עם מורסלציה. אם הסיכון לסרקומה לפי MRI הוגדר גבוה, יומלץ ניתוח ללא מורסלציה.

החברה הישראלית לאנדוסקופיה גינקולוגית מצטרפת להמלצות אירגונים בינלאומיים בתחום וממליצה שלא לנטוש את השימוש במורסלציה. עם זאת אנו ממליצים על:

1. בחירה נכונה של המקרים. יש להמנע ממורסלציה במקרים בהם קיים חשד קליני לממאירות.
2. השלמת הערכה טרום ניתוחית קפדנית לאיתור מקרים בעלי סיכון מוגבר לממאירות. כולל הערכה קלינית המבוססת על גיל, סטטוס מנפאוזלי, גדילה מהירה, תסמינים בדיקות סמנים והערכה סונוגרפית (מספר שרירים, גודל, שינויים מחשידים כגון נקרוזיס וזרימות). במקרה של חשד גבוה מן הרגיל, יבוצע MRI.
3. דיון טרום ניתוחי מעמיק עם מטופלת. יש להקפיד על מתן הסבר מפורט על סיכויי השימוש במורסלטור, חלופות לטיפול, יתרונותיהן וחסרונותיהן. יש להחתים את המועמדת לניתוח על טופס הסכמה מדעת מתאים (שכתיבתו תושלם בעתיד).
4. שקילת שימוש בטכניקות של "מורסלציה מוכלת", כלומר בתוך שקית או אביזר אחר המבודד את המסה העוברת מורסלציה מאברי הבטן, כדי למזער את הסיכון לפיזור.
5. המנעות משימוש במורסלציה בנשים פוסטמנפאוזליות וזאת עקב הסיכון הגבוה יחסית לממאירות בקבוצה זו של נשים לעומת קבוצות אחרות.
6. בקבוצת הנשים הצעירות העוברות כריתת שרירן כטיפול באי פרייון או מעוניינות בשימור הפרייון, שימוש במורסלציה עדיין מהווה אופציה טיפולית טובה.

אנו קוראים לביצוע מחקר הן ברמה הלאומית והן במרכזים הרפואיים השונים בתחום power morcellation על מנת לאפשר דיון וקבלת החלטות מושכלים יותר.

References

1. Tulandi T, Leung A, Jan N. Non-Malignant Sequelae of Unconfined Morcellation at Laparoscopic Hysterectomy or Myomectomy. *Journal of minimally invasive gynecology*. 2016.
2. Kho KA, Nezhat CH. Evaluating the risks of electric uterine morcellation. *Jama*. 2014;311(9):905-6.
3. FDA. Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy: FDA Safety Communication. 2014.
4. Park JY, Park SK, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al. The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma. *Gynecologic oncology*. 2011;122(2):255-9.
5. Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, Crum CP, Nucci MR, Quade BJ. Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms. *PloS one*. 2012;7(11):e50058.
6. Raine-Bennett T, Tucker LY, Zaritsky E, Littell RD, Palen T, Neugebauer R, et al. Occult Uterine Sarcoma and Leiomyosarcoma: Incidence of and Survival Associated With Morcellation. *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1):29-39.
7. FDA. UPDATED Laparoscopic Uterine Power Morcellation in Hysterectomy and Myomectomy: FDA Safety Communication. 2014.
8. Harris JA, Swenson CW, Uppal S, Kamdar N, Mahnert N, As-Sanie S, et al. Practice patterns and postoperative complications before and after US Food and Drug Administration safety communication on power morcellation. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;214(1):98 e1- e13.
9. Endoscopy ESfG. ESGE. Statement on Morcellation. 2014.
10. AAGL. Statement to the FDA on Power Morcellation. 2014.
11. Parker W, Berek JS, Pritts E, Olive D, Kaunitz AM, Chalas 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.
12. ACOG. Power Morcellation and Occult Malignancy in Gynecologic Surgery. American College of Obstetricians and Gynecologists. 2014.
13. RANZCOG. Tissue Extraction at Minimally Invasive Procedures. 2014.
14. Parker WH, Kaunitz AM, Pritts EA, Olive DL, Chalas E, Clarke-Pearson DL, et al. U.S. Food and Drug Administration's Guidance Regarding Morcellation of Leiomyomas: Well-Intentioned, But Is It Harmful for Women? *Obstetrics and gynecology*. 2016;127(1):18-22.
15. Cohen SL, Morris SN, Brown DN, Greenberg JA, Walsh BW, Gargiulo AR, et al. Contained tissue extraction using power morcellation: prospective evaluation of

- leakage parameters. American journal of obstetrics and gynecology. 2016;214(2):257 e1-6.
16. Hata K, Hata T, Maruyama R, Hirai M. Uterine sarcoma: can it be differentiated from uterine leiomyoma with Doppler ultrasonography? A preliminary report. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1997;9(2):101-4.
 17. Kurjak A, Kupesic S, Shalan H, Jukic S, Kosuta D, Ilijas M. Uterine sarcoma: a report of 10 cases studied by transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Gynecologic oncology*. 1995;59(3):342-6.
 18. Kurjak A, Zalud I. The characterization of uterine tumors by transvaginal color Doppler. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1991;1(1):50-2.
 19. Exacoustos C, Romanini ME, Amadio A, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Can gray-scale and color Doppler sonography differentiate between uterine leiomyosarcoma and leiomyoma? *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2007;35(8):449-57.
 20. Schwartz LB, Zawin M, Carcangiu ML, Lange R, McCarthy S. Does pelvic magnetic resonance imaging differentiate among the histologic subtypes of uterine leiomyomata? *Fertility and sterility*. 1998;70(3):580-7.
 21. Sato K, Yuasa N, Fujita M, Fukushima Y. Clinical application of diffusion-weighted imaging for preoperative differentiation between uterine leiomyoma and leiomyosarcoma. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2014;210(4):368 e1-8.
 22. Kido A, Fujimoto K, Okada T, Togashi K. Advanced MRI in malignant neoplasms of the uterus. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2013;37(2):249-64.
 23. Tamai K, Koyama T, Saga T, Morisawa N, Fujimoto K, Mikami Y, et al. The utility of diffusion-weighted MR imaging for differentiating uterine sarcomas from benign leiomyomas. *European radiology*. 2008;18(4):723-30.
 24. ISGE. statement and actions taken for assessing the risk of laparoscopic morcellation of occulted sarcomas during hysterectomy and myomectomy. 2015.