



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA MARQUES GOMES

***Sarcomatização de Miomas Uterinos***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ORIENTADORA: DOUTORA MARIA JOÃO DA SILVA FERNANDES LEAL CARVALHO

COORIENTADORA: MESTRE ANA FILIPA BATISTA COSTA E SOUSA

FEVEREIRO/2022

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

***Sarcomatização de Miomas Uterinos***

***Sarcomatous Transformation of Uterine Leiomyomas***

Artigo de Revisão

Área Científica de Ginecologia

ANA RITA MARQUES GOMES<sup>1</sup>

e-mail: ana.marques.gomes@gmail.com

ORIENTADORA: Doutora Maria João da Silva Fernandes Leal Carvalho<sup>2,3</sup>  
e-mail: mariajoaosflcarvalho@gmail.com

COORIENTADORA: Mestre Ana Filipa Batista Costa e Sousa<sup>3</sup>  
e-mail: filipabcsousa@gmail.com

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup>Clínica Universitária de Ginecologia, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,  
Azinhaga de Santa Comba, Coimbra, Portugal

<sup>3</sup>Serviço de Ginecologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Fevereiro/2022

## ÍNDICE

I.	RESUMO .....	1
II.	ABSTRACT .....	3
III.	ABREVIATURAS .....	5
IV.	INTRODUÇÃO .....	6
V.	METODOLOGIA .....	7
VI.	DISCUSSÃO .....	8
•	CLÍNICA E EPIDEMIOLOGIA .....	8
•	IMAGIOLOGIA .....	11
•	MARCADORES MOLECULARES .....	13
•	GENÉTICA.....	16
	- Deleções no cromossoma 1p e variantes atípicas de Miomas.....	16
	- Mutações Mediator Complex Subunit 12 (MED12), exão 2.....	16
	- A variante <i>Bizarre Nuclei</i> de miomas uterinos e as alterações <i>Fumarate hydratase (FH)</i> .....	19
	- miR-200c e o seu potencial tumorogénico .....	20
•	LEIOMIOMATOSE PERITONEAL DISSEMINADA .....	21
•	MORCELAÇÃO.....	23
VII.	CONCLUSÃO .....	26
VIII.	AGRADECIMENTOS .....	29
IX.	REFERÊNCIAS .....	30

## I. RESUMO

Os sarcomas uterinos constituem umas das neoplasias ginecológicas mais raras e com pior prognóstico. Geralmente, são lesões formadas *de novo*, no entanto, podem surgir por um processo de transformação maligna a partir de um mioma uterino, um dos tumores benignos mais frequentes em idade reprodutiva. Esta revisão narrativa tem como objetivo resumir os resultados dos estudos sobre o processo de sarcomatização de miomas uterinos, desde a apresentação clínica, imagiologia e alterações moleculares.

Foi conduzida uma pesquisa na base de dados MEDLINE/Pubmed que incluiu artigos publicados desde 2006 com recurso aos termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e outros artigos mais antigos com relevância histórica para o tema em estudo.

Na abordagem de doentes com miomas uterinos devem ser tidos em conta possíveis sinais de alarme para malignização, como a idade superior a 50-60 anos, um aumento das dimensões da massa uterina e um agravamento ou alteração no padrão da sintomatologia associada. Concomitantemente, uma avaliação por imagem com características atípicas como a hipervascularização, aumento de intensidade em T2 e um aumento de *Standardized uptake value* (SUV), em ecografia, ressonância magnética (RM) e tomografia de emissão de positrões (PET), respetivamente, devem levantar a suspeita de possíveis alterações patológicas de um mioma.

No estudo de sarcomas com origem em miomas uterinos, foram encontradas alterações genéticas sobreponíveis entre as duas entidades como a deleção do braço curto do cromossoma 1 (1p), a mutação no gene *Mediator complex subunit 12* (MED12), a mutação *Fumarate hydratase* (FH) na variante de miomas uterinos *Bizarre nuclei* e a presença da família de microRNAs, mir-200c. Estas alterações poderão constituir, eventualmente, um fator causal para o processo de malignização subjacente. Para além disso, foi detetado em avaliação molecular um aumento da percentagem de Ki67, uma marcação mais forte de p53 e uma menor percentagem de recetores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP), sugestivos de um aumento de complexidade inerente à sarcomatização de miomas uterinos.

No momento da abordagem terapêutica de um mioma uterino, deverá existir alguma relutância na escolha de técnicas cirúrgicas menos invasivas como a morcelação por via laparoscópica. Este procedimento encontra-se associado a uma potencial disseminação peritoneal maligna se estivermos perante um caso de sarcoma com origem num mioma uterino. Teoricamente, o uso desta técnica utilizando um saco endoscópico que contenha os

fragmentos de mioma poderá ser uma forma de evitar a disseminação peritoneal em caso de sarcomatização.

Ainda que a incidência da malignização de miomas uterinos seja baixa, é fundamental que sejam desenvolvidos estudos com o intuito de formular conclusões mais robustas no que diz respeito à predição diagnóstica e abordagem terapêutica no contexto de sarcomatização de miomas uterinos.

**Palavras-chave:** "sarcoma, estroma endometrial", "miomas uterinos", "neoplasias uterinas", "transformação celular, neoplásica", "leiomioma", "leiomiossarcoma"

## II. ABSTRACT

Uterine sarcomas are one of the rarest tumors in gynecology, with a very aggressive behavior. Usually, these tumors arise *de novo*, however, they can originate from a malignant transformation of uterine leiomyomas, which are one of the most common benign tumors in reproductive age. This review's objective is to summarize the most recent studies' results regarding the process of sarcomatous transformation of leiomyomas, from clinical and imaging features to molecular alterations.

A research on MEDLINE/Pubmed database was conducted and included articles in English language published since 2006 and using Medical subject headings (MeSH) terms and also older articles with historical relevance for this topic.

Regarding the approach of patients with uterine leiomyomas, possible risk factors as patient's age of 50-60 years-old or more, the increasing size of an abdominal mass or the worsening of the pain pattern should be taken in account. Simultaneously, ultrasonographic features not typically associated with leiomyomas such as hypervascularity, or elevated T2 on magnetic resonance imaging (MRI) as well as elevation of standardized uptake value (SUV) on positron emission tomography (PET) can be possible suspicious features for a sarcomatous transformation process.

In uterine sarcomas originated from leiomyomas, studies have demonstrated overlapping genetic alterations in both entities such as 1p deletions, Mediator complex subunit 12 (MED12) mutations, *Fumarate Hydratase* (FH) mutations on bizarre nuclei variants of leiomyomas and the presence of mir-200c. These genetic features may, eventually, act as causing factors for the malignant transformation of a leiomyoma. On the other hand, using immunohistochemistry, an elevation of the Ki67 percentage as well as a stronger staining of p53 and decreased percentage on the estrogen and progesterone receptors were detected. All these findings are suggestive of a raise in complexity inherent to the sarcomatous transformation of leiomyomas.

All these factors should be perceived when approaching a patient regarding the therapeutical plan and when considering options like morcellation as this technique might be associated with a potential malignant peritoneal dissemination in the case of a sarcomatous transformation. Theoretically, performing morcellation in association with an endoscopic bag that contains the leiomyoma fragments could be an option to avoid peritoneal dissemination of a tumor.

Even though the incidence of malignant transformation of leiomyomas is very low, more studies are needed with the purpose of formulating more definitive conclusions regarding the

diagnosis prediction and therapeutical approach in the sarcomatous transformation of uterine leiomyomas.

**Keywords:** "sarcoma, endometrial stromal", "uterine fibroids", "uterine neoplasms", "cell transformation, neoplastic", "leiomyoma", "leiomyosarcoma"

### III. ABREVIATURAS

**ADC** – Coeficiente aparente de difusão

**CCNE** - Ciclinas E1 e E2

**CCNE2** - Ciclina E2

**CDK2** - *Cyclin dependent kinase 2*

**DNA** – Ácido desoxirribonucleico

**DWI** – *Diffuse-weighted imaging*

**FH** - *Fumarate hydratase*

**HPF** – *Consecutive high-power fields*

**IKBKB** - *Inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta*

**LPD** – Leiomiomatose peritoneal disseminada

**MED12** - *Mediator complex subunit 12*

**MeSH** – *Medical subject headings*

**miRNA** – Micro ácido ribonucleico

**mRNA** – Ácido ribonucleico mensageiro

**NF-kb** - *Nuclear factor kappa B*

**PET** – Tomografia de emissão de positrões

**RE** – Recetores de estrogénio

**RM** – Ressonância magnética

**RP** – Recetores da progesterona

**STUMP** - *Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential*

**SUV** – *Standardized uptake value*

**US FDA** – *United States Food and Drug Administration*

#### IV. INTRODUÇÃO

Os sarcomas uterinos constituem uma das neoplasias malignas uterinas mais raras (3-7%) e com pior prognóstico, apresentando geralmente uma baixa sobrevivência global. De acordo com a mais recente classificação, histologicamente esta entidade divide-se em leiomiossarcomas, sarcomas do estroma endometrial e outros tipos menos comuns como o adenossarcoma.(1) Os leiomiossarcomas constituem o subtipo mais comum e prevalente, representando cerca de 63% dos casos de sarcomas uterinos. Previamente, os carcinossarcomas eram o subtipo histológico mais comum (40%) mas foram reclassificados como um subtipo metaplásico de carcinomas endometriais, no entanto ainda se encontram descritos em estudos de elevada relevância sobre sarcomas uterinos.(1,2) A média de idade ao diagnóstico encontra-se, geralmente, entre os 50-60 anos.(3) A prevalência destes tumores é cerca de três vezes superior em mulheres com história de uso de tamoxifeno, e duas vezes mais prevalente em mulheres de raça negra.(1,4)

Os miomas uterinos são os tumores pélvicos benignos mais frequentes em idade reprodutiva, por se encontrarem dependentes de fatores hormonais como estrogénios e progesterona. Mais uma vez, a raça negra constitui um dos principais fatores de risco para esta patologia, juntamente com o avançar da idade nas mulheres em idade reprodutiva. (5, 6) Em mulheres com diagnóstico de miomas e submetidas a tratamento cirúrgico (histerectomia ou miomectomia), até 0,49% apresentam um resultado anatomo-patológico que revela a presença de um sarcoma, sendo que o leiomiossarcoma é o tipo histológico mais prevalente.(7)

Geralmente, os sarcomas uterinos desenvolvem-se *de novo*, como lesões isoladas. (8) No entanto, existe evidência científica de que é possível que esta entidade esteja associada a uma transformação maligna a partir de um mioma. Tendo em conta que ambas as entidades apresentam incidências tão díspares, depreende-se que a possível progressão de miomas uterinos para sarcomas seja uma transformação raríssima.(8)

O objetivo deste trabalho consiste na realização de uma revisão da literatura da epidemiologia, clínica e imagiologia bem como dos mecanismos biológicos e genéticos que possam estar associados a esta transformação maligna. A pertinência deste trabalho prende-se com o facto de se tratar de uma patologia rara, de diagnóstico muitas vezes tardio, com abordagens terapêuticas não consensuais e prognóstico reservado, constituindo ainda a sarcomatização de miomas uterinos um desafio para a investigação e para a prática clínica.

## V. METODOLOGIA

Foi conduzida uma pesquisa bibliográfica sistemática em bases de dados Pubmed/MEDLINE e “*The Cochrane Library*”. Analisaram-se os artigos resultantes desta pesquisa, dando primazia a revisões sistemáticas, meta-análises, revisões narrativas, ensaios clínicos randomizados, estudos caso-controlo, casos clínicos e ainda guidelines internacionais existentes sobre o tema. Teve-se em consideração o título, a data de publicação (dando prioridade a artigos de 2006 até à atualidade) e conclusões de interesse. Foram excluídas publicações cujo título ou resumo não tivesse relação com o tema abordado neste trabalho. A pesquisa foi efectuada com recurso aos seguintes MeSH Terms: "sarcoma, endometrial stromal", "uterine fibroids", "uterine neoplasms", "cell transformation, neoplastic". No total de todas as pesquisas, obtiveram-se, inicialmente, 1626 resultados que ficaram reduzidos a 170 após aplicação dos critérios acima referidos. Depois da exclusão de 50 artigos duplicados, restaram 120 para análise tendo em conta a pertinência do seu resumo (Fig.1).

Foram, também, seleccionados artigos publicados anteriormente ao intervalo de tempo referido pela sua pertinência histórica e científica.

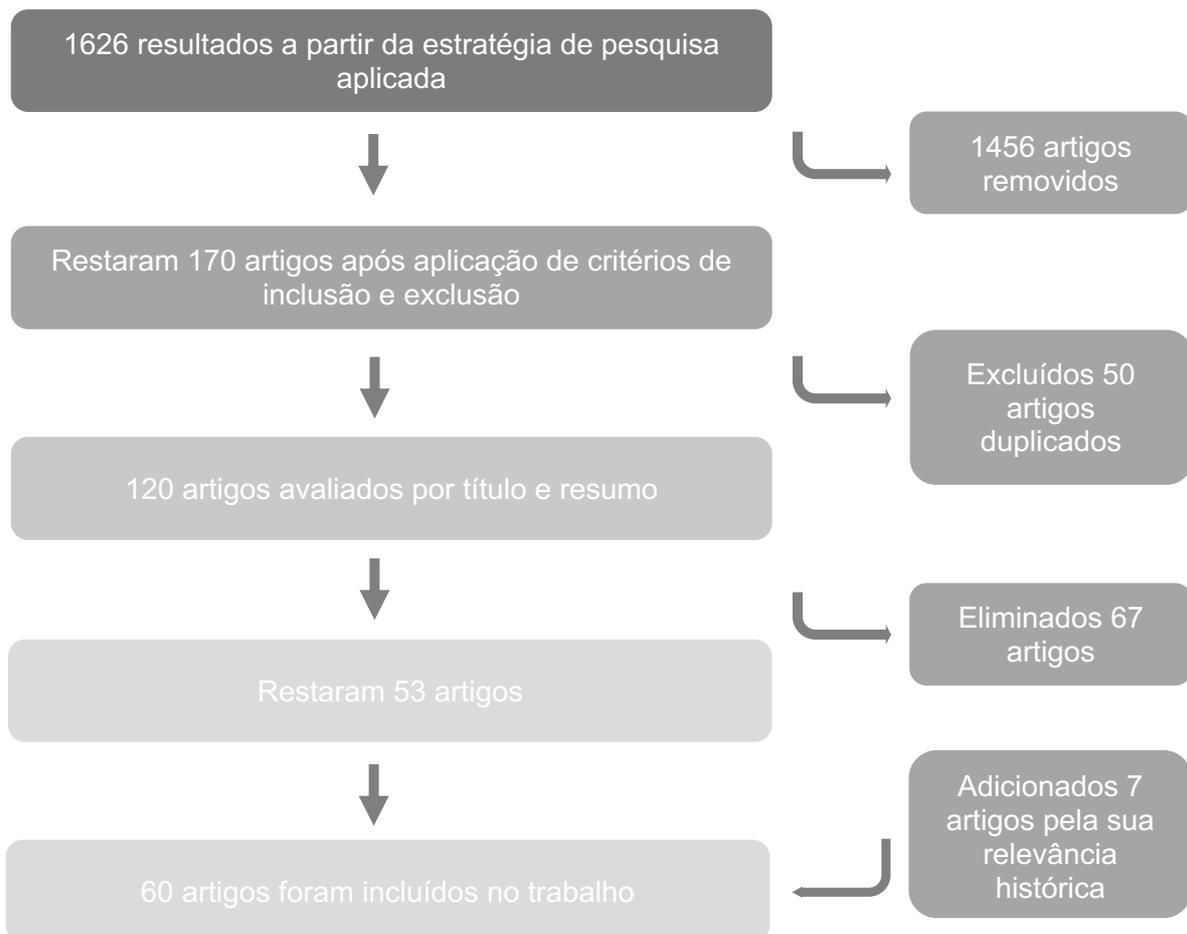


Figura 1: Diagrama referente ao procedimento para seleção da bibliografia.

## VI. DISCUSSÃO

Relativamente ao processo de transformação de um mioma num sarcoma uterino, são realçados os principais fatores de suspeição clínica na epidemiologia, clínica e imagem e os potenciais fatores causais para este processo no âmbito dos mecanismos moleculares e alterações genéticas. Adicionalmente, são discutidas técnicas cirúrgicas menos invasivas de abordagem a um mioma uterino como a morcelação e ainda outras situações histologicamente semelhantes à sarcomatização de miomas uterinos como a leiomiomatose peritoneal disseminada (LPD).

- **Clínica e epidemiologia**

Em geral, os sarcomas uterinos são diagnosticados após histerectomia/miomectomia em doentes com diagnóstico inicial presumível de mioma.(7) Isto deve-se ao facto de as características fenotípicas, semiológicas e imagiológicas serem muitas vezes sobreponíveis entre estas duas entidades.(1)

Os leiomiossarcomas, subtipo mais comum de sarcomas uterinos (1,2), cursam geralmente com hemorragia uterina anormal (56%), com a presença de uma massa pélvica abdominal (em 54% dos casos) e dor pélvica (numa percentagem inferior dor casos-22%), de acordo com um estudo conduzido por Giuntoli RL 2nd, et al.(9) Os miomas uterinos são também causa de hemorragia uterina anormal, dor pélvica e desconforto abdominal, dismenorreia e podem ainda estar associados a situações de infertilidade.(10)

Yamaguchi M., et al.(11), Matsuda K., et al.(12) e Kefeli M., et al.(13) apresentam, respetivamente, casos clínicos de sarcomatização de miomas uterinos onde as doentes apresentavam-se com queixas de distensão abdominal e massas abdominais. Por outro lado, Kim J.H., et al.(14) e Collins D.W., et al.(15) apresentam casos clínicos onde a principal queixa das doentes são o desconforto abdominal e a dor pélvica, que tinha um carácter intermitente e recorrente (tabela 1).(14,15) O único sinal potencialmente suspeito nestes casos é o crescimento da massa abdominal e o aumento de intensidade e recorrência do desconforto abdominal/dor pélvica.(11-13) Assim, esta alteração no padrão da dor ou tamanho da massa poderá ser um indicador clínico para o risco de malignização de um presumível mioma uterino. Contudo, noutro caso clínico descrito por Di Luigi G., et al.(16), a doente manteve-se sempre assintomática e apenas no momento em que surgiram alterações ecográficas suspeitas é que foi submetida a uma histerectomia. Foi escolhida esta abordagem terapêutica por se tratar de uma transformação maligna de um mioma com características típicas que teria sido previamente diagnosticado.

**TABELA 1.** Diagnósticos e clínica relativa a cada caso clínico de sarcomatização de miomas uterinos

	Idade (anos)	Diagnóstico Inicial	Diagnóstico Final	Clínica
Kim J.H., 2010	68	Mioma atípico	Leiomiossarcoma	Dor abdominal
Collins D.W., 2011	38	Mioma atípico	Carcinossarcoma	HUA; Dor abdominal
Kefeli M., 2012	53	Leiomioma	Osteossarcoma	HUA
Di Luigi G., 2015	43	Mioma atípico	Leiomiossarcoma	Assintomática
Matsuda K., 2019	50	Sarcoma Uterino	Massas peritoneais	Massa abdominal
Yamaguchi M., 2019	47	Mioma atípico	Sarcoma	Distensão abdominal

HUA - Hemorragia Uterina Anormal

Esta sobreposição nas manifestações clínicas entre miomas e sarcomas tornam difícil a possibilidade de se poderem nomear sinais clínicos de sarcomatização. No entanto, a evolução de uma doente com miomas uterinos durante sucessivas avaliações clínicas e imagiológicas é, até agora, o melhor critério de suspeição clínica para um processo de transformação maligna.

Por outro lado, o caso clínico apresentado por Kim J.H., et al.(14) descreve um mioma mitoticamente ativo que sofreu recorrência e transformação maligna, após a doente ter sido sujeita a uma histerectomia. De facto, esta doente surgiu novamente com queixas de desconforto abdominal, tendo-se constatado durante uma laparotomia exploradora que existiam várias massas abdominais leiomiomatosas das quais, duas eram consistentes com leiomiossarcomas. Tanto no caso de Kim J.H., et al.(14) como no de Di Luigi G., et al.(16), as doentes foram submetidas a uma vigilância clínica e imagiológica seriada que não foi suficiente para impedir o desenvolvimento de uma neoplasia.

Contrariamente aos dois casos acima referidos, Matsuda K., et al.(12) descreveu um caso clínico onde o primeiro diagnóstico diferencial foi de leiomiossarcoma e apenas com posterior avaliação histológica se detetaram áreas de tecido tipo miomatoso. Assim, este caso apresenta-se geralmente com um melhor prognóstico, uma vez que a componente maligna foi detetada mais precocemente, ainda que tenha sido um achado incidental.(12)

Em termos epidemiológicos, os sarcomas uterinos encontram-se mais frequentemente associados a doentes pós-menopausicas com idades superiores a 50-60 anos, constituindo assim a idade também um fator de risco para esta neoplasia.(17) Os casos clínicos de Kim J.H., et al (14) e Kefeli M., et al.(13) apresentavam doentes nesta faixa etária, ao contrário do caso clínico de Collins D.W., et al.(15) que fazia referência a uma doente com 38 anos. Por este motivo, a idade da doente deve ser um fator de risco a ter em conta na suspeita de uma

sarcomatização, mas não deve ser um fator de exclusão numa doente que não esteja inserida numa faixa etária suspeita.

- **Imagiologia**

A percentagem de miomas uterinos que sofrem transformação maligna em sarcomas uterinos, como referido anteriormente, é muito baixa,(8) o que torna a sua caracterização em imagem ainda mais difícil.

Um dos critérios imagiológicos que mais se encontra associado à transformação maligna é o aumento de tamanho da massa tumoral num curto a médio intervalo de tempo. Assim, um mioma que se encontre sob vigilância imagiológica e que sofra um aumento nas suas dimensões pode levantar a suspeita de que tenha sofrido um processo de malignização em sarcoma uterino.(18) Um estudo realizado por WH Parker, et al.(19) avaliou 371 peças de histerectomia de doentes que tinham sido sujeitas a esta cirurgia por suspeita de malignização devido a um aumento no tamanho da massa, no entanto, apenas uma representava efetivamente um sarcoma. Este facto afasta a possibilidade de que o aumento das dimensões de uma massa tumoral seja um fator de risco seguro e único para transformação maligna, ainda que não deva ser ignorado completamente.

A presença de nódulos ou metástases, principalmente se história prévia de miomas uterinos avaliados imagiologicamente, também constituem fatores importantes de suspeição, porém, são indicadores demasiado tardios de doença maligna.(18)

Relativamente à avaliação imagiológica por ecografia, os sarcomas uterinos apresentam-se geralmente como uma massa de dimensões aumentadas, textura heterogénea, alterações centrais quísticas ou necrosadas e com hipervascularização.(20) Por se tratar de um exame de imagem com elevada acessibilidade no contexto hospitalar, as alterações ecográficas associadas a sarcomas devem estar disponíveis para avaliação por qualquer clínico. Desta forma, numa vigilância seriada ou numa avaliação pré-operatória de um mioma, qualquer um destes sinais pode levantar a hipótese de existir, no momento, algum tipo de transformação maligna com indicação para alteração na conduta terapêutica.

Tanaka YO., et al.(21) ao estudar as características em RM de lesões como os sarcomas uterinos, concluiu que uma massa que se apresenta com mais de 50% de áreas de elevada intensidade em T2 e focos hiperintensos em T1 deveriam ser considerados como tecidos não benignos: *smooth muscle tumors of uncertain malignant potential* (STUMP) ou leiomiossarcoma. Também estas diferenças imagiológicas em RM foram estudadas por Pedro Santos e Teresa Cunha (22), que concluíram que entre um leiomiossarcoma e um leiomioma, a avaliação com sinais T1 e T2 pode ser dificultada pela possibilidade de existir um *overlap*, e nesses casos a melhor forma de distinção é com recurso ao *diffusion-weighted imaging* (DWI) que fornece informação relativa ao coeficiente aparente de difusão (ADC). No caso dos

leiomiomas, este coeficiente encontra-se mais aumentado do que nos leiomiossarcomas.(22) Esta informação pode ser considerada um critério de vigilância de miomas pré-existentes para que sejam detetadas alterações imagiológicas oportunamente que aumentem a suspeita de malignização.

Num caso clínico de sarcomatização de um mioma uterino descrito por S. Fuji, et al.(23) ,em RM, a componente leiomiomatosa apresentava baixa intensidade em T1 e T2 bem como um DWI baixo relativamente ao miométrio. Contrariamente, a componente maligna apresentava um T2 e um DWI elevado. Estes resultados encontram-se em consonância com os critérios imagiológicos sugeridos por Santos P., et al.(22).

A avaliação por PET com Fluorodesoxiglucose-18 (FDG-18) é uma recente opção imagiológica com algum interesse. Umesaki N., et al.(24) comparou o SUV entre sarcomas e miomas, sendo que sarcomas apresentaram um SUV em média de  $4,5 \pm 1,3$ , o que significaria uma PET positiva e os miomas um SUV de  $1,6 \pm 0,4$ , o que se traduziria numa PET negativa. No entanto, Ak I., et al.(25) em 2004 desenvolveu um estudo onde 4 leiomiomas teriam uma PET moderadamente positivo e em 2007 Chura J.C., et al.(26) apresentou no seu estudo 3 leiomiomas que teriam uma PET positivo tornando, assim, a PET um exame imagiológico questionável nesta situação. Ainda assim, um valor que se encontre entre os valores de SUV definidos para mioma e sarcoma por Umesaki N., et al.(24) poderá, talvez, estar associado a uma evolução maligna de um mioma para sarcoma. Futuramente, é importante serem realizados estudos de qualidade neste âmbito.

Toda esta informação deverá ser considerada aquando da vigilância de miomas pré-existentes, para que sejam detetadas oportunamente situações onde a probabilidade de malignização é elevada e exista necessidade de um tratamento definitivo e mais invasivo. Contudo, os estudos existentes referem-se à caracterização imagiológica de um possível sarcoma formado *de novo* e não à transformação maligna de um mioma. Assim, devem ser realizados estudos mais dirigidos a esta temática para que seja possível realizar-se uma avaliação clínica mais cuidada.

- **Marcadores Moleculares**

Desde 1994 que a classificação de um sarcoma é realizada tendo em conta os critérios de Stanford desenvolvidos por Bell, et al.(27). Estes critérios têm em conta o grau de atipia celular, o índice mitótico e a necrose de células tumorais do tipo coagulativo. Assim, um sarcoma deverá apresentar-se com atipia celular difusa moderada a severa, um índice mitótico de pelo menos 10 mitoses por 10 *consecutive high-power fields* (HPF) e necrose celular. Por outro lado, um mioma não deverá apresentar necrose e atipia celular e o seu índice mitótico não deverá ser superior a 4 mitoses/10HPF.(27) No que diz respeito aos STUMP não existe consenso na sua classificação.(28)

Os marcadores p16, p53 e Ki67 são marcadores úteis no que diz respeito à distinção entre leiomiossarcomas, leiomiomas e leiomiomas variante celular. Todos se apresentam com uma positividade mais intensa nas lesões sarcomatosas do que nos leiomiomas.(29) Destes, p16 é o marcador mais fidedigno e seguro para distinguir entre leiomiossarcoma e leiomioma. (30,31) No entanto, a distinção entre os miomas clássicos e as variantes atípicas não podem ser feitas a partir deste marcador uma vez que não há diferença significativa na sua expressão. (32)

Mittal K., et al.(33) em 2007 descreveu a imunohistoquímica de 11 peças de leiomiossarcomas de mulheres histerectomizadas, das quais 5 apresentavam uma componente miomatosa associada. Assim, nesse estudo 50% dos leiomiossarcomas apresentados não teriam surgido *de novo*, mas sim a partir de um leiomioma. Mais tarde, em 2009, Mittal K., et al.(34) realizou uma nova pesquisa, mais extensa genética e histologicamente, a partir de uma outra amostra de sarcomas uterinos. Relativamente aos resultados, o estudo mais recente apresentou um painel imunohistoquímico em congruência com o do estudo anterior demonstrando que na componente maligna de cada lesão existe um aumento da percentagem de Ki67, um aumento da expressão de p53 e uma menor percentagem de recetores hormonais de estrogénio e progesterona, comparativamente à componente benigna.(33,34) Este aumento de expressão, no que diz respeito à imunohistoquímica, é compatível com um aumento da complexidade de um tecido, como é esperado acontecer numa transformação maligna de um tecido originalmente de características benignas. Para reforçar esta conclusão, anatomopatologicamente estas diferentes lesões não se encontravam separadas, pelo contrário, apresentavam-se em contiguidade. (33,34)

Posteriormente, H. Yanai, et al.(35) em 2010 avaliou, também, 4 casos de leiomiossarcomas que tiveram origem em leiomiomas uterinos. Em 3 dos 4 leiomiossarcomas apresentados nesse estudo, o p53 apresentou positividade marcada. O mesmo não ocorre nos leiomiomas onde p53 está marcado negativamente ou focalmente positivo. Estes achados vão de encontro ao descrito anteriormente por Mittal K., et al.(34). De facto, ainda que não tenha sido realizada nenhuma pesquisa de mutações, uma das teorias apoiadas pela literatura é que a elevada expressão de p53 encontrada nos casos de sarcomas nos estudos de Mittal K., et al.(26) e H. Yanai, et al.(27) está associada a uma transformação maligna por um aumento de complexidade, como já previamente referido.

No caso clínico descrito por Matsuda K., et al.(12) de um sarcoma em associação com um mioma, em termos histológicos, e contrariamente ao esperado, ambos os tecidos (maligno e benigno) apresentavam positividade para p16, ainda que este fosse mais intenso no sarcoma. Neste sentido, também o caso clínico descrito por Yamaguchi M., et al.(11) apresenta uma maior marcação de p16 no tecido maligno relativamente ao benigno, e ainda uma maior expressão também de p53 e uma maior percentagem de Ki-67. Como já argumentado anteriormente, este aumento de expressão/percentagem pode ser consistente com acumulação de anomalias genéticas e progressão maligna. Na tabela 2 encontram-se resumidas as características imunohistoquímicas referentes a cada um dos estudos e casos clínicos mencionados.

**TABELA 2.** Marcadores imunohistoquímicos presentes em peças de histerectomia por estudo

	Tipo de estudo	p16		p53		Ki-67		RE/RP	
		M	S	M	S	M	S	M	S
Mittal K., 2006	RS	-	-	1%	70-100%	-	-	RE:50-100% RP:10-100%	RE/RP: 1-100%
Mittal K., 2009	RS	-	-	0,3-0,6%	52%	0,6-5,5%	61%	RE:63-85% RP:75-89%	RE:38%; RP:39%
Yanai H., 2010	CS	<5 %*	>75%**	<5%	>75%	<5%	11-31% e >31%	-	-
Collins DW, 2011	CC	-	-	-	-	-	-	RE:FP; RP:N	RE:FP; RP: N
Kefeli M., 2012	CC	-	-	-	-	2%	30%	RE:P RP:P	RE: N; RP:N
Di Luigi G, 2015	CC	-	P	-	-	-	P	-	-
Matsuda K, 2019	CC	P	P	N	P	0,50%	64,3%	RE:N; RP:P	RE:N; RP:N
Yamaguchi M., 2019	CC	N	P	N	P	<1%	30-50%	-	-

M-Mioma; S-Sarcoma; RS- Estudo Retrospetivo; CS- *Case series*; CC – Caso Clínico; RE: Recetores de estrogénio; RP: Recetores da progesterona; N-negativo; P-positivo; \*dois casos abaixo de 5%; \*\*um dos casos superior a 75%

Adicionalmente, outras duas conclusões foram retiradas do artigo de H. Yanai et al.(35): miomas de pequenas dimensões também podem sofrer transformação maligna e o prognóstico dos leiomiossarcomas que tiveram origem num leiomioma, em estadio I, foi mais favorável comparativamente ao prognóstico de leiomiossarcomas com origem *de novo*, no mesmo estadio.

Yanai H., et al.(35), Collins, D.W., et al.(15), Di Luigi G., et al.(16), Yamaguchi M., et al.(11) e Kefeli M., et al.(13) ,descrevem, uniformemente, casos clínicos de sarcomas uterinos que se encontram completamente circunscritos aos miomas. Isto é, não existe nenhuma parte do tecido maligno que tenha ligação a tecido uterino, afastando assim a possibilidade de que o mioma e o sarcoma, em cada um daqueles casos, se formasse de forma independente.

Collins, D.W., et al.(15), descreveu o caso de um carcinosarcoma que se desenvolveu a partir de um mioma. Considera-se, geralmente, que a formação de um carcinosarcoma encontra-se associada a uma transformação epitélio-mesenquimatosa. No entanto, neste caso particular, a lesão parece ter surgido num ambiente mesenquimal e não epitelial, ou seja, para além de existir uma malignização de um mioma, existe, concomitantemente, uma transformação mesenquimal para epitelial. Este facto demonstra a possibilidade de as células do músculo liso de um mioma potencialmente se diferenciarem em várias linhas celulares epiteliais e mesenquimais. Para além disso, os carcinosarcomas são raros na idade reprodutiva, que é outro dado presente neste caso clínico. Este facto é compatível com uma diferente patogénese desta neoplasia comparativamente aos restantes carcinosarcomas.

- **Genética**

Os miomas uterinos apresentam uma forte componente genética associada à sua formação. De facto, a evidência prevê que aproximadamente 40% dos miomas uterinos estão associados a translocações e deleções genómicas. (36) Diferentes anormalidades genéticas predizem diferentes progressões e características patológicas, o que permite distinguir os miomas em diferentes classificações. Por outro lado, algumas destas anormalidades podem, ainda, ter impacto na evolução maligna de um mioma.(36) Por essa razão, têm sido estudados eventos genómicos presentes em miomas que possam estar implicados no seu processo de sarcomatização.

**- Deleções no cromossoma 1p e variantes atípicas de Miomas**

Leiomiossarcomas, o subtipo mais comum dos sarcomas uterinos, encontram-se geralmente associados a translocações e deleções 1p13-1p. Hodge J.C., et al.(36,37) demonstrou que estas translocações podem estar presentes também em miomas, especialmente nos que se apresentam com variantes atípicas ou hipercelulares. Em leiomiomas com este tipo de histologia, selecionados para avaliação de perda de heterozigotia, cerca de metade apresentou perda alélica de uma ou duas regiões do cromossoma 1p (deleção do braço curto do cromossoma 1). (36) Esta descoberta teve grande relevância porque até então, ainda não se tinham encontrado alterações genéticas ou cromossómicas em comum entre estas duas entidades, que pudessem justificar uma transformação maligna. Sendo assim, os miomas com variantes atípicas poderão estar na base desta transformação neoplásica. Posteriormente Hodge J.C., et al.(37) demonstrou que existe uma sobreposição fenotípica entre os leiomiossarcomas e a variante celular dos miomas uterinos com esta deleção 1p: ambos se apresentam em mulheres pós-menopáusicas, com úteros de grandes dimensões com uma massa única e de grande tamanho, e para além disso, apresentam características histológicas semelhantes desde a elevada celularidade à necrose hialina.

**- Mutações Mediator Complex Subunit 12 (MED12), exão 2**

MED12 é um gene com o locus inserido no cromossoma X, com potencial de carcinogénese cuja função ainda não está completamente esclarecida.

Pérot, et al.(38) estudou as mutações do gene MED12 e a expressão da sua proteína em miomas, leiomiossarcomas e STUMP. Concluiu que este gene se encontrava mutado em 66% dos leiomiomas uterinos, mas que estes ainda assim expressavam a respetiva proteína, sendo que o alelo mais expresso era o mutado, e que apenas 11% dos STUMP e 20% dos leiomiossarcomas apresentavam esta mutação. Não obstante, 80% dos leiomiossarcomas

não expressavam a proteína ou tinham níveis de RNA mensageiro (mRNA) muito baixos. Assim, de acordo com o autor, parece que a inibição transcricional de MED12 é específica ao tecido maligno, neste caso aos leiomiossarcomas uterinos, uma vez que não foi encontrada esta inibição noutros leiomiossarcomas de diferentes localizações. Nestes casos, a transcrição do gene MED12 não ocorreu por existir um supressor da sua transcrição.

Pérot, et al.(38) colocou a hipótese de que leiomiomas com a mutação MED12 progrediram para uma entidade maligna ou *borderline*, adquirindo complexidade genómica durante o processo com inibição da transcrição MED12, culminando na formação de um leiomiossarcoma ou de um STUMP (Fig.2). Contudo, esta conclusão não pode ser realizada nos leiomiossarcomas que não apresentam a mesma mutação. Para além disso, colocou também a hipótese de que o gene MED12 terá como função ser um gene supressor tumoral que quando se encontra inibido gera um tecido leiomiomatoso com crescimento anómalo.(38) Outra hipótese contrária à anterior é a de que os miomas, STUMP e sarcomas uterinos apresentam-se com uma genética semelhante no início do seu desenvolvimento e sofrem uma evolução diferente, o que de acordo com Pérot, et al.(38) certamente será menos provável.

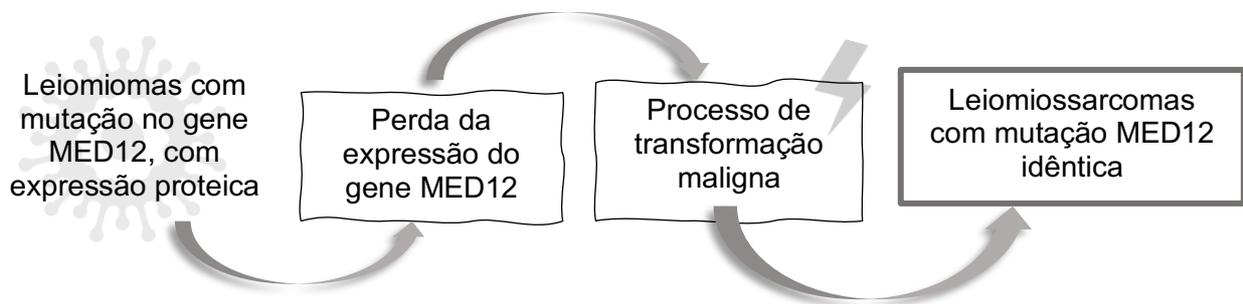


Figura 2 – Esquema referente à transformação maligna de um leiomioma com mutação MED12.

Matsubara, et al.(39) estudou a prevalência da mutação MED12 em *smooth muscle tumors* em vários órgãos, dando primazia à localização uterina. Neste estudo concluiu que 80% leiomiomas clássicos apresentavam esta mutação enquanto apenas 33% dos miomas de variantes atípicas e 25% dos leiomiossarcomas apresentavam a mesma mutação. Ainda que a amostra de miomas de variantes atípicas seja inferior à restante amostra, dado a sua menor prevalência, para Matsubara, et al.(39), é sugestivo de que esta entidade apresenta um espectro de mutações diferentes das presentes em leiomiomas clássicos. Além disso, os 25% de leiomiossarcomas que apresentavam a mutação MED12 estavam associados

histologicamente a uma componente leiomiomatosa que apresentava uma mutação completamente idêntica. Esta observação permitiu a Matsubara, et al.(39) fazer duas conclusões: que estes leiomiossarcomas poderiam ter tido origem na componente miomatosa a que se encontravam anexos e que este processo de transformação maligna de leiomiomas com mutação MED12 não é muito comum dada a discrepância de percentagens entre os leiomiomas e os leiomiossarcomas com a referida mutação.

M. A. de Graaff, et al.(40) corroborou os achados dos autores anteriores no seu estudo, afirmando que apenas 13,6% dos leiomiossarcomas apresentavam mutação MED12 contrariamente aos leiomiomas que apresentavam a mesma mutação em 50-70% dos casos. Sendo assim, uma vez que apenas uma pequena parte dos sarcomas uterinos contém a mutação MED12, é possível deduzir que uma menor percentagem de sarcomas uterinos poderá ter sido formado a partir de um mioma com as mesmas características genéticas.

Contudo, M. A. de Graaff, et al.(40) constatou que apesar da sarcomatização destes miomas ser uma explicação lógica, também a hipótese de que as células do músculo liso uterino podem adquirir alterações genéticas e tornarem-se invasivas devido ao ambiente gerado pelos tumores benignos é uma possibilidade. De facto, esta é uma teoria já existente no caso da evolução de osteocondroma para osteocondrosarcoma.(41)

Também em 2017, Makinen, et al.(42) confirmou os achados referidos anteriormente, afirmando que cerca de 21,6% dos leiomiossarcomas apresentavam alterações conhecidas em miomas como a mutação MED12, reforçando assim a possibilidade, mais uma vez, de que estes sarcomas podem ter origem em miomas com estas alterações genéticas.

Por fim, Matsuda K., et al.(12) descreveu um caso clínico de um leiomiossarcoma que teve origem num mioma onde foi confirmada a presença da mutação MED12 tanto em tecido benigno como maligno. Uma vez que, tipicamente, são os miomas que apresentam esta anomalia genética (38), a sua presença nos dois tecidos permite-nos inferir que o mais provável é que o sarcoma poderá ter tido o mioma como seu precursor. A chave da transformação maligna deste tecido pode estar também no marcador 53BP1 que é um representante da perda de capacidade de reparação de ácido desoxirribonucleico (DNA). Neste caso clínico, apenas a componente maligna teve expressão de 53BP1 juntamente com p53.(12) Futuramente, estudos devem ter foco na pesquisa deste marcador em lesões uterinas com componentes benignas e malignas para que seja possível confirmar o seu potencial papel neste processo de sarcomatização de miomas uterinos. (12)

### **- A variante *Bizarre Nuclei* de miomas uterinos e as alterações *Fumarate hydratase (FH)***

A variante *Bizarre Nuclei* constitui um grupo específico de miomas uterinos atípicos.(43) De acordo com Bell et al.(27), estes miomas apresentam atipia nuclear moderada a severa, menos de 10 mitoses por 10 HPF com ausência de necrose celular de coagulação, não sendo por isso classificados como tumores malignos. Para além disso, a Organização Mundial de Saúde define esta entidade como tumores de grandes células com núcleos de formatos bizarros, multilobulados com nucléolos geralmente eosinofílicos.(43)

Encontra-se estabelecido, classicamente, que esta variante pode ter na sua genética uma deficiência FH. No entanto, não é só esta entidade que se pode apresentar com mutação FH. Makinen, et al.(42), no seu estudo retrospectivo, apresentou também dois sarcomas uterinos (3.9%) com uma inativação bialélica de FH. Tendo em conta que apenas uma pequena percentagem dos sarcomas uterinos em estudo apresentou esta inativação, é possível concluir que a presente anomalia não é uma característica comum dos sarcomas uterinos. Sendo assim, ao existir uma deficiência FH numa variante atípica de miomas uterinos e numa pequena percentagem de sarcomas, o autor coloca a hipótese de que estes últimos podem ter como precursor os miomas do tipo *bizarre nuclei*.(42) Porém, como já abordado noutras alterações genéticas, outra teoria menos provável que a referida anteriormente é a de que os miomas com estas alterações genómicas possam causar alterações no próprio músculo liso uterino com posterior desenvolvimento de um sarcoma com a mesma inibição do gene FH.(42)

A teoria defendida por Makinen et al.(42) referente à possibilidade de sarcomarização de miomas do tipo *bizarre nuclei* não foi suportada por Siegler, et al.(44) uma vez que nenhum dos sarcomas do seu estudo apresentou deficiência FH. Contudo, os resultados deste autor não descredibilizam necessariamente a teoria anteriormente apresentada, uma vez que a amostra do referido estudo era pequena (9 amostras de sarcomas uterinos) e a sarcomatização de miomas uterinos é um processo raro. Assim, ainda que não esteja presente em todos os estudos publicados sobre este tema, esta possibilidade permanece plausível.

### - miR-200c e o seu potencial tumorigénico

Os miR-200c são uma das famílias de microRNAs (miRNAs) associadas à angiogénese, inflamação e proliferação tumoral em miomas. Evidência recente demonstrou que estes miRNAs têm também um papel na patogénese dos leiomiossarcomas.(45,46)

Dois estudos, de 2013 e 2015, concluíram que apesar de os leiomiomas e leiomiossarcomas expressarem miR-200c, este era significativamente menos expresso em leiomiossarcomas do que em leiomiomas.(45,46) Este facto vai de encontro à possibilidade de existir uma progressão tumoral associada a uma concomitante diminuição de expressão do gene miR-200c. Os alvos do gene miR-200c são tipicamente a interleucina 8 (IL8), o *inhibitor of nuclear factor kappa B kinase subunit beta* (IKBKB), a *cyclin dependent kinase 2* (CDK2) e as ciclinas E2 (CCNE2), que desempenham papéis relevantes na tumorigénese.

A IL8 influencia o *nuclear factor kappa B* (NF-kb) *pathway* que, por sua vez, regula a expressão de genes associados a inflamação, angiogénese e progressão do ciclo celular como o IKBKB. Neste caso, IKBKB, cuja função está associada a promoção de apoptose, inflamação e progressão tumoral a partir da fosforilação de p65 encontra-se inibida. A IL8 influencia também as ciclinas E1 e E2 (CCNE), a partir da CDK2, que promovem a progressão da transição do ciclo celular de G1 para S. Assim, uma diminuição progressiva da expressão de miR-200c poderá conduzir à transformação maligna de um leiomioma em leiomiossarcoma.(46)

Chuang, et al.(46) corroborou a hipótese de que a diminuição da expressão de miR-200c poderia estar associada à progressão tumoral ao demonstrar que um ganho de função de miR-200c em sarcomas causava uma inibição da sua capacidade de proliferação e migração tumoral.

- **Leiomiomatose peritoneal disseminada**

A LPD manifesta-se com múltiplos nódulos ao longo da superfície peritoneal na região abdominal e pélvica, podendo ser facilmente confundida com um processo de carcinomatose/sarcomatose peritoneal. Geralmente tem maior incidência em mulheres que se encontram em idade reprodutiva ou na fase da perimenopausa.(47) Ainda na idade reprodutiva, surge mais frequentemente em grávidas e mulheres com longos tratamentos com contraceptivos hormonais orais. Por este motivo, uma das teorias para a existência desta patologia é a de que possa haver um estímulo hormonal responsável pela disseminação, corroborado pela existência de recetores de estrogénios e progesterona nestes tecidos.(47) No entanto, nem todos os casos de LPD estão associados a estimulação hormonal, uma vez que existem casos descritos de mulheres que nunca tiveram qualquer estímulo hormonal exógeno, sem história de gravidez e que se encontravam na pós-menopausa, no momento do diagnóstico.(48)

Por outro lado, outra possibilidade por detrás da formação destes nódulos poderá ser a de proliferação “metastática” a partir de um mioma existente *in útero*. Contudo, nem todos os casos de LPD ocorrem em mulheres com história de patologia uterina, por isso, esta não poderá ser a única causa da disseminação peritoneal.

Por fim, a teoria mais aceite atualmente é a do sistema mülleriano secundário. Este consiste num processo proliferativo ou metaplásico derivado de células pluripotentes mesenquimais que existem na cavidade peritoneal e evoluem no sentido de formarem estes nódulos com características histológicas semelhantes a miomas.(48,49)

Uma das preocupações no que diz respeito à LPD é a de que nem sempre esta entidade deve ser encarada como uma patologia benigna. Existem casos descritos de nódulos disseminados que sofreram transformação maligna, sendo uma destas neoplasias os leiomiossarcomas.(49) Num estudo conduzido por A. Rosati, et al.(49) foram comparados, em histologia, clínica, cirurgia e prognóstico, 11 casos de LPD benigna e 5 casos malignos. Em particular nos casos malignos de LPD, 2 eram LPD recidivante com transformação maligna e 3 eram originalmente malignos. Tanto a abordagem cirúrgica como o seu *outcome* foi igual em todas as doentes independentemente de a patologia ser benigna ou maligna. No caso da LPD maligna, os nódulos apresentaram-se com maior diâmetro, e estavam mais frequentemente associados a doentes que tinham sido sujeitas a cirurgias uterinas e a morcelação laparoscópica. A ausência de exposição a hormonas exógenas e o status de pós-menopausa eram considerados fatores de risco para malignidade na LPD, no entanto, neste estudo tal não se comprovou, pois 40% das doentes com LPD maligna tinham sido alvo de terapêutica hormonal prévia.(49) Um dos pressupostos por detrás da LPD maligna recidivante

pode ser o de existir uma LPD benigna (leiomiomatosa) que sofreu uma transformação maligna para leiomiossarcoma, tal como descrito na sarcomatização de miomas uterinos. A relevância desta teoria prende-se com a possibilidade de a sarcomatização de miomas poder ocorrer até fora da própria cavidade uterina. O facto de todos os casos recidivantes malignos serem de leiomiossarcomas favorece a possibilidade de se tratar de uma sarcomatização e não de um processo de novo, ainda que este estudo tenha sido elaborado com base apenas numa série de dois casos recidivantes malignos.(49)

Por outro lado, Y. Ma, et al.(48) demonstrou a existência de mutações MED12 em 4 dos 8 doentes da sua amostra com LPD. O gene MED12, como referido anteriormente, pode ser considerado um fator preponderante na transformação de miomas em sarcomas e surge, novamente, como um potencial influenciador na transformação de LPD benigna em maligna.

Syed M., et al.(50) descreveu as características imagiológicas presentes num caso clínico de LPD com transformação maligna. Estas lesões, em ecografia apresentavam-se hipoecogénicas com sinais de vascularização interna com hemorragia e necrose, corroborado por um sinal T2 mais intenso em RM, muito sugestivo de malignidade.

A associação entre a LPD maligna e a transformação maligna de miomas uterinos é uma questão ainda em aberto que requer uma maior e mais extensa investigação. Ao existir uma maior compreensão do fenómeno por detrás destas duas entidades é possível melhorar as abordagens terapêuticas e conseqüentemente os prognósticos destes doentes.

- **Morcelação**

Recentemente, tem sido discutido entre as diversas sociedades científicas o uso da técnica de morcelação no tratamento de miomas uterinos. Esta técnica consiste na fragmentação do mioma, de forma que a sua remoção por incisões cutâneas mais pequenas seja possível através da técnica de cirurgia laparoscópica e, mais recentemente, da cirurgia robótica.(51) A principal preocupação que surge no uso desta técnica é a de disseminação de um sarcoma uterino que não foi inicialmente identificado. Por este motivo, a *United States Food and Drug Administration* (FDA) emitiu um comunicado a alertar para o uso indevido desta técnica na remoção de miomas uterinos. Consequentemente, houve uma diminuição da opção por técnicas minimamente invasivas e uma maior realização de cirurgias abertas com mais consequências pós-operatórias.(52)

Assim, por existirem claras desvantagens nas duas situações, seja o uso da morcelação seja a evicção de técnicas menos invasivas, a *European Society of Gynecological Oncology* formou uma equipa com o objetivo de emitir também um parecer acerca da utilização apropriada desta técnica.(53) Na sua publicação foi concluído que: a morcelação tem impacto na disseminação hematológica de células malignas durante a sua manipulação (consequência comum a qualquer abordagem cirúrgica e por isso menos relevante); existe risco de sarcomatose peritoneal por disseminação de células malignas no peritoneu; existe risco acrescido de recorrência do tumor, em especial na abordagem vaginal, e do ponto de vista anátomo-patológico a avaliação do tecido é mais difícil e de menor qualidade, o que se traduz numa avaliação em termos de tamanho e margens pouco precisa, com consequente influência negativa na realização de um estadiamento adequado.(53)

Em 2011, Graebe, et al.(51) estudou 1361 casos, retrospectivamente, de mulheres sujeitas a morcelação onde concluiu que o risco de malignidade no geral era de 0.73% e o de leiomiossarcoma e de sarcoma do estroma endometrial eram ambos de 0.22%. Apesar de baixo, é um risco considerável, especialmente considerando a possibilidade de existirem consequências no uso desta técnica para estas doentes. Curiosamente, concluiu ainda, com significância estatística, que o peso médio dos tumores malignos ( $p=293,5g$ ) era superior aos dos benignos ( $p=117,5g$ ). (51)

Park, et al.(54), em 2011, realizou um estudo comparativo entre 34 mulheres com leiomiossarcomas que não foram submetidas a morcelação e 25 mulheres que foram sujeitas a esta técnica. Neste estudo concluiu que as doentes sujeitas a morcelação tinham uma percentagem de risco de disseminação abdomino-pélvica superior à das restantes doentes, com piores taxas de sobrevivência no global. Em 2014, George, et al.(55), num estudo semelhante, acrescentou que esta técnica aumentava ainda o risco de recorrência da doença,

mas contrariamente a Park, et al.(54), não encontrou uma diferença estatisticamente significativa na sobrevida global.

Von Bargen, et al.(56) avaliou 1214 mulheres que, por várias indicações relacionadas com patologia benigna, tinham sido alvo de morcelação (prolapso urogenital, hemorragia uterina anormal ou miomas). Neste estudo, foram selecionadas doentes que apresentavam índices de massa corporal (IMC) semelhantes, que não apresentavam comorbilidades e que não eram fumadoras, de forma que não existisse nenhum viés importante. Segundo os autores, o leiomiossarcoma seria um dos principais alvos de estudo nesse trabalho, uma vez que é o subtipo histológico com maior incidência e maior agressividade. No entanto, nenhum leiomiossarcoma foi encontrado. Assim, demonstrou que esta possibilidade, com prognóstico muito reservado, não é comum. Do total da amostra avaliada no estudo, 1,2% apresentava uma patologia maligna na globalidade, incluindo os 0,1% que apresentavam especificamente um sarcoma do estroma endometrial.(56)

No que diz respeito à avaliação dos estudos de George, et al.(55) e de Park, et al.(54), Pritts, et al.(57) conduziu uma revisão sistemática onde alertou para o perigo das conclusões que tinham vindo a ser tiradas contra o uso da morcelação, uma vez que esta técnica não deixa de ter grandes vantagens no pós-operatório. A maioria destes estudos apresentam-se com amostras pequenas, obtidas a partir de centros de referência com pouca informação relativa ao motivo de referenciação.(57) Todos estes fatores podem constituir um viés. De facto, no estudo com maior amostra e menores viés, Von Bargen, et al.(56), apresentou conclusões ligeiramente diferentes dos restantes estudos. Adicionalmente, Pritts, et al.(57) acrescentou que mesmo que esta técnica esteja associada a sarcomatose peritoneal, não se sabe se esta disseminação é verdadeiramente o fator causador de pior prognóstico e de diminuição da sobrevida global destas doentes. O tipo de tumor, o grau de invasão deste, o tamanho, a idade da doente, entre outros, são também fatores determinantes para o prognóstico.(57)

Como já referido anteriormente, o risco de transformação maligna de um leiomioma num leiomiossarcoma tem cada vez mais vindo a ser alvo de discussão pela comunidade científica. Estudos têm demonstrado alterações genómicas em comum entre estas duas entidades e ainda casos de leiomiossarcomas em associação a componentes leiomiomas com as mesmas características histológicas.(58)

Em 2018, Holzmann, et al.(59) apresentou um caso clínico de uma doente sujeita a histerectomia por via laporoscópica por leiomioma uterino que 28 meses e 47 meses depois surgiu com massas peritoneais consistentes com leiomiossarcoma. Nesse caso, foi realizado um estudo genético que identificou alterações consistentes com deleções 1p tanto no

leiomioma inicialmente removido por laparoscopia como nas massas peritoneais que surgiram após uso da técnica de morcelação. De facto, o padrão de alterações genéticas, em ambas as entidades, é bastante único e característico, permitindo ao autor concluir que estas massas tipo leimiossarcoma tiveram origem no leiomioma removido inicialmente. Foi possível ainda concluir que esta técnica cirúrgica teria sido responsável pela disseminação ectópica de uma população de células que se encontrava a sofrer uma transformação maligna ou de um leiomioma “parasita” que eventualmente sofrera sarcomatização.(59)

Por essa razão, de acordo com a revisão apresentada em 2020 por Holzmann, et al.(58) existe um risco, ainda que baixo, de transformação maligna de um mioma que deve ter sido em conta no momento de escolha de morcelação como técnica cirúrgica. O autor acrescenta ainda que, seria relevante o desenvolvimento de estudos com o objetivo de classificar devidamente mutações e outras alterações genéticas implicadas na sarcomatização de miomas uterinos, com o intuito de melhorar a escolha de abordagem terapêutica.(58)

Recentemente, uma nova abordagem surgiu com potencial de diminuir o risco das consequências associadas ao uso da morcelação como técnica cirúrgica durante uma laparoscopia. Esta consiste na utilização de um saco endoscópico onde ficariam os fragmentos resultantes da morcelação, diminuindo, teoricamente, o risco de disseminação peritoneal.(60) Uma revisão conduzida por Zullo F., et al.(60) teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança desta nova abordagem. Relativamente ao risco pós-operatório de diagnóstico de leimiossarcoma a evidência não foi clara no que diz respeito à eficácia da abordagem com saco. De facto, dada a limitação na quantidade de estudos que existem sobre o tema, nenhuma conclusão foi retirada sobre a eficácia e segurança da utilização de saco durante a morcelação.(60)

No sentido de se poder definir conclusões de qualidade, devem ser desenhados novos estudos de elevada qualidade científica no que diz respeito à morcelação como abordagem cirúrgica associada ao uso de saco.

## VII. CONCLUSÃO

A sarcomatização de miomas uterinos é ainda um dos maiores desafios na prática clínica ginecológica, tratando-se de um tema com um elevado grau de controvérsia.

Geralmente, os sarcomas formam-se como lesões isoladas. No entanto, existe a possibilidade de estes se formarem a partir de uma lesão pré-existente como o mioma uterino. Esta possibilidade é relevante para o seguimento e vigilância de mulheres com antecedentes de útero miomatoso.

Epidemiologicamente, a idade avançada é um fator de risco para sarcoma uterino e deve ser tido em conta no contexto de avaliação de uma possível sarcomatização de um mioma, não subestimando a possibilidade de este ocorrer também, ainda que menos frequentemente, em idades jovens.

A clínica é também um método, ainda que subjetivo, de vigilância de um mioma. Apesar da semiologia entre um sarcoma e um mioma ser muito semelhante, a alteração ou agravamento dos sintomas de um mioma pode levantar a suspeita de uma transformação maligna. Alguns exemplos são a sensação subjetiva de aumento do volume da massa abdominal e a alteração no padrão da dor e hemorragia genital.

Por outro lado, a imagiologia pode também ter um papel fundamental na suspeição de sarcomatização de um mioma uterino. Tal como na clínica, o aumento das dimensões de um mioma num exame de imagem deve gerar alguma preocupação, ainda que não exista uma relação direta bem estabelecida entre o aumento das dimensões de uma massa e um risco acrescido de malignização. Para além disso, a deteção de metástases em doentes com história de mioma uterino deve também levantar a suspeita de sarcomatização de um mioma, num estadio avançado da doença. Por fim, alterações imagiológicas de um mioma que sejam características de sarcoma como a presença de hipervascularização na ecografia, um DWI inferior ao esperado numa RM e um SUV não característico de mioma numa PET podem ser considerados fatores de risco para a possibilidade de sarcomatização de mioma uterino ainda que não haja, para já, evidência científica destes critérios.

No estudo de peças de histerectomia de sarcomas que se encontravam associados a miomas, em termos imunohistoquímicos, a componente maligna apresentava uma maior percentagem de Ki67, uma maior positividade para p53 e uma menor percentagem de recetores ER e PR, fatores compatíveis com um aumento de complexidade característico de um processo de transformação maligna. Além de as células do músculo liso dos miomas uterinos terem a capacidade de se transformarem malignamente, têm também o potencial de formarem novas linhas celulares epiteliais e mesenquimais. Nos casos clínicos referidos de

sarcomas com origem em miomas, praticamente todos se encontravam circunscritos centralmente ao mioma, não tendo nenhuma continuidade com o tecido uterino afastando a possibilidade de que estes dois tumores se tivessem formado individualmente.

Geneticamente, a deleção 1p foi encontrada tanto em miomas de variantes atípicas como em sarcomas, sendo esta uma das primeiras alterações genéticas a ser descritas como presentes em ambas as entidades. Estudos demonstraram que esta alteração genética encontrada em lesões com características clínicas e imagiológicas sobreponíveis poderá constituir um dos fatores responsáveis pela sarcomatização de miomas uterinos.

Os miomas uterinos podem também apresentar mutações no gene MED12, gene frequentemente associado a tumores de menor complexidade. No entanto, esta mutação foi também encontrada em sarcomas uterinos que caracteristicamente se apresentam com elevado grau de complexidade genómica. Esta aparente incongruência é justificada se for considerado que esta mutação existia previamente num mioma que terá sofrido um processo de sarcomatização permanecendo a mutação até à formação da neoplasia. Assim sendo, vários autores colocam a hipótese de que esta mutação possa ter um papel causal nesta transformação, uma vez que a sua função de supressor tumoral encontrar-se-ia inibida.

Por outro lado, a mutação FH na variante atípica de miomas uterinos *bizarre nuclei* também pode ter um papel importante na sua transformação maligna. Esta, ao ter sido detetada tanto em sarcomas como miomas uterinos, cria uma nova ponte genética entre ambos, possivelmente explicada por um processo de sarcomatização.

A família mir-200c, uma família de miRNAs, quando ausente está associada a progressão tumoral e uma vez que está presente em maior quantidade em miomas do que em sarcomas, poderá significar que uma perda destes miRNAs é responsável pelas condições genéticas ideais para a malignização de um mioma uterino.

Semelhante à sarcomatização de miomas uterinos existe, também, uma entidade designada LPD maligna que consiste numa proliferação pela cavidade peritoneal de nódulos histologicamente semelhantes a leiomiossarcomas. Este fenómeno ocorre a partir de uma transformação maligna de nódulos com características inicialmente benignas, semelhantes a leiomiomas.

A morcelação, técnica minimamente invasiva para remoção de miomas uterinos, foi descrita como potencialmente associada à disseminação peritoneal de sarcomas ocultos. Contudo, por se tratar de um método com melhores resultados para a doente não deve ser completamente abandonado. Recentemente, o uso de saco endoscópico tem sido uma nova abordagem com potencial de diminuir o risco de disseminação de células na cavidade

peritoneal, que possam encontrar-se em processo de transformação maligna ou que o possam vir a sofrer tardiamente. No entanto, a mais recente evidência científica concluiu que a eficácia e a segurança desta técnica são ainda inconclusivas. Mais estudos de elevada qualidade nesta área são necessários para se desenvolverem novas e mais corretas conclusões.

Reforça-se assim, a necessidade de uma vigilância e avaliação rigorosa de doentes com miomas uterinos tendo em conta os fatores de risco acima mencionados, com o propósito de optar pela melhor abordagem terapêutica, proporcionando um bom prognóstico e a possibilidade de diagnosticar precocemente o início de um processo de sarcomatização de miomas uterinos.

Os sarcomas uterinos são neoplasias com baixa incidência e prevalência, e por esse motivo, também o processo de sarcomatização de um mioma uterino será um evento raro. Desta forma, torna-se imperiosa a realização de estudos multicêntricos, para que seja possível desenvolver-se conclusões mais robustas no âmbito desta temática.

## **VIII. AGRADECIMENTOS**

Cordiais agradecimentos à excelentíssima Doutora Maria João Carvalho e à Mestre Ana Filipa Sousa por toda a disponibilidade e dedicação no contributo para o êxito deste trabalho.

Aos meus pais, os meus verdadeiros impulsionadores, os que acreditam sempre.

Ao meu maior admirador, o meu irmão.

À Mafalda e ao Guilherme pela amizade incondicional.

## IX. REFERÊNCIAS

1. Mbatani N, Olawaiye AB, Prat J. Uterine sarcomas. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;143 Suppl 2:51-8.
2. Abeler VM, Røyne O, Thoresen S, Danielsen HE, Nesland JM, Kristensen GB. Uterine sarcomas in Norway. A histopathological and prognostic survey of a total population from 1970 to 2000 including 419 patients. *Histopathology.* 2009;54(3):355-64.
3. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol.* 2012;51(6):694-705.
4. Sherman ME, Devesa SS. Analysis of racial differences in incidence, survival, and mortality for malignant tumors of the uterine corpus. *Cancer.* 2003;98(1):176-86.
5. Lethaby A, Vollenhoven B. Fibroids (uterine myomatosis, leiomyomas). *BMJ Clin Evid.* 2015;2015.
6. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine Fibroids: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(2):100-7.
7. Cui RR, Wright JD. Risk of Occult Uterine Sarcoma in Presumed Uterine Fibroids. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(1):103-18.
8. Schwartz PE, Kelly MG. Malignant transformation of myomas: myth or reality? *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006;33(1):183-98, xii.
9. Giuntoli RL, 2nd, Metzinger DS, DiMarco CS, Cha SS, Sloan JA, Keeney GL, et al. Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy. *Gynecol Oncol.* 89. United States 2003. p. 460-9.
10. Doherty L, Mutlu L, Sinclair D, Taylor H. Uterine fibroids: clinical manifestations and contemporary management. *Reprod Sci.* 2014;21(9):1067-92.
11. Yamaguchi M, Kusunoki S, Hirayama T, Fujino K, Terao Y, Itakura A. Case of leiomyosarcoma arising from subserosal leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45(9):1944-7.
12. Matsuda K, Akazawa Y, Yamaguchi Y, Mussazhanova Z, Kurohama H, Ueki N, et al. Immunofluorescence analysis of DNA damage response protein p53-binding protein 1 in a case of uterine dedifferentiated leiomyosarcoma arising from leiomyoma. *Pathol Res Pract.* 2019;215(11):152640.
13. Kefeli M, Baris S, Aydin O, Yıldız L, Yamak S, Kandemir B. An unusual case of an osteosarcoma arising in a leiomyoma of the uterus. *Ann Saudi Med.* 2012;32(5):544-6.
14. Kim JH, Choi YJ, Kim DC, Lee SJ. Leiomyosarcoma arising in a patient with prior mitotically active leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(1):187-90.
15. Collins DW, Menon PA, Carr JV, McCluggage WG. Carcinosarcoma arising in a uterine leiomyoma: report of a unique neoplasm. *Int J Gynecol Pathol.* 2011;30(6):576-80.
16. Di Luigi G, D'Alfonso A, Patacchiola F, Di Stefano L, Palermo P, Carta G. Leiomyosarcoma: a rare malignant transformation of a uterine leiomyoma. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(1):84-7.
17. Chen I, Firth B, Hopkins L, Bougie O, Xie RH, Singh S. Clinical Characteristics Differentiating Uterine Sarcoma and Fibroids. *JLS.* 2018;22(1).
18. Lee AY, Poder L, Qayyum A, Wang ZJ, Yeh BM, Coakley FV. Imaging malignant and apparent malignant transformation of benign gynaecological disease. *Clin Radiol.* 2010;65(12):1031-7.
19. Parker WH, Fu YS, Berek JS. Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma. *Obstet Gynecol.* 1994;83(3):414-8.
20. Oh J, Park SB, Park HJ, Lee ES. Ultrasound Features of Uterine Sarcomas. *Ultrasound Q.* 2019;35(4):376-84.
21. Tanaka YO, Nishida M, Tsunoda H, Okamoto Y, Yoshikawa H. Smooth muscle tumors of uncertain malignant potential and leiomyosarcomas of the uterus: MR findings. *J Magn Reson Imaging.* 2004;20(6):998-1007.
22. Santos P, Cunha TM. Uterine sarcomas: clinical presentation and MRI features. *Diagn Interv Radiol.* 2015;21(1):4-9.

23. Fujii S, Tsuda M, Mukuda N, Nosaka K, Sato S, Ogawa T. MR Imaging of a Leiomyosarcoma Arising in Leiomyoma. *Magn Reson Med Sci*. 2019;18(4):245-6.
24. Umesaki N, Tanaka T, Miyama M, Kawamura N, Ogita S, Kawabe J, et al. Positron emission tomography with (18)F-fluorodeoxyglucose of uterine sarcoma: a comparison with magnetic resonance imaging and power Doppler imaging. *Gynecol Oncol*. 80. United States: 2001 Academic Press.; 2001. p. 372-7.
25. Ak I, Ozalp S, Yalçın OT, Zor E, Vardareli E. Uptake of 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in uterine leiomyoma: imaging of four patients by coincidence positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 25. England2004. p. 941-5.
26. Chura JC, Truskinovsky AM, Judson PL, Johnson L, Geller MA, Downs LS, Jr. Positron emission tomography and leiomyomas: clinicopathologic analysis of 3 cases of PET scan-positive leiomyomas and literature review. *Gynecol Oncol*. 104. United States2007. p. 247-52.
27. Bell SW, Kempson RL, Hendrickson MR. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol*. 1994;18(6):535-58.
28. Bacanakgil BH, Devenci M, Karabuk E, Soyman Z. Uterine Smooth Muscle Tumor of Uncertain Malignant Potential: Clinicopathologic-Sonographic Characteristics, Follow-Up and Recurrence. *World J Oncol*. 2017;8(3):76-80.
29. Chen L, Yang B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(3):326-32.
30. Gannon BR, Manduch M, Childs TJ. Differential Immunoreactivity of p16 in leiomyosarcomas and leiomyoma variants. *Int J Gynecol Pathol*. 2008;27(1):68-73.
31. Ünver NU, Acikalin MF, Öner Ü, Ciftci E, Ozalp SS, Colak E. Differential expression of P16 and P21 in benign and malignant uterine smooth muscle tumors. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(2):483-90.
32. Liang Y, Zhang X, Chen X, Lü W. Diagnostic value of progesterone receptor, p16, p53 and pHH3 expression in uterine atypical leiomyoma. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):7196-202.
33. Mittal K, Joutovsky A. Areas with benign morphologic and immunohistochemical features are associated with some uterine leiomyosarcomas. *Gynecologic Oncology*. 2007;104(2):362-5.
34. Mittal KR, Chen F, Wei JJ, Rijnvani K, Kurvathi R, Streck D, et al. Molecular and immunohistochemical evidence for the origin of uterine leiomyosarcomas from associated leiomyoma and symplastic leiomyoma-like areas. *Mod Pathol*. 2009;22(10):1303-11.
35. Yanai H, Wani Y, Notohara K, Takada S, Yoshino T. Uterine leiomyosarcoma arising in leiomyoma: clinicopathological study of four cases and literature review. *Pathol Int*. 2010;60(7):506-9.
36. Hodge JC, Morton CC. Genetic heterogeneity among uterine leiomyomata: insights into malignant progression. *Hum Mol Genet*. 2007;16 Spec No 1:R7-13.
37. Hodge JC, Pearce KE, Clayton AC, Taran FA, Stewart EA. Uterine cellular leiomyomata with chromosome 1p deletions represent a distinct entity. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(6):572.e1-7.
38. Pérot G, Croce S, Ribeiro A, Lagarde P, Velasco V, Neuville A, et al. MED12 alterations in both human benign and malignant uterine soft tissue tumors. *PLoS One*. 2012;7(6):e40015.
39. Matsubara A, Sekine S, Yoshida M, Yoshida A, Taniguchi H, Kushima R, et al. Prevalence of MED12 mutations in uterine and extrauterine smooth muscle tumours. *Histopathology*. 2013;62(4):657-61.
40. de Graaff MA, Cleton-Jansen AM, Szuhai K, Bovée JV. Mediator complex subunit 12 exon 2 mutation analysis in different subtypes of smooth muscle tumors confirms genetic heterogeneity. *Hum Pathol*. 2013;44(8):1597-604.
41. de Andrea CE, Reijnders CM, Kroon HM, de Jong D, Hogendoorn PC, Szuhai K, et al. Secondary peripheral chondrosarcoma evolving from osteochondroma as a result of outgrowth of cells with functional EXT. *Oncogene*. 2012;31(9):1095-104.

42. Mäkinen N, Kämpjärvi K, Frizzell N, Bützow R, Vahteristo P. Characterization of MED12, HMGA2, and FH alterations reveals molecular variability in uterine smooth muscle tumors. *Mol Cancer*. 2017;16(1):101.
43. Gregová M, Hojný J, Němejcová K, Bártů M, Mára M, Boudová B, et al. Leiomyoma with Bizarre Nuclei: a Study of 108 Cases Focusing on Clinicopathological Features, Morphology, and Fumarate Hydratase Alterations. *Pathol Oncol Res*. 2020;26(3):1527-37.
44. Siegler L, Erber R, Burghaus S, Brodkorb T, Wachter D, Wilkinson N, et al. Fumarate hydratase (FH) deficiency in uterine leiomyomas: recognition by histological features versus blind immunoscreening. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2018;472(5):789-96.
45. Kowalewska M, Bakula-Zalewska E, Chechlinska M, Goryca K, Nasierowska-Guttmejer A, Danska-Bidzinska A, et al. microRNAs in uterine sarcomas and mixed epithelial-mesenchymal uterine tumors: a preliminary report. *Tumour Biol*. 2013;34(4):2153-60.
46. Chuang TD, Ho M, Khorram O. The regulatory function of miR-200c on inflammatory and cell-cycle associated genes in SK-LMS-1, a leiomyosarcoma cell line. *Reprod Sci*. 2015;22(5):563-71.
47. Bisceglia M, Galliani CA, Pizzolitto S, Ben-Dor D, Giannatempo G, Bergoli AL, et al. Selected case from the Arkadi M. Rywlin International Pathology Slide Series: Leiomyomatosis peritonealis disseminata: report of 3 cases with extensive review of the literature. *Adv Anat Pathol*. 21. United States;2014. p. 201-15.
48. Ma Y, Wang S, Liu Q, Lu B. A clinicopathological and molecular analysis in uterine leiomyomas and concurrent/metachronous peritoneal nodules: New insights into disseminated peritoneal leiomyomatosis. *Pathol Res Pract*. 216. Germany: © 2020 Elsevier GmbH; 2020. p. 152938.
49. Rosati A, Vargiu V, Angelico G, Zannoni GF, Ciccarone F, Scambia G, et al. Disseminated peritoneal leiomyomatosis and malignant transformation: A case series in a single referral center. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;262:21-7.
50. Syed M, Parida B, Mankeshwar T, Patil A. Imaging Findings in a Rare Case of Leiomyomatosis Peritonealis Disseminata with Malignant Transformation. *Pol J Radiol*. 2017;82:426-30.
51. Graebe K, Garcia-Soto A, Aziz M, Valarezo V, Heller PB, Tchabo N, et al. Incidental power morcellation of malignancy: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 136. United States: © 2014 Elsevier Inc; 2015. p. 274-7.
52. Chalas E. Morcellation in gynecologic oncology. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(1):96-8.
53. Halaska MJ, Haidopoulos D, Guyon F, Morice P, Zapardiel I, Kesic V. European Society of Gynecological Oncology Statement on Fibroid and Uterine Morcellation. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(1):189-92.
54. 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. *Gynecol Oncol*. 122. United States: © 2011 Elsevier Inc; 2011. p. 255-9.
55. George S, Barysaukas C, Serrano C, Oduyebo T, Rauh-Hain JA, Del Carmen MG, et al. Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma. *Cancer*. 2014;120(20):3154-8.
56. Von Bargaen EC, Grimes CL, Mishra K, Wang R, Haviland MJ, Hacker MR, 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):123-8.
57. 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*. 22. United States: © 2015 AAGL. Published by Elsevier Inc; 2015. p. 26-33.
58. Holzmann C, Kuepker W, Rommel B, Helmke B, Bullerdiek J. Reasons to Reconsider Risk Associated With Power Morcellation of Uterine Fibroids. *In Vivo*. 2020;34(1):1-9.
59. Holzmann C, Saager C, Mechttersheimer G, Koczan D, Helmke BM, Bullerdiek J. Malignant transformation of uterine leiomyoma to myxoid leiomyosarcoma after morcellation associated with ALK rearrangement and loss of 14q. *Oncotarget*. 2018;9(45):27595-604.

60. Zullo F, Venturella R, Raffone A, Saccone G. In-bag manual versus uncontained power morcellation for laparoscopic myomectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;5(5):CD013352.

