

## Trattamento conservativo nel carcinoma della cervice uterina

# FERTILITY SPARING UN APPROCCIO RIVOLUZIONARIO



**VITO CHIÀNTERA**  
Direttore dell'Uoc  
di ginecologia oncologica,  
Istituto Nazionale Tumori  
Ircs Fondazione  
G. Pascale Napoli

**TRADIZIONALMENTE** i tumori ginecologici sono causa di sterilità permanente. Ad oggi, sono moltissime le donne che necessitano di trattamenti ginecologici oncologici e hanno paura di perdere la loro capacità riproduttiva. Per comprendere a pieno le dimensioni del problema, il rischio di ammalarsi di cancro alle ovaie, all'endometrio e al collo dell'utero ad un'età inferiore di 45 anni è rispettivamente dell'11,5%, 6,5% e del 36,6%.

**LA PERCENTUALE** più alta è proprio per i tumori della cervice uterina e al momento della diagnosi il 40% delle pazienti sono nullipare o hanno avuto solo una gravidanza e conservano fortemente il desiderio di preservare la loro fertilità<sup>1</sup>. Questa neoplasia rappresenta una delle principali cause di morbilità e mortalità tra le donne in tutto il mondo.

**LA DIAGNOSI** precoce e i progressi nelle modalità di trattamento hanno notevolmente migliorato le prospettive di sopravvivenza delle pazienti. Tuttavia, uno degli impatti più significativi di questo tipo di cancro è la sua potenziale influenza sulla fertilità delle donne. In questo contesto, l'approccio "fertility sparing" si è affermato come un'opzione innovativa e promettente per preservare la capacità riproduttiva delle pazienti senza compromettere l'efficacia terapeutica.



**MARIANO CA TELLO  
DI DONNA**  
Dirigente medico  
Dipartimento  
di Ginecologia

**LA FERTILITY-SPARING SURGERY** è per definizione una tecnica chirurgica conservativa che ha come obiettivi principali, oltre a quella di garantire dei buoni outcome ostetrici anche quella di: ottenere degli outcome oncologici simili al trattamento standard demolitivo, un basso tasso di complicanze, un basso costo e un rapporto rischi-benefici favorevole (preservazione della fertilità e della funzionalità endocrina).

La tematica è estremamente attuale e di elevato impatto psico-sociale, pertanto ogni caso va discusso e programmato in tutto il suo iter all'interno di percorsi multidisciplinari aziendali e regionali in cui figure specialistiche diverse possano accogliere e condividere i principali aspetti del problema oncologico, ostetrico e psicologico. Va sottolineato che, prima di intraprendere trattamenti oncologici che potrebbero discostarsi dallo standard di cura accettato, bisogna accertarsi del reale potenziale riproduttivo della paziente e che questa sia candidabile a tale trattamento.

Le evidenze scientifiche disponibili finora suggeriscono che il trattamento di conservazione della fertilità nel carcinoma della cervice uterina può essere un'opzione sicura ed efficace per le donne desiderose di preservare la loro capacità riproduttiva. Studi clinici e revisioni sistematiche hanno dimostrato che, in determinate circostanze, il trattamento conservativo può offrire tassi di sopravvivenza comparabili a quelli ottenuti con approcci più invasivi<sup>2</sup>.

Tuttavia, come già detto, è fondamentale sottolineare che la selezione dei casi è cruciale per il successo di questo approccio. Pazienti con tumori in stadi precoci, caratterizzati da un basso rischio di metastasi e recidive, sono candidati più idonei al trattamento conservativo. Una valutazione approfondita del quadro clinico, della stadiazione tumorale e dei fattori prognostici è essenziale per una corretta selezione delle pazienti.

Risulta pertanto necessario, in pazienti giovani con cancro della cervice, valutare dei parametri clinici, chirurgici-oncologici ed istologici inderogabili, quali: le dimensioni tumorali inferiori o uguali ai due centimetri, l'assoluta certezza della negatività linfonodale, l'istotipo squamoso o adenocarcinoma, un'infiltrazione dello stroma inferiore al 50% e una valutazione dell'invasione degli spazi linfovaskolari e ovviamente una buona riserva ovarica, attraverso la valutazione dell'AMH (ormone antinulleriano)<sup>3</sup>.

La valutazione linfonodale risulta un criterio imprescindibile per poter candidare una paziente ad intervento conservativo. Oggi, grazie agli avanzamenti scientifici e tecnologici è possibile offrire anche la tecnica del linfonodo sentinella. Attraverso l'iniezione intracervicale di verde indocianina e all'utilizzo di videoendoscopi con particolari filtri near infra-red viene identificato il primo linfonodo della catena linfonodale che viene asportato ed analizzato con tecnica di ultrastaging, evitando in tal modo di eseguire una lin-



**LE DOCTEUR EMBARRAS**  
C'este scène de l'empresse et de la sollicitude, les espérances et certains  
effluents, depuis un long-temps point et le fait d'avoir un moyen de se  
sauver, est le dernier moment de l'âme, que la mort, dans le cas de  
la fille. Mais, en un jour, un tout de la réalité, l'empresse, l'att  
moins fort que de voir, c'est-à-dire à la fois par le regard, le d'ou  
il est le d'ou le bon, le d'ou fort que de voir, le d'ou le bon.

ENRIQUE MELIDA  
Una messa in Spagna  
per celebrare la nascita  
di un bambino, 1872



La valutazione linfonodale  
risulta un criterio  
imprescindibile per poter  
candidare una paziente ad  
intervento conservativo



La vera rivoluzione è nella rivalutazione della paziente al termine del suo trattamento e alla successiva possibilità di poter eseguire un intervento chirurgico di trapianto d'utero, metodica oggi non permessa in Italia e in Europa in pazienti oncologiche

SEBASTIEN COEURE  
Dottore con una ragazza incinta, inizi del XIX secolo, litografia colorata



foadenectomia sistematica, correlata ad un tasso di comorbidità più elevato e garantendo anche la possibilità di identificare l'eventuale presenza di micrometastasi.

Assicurata la negatività linfonodale, a seconda delle dimensioni tumorali è possibile eseguire interventi conservati più o meno demolitivi<sup>4</sup>.

La scelta chirurgica si basa su procedure come la conizzazione o la trachelectomia semplice o radicale. La conizzazione, ad esempio, consiste nell'asportare una porzione a forma di cono del collo dell'utero contenente il tumore, preservando al contempo il resto dell'organo.

La trachelectomia, invece, proposta per tumori di dimensioni maggiori o in presenza di invasione linfovascolare è stata descritta per la prima volta intorno agli anni 80', dal luminare chirurgo Daniel Dargent, che propose un intervento radicale di trachelectomia per via vaginale, che consiste nell'asportazione della cervice, del marginale vaginale per circa 2 cm, parametri e paracolpi, conservando il corpo uterino che viene anastomizzato nuovamente con la vagina. Nel corso degli anni questo intervento è stato descritto anche per via addominale, con una maggiore radicalità parametrica ma un aumento notevole dei tassi di complicità e successivamente per via laparoscopica<sup>5</sup>.

La radicalità parametrica è causa frequente di disturbi neurovegetativi ed è maggiormente correlata ad un approccio laparotomico pertanto l'obiettivo degli ultimi anni è stato quello di migliorare

e di minimizzare, ove possibile, la dissezione a carico dei parametri e questo anche grazie alla magnificenza della visione laparoscopica e successivamente della robotica<sup>6</sup>.

In casi selezionati, in cui è presente un fortissimo desiderio riproduttivo ma le dimensioni tumorali sono maggiori rispetto ai due centimetri è possibile offrire anche trattamenti chemioterapici in regime neoadiuvante in modo da ridurre le dimensioni tumorali e poter successivamente eseguire un intervento conservativo previa valutazione linfonodale<sup>7</sup>.

Ad oggi, esistono situazioni in cui è possibile combinare e modulare le strategie di trattamento conservative e non conservative sia chirurgiche che mediche. Per ottenere tali risultati è fondamentale la valutazione dei casi all'interno di riunioni multidisciplinari altamente specialistiche.

L'esempio dirimente è il caso di una giovane donna di 29 anni, che indicheremo per privacy con il nome di Anna, a cui è stato diagnosticato in seguito a biopsia un tumore del collo dell'utero apparentemente early stage. Agli esami radiologici, risonanza magnetica e PET, si evidenziava una malattia di 2,5 cm in assenza di altre apparenti sedi di malattia. Ad Anna veniva proposto un intervento di visita in narcosi, per valutare l'estensione di malattia e di concomitante asportazione del linfonodo sentinella bilateralmente. Sulla base dei risultati si sarebbe deciso per intervento chirurgico di trachelectomia radicale per via vaginale vs chemioterapia neoadiuvante e succes-

sivo trattamento chirurgico conservativo, solo in caso di negatività linfonodale. Purtroppo ad Anna, dopo aver eseguito l'intervento preposto, è stata riscontrata una positività linfonodale.

Alla luce di quanto emerso, in sede di riunione multidisciplinare, in presenza di oncologi medici, chirurghi e radioterapisti, è stato deciso di abbandonare il tentativo di un approccio conservativo e di procedere con un trattamento radiochemioterapico esclusivo come da linee guida. In considerazione del forte desiderio di gravidanza espresso dalla paziente è stato proposto prima dell'inizio del trattamento, un pick-up ovocitario senza stimolazione ovarica, per rispettare le tempistiche di inizio del percorso oncologico.

La vera rivoluzione è nella rivalutazione della paziente al termine del suo trattamento e alla successiva possibilità di poter eseguire un interven-

to chirurgico di trapianto d'utero, metodica oggi non permessa in Italia e in Europa in pazienti oncologiche, per il rischio di recidiva correlata alla imponente terapia immunosoppressiva, necessaria a seguito della procedura chirurgica di trapianto d'organo, ma che è stata da poco tempo approvata negli stati uniti d'America.

Quello di Anna è un caso limite, estremamente particolare, che verrà realizzato se le condizioni clinico-oncologiche e chirurgiche lo permetteranno, ma che è frutto della collaborazione tra diverse equipe mediche e chirurgiche, ampiamente impegnate in ambito scientifico e con una valida expertise nel loro campo d'in-

teresse. Il caso di Anna aprirebbe ulteriori nuove strade nel trattamento conservativo del cancro della cervice uterina, che risulta oggi giorno una problematica non solo oncologica ma sociale.

Ogni avanzamento rappresenta una pietra miliare nell'evoluzione delle opzioni terapeutiche per le donne in età riproduttiva affette da questa patologia. Sebbene richieda una valutazione attenta e una selezione mirata dei casi, il successo di questa strategia offre alle pazienti la possibilità di preservare la loro fertilità senza compromettere l'efficacia del trattamento antitumorale.

Il continuo avanzamento delle conoscenze scientifiche e delle tecniche diagnostiche consentirà una migliore identificazione delle pazienti idonee al trattamento di conservazione della fertilità, aprendo la strada a nuove prospettive di cura personalizzata. In conclusione, l'approccio "fertility sparing" nel carcinoma della cervice uterina si configura come un importante progresso nella cura di questa malattia, offrendo alle donne la speranza di un futuro in cui la sopravvivenza e la fertilità possano coesistere armoniosamente.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 WHO-International Agency for Research on Cancer Latest Global Cancer Data, Geneva, 2022
- 2 Nezhat F, Erfani H, Nezhat C. A systematic review of the reproductive and oncologic outcomes of fertility-sparing surgery for early-stage cervical cancer. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2022 Dec 8;23(4):287-313. doi: 10.4274/jtgga.galenos.2022.2022-9-7. PMID: 36482657; PMCID: PMC9743349.
- 3 Salicrú SR, de la Torre JF, Gil-Moreno A. The surgical management of early-stage cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Aug; 25(4):312-9. doi: 10.1097/GCO.0b013e3283630d6a. PMID: 23787798.
- 4 Marth C, Landoni F, Mahner S, McCormack M, Gonzalez-Martin A, Colombo N; ESMO Guidelines Committee. Cervical cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv262. doi: 10.1093/annonc/mdy160. Erratum for: *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(suppl\_4):iv72-iv83. PMID: 29741577.
- 5 Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer.* 2000 Apr 15;88(8):1877-82. PMID: 10760765.
- 6 Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Black D, Levine DA, Chi DS, Barakat RR. Fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for cervical carcinoma: technique and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2006 Dec;103(3):807-13. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.05.044. Epub 2006 Jul 11. PMID: 16837027.
- 7 Plante M, van Trommel N, Lheureux S, Oza AM, Wang L, Sikorska K, Ferguson SE, Han K, Amant F. FIGO 2018 stage IB2 (2-4 cm) Cervical cancer treated with Neoadjuvant chemotherapy followed by fertility Sparing Surgery (CONTESSA); Neoadjuvant Chemotherapy and Conservative Surgery in Cervical Cancer to Preserve Fertility (NEOCON-F). A PMHC, DGOG, GCIG/CCRN and multicenter study. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Jun;29(5):969-975. doi: 10.1136/ijgc-2019-000398. Epub 2019 May 17. PMID: 31101688.