

Trattamento conservativo nel carcinoma iniziale della cervice uterina

RADICALITÀ CHIRURGICA

Il trattamento chirurgico standard dei tumori ginecologici spesso include l'isterectomia. Tuttavia, questa scelta terapeutica comporta inevitabilmente la perdita della fertilità, rappresentando un duro colpo per molte donne.

L'isterectomia, pur salvando vite, lascia un vuoto intimo e psicologico nelle pazienti, che si vedono private della possibilità di procreare. Questo impatto sulla qualità della vita è particolarmente sentito da donne giovani che desiderano ancora diventare madri



VITO CHIANTERA



GIUSEPPE CUCINELLA



MARIA CRISTINA SOLAZZO

IL PROBLEMA DEI TUMORI ginecologici nelle donne giovani è evidente: i dati indicano un rischio di ammalarsi prima dei 45 anni del 11,5% per il tumore alle ovaie, del 6,5% per quello all'endometrio e ben del 36,6% per il tumore al collo dell'utero.

La percentuale più alta è proprio per i tumori della cervice uterina. Sebbene l'incidenza del carcinoma della cervice abbia presentato un trend in discesa grazie alla standardizzazione e alla diffusione dei protocolli di screening nei Paesi industrializzati. L'età anagrafica delle donne al momento della prima gravidanza sta mostrando un trend opposto. Alla prima diagnosi di carcinoma cervicale circa 40% delle pazienti sono nullipare o hanno avuto solo una gravidanza ed esprimono un forte desiderio di preservare la loro fertilità¹. Fortunatamente, 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 rimane la sua potenziale influenza sulla fertilità delle donne. In questo contesto, l'approccio "fertility sparing" ha un ruolo cruciale e si è affermato come un'opzione innovativa e promettente per preservare la capacità riproduttiva delle pazienti senza compromettere l'efficacia terapeutica.

La fertility-sparing surgery è per definizione una tecnica chirurgica conservativa che ha come obiettivi principali, oltre a quella di garantire dei buoni outcomes ostetrici anche quella di ottenere degli outcomes oncologici simili al trattamento standard demolitivo, un basso tasso di complicanze, con un rapporto rischi-benefici favorevole. La selezione dei casi è cruciale per il successo di que-

sto approccio, così come bisogna accertarsi del reale potenziale riproduttivo della paziente e che sia fortemente motivata ad intraprendere questo percorso. Risulta pertanto necessario, in pazienti giovani con cancro della cervice, valutare alcuni parametri clinici, chirurgici-oncologici ed istologici che sono inderogabili, quali: dimensioni tumorali inferiori o uguali a due centimetri, negatività linfonodale, istotipo squamoso o adenocarcinoma, infiltrazione dello stroma inferiore al 50%. Ulteriormente, vanno prese in considerazione sia lo stato degli spazi linfovaskolari che la riserva ovarica, attraverso la valutazione dell'AMH (ormone antinulleriano)².

LA VALUTAZIONE LINFONODALE rappresenta una *conditio sine qua non* per poter candidare una paziente ad intervento conservativo. Oggi, è possibile offrire la tecnica del linfonodo sentinella. Attraverso l'iniezione intracervicale di verde indocianina e all'utilizzo di video-endoscopi con particolari filtri ottici viene identificato il primo linfonodo della catena linfonodale che viene analizzato con tecnica di ultrastaging, garantendo la possibilità di identificare l'eventuale presenza di micrometastasi.

ASSICURATA LA NEGATIVITÀ linfonodale, a seconda delle dimensioni tumorali è possibile eseguire interventi conservativi più o meno radicali³. Il parametro dimensionale rappresenta ad oggi un importante spartiacque per la scelta del trattamento chirurgico più appropriato. Il ventaglio delle possibilità terapeutiche prevede procedure quali la conizzazione o la trachelectomia semplice e radicale. La trachelectomia radicale, proposta storicamente per tumori fino ai 2 cm e/o in presenza



99° CONGRESSO
SIGO
 2024
 FIRENZE

JACQUES FABIEN GAUTIER DAGOTY
 Illustrazione anatomica a colori
 di una donna incinta, 1778



di invasione linfovaskolare è stata descritta per la prima volta intorno agli anni 80', dal chirurgo Daniel Dargent, che propose un intervento radicale di trachelectomia per via vaginale, asportando la cervice, e il marginale vaginale per circa 2 cm insieme a parametri e paracolpi, di fatto simulando una isterectomia radicale (classe B sec. la classificazione di Querleu-Morrow) pur se con la conservazione del corpo uterino. Nel corso degli anni questo intervento è stato descritto anche per via addominale, con una maggiore radicalità ma un aumento dei tassi di complicanze e successivamente per via mini-invasiva⁴⁻⁵. Negli ultimi decenni, la trachelectomia radicale ha rappresentato, quindi la procedura per eccellenza del trattamento conservativo della cervice, un vero e proprio "must" che ogni ginecologo oncologo doveva saper offrire ogni qual volta si presentava una donna desiderosa di prole con tumore della cervice passibile di approccio conservativo. Tuttavia, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e l'emergere di nuove opzioni terapeutiche hanno ampliato lo spettro delle possibilità per le pazienti desiderose di preservare la fertilità, limitando lo spettro di indicazione a tale procedura. L'obiettivo degli ultimi anni è stato infatti, quello di migliorare e di minimizzare, ove possibile, la dissezione a carico dei parametri⁶⁻⁷, in virtù del bassissimo rischio di positività in tale tessuto nei casi a basso rischio e passibili di trattamento fertility-sparing.

Infatti, la radicalità parametrica è stata causa frequentemente di importanti disturbi neurovegetativi a livello urinario o fecale, con un impatto notevole sulla qualità di vita e sulla sfera psicologica delle giovani pazienti. Inoltre, la procedura radicale è correlata ad un tasso maggiore di complicanze (circa il 55%)⁸ nonché di outcomes peggiori di fertilità. Le complicanze ostetriche più comuni della tecnica radicale includono il rischio di parto pretermine, rottura prematura delle membrane e aborto spontaneo⁸⁻⁹. Infatti, per tali ragioni la gravidanza dopo trachelectomia radicale vaginale deve essere sempre considerata e trattata come gravidanza ad alto rischio.

CONSIDERANDO CHE la dimensione tumorale, rappresenta uno dei principali fattori predittivi di recidiva nei trattamenti conservativi del tumore cervicale, sorge spontanea la domanda se i benefici di un intervento così esteso, che include la radicalità parametrica, superino i potenziali rischi per la paziente, soprattutto in presenza di tumori di piccole dimensioni. Infatti, poiché le pazienti con caratteristiche tumorali favorevoli, tra cui dimensioni del tumore <2 cm, assenza di invasione dello spazio linfovaskolare, profondità di invasione <10 mm e linfonodi pelvici negativi, hanno un rischio di coinvolgimento parametrico che risulta essere molto basso (<1%)¹⁰⁻¹¹, queste sono eccellenti candidati per procedure meno radicali (conizzazione o trachelectomia semplice) senza resezione parametrica.

“
 La ricerca futura dovrà concentrarsi sullo sviluppo di nuovi marcatori prognostici e sulla definizione di criteri più precisi per selezionare le pazienti che potranno beneficiare di un approccio conservativo

REFERENZE

- 1 WHO-International Agency for Research on Cancer Latest Global Cancer Data, Geneva, 2022
- 2 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.
- 3 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
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Salvo G, Ramirez PT, Leitao MM, Cibula D, Wu X, Falconer H, Persson J, Perrotta M, Mosgaard BJ, Kucukmetin A, Berlev I, Rendon G, Liu K, Vieira M, Capilna ME, Fotopoulou C, Baiocchi G, Kaidarova D, Ribeiro R, Pedra-Nobre S, Kocian R, Li X, Li J, Pálsdóttir K, Noll F, Rundle S, Ulrikh E, Hu Z, Gheorghe M, Saso S, Bolatbekova R, Tsunoda A, Pitcher B, Wu J, Urbauer D, Pareja R. Open vs minimally invasive radical trachelectomy in early-stage cervical cancer: International Radical Trachelectomy Assessment Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Jan;226(1):97.e1-97.e16. doi: 10.1016/j.ajog.2021.08.029. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34461074; PMCID: PMC9518841.
- 7 Balaya V, Lécuru F, Magaud L, Ngô C, Huchon C, Bats A-S, et al. Perioperative morbidity of radical trachelectomy with lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: a French prospective multicentric cohort. *J Gynecol Oncol* 2019;30(3):e34.
- 8 Plante M, Renaud M-C, Hoskins IA, Roy M. Vaginal radical trachelectomy: a valuable fertility-preserving option in the management of early-stage cervical cancer. A series of 50 pregnancies and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;98(1):3-10.
- 9 Schmeler KM, Pareja R, Lopez Blanco A, Humberto Fregani J, Lopes A, Perrotta M, Tsunoda AT, Cantú-de-León DF, Ramondetta LM, Manchana T, Crozter DR, McNally OM, Riege M, Scambia G, Carvajal JM, Di Guilmi J, Rendon GJ, Ramalingam P, Fellman BM, Coleman RL, Frumovitz M, Ramirez PT. ConCerv: a prospective trial of conservative surgery for low-risk early-stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2021 Oct;31(10):1317-1325. doi: 10.1136/ijgc-2021-002921. Epub 2021 Sep 7. PMID: 34493587.
- 10 Schmeler KM, Frumovitz M, Ramirez PT. Conservative management of early-stage cervical cancer: is there a role for less radical surgery? *Gynecol Oncol* 2011;120(3):321-5.
- 11 Plante M, Kwon JS, Ferguson S, Samouëlian V, Ferron G, Maulard A, de Kroon C, Van Driel W, Tidy J, Williamson K, Mahner S, Kommos S, Goffin F, Tamussino K, Eyjólfssdóttir B, Kim JW, Gleeson N, Brotto L, Tu D, Shepherd LE; CX.5 SHAPE investigators; CX.5 SHAPE Investigators. Simple versus Radical Hysterectomy in Women with Low-Risk Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):819-829. doi: 10.1056/NEJMoa2308900. PMID: 38416430.
- 12 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, CGIC/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.

SEGUE

SEGUE DA PAG 17

Trattamento conservativo nel carcinoma iniziale della cervice uterina

V. CHIANTERA, G. CUCINELLA, M. C. SOLAZZO

SEGUE DA PAG 18

Alcol. Facciamo luce sull'utilizzo in gravidanza e in allattamento

M. SILVESTRI

SEGUE DA PAG 23

Chirurgia Robotica, Intelligenza Artificiale e aspetti Medico-Legali in ginecologia. Innovazioni e responsabilità

C. M. STIGLIANO

99° CONGRESSO
SIGO
2024
FIRENZE

AGENTE CONCERN TRIAL⁹, in questo specifico gruppo di pazienti sottoposte a conizzazione, ha fornito dati favorevoli con un tasso di recidiva complessivo del 2.4% ed un tasso di 92.9% di nati a termine. Per le pazienti a basso rischio che soddisfano i criteri di inclusione, la conizzazione e la chelectomia semplice, precedute da un'acvalutazione linfonodale, rappresentano attualmente l'approccio terapeutico di riferimento, garantendo un'alta probabilità di guarigione e preservando al contempo la fertilità¹⁰. Il quadro diventa più complesso per le pazienti con tumore cervicale >2cm (sempre previa valutazione della negatività linfonodale) e con un fortissimo desiderio riproduttivo dove è possibile offrire anche trattamenti chemioterapici neoadiuvanti al fine di ridurre le dimensioni tumorali¹². Tuttavia, ad oggi la mancanza di standardizzazione degli schemi chemioterapici e della scelta chirurgica successiva rende aperta ancora la sfida per il trattamento migliore in questo particolare setting di pazienti.

IN CONCLUSIONE, la radicalità chirurgica nel trattamento conservativo del carcinoma della cervice iniziale rappresenta un argomento complesso e in continua evoluzione. La scelta terapeutica ottimale deve essere sempre individualizzata, tenendo conto delle caratteristiche del tumore, dell'età della paziente, del desiderio di preservare la fertilità e delle comorbidità. La ricerca futura dovrà concentrarsi sullo sviluppo di nuovi marcatori prognostici e sulla definizione di criteri più precisi per selezionare le pazienti che potranno beneficiare di un approccio conservativo, con l'obiettivo di offrire terapie sempre più mirate e personalizzate migliorando ulteriormente i risultati oncologici e la qualità di vita delle pazienti.

EGON SCHIELE
Donna sdraiata, 1917

utili nel follow-up del paziente con patologia epatica alcol dipendente già diagnosticata. CDT (Transferrina Carboidrato Carente) aumenta a seguito di abuso alcolico cronico o protratto e si normalizza dopo circa 2-3 settimane dalla completa astinenza; è il marker più utilizzato per la diagnosi di abuso alcolico cronico.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

I disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol (Alcohol Related Neurodevelopmental Disorders - Arnd) possono essere confusi con gli esiti di altre patologie, tra i quali quelli derivanti dalle lesioni ipossico-ischemiche intrapartali neuronali parasagittali. Come i danni cerebrali dovuti all'assunzione di alcol, le conseguenze cliniche delle lesioni ipossiche circoscritte a livello della corteccia parieto-occipito temporale, e prefrontale, deputate al controllo dell'attività di astrazione di pensiero e della creatività, diventano di norma manifeste in età scolare. Non esiste un profilo neuro-comportamentale specifico che permetta di distinguere il fenotipo Arnd dagli esiti di lesioni cerebrali di altra origine inoltre, assieme alla mancanza di test genetici o biochimici specifici, solo l'esposizione documentata all'alcol in gravidanza rimane il fattore dirimente. In assenza di questo dato anamnestico, non sempre facile da ottenere anche per il senso di colpa della madre, la diagnosi differenziale diventa difficile.

SONO STATI INDIVIDUATI però quattro criteri che orientano verso la diagnosi di disturbi dello sviluppo neurologico associati all'alcol:

Dismorfismi facciali tipici della Sindrome Feto Alcolica - FAS;

1. RITARDO DI CRESCITA INTRAUTERINA E POST NATALE.

L'esposizione all'alcol, specialmente se avviene nel II-III trimestre di gravidanza, riduce lo sviluppo somatico del feto soprattutto per i già descritti danni placentari alcol dipendenti. Questi soggetti rimangono al di sotto della media staturale anche durante lo sviluppo successivo. Alcuni bambini con Fasd, probabilmente perché non esposti all'alcol nell'ultimo trimestre, possono avere normali parametri di crescita ma sviluppare secondariamente deficit di apprendimento e cognitivi;

2. MICROCEFALIA E ANOMALIE STRUTTURALI E FUNZIONALI DEL SNC.

L'alterazione strutturale principale della Fasd è la microcefalia, spesso accompagnata da uno scarso accrescimento complessivo dell'encefalo. Studi di risonanza magnetica possono mostrare, quindi, una riduzione complessiva del volume cerebrale ed una disorganizzazione del SNC con specifiche anomalie strutturali di aree vulnerabili all'alcol quali: corpo calloso (agenesia, ipoplasia), corteccia cerebrale, cervelletto, nucleo caudato ed ippocampo;

3. DEFICIT NEUROCOMPORMENTALI.

Purtroppo non sempre tali criteri sono presenti rendendo difficile la diagnosi differenziale con le altre patologie che provocano disturbi dello sviluppo neurologico.

Qualsiasi mancanza o ambiguità nella spiegazione della tecnologia può esporre il medico a contenziosi legali; ciò anche in considerazione del fatto che l'uso di tecnologie avanzate può creare aspettative irrealistiche nei pazienti, i quali possono essere indotti a credere che la precisione dei robot e dell'IA riduca completamente i rischi di complicanze. Tuttavia, nessuna procedura è priva di rischi, e se queste aspettative non vengono gestite adeguatamente, possono generare contenziosi legali in caso di risultati insoddisfacenti.

Terzo aspetto da non trascurare è costituito dalla *Protezione dei Dati e dal Rispetto della Privacy*. L'uso dell'IA spesso richiede l'analisi di grandi quantità di dati sensibili. La gestione di tali dati clinici in conformità con le normative, come il Regolamento (UE) 2016/679, è fondamentale per prevenire contenziosi legali. Occorre vigilare sulle modalità di utilizzo e di custodia di questa mole di dati personali la cui violazione esporrebbe il medico a gravi conseguenze legali, anche in concorso con altri.

PROSPETTIVE FUTURE. Il futuro della chirurgia ginecologica è sempre più orientato verso un'integrazione tra competenze umane e tecnologie avanzate. Tuttavia, per trarre il massimo vantaggio da queste innovazioni, è fondamentale che ginecologi e chirurghi siano adeguatamente formati non solo all'uso delle tecnologie, ma anche sulle implicazioni medico-legali connesse. In tal modo l'utilizzo delle tecnologie verrà sempre più valorizzato e si ridurranno i rischi di contenziosi medico-legali.

La legislazione esistente sembra non essere sufficiente a coprire tutti gli scenari che si presentano con l'uso di robot e IA in medicina. È necessaria, pertanto, una revisione normativa che tenga conto dei nuovi profili di responsabilità derivanti dall'automazione e dall'uso dell'IA. Poiché l'uso di tecnologie avanzate in medicina è relativamente nuovo, la giurisprudenza su questi temi è in realtà in continua evoluzione. Attualmente, molti casi sono risolti sulla base di precedenti legali tradizionali, ma è probabile che si sviluppi una nuova normativa specifica per la chirurgia robotica e l'IA.

IN CONCLUSIONE, i rischi di contenzioso medico-legale nell'uso della chirurgia robotica e dell'IA in ginecologia sono reali e complessi. Per i professionisti, è fondamentale adottare un approccio proattivo, garantendo una formazione adeguata, fornendo un consenso informato chiaro e monitorando attentamente l'uso delle tecnologie. Nel contempo, le istituzioni sanitarie, le società scientifiche e i legislatori devono collaborare per sviluppare normative che tengano conto delle nuove sfide introdotte da queste tecnologie, garantendo la sicurezza dei pazienti e la protezione dei professionisti sanitari.

