**腹腔镜电动粉碎器的产品标签**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

**文件发布日期：2020年12月30日**

**本文件草案发布日期：2020年2月26日**

**本指南取代2014年11月25日发布的《立即生效的指导文件：腹腔镜电动粉碎器的产品标签》**

如对本文件有任何疑问，请联系OHT3：胃肠、妇科、综合医院和泌尿科器械办公室/DHT3B：生殖、妇科和用于妇科适应症的泌尿科器械办公室，电话（301）796-7030或OHT4：外科和感染控制器械办公室/DHT4A：用于普外科适应症的普外科器械部，电话（301）796-6970。

|  |  |
| --- | --- |
|  | **美国卫生与公共服务部****美国食品药品监督管理局****医疗器械和辐射健康中心** |

**前言**

**公众意见**

您可随时将电子版意见和建议提交至[http://www.regulations.gov](https://www.regulations.gov/)，供FDA审议。您亦可将书面意见提交至：美国食品药品监督管理局备案文件管理部（HFA-305）, 5630 Fishers Lane, rm. 1061, Rockville, MD 20852。所有意见均应注明备案文件编号FDA-2014-D-1804。在下次修订或更新本文件时，FDA将考虑实施该意见。

**更多副本**

更多副本可通过互联网获得。您也可以通过电子邮件发送请求至CDRH- Guidance@fda.hhs.gov获取本指南的副本。请在请求中注明1400052号文件和指南的完整标题。

**腹腔镜电动粉碎器的产品标签**

**行业和美国食品药品监督管理局工作人员指南**

|  |
| --- |
| ***本指南代表美国食品药品监督管理局（以下简称“FDA”或“本机构”）目前关于该主题的观点。本指南并不对任何人赋予任何法律权利，也不对FDA或公众产生约束力。如有其他适用方法可以满足适用法令和法规的要求，则亦可使用其他替代方法。如需讨论替代方法，请联系标题页列出的FDA负责实施本指南的工作人员或办公室。*** |

# I. 引言

本指南包括有关腹腔镜电动粉碎器（LPM）某些标签信息的内容和格式的建议。1本指南中的建议反映了关于使用LPM的科学和可用技术的现状，并根据科学信息提出这些建议，而所根据的这些信息表明，使用这些器械会导致被推测患有子宫肌瘤的女性在接受腹腔镜妇科手术后会出现隐匿性子宫恶性肿瘤扩散和升期2的情况。FDA还建议制造商在这些器械的标签中加入以下信息：在与年龄相关的使用风险方面能提供更多特异性的信息、恶性和良性子宫组织扩散风险相关的信息以及LPM包容性系统使用相关的信息。这些标签建议旨在促进而非叫停医生与患者关于单个患者使用LPM的受益和风险的讨论。FDA相信这一努力将促进LPM在妇科手术中的安全有效使用。

FDA指导性文件，包括本指南在内，不具有法律强制责任。相反，该指南表明了该机构关于该主题的当前思考，除引用具体的法规或法律要求之外，本指南仅供推荐性使用。在本机构指南中使用词语“应该”是指建议或推荐，并非强制要求。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

1 本指南使用术语“腹腔镜电动粉碎器”或“LPM”代替腹腔镜机电粉碎机。FDA认为本术语已得到临床医生和非临床医生的理解和认可（例如美国妇产科医师学会于2014年5月发布了题为《妇科手术中的电动粉碎术和隐匿性恶性肿瘤》的特殊报告，可登录以下网址获取：<https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2014/04/ACOG_Statement.pdf>，妇科肿瘤学学会于2013年12月发布了《妇科肿瘤学学会关于分碎术的立场声明》，可登录以下网址获取：<https://www.sgo.org/resources/morcellation/>）。

2 癌症的分期反映了疾病的范围和/或严重程度，有助于确定预后和适当的治疗方案。“升期”是指某个患者的疾病范围扩大或严重程度增加，造成这种情况的原因是肿瘤在腹腔内出现医源性扩散与生长。

# II. 背景

随着新外科手术技术和工艺的引入，腹腔镜和微创手术的数量不断增加，出现了更多关于LPM使用的可用安全信息。患者和临床社区内的讨论以及同行评审的医学文献提高了人们对在治疗良性子宫肌瘤的妇科手术中使用LPM时，将疑似癌组织扩散到子宫以外的风险的认识。大量病例报告和病例系列已经发表，FDA已收到医疗器械报告（MDR），据报告描述，在根据术前诊断对认为长有肌瘤的子宫组织实施腹腔镜粉碎术后，腹腔内先后出现肿瘤组织医源性传播、植入以及肿瘤组织意外生长的情况。3, 4, 5  2014年，FDA对现有信息进行了分析，表明因推测患有子宫肌瘤而接受手术治疗的女性患隐匿性子宫肉瘤的风险远远高于此前的假设或报告。5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

3 Oduyebo T, Rauh-Hain A, Meserve E, Seidmen M, Hinchcliff E, George S, Quade B, Nucci M, Del Carmen M, Muto M.The value of re-exploration in patients with inadvertently morcellated uterine sarcoma.Gynecol Oncol.2014;132(2):360-365.

4 Einstein M, Barakat R, Chi D, Sonoda Y, Alektiar K, Hensley M, Abu-Rustum N.Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease.Int J Gyn Cancer 2008;18:1065-1070.

5 Seidman MA, Oduyebo T, Muto MG, et al.Peritoneal dissemination complicating morcellation of uterine mesenchymal neoplasms.PLoS One.2012;7(11):e50058.

6 有关FDA的分析总结，请参见FDA医疗器械咨询委员会妇产科器械专家组于2014年7月10日至11日会议上FDA执行总结的第18 - 24页，可登录以下网址获取：https://wayback.archive- it.org/ 7993/20170405192706/https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/UCM404148.pdf。

7 Leibsohn S, d’Ablaing G, Mishell DR, Schlaerth JB.Leiomyosarcoma in a series of hysterectomies performed for presumed uterine leiomyomas.Am J Obstet Gynecol.1990;162(4):968-974.

8 Reiter RC, Wagner PL, Gambone JC.Routine hysterectomy for larger asymptomatic uterine leiomyomata – a reappraisal.Obstet Gynecol.1992;79(4):481-484.

9 Parker WH, Fu YS, Berek JS.Uterine sarcoma in patients operated on for presumed leiomyoma and rapidly growing leiomyoma.Obstet Gynecol.1994;83(3):414-418.

10 Takamizawa S, Minakami H, Usui R, Noguchi S, Ohwada M, Suzuki M, et al.Risk of complications and uterine malignancies in women undergoing hysterectomy for presumed benign leiomyomas.GynecolObstetInvest.1999;48(3):193-196。

11 Sinha R.Hegde A, Mahajan C, et al.Laparoscopic myomectomy: do size, number, and location of the myomas form limiting factors for laparoscopic myomectomy?J Minim Invasive Gynecol.2008;15(3):292-300.

12 Kamikabeya TS, Etchebehere RM, Nomelini RS, Murta EF.Gynecological malignant neoplasias diagnosed after hysterectomy performed for leiomyoma in a university hospital.European journal of gynaecological oncology.2010;31(6):651-653.

13 Rowland M, Lesnock J, Edwards R, Richard S, Zorn K, Sukumvanich P, et al.Occult uterine cancer in patients undergoing laparoscopic hysterectomy with morcellation.Gynecol Oncol.2012;127(1):S29.

14 Leung F, Terzibackian JJ.“The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma.”Gynecol Oncol.2012;124(1):172-173.

FDA的分析还表明，这种疾病的升期可能会对患者的预后（包括生存率）造成显著不利影响。3, 5, 15, 16, 17, 18

患者的选择和外科技术的选择可以降低癌症扩散的风险。尽管意外癌症可能发生在任何年龄段，但因罹患子宫肌瘤行子宫切除术的女性意外癌症的患病率随着年龄的增长而增加，因此与年轻女性相比，老年女性使用LPM的受益风险状况更差。19, 20此外，整块组织切除的外科技术消除了进行粉碎的需要，从而降低了医源性传播和隐匿性子宫肉瘤升级的风险。应进行彻底的术前筛查；然而，值得注意的是，目前还没有一种筛查方法能够在术前可靠地检测肉瘤。作为共同决策的一部分，医生应在术前与患者讨论所有相关治疗方案的风险和受益。

FDA认为上述科学信息代表了这些器械的受益风险状况已发生重大变化，促使其[于2014年4月17日发布安全通讯](http://wayback.archive-it.org/7993/20170722043342/https%3A/www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm)21，并于2014年7月10日至11日23召开[FDA医疗器械咨询委员会妇产科器械专家组](https://www.fda.gov/advisory-committees/medical-devices-advisory-committee/obstetrics-and-gynecology-devices-panel)22会议，进一步讨论妇科手术中LPM的使用和标签问题。在考虑了专家组和其他利益相关者的意见，包括在专家组会议公开听证会期间发表的意见后，FDA发布了一份立即生效的指导文件。

2014年指导文件发布后，FDA继续考虑新的科学信息和利益相关者的意见。考虑到自第一次分析以来获得的新信息，FDA于201724年提供了一份更新分析。更新分析中引用的出版物继续提供证据，表明不同组别之间的患者结局存在差异，包括使用电动粉碎、非电动粉碎或无粉碎的组别之间的差异。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

15 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.Euro Journal of Gynaecological Oncology.2003;24:3-4:237-240。

16 Park J, Park S, Kim D, Kim J, Kim Y, Kim Y, Nam J.The impact of tumor morcellation during surgery on the prognosis of patients with apparently early uterine leiomyosarcoma.Gynecol Oncol.2011;122(2):255-259。

17 Park JY, Kim D, Km J, Kim Y, Kim J, Nam J.The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low grade endometrial stromal sarcoma.Ann Surg Oncol.2011;18(12):3453-3461.

18 George S, Barysauskas C, Serrano C.Retrospective cohort study evaluating the impact of intraperitoneal morcellation on outcomes of localized uterine leiomyosarcoma.Cancer.2014;120(20):3154-3158.

19 Wright JD, Tergas AI, Burke WM et al.Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation.JAMA 2014;312(12):1253-1255 (and Supplementary Online Content).

20 有关专家组的会议记录，请参见FDA医疗器械咨询委员会妇产科器械专家组于2014年7月10日至11日举办的会议，可登录以下网址获取：[https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/https:/www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/ucm404143.htm](https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/https%3A/www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/ucm404143.htm)。

21[http://wayback.archive-it.org/7993/20170722043342/https:/www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/ AlertsandNotices/](http://wayback.archive-it.org/7993/20170722043342/https%3A/www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/%20AlertsandNotices/)[ucm393576.htm](http://wayback.archive-it.org/7993/20170722043342/https%3A/www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm393576.htm)。该安全通讯于2014年11月24日更新（[https://wayback.archive-it.org/7993/20170404182209/https://www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm](https://wayback.archive-it.org/7993/20170404182209/https%3A//www.fda.gov/MedicalDevices/Safety/AlertsandNotices/ucm424443.htm)）。

22<https://www.fda.gov/advisory-committees/medical-devices-advisory-committee/obstetrics-and-gynecology-devices-panel>.

23 有关本会议的材料，可登录以下网址获取：[https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/ https:/www.fda.gov/](https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/%20https%3A/www.fda.gov/)[AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/ucm404143.htm](https://wayback.archive-it.org/7993/20170405192706/https%3A/www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/MedicalDevices/MedicalDevicesAdvisoryCommittee/ObstetricsandGynecologyDevices/ucm404143.htm)。

24 “FDA关于使用腹腔镜电动粉碎器治疗子宫肌瘤的更新评估”，可登录以下网址获取：<https://www.fda.gov/media/109018/download>。

此外，还提供了更多的科学信息，根据年龄对推测患有子宫肌瘤的妇女患未检出的子宫癌的风险进行分层。25, 26, 27, 28, 29, 30

FDA还考虑了在使用LPM的妇科手术中良性子宫组织扩散到子宫以外的风险的相关科学信息。31, 32, 33寄生肌瘤和播散性腹膜平滑肌瘤病虽然是良性的，但由于存在腹痛和腹胀等症状，因此需要进行额外的手术。值得注意的是，在此类手术过程中，包容性系统不能防止所有良性组织扩散，原因是即使没有实施粉碎，有些良性组织也可能会自发扩散。

最后，FDA考虑了子宫组织扩散的其他可用缓解措施。自2014年以来，FDA为LPM包容性系统提供了上市许可，该系统旨在隔离和包容被视为良性的组织。通过台架试验和模拟使用试验，已证明这些产品在粉碎过程中可以包容此类组织。34然而，包容性系统无法防止可能由以下原因导致的潜在癌症扩散：

* 在将组织放入组织包容性系统之前，由于操作而导致组织扩散；或
* 癌症在术前可能已经通过血液、淋巴系统或输卵管（经输卵管传输）扩散。

出于这些原因，FDA正如最初在2014年指导文件中描述的那样，正在更新关于LPM某些标签信息的内容和格式方面的建议。具体而言，FDA还建议制造商在这些器械的标签中加入以下信息：在与年龄相关的使用风险方面能提供更多特异性的信息、恶性和良性子宫组织扩散风险相关的信息以及LPM包容性系统使用相关的信息。

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

25 Raine-Bennett T, Tucker L, Zaritsky E et al.Occult uterine sarcoma and leiomyosarcoma.Incidence of and survival associated with morcellation.Obstet Gynecol.2016;127(1):29-39.

26 Mahnert N, Morgan D, Campbell D et al.Unexpected gynecologic malignancy diagnosed after hysterectomy performed for benign indications.Obstet Gynecol 2015;135(2):397-405.

27 Zhang J, Li, T, Zhang J et al.Clinical characteristics and prognosis of unexpected uterine sarcoma after hysterectomy for presumed myoma with and without transvaginal scalpel morcellation.Int J Gyn Cancer, 2016;26(3):456-463.

28 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):368-370.

29 Rodriguez, A, Asogly M, Sak M, et al.Incidence of occult leiomyosarcoma in presumed morcellation cases: a database study.European J Obstet & Gyn and Reprod Biology, 2016;197:31-35.

30 Singh S, Scott S, Bougie O et al.Technical update on tissue morcellation during gynaecologic surgery: its uses, complications, and risks of unsuspected malignancy.Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2015;37(1):68-78.

31 Lete I, Gonzalez J, Ugarte L, Barbadillo N, Lapuente O, & Alvarez-Sala J.Parasitic leiomyomas: a systematic review.European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.2016;203:250-259.

32 Tan-Kim J, Hartzell KA, Reinsch CS, et al.Uterine sarcomas and parasitic myomas after laparoscopic hysterectomy with power morcellation.Am J Obstet Gynecol.2015;212:594.e1-10.

33 Van der Meulen JF, Pijnenborg JMA, Boonuma CM, Verberg MFG, Geomini PMAJ, Bongers MY.Parasitic myoma after laparoscopic morcellation: a systematic review of the literature.BJOG.2016;123:69-75.

34 这些器械归类于21 CFR 884.4050（妇科腹腔镜电动粉碎器包容性系统）。

# III. 范围

本指南就用于妇科手术的LMP的某些标签信息的内容和格式提供了建议。LPM可能包含一般适用范围（如腹腔镜手术）或特定适用范围（如腹腔镜妇科手术）。本指南适用于具有一般适应症或特定妇科适应症的LPM，因为这两种适应症均可用于妇科腹腔镜手术。无论粉碎机制如何（例如机电、射频），本指南都适用于LPM。

本指南不适用于仅专门用于非妇科手术的LPM。其也不适用于具有不同操作原理的宫腔镜粉碎机。FDA认为，当按照当前的适用范围和使用说明使用时，宫腔镜粉碎机不会造成与本指南中所述器械相同的风险，因为现存的任何肉瘤组织都不会进入腹膜腔。

本指南不包括用于妇科手术的LPM所有标签组件的完整列表。相反，本指南包括关于在LPM标签中纳入某些信息的建议，FDA认为这些信息对于在妇科手术中安全有效地使用LPM非常重要。准确的LPM产品标签和标签的有效沟通对于确保医生和患者认识到在妇科手术中使用LPM的相关风险非常重要，包括恶性组织的扩散和与腹腔镜下隐匿性子宫恶性肿瘤粉碎术相关的潜在临床结局。FDA认为，本指南中讨论的医生和患者信息应纳入《联邦食品、药品和化妆品法案》（《FD&C法案》）第502(a)、201(n)和502(f)(2) 节规定的标签中。FDA建议制造商实施本文35中讨论的标签建议，并在未来510(k)提交的标签中遵循这些建议。

# IV. 标签构成

FDA建议，LPM的一般适应症或特定妇科适应症标签应包括黑框警告、禁忌症和与年龄、恶性和良性子宫组织扩散以及LPM包容性系统使用相关的使用风险警告。本节包含FDA对这些构成的格式和内容建议，为了帮助说明，FDA在每个小节中都提供了示例。

## A. 黑框警告

FDA认为，黑框警告应该是LPM标签材料的一部分。一般来说，黑框警告位置醒目，且易于阅读和理解，FDA认为黑框警告对于传达上述科学信息中确定的风险尤其有用。因此，FDA建议，黑框警告通常应告知医生，并建议医生与患者分享：

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

35 现有510(k)许可的制造商应：1）将信息添加到标签中；2） 向CDRH提交当前标签和修订标签；3）为已经分发的LPM的购买者提供更新的标签。此外，FDA不反对将此类标签变更作为现有510(k)的“添加到文件”而不是作为新版510(k)提交。

* 子宫组织可能含有疑似癌症；并且
* 在子宫肌瘤手术中使用LPM可能会导致癌症扩散并降低患者的长期生存率。

下面是遵循此建议的黑框警告示例。

|  |
| --- |
| ***警告*：子宫组织可能含有疑似癌症。在子宫肌瘤手术中使用腹腔镜电动粉碎器可能会扩散癌症并降低患者的长期生存率。在考虑使用这些器械进行手术时，应与患者分享这一信息。** |

## B. 禁忌症以及其他警告

除了黑框警告外，FDA还认为，LPM的标签应包括禁忌症和警告，强调在妇科手术中使用LPM的风险相关的某些关键信息。本机构建议，LPM的标签内容通常应告知医生，并建议医生与患者分享：

* 当粉碎的组织已知或疑似含有恶性肿瘤时，LMP不能用于此妇科手术中；
* 对于绝经后或50岁以上的患者，或者经阴道或经腹小切口*整块*切除子宫组织的患者，禁止使用LPM切除含有可疑肌瘤的子宫组织；
* 包括子宫肉瘤在内的隐匿性癌症的风险随着年龄的增长而增加，尤其是50岁以上的女性；
* 非包容性粉碎与良性子宫组织的传播有关，即寄生性肌瘤和播散性腹膜平滑肌瘤病，可能需要额外手术；并且
* LPM只能与包容性系统一起使用。包容性系统应与LPM兼容。

遵循这些建议的标签声明示例如下。

***禁忌症：当要粉碎的组织已知或疑似含有恶性肿瘤时，腹腔镜电动粉碎器不能用于此妇科手术中。***

***禁忌症：对于以下患者，腹腔镜电动粉碎器禁止用于去除含有疑似肌瘤的子宫组织：***

* ***绝经后或50岁以上，或***
* ***经阴道或小切口整块切除组织的患者。***

***警告：包括子宫肉瘤在内的隐匿性癌症的风险随着年龄的增长而增加，尤其是50岁以上的女性。在考虑使用这些器械进行手术时，应与患者分享这一信息。***

***警告：非包容性电动粉碎与良性子宫组织的扩散有关，即寄生性肌瘤和播散性腹膜平滑肌瘤病，可能需要额外手术。***

***警告：腹腔镜电动粉碎器只能与包容性系统一起使用。包容性系统应与腹腔镜电动粉碎器兼容。***

