UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO DI SALUTE DELLA DONNA E DEL BAMBINO

CORSO DI LAUREA IN OSTETRICIA

Presidente Prof.ssa Alessandra Andrisani

TESI DI LAUREA:

Trattamenti Fertility Sparing in ginecologia oncologica: la visione regionale e l'approccio in un centro di riferimento

Relatore: Prof. Saccardi Carlo

LAUREANDA: Guzzo Giada

ANNO ACCADEMICO 2023/2024

Indice

Riassunto 1

Abstract 4

1. Introduzione 6

1.1 Trattamenti standard e conservativi delle neoplasie ginecologiche 8

1.1.1 Carcinoma Cervicale 8

1.1.2 Carcinoma Endometriale 9

1.1.3 Carcinoma Ovarico 10

1.1.3.1 Tumori Borderline 10

1.1.3.2 Tumori Ovarici di Basso e Alto Grado 11

1.1.4 Coriocarcinoma 12

1.1.5 STUMP 13

2. Scopo dello studio 15

3. Materiali e metodi 16

4. Risultati 17

4.1 Carcinoma cervicale 18

4.2 Carcinoma Endometriale 21

4.3 Carcinoma Ovarico 23

4.5 Pazienti sottoposte a conizzazione 26

5. Discussione 28

6. Conclusioni 33

7. Bibliografia 35

8. Allegati 37

RIASSUNTO

Introduzione: Nella società moderna attuale, la popolazione femminile ha ritardato l'età in cui affrontare la prima gravidanza, posticipando spesso l'evento oltre i 35 anni.

Attualmente si stima che fino al 36%, 12% e 6% delle nuove diagnosi di tumore rispettivamente in sede cervicale, ovarica ed endometriale avvenga in donne di età inferiore ai 45 anni. Questo ovviamente va a minare le possibilità di procreazione futura.

Il trattamento standard prevede ancora oggi l'asportazione degli organi essenziali per la riproduzione, quali utero ed ovaio. Negli ultimi anni sono state pubblicate sempre più severe linee guide per i trattamenti "Fertility Sparing", mirando a tutelare e preservare la competenza riproduttiva, pur garantendo una sopravvivenza libera da malattia (*disease free survival*, DFS), e una sopravvivenza complessiva (*overall survival*, OS) paragonabili a quella fornita dai trattamenti radicali.

In questa nuova prospettiva, lo studio di queste tecniche e l'opinione degli esperti risultano quindi di estrema importanza.

Scopo dello studio: Valutare l'atteggiamento culturale degli esperti di fronte alla possibilità di offrire un trattamento Fertility Sparing alle donne che ne hanno la possibilità e che lo desiderano.

Lo scopo secondario è quello di analizzare quante delle pazienti sottoposte a conizzazione per neoplasia cervicale CIN 3/neoplasia in situ, abbiano avuto una gravidanza in seguito all'intervento, e studiare gli esiti della stessa.

Materiali e metodi: A settembre 2024 è stato inviato un questionario di 40 domande ai Direttori delle Unità Operative Complesse di Ginecologia e Ostetricia del Veneto. Sono inoltre stati consultati i database dell'Azienda Ospedale Università di Padova, prendendo in considerazione le pazienti sottoposte a conizzazione per CIN 3 tra gennaio 2019 e dicembre 2023.

Risultati: Dei 13 centri che hanno risposto, 2 sono centri di riferimento regionale, mentre 11 sono ospedali periferici. Il 92,3%, 100% e 84,6% dei centri offrono un trattamento fertility sparing rispettivamente per la neoplasia cervicale, endometriale, e ovarica. Per quanto riguarda la neoplasia cervicale, nel 7,7% non

vengono posti limiti dimensionali, mentre i restanti 12 centri considerano la lesione in situ (15,4%)/FIGO IA1 (38,5%)/FIGO IB1(38,5%) come limiti. L'intervento chirurgico proposto è, nel 46% la conizzazione e nel 46% la trachelectomia. Al termine del desiderio riproduttivo, l'83,3% pratica un'isterectomia.
La neoplasia endometriale viene trattata se l'infiltrazione miometriale risulta assente (50%), FIGO IA (33,3%) o 1-2 mm (16,7%). Il trattamento proposto si basa su isteroscopia e successiva terapia ormonale (46,2%), su terapia ormonale orale e LNG-IUS (38,5%) e solo su terapia ormonale (15,4%). Il follow up è eseguito tramite isteroscopia con biopsia ogni 3-6 mesi e il 38,5% pratica anche un'ecografia per il controllo dello spessore endometriale ogni 3-6 mesi. Al termine del desiderio riproduttivo il 92,3% pratica un'isterectomia.
I tumori ovarici borderline sono trattati in modo conservativo solo fino allo stadio FIGO IA (46,2%), FIGO IA-IC (30,8%), IA-IC, escluso IB (15,4%) e in qualsiasi stadio, anche avanzato (7,7%). Per le neoplasie non borderline il 61,5% indica lo stadio IA soltanto. L'enucleazione della cisti viene considerata nel 53,8% solo nei tumori borderline. Al termine del desiderio riproduttivo, il 76,9% dei centri pratica un completamento chirurgico con istero-annessiectomia.

Delle 24 pazienti sottoposte a conizzazione, 4 (16,7%) hanno cercato una gravidanza in seguito all'intervento e l'hanno ottenuta. Due gravidanze (50,0%) sono normoinsorte e normodecorse, una (25%) è in corso al momento della raccolta dei dati, e una (25,0%) è esitata in taglio cesareo d'urgenza a 24+3 settimane a causa di un travaglio inarrestabile.

Discussione: Alla luce delle risposte, la consapevolezza e la conoscenza delle linee guida dei Direttori in Veneto in merito ai trattamenti conservativi risultano essere scarse. Alcuni centri periferici gestiscono in maniera autonoma anche casi complessi, talvolta proponendo interventi non coerenti alle direttive più recenti, pertanto è necessario promuovere una maggiore centralizzazione di questi casi in ospedali di riferimento regionali.

Conclusioni: L'intervento di conizzazione risulta sicuro dal punto di vista ostetrico e oncologico nei casi di displasia e tumore del collo dell'utero ma, in quanto trattamento conservativo, va proposto a donne motivate e desiderose di concepimento.

Vista la complessità dei casi di pazienti oncologiche in età fertile, è fondamentale diffondere la cultura della centralizzazione e quindi inviare queste donne in ospedali di riferimento regionale.

ABSTRACT

Introduction: In modern society, women are delaying the age at which they have their first pregnancy, frequently pushing it beyond the age of 35.
Nowadays, up to 36%, 12% and 6% of new cancer diagnosis, respectively in the cervical, ovarian and endometrial regions occur in women whose age is lower than 45. This, of course, weakens the possibility to conceive.
Standard treatments still involve essential reproduction organs asportation, such as uterus and ovaries. Over the last years several guidelines on Fertility Sparing treatments have been published, aiming to protect and preserve reproductive capability, while still ensuring disease free survival (DFS) and an overall survival (OS) comparable to radical treatments.
In this new perspective, studying these techniques and listening to experts' opinions are therefore of utmost importance.

Aim: The aim of the study is to evaluate the attitude of experts toward offering Fertility Sparing treatment to women with gynecological neoplasia who are actually eligible and express a desire for it.
The secondary aim is to analyze how many of the patients who underwent a conization for Cervical Neoplasia CIN 3 had a subsequent pregnancy, and to study the outcomes of those pregnancies.

Materials and methods: In September 2024 a poll was conducted among 30 Medical Directors of Gynaecology and Obstetrics Operative Units in Veneto region.
Moreover, databases of Azienda Ospedale Università di Padova were consulted, taking into consideration all the patients who underwent conization after an histological diagnosis for CIN 3 between January 2019 and December 2023.

Results: Of the 13 centers that responded to the survey, 2 are regional reference centers, while 11 are peripheral hospitals. Fertility-sparing treatment is offered by 92.3%, 100%, and 84.6% of centers for cervical, endometrial, and ovarian cancer, respectively. Regarding cervical cancer, 7.7% of centers do not set dimensional limits, while the remaining 12 consider in situ lesions (15.4%), FIGO IA1 (38.5%), and FIGO IB1 (38.5%) as their thresholds. The surgical intervention proposed is conization (46%) or trachelectomy (46%). After childbearing is complete, 83.3% of centers perform a hysterectomy.

Endometrial cancer is treated if there is no myometrial invasion (50%), FIGO IA (33.3%), or 1-2 mm infiltration (16.7%). The treatment approach consists of hysteroscopy followed by hormonal therapy (46.2%), oral hormonal therapy with LNG-IUS (38.5%), or hormonal therapy alone (15.4%). Follow-up includes hysteroscopy with biopsy every 3-6 months, and 38.5% also use ultrasound to monitor endometrial thickness. After childbearing, 92.3% of centers perform a hysterectomy.
For borderline ovarian tumors, fertility-sparing treatment is offered up to FIGO stage IA (46.2%), IA-IC (30.8%), IA-IC excluding IB (15.4%), and in some advanced stages (7.7%). For non-borderline ovarian cancers, 61.5% only treat FIGO stage IA. Cystectomy is considered in 53.8% of cases for borderline tumors only. After completing reproductive goals, 76.9% perform surgical completion with hysterectomy and salpingo-oophorectomy.

Of the 24 patients who underwent conization, 4 (16,7%) attempted to conceive following the procedure. Among these, 2 pregnancies (50%) were normal in both onset and progression. One pregnancy (25%) was ongoing at the time the data were collected, and one (25%) ended in an emergency cesarean section at 24+3 weeks due to unstoppable preterm labor.

Discussion: The awareness and knowledge of the guidelines among the Directors in Veneto regarding fertility-preserving treatments appear to be limited. Some peripheral centers manage complex cases autonomously, sometimes offering interventions that are not in line with the most recent guidelines. Therefore, it is crucial to promote greater centralization of these cases in regional reference hospitals.

Conclusions: Conization is considered a safe procedure from both an obstetric and oncological perspective in cases of cervical dysplasia and cancer. However, as a conservative treatment, it should be offered only to women who are motivated and have a strong desire for future pregnancies. Given the complexity of managing oncological cases in women of reproductive age, it is essential to promote the centralization of these cases. Patients should be referred to regional reference hospitals, where multidisciplinary teams are equipped to handle the intricate balance between cancer treatment and fertility preservation.

1. INTRODUZIONE

Secondo gli studi, circa il 6.5%, il 12% e il 36,5% delle donne di età inferiore ai 45 anni riceve la diagnosi di una neoplasia ginecologica, rispettivamente carcinoma uterino, carcinoma ovarico e carcinoma cervicale, la quale ne compromette la fertilità[1]. Al giorno d'oggi queste donne possono sottoporsi a trattamenti chirurgici standard per la cura del tumore, i quali sono salvavita. Tuttavia, molto spesso questi interventi, basati su tecniche invasive e radicali, determinano l'incapacità permanente di ottenere una gravidanza, con conseguente disagio psicosociale della donna e della coppia.

Inoltre, le neoplasie pediatriche, al giorno d'oggi, hanno un tasso di sopravvivenza molto alto, oltre l'80%[2]. Pertanto, le donne con malattia in età prepuberale hanno più probabilità di sopravvivere e quindi di riprodursi. Il trattamento di queste patologie consiste in chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Queste ultime soluzioni, non essendo selettive solo per le cellule tumorali, causano danni al DNA tali da compromettere la salute e la funzionalità di tessuti e organi sani, portando a insufficienza ovarica e menopausa precoce, oltre ad altre patologie tossiche per gli organi adibiti alla riproduzione. Quindi, queste giovani pazienti e le loro famiglie devono essere informate delle opzioni di preservazione della fertilità, come la criopreservazione degli ovociti, del tessuto ovarico o, in alternativa, la chirurgia conservativa, le quali rappresentano opzioni che offrono la possibilità di ottenere una gravidanza, spontanea o tramite tecniche di procreazione medicalmente assistita, dopo che il carcinoma è stato curato.

Negli ultimi anni, si è registrato uno spostamento in avanti dell'età della prima gravidanza, risultando, al 2018, in media di 31.2 anni. Anche la percentuale delle gravidanze in madri di età superiore ai 35 anni sta aumentando, si stima che al 2025 sarà pari al 25%[3].
Pertanto, la necessità di proporre trattamenti conservativi è sempre più frequente. Le tecniche di preservazione della fertilità si basano sulla Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) o sulla chirurgia conservativa.

Secondo le linee guida ESGE, ESHRE e ESGO, la chirurgia conservativa mira a conservare l'utero e almeno una parte di ovaio al fine di permettere una gravidanza spontanea.

La preoccupazione principale, legata alle tecniche conservative, è relativa alla prognosi oncologica della donna e ai possibili danni al feto dovuti ai trattamenti antitumorali antecedenti al concepimento. Infatti, la tempistica di concepimento dipende strettamente dalla neoplasia di base e spesso c'è bisogno di ricorrere a tecniche di PMA.
Inoltre, anche essendo oncologicamente sicure, le procedure di *fertility sparing* (FS) non corrispondono allo *standard of care*. Pertanto, il counselling da parte dell'oncologo e del medico specialista risulta di fondamentale importanza al fine di garantire una corretta informazione individuale e personalizzata per ogni donna. Nella maggior parte dei casi, la diagnosi di neoplasia provoca alla donna un senso di angoscia e frustrazione, ma alcuni studi sostengono sia dovuto alla mancata informazione e conoscenza dei trattamenti di preservazione della fertilità disponibili. Anche il costo di tali interventi può causare incertezza sul processo decisionale da parte della paziente. Una consulenza mirata riduce significativamente questa sfera di preoccupazioni.

È importante sottolineare che questi percorsi necessitino dei criteri di inclusione specifici, per identificare le pazienti che possono essere candidate. In particolare, la valutazione dei fattori prognostici come l'invasione miometriale, la presenza di metastasi linfonodali e gli istotipi tumorali è di estrema importanza per garantire la sicurezza della paziente. Oltre a questi fattori, è necessario valutare i geni di suscettibilità al cancro, come le mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, la sindrome del cancro del colon-retto ereditario (sindrome HNPCC/Lynch), le mutazioni in PTEN, TP53 e STK11 associate alla predisposizione genetica allo sviluppo dei tumori ginecologici[1].
La chirurgia *fertility sparing,* nella maggior parte dei casi, è una finestra temporanea nella quale si può ottenere una gravidanza. Al termine del progetto riproduttivo, si procede con interventi demolitivi al fine di garantire un risultato oncologico ottimale.

1.1 Trattamenti standard e conservativi delle neoplasie ginecologiche

L'approccio chirurgico standard alle neoplasie ginecologiche prevede interventi che precludono la possibilità di ottenere una gravidanza. Pertanto, è possibile proporre, a pazienti selezionate, dei trattamenti atti a preservare la fertilità.

1.1.1 Carcinoma Cervicale

Il trattamento standard del carcinoma cervicale agli stadi iniziali è l'isterectomia totale o radicale associata alla linfoadenectomia pelvica.

Secondo la più recente classificazione della Federazione Internazionale di Ginecologia ed Ostetricia (FIGO), le pazienti con tumore allo stadio IA1, in assenza di invasione degli spazi linfonodali (LVSI) e con margini di escissione chirurgica puliti potrebbero essere trattate con la sola conizzazione.

Il trattamento conservativo può essere proposto, nei centri di riferimento, a pazienti con carcinoma cervicale in stadio IA2-IB1, di dimensioni inferiori a 2 cm e con istotipo squamoso, adenocarcinoma o adenosquamoso. Inoltre, i margini chirurgici devono essere liberi da infiltrato neoplastico e non devono essere presenti metastasi linfonodali.

Per gli stadi IA1 con positività per LVSI, o per stadi IA2-IB1, si può proporre una trachelectomia semplice o radicale con biopsia del linfonodo sentinella o la dissezione dei linfonodi pelvici.

Invece, per le pazienti con neoplasie di dimensioni superiori ai 2 cm (FIGO IB2) non vi sono ancora dei pareri concordi in merito al trattamento; risulta quindi necessario per queste pazienti eseguire un colloquio mirato, in quanto il rischio di recidiva è maggiore. In queste pazienti sembrano esserci dati incoraggianti per l'esecuzione di una trachelectomia, pur richiedendo questa, nel 20-40% dei casi, un trattamento adiuvante che potrebbe compromettere la fertilità.

I trattamenti conservativi possibili sono diversi: trachelectomia vaginale radicale, tecnica di Dargent, trachelectomia addominale, trachelectomia laparoscopica o robot-assistita, trachelectomia semplice, conizzazione. La scelta del trattamento è condizionata da fattori che includono il rischio della paziente e l'esperienza del centro. L'esigenza di praticare una parametrectomia deve essere valutata in base al caso.

Le pazienti che sono state sottoposte a chirurgia conservativa in seguito a carcinoma cervicale presentano dei fattori di rischio ostetrici quali: diminuzione del tasso di fertilità, aumentato rischio di aborto, insufficienza cervicale con conseguente minaccia di parto pretermine, rischio di corionamniositi, rottura prematura delle membrane. Il trattamento conservativo, qualora il carcinoma fosse diagnosticato nel primo trimestre di gravidanza, deve essere discusso con la paziente analizzando i rischi ed i benefici materno-fetali. Nelle pazienti sottoposte a conizzazione, il parto vaginale può essere un'opzione, in assenza di altre controindicazioni. Invece, la trachelectomia pone indicazione ad esecuzione di taglio cesareo, al fine di evitare una rottura cervicale.

Al termine del progetto riproduttivo, se non persistono evidenze di malattia, non è raccomandata una chirurgia di completamento. L'isterectomia dovrebbe essere offerta solo in casi in cui il follow-up non è praticabile, come nei casi di stenosi cervicale, paziente non collaborante o in caso di risultati alla HPV test persistenti per alto rischio.

1.1.2 Carcinoma Endometriale

Il trattamento standard del carcinoma endometriale è l'isterectomia totale, con annessiectomia bilaterale e, se appropriata, mappatura del linfonodo sentinella con linfoadenectomia pelvica/para-aortica. A questi interventi si possono combinare, se opportuno, la chemioterapia adiuvante o la radioterapia. Questo approccio ha un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 93%[5]. Il trattamento conservativo, in pazienti con EIN o carcinoma endometrioide di grado G1 e stadio IA (FIGO 2018) senza invasione miometriale e senza metastasi a distanza o a carico delle ovaie, si basa su terapia ormonale associata o meno a resezione isteroscopica focale.
L'invasione miometriale, in casi di tumori endometriali ben differenziati, deve essere valutata tramite tecniche di imaging quali la risonanza magnetica ed eventualmente l'ecografia transvaginale tridimensionale.
I criteri di inclusione per il trattamento FS, inoltre, coinvolgono l'assenza di controindicazioni al trattamento ormonale e alla gravidanza, e la possibilità di seguire il follow-up e l'assistenza alla gravidanza in centri qualificati.

Il trattamento orale con i progestinici consiste nell'assunzione orale di medrossiprogesterone acetato e megestrolo acetato (rispettivamente con dosaggi di 400-600 mg/die e 160-320 mg/die). L'altro trattamento include il posizionamento di una spirale medicata a base di Levonorgestrel 52 mg (LNG-IUD) associata ai progestinici orali, metformina, ed eventuale resezione isteroscopica seguita da progestinici.
Secondo gli studi, il trattamento orale con progesterone presenta un tasso di recidiva del 30.7% e un tasso di gravidanza di 52.1%[6].
Un'altra terapia farmacologica è rappresentata dai GnRH analoghi, la quale è volta ad indurre una menopausa temporanea al fine di preservare la fertilità. Questo ormone agisce inibendo la secrezione di LH e FSH e quindi la secrezione di estrogeni, che agiscono aumentando la proliferazione endometriale, quindi anche della neoplasia.
Per valutare l'efficacia del trattamento FS, sono necessarie due analisi istologiche negative, eseguite a distanza di tre mesi l'una dall'altra.
La finestra di concepimento deve iniziare a risposta completa. Le pazienti devono essere informate, tramite un accurato counselling, riguardo il fatto che il trattamento di preservazione della fertilità è temporaneo, pertanto dovranno essere sottoposte ad isterectomia radicale dopo la gravidanza o qualora non rispondessero alla terapia medica.

1.1.3 Carcinoma Ovarico

1.1.3.1 Tumori Borderline

Queste neoplasie, che possono presentarsi in forma sierosa (53%-65%) o mucinosa (32%), costituiscono circa il 10-20% dei tumori epiteliali dell'ovaio. Gli altri sottotipi come il carcinoma a cellule chiare, endometrioide e tumori di Brenner, rappresentano meno del 5%.
Nel 30% dei casi, la diagnosi di questi tumori avviene in età fertile, e nell'80% è limitata alle gonadi (stadio I). La prognosi è molto favorevole, la sopravvivenza a cinque anni nelle donne con tumore in stadio FIGO I-III è del 95-99.7%, mentre per lo stadio IV è del 77.1%[7].

Il trattamento standard per le pazienti che non desiderano preservare la fertilità è la chirurgia radicale (esplorazione addominopelvica, *washing* peritoneale, e asportazione macroscopica del tumore, salpingo-ooforectomia bilaterale, omentectomia, biopsie peritoneali), che garantisce un risultato oncologico ottimale. Invece, il trattamento conservativo include l'enucleazione della lesione neoplastica e la annessiectomia monolaterale (associata ad un minor rischio di recidiva). Può essere proposto negli stadi precoci e in quelli avanzati, considerando che la conversione maligna è del 2-3%, ed è più probabile che interessi l'istotipo mucinoso.
Le pazienti con tumore ovarico borderline mucinoso possono essere sottoposte a annessiectomia unilaterale e, in caso di tumore ovarico borderline sieroso bilaterale, a cistectomia ovarica bilaterale.
Il rischio maggiore associato alla chirurgia conservativa è la recidiva, stimato del 5-34%, cioè 2-4 volte maggiore rispetto alla chirurgia radicale. Per questo, è importante proporre una gestione chirurgica personalizzata ed effettuare un attento follow up post-operatorio.

1.1.3.2 Tumori Ovarici di Basso e Alto Grado

Il trattamento standard per i carcinomi epiteliali di stadio precoce comprende isterectomia *totale*, salpingo-ooforectomia bilaterale, omentectomia, washing peritoneale, biopsie con o senza sampling dei linfonodi pelvici o para-aortici. Può essere inoltre proposta una chemioterapia adiuvante.
La preservazione della fertilità nel carcinoma ovarico è più complessa rispetto ai carcinomi cervicali ed endometriali, dato che l'origine della malattia coinvolge la riserva di ovociti. Tuttavia, alle pazienti con malattie stadi precoci (FIGO IA-IB), tumori germinali o delle corde sessuali può essere offerta una chirurgia conservativa, considerando i sottotipi istologici e i fattori prognostici.

Le pazienti con tumore ovarico sieroso (sia di alto che di basso grado), mucinoso o endometrioide di stadio IA grado 1-2 o IC grado 1 possono sottoporsi a chirurgia conservativa.
Per stadi IA di grado 3 o IC1/IC2 di grado 1, l'annessiectomia bilaterale con preservazione dell'utero e con utilizzo di ovociti donati può essere una tecnica conservativa efficace.

È tuttavia incerta la sicurezza oncologica per le pazienti in stadio IB, IC3 grado 3 o coinvolgimento di entrambe le ovaie che si sottopongono a chirurgia conservativa. La chirurgia conservativa è controindicata per gli stadi II/III, indipendentemente dal tipo istologico.

1.1.4 Coriocarcinoma

Il coriocarcinoma si può sviluppare in due forme diverse, può fare parte dei tipi maligni di malattia trofoblastica gestazionale (coriocarcinoma gestazionale), che può insorgere in seguito a mola idiatiforme, gravidanza normale o aborto spontaneo, oppure può svilupparsi dalle cellule germinali dell'ovaio o in associazione con un carcinoma somatico poco differenziato (coriocarcinoma non gestazionale). La presentazione clinica è varia: può essere confinato all'utero determinando sanguinamento vaginale oppure erodere i vasi sanguigni causando metastasi negli organi distanti.
La diagnosi di questa neoplasia è determinata da alti livelli di beta gonadotropina corionica umana (b-HCG) dopo gravidanza molare, con conferma istologica.
Secondo la FIGO, il coriocarcinoma è provvisto di uno *score* che ne determina il valore prognostico. Le variabili di questo punteggio includono la dimensione del tumore (livello sierico di b-HCG, grandezza e numero delle metastasi), sede di coinvolgimento, precedente resistenza alla chemioterapia, durata della malattia dalla gravidanza precedente. Uno *score* da 0 a 6 indica una neoplasia a basso rischio, mentre se maggiore o uguale a 7 è indicativa di alto rischio. In base al punteggio viene scelto il trattamento. Tuttavia, anche l'età della paziente, la localizzazione tumorale e l'istologia della neoplasia possono influire sul trattamento.
Anche se il coriocarcinoma è molto chemiosensibile, il trattamento di prima linea è l'isterectomia, soprattutto in casi di malattia chemio resistente o emorragia vaginale severa. L'isterectomia riduce la durata dell'ospedalizzazione e della chemioterapia necessaria per ottenere la remissione tumorale.
Le donne con coriocarcinoma in età produttiva potrebbero essere interessate ad un intervento di preservazione della fertilità, che in questo caso si basa sulla conservazione dell'utero e sulla somministrazione di terapia in base alla distinzione della neoplasia. Il regime monoterapico è costituito da Metotrexate o Actinomicina-

D, mentre la chemioterapia comprende l'associazione: Etoposide, Metotrexate, Actinomicina-D, Ciclofosfamide e Vincristina (EMACO).
Un regime chemioterapico multifarmaco è associato ad una probabilità minore di ottenere una gravidanza, specialmente dopo l'assunzione di ciclofosfamide. Questo è dovuto all'incidenza aumentata di amenorrea temporanea e menopausa precoce. Inoltre, il trattamento della neoplasia è associato a paura, ansia e depressione della donna che abbassano ulteriormente il desiderio sessuale. Ad oggi, seppur responsabile di circa un 5% di insufficienza ovarica prematura, la terapia sistemica è considerata sicura e contemplata nel trattamento di preservazione della fertilità.
Se la donna ha il desiderio di concepire, dovrà aspettare almeno 12 mesi dalla fine del trattamento per garantire una più alta sicurezza oncologica e un adeguato *wash-out* della chemioterapia somministrata. Se la donna non ha desiderio di ottenere una gravidanza o nel caso in cui la malattia persista, si propone il trattamento standard di isterectomia

1.1.5 STUMP

STUMP è un acronimo inglese che rappresenta i tumori uterini a cellule lisce con potenziale maligno non certo ("*Uterine Smooth Muscle Tumors of Uncertain Malignal Potential"*). Lo spettro di questa subcategoria molto rara si posiziona tra i leiomiomi e i leiomiosarcomi, ovvero tumori della muscolatura liscia dell'utero rispettivamente benigni e maligni. La differenza tra queste due classi viene classificata tramite caratteristiche istopatologiche come l'atipia citologica, il conteggio dell'attività mitotica e la presenza di necrosi delle cellule tumorali. In caso la combinazione delle caratteristiche non facesse parte dei criteri di diagnosi delle due classi principali, il tumore viene classificato come STUMP. Secondo gli studi, ad oggi non ci sono strumenti diagnostici preoperatori, caratteristiche cliniche o marker biochimici che possano differenziare gli STUMP dai miomi.
Diagnosi, classificazione, trattamento, follow-up e prognosi, per questi rari tumori, sono ancora incerti e dibattuti, soprattutto per le pazienti in età riproduttiva che desiderano preservare la fertilità.
Il trattamento standard per gli STUMP prevede l'isterectomia totale. Tuttavia, grazie alla più alta probabilità di prognosi favorevole e al tasso inferiore di recidiva

rispetto ai leiomiosarcomi, la miomectomia, laparoscopica o laparotomica, può essere considerata come trattamento di preservazione della fertilità.

Non ci sono ancora protocolli standard per il trattamento e il follow-up delle pazienti con STUMP, ma alcuni studi affermano che, dopo l'isterectomia, è raccomandato valutare la paziente ogni sei mesi nei primi cinque anni, poi annualmente per i successivi cinque anni al fine di escludere recidive. La sopravvivenza a cinque anni è del 92-100%.

Questi follow-up possono comprendere l'esaminazione generale e pelvica, l'ultrasonografia, la radiografia toracica per escludere metastasi polmonari, TAC e MRI addome completo per valutare la presenza di nuove lesioni. Con STUMP diagnosticati dopo miomectomia, se la donna ha completato il desiderio riproduttivo, è opportuno proporre un'isterectomia totale. Invece, le donne che desiderano preservare l'utero devono firmare un consenso informato, e devono essere consapevoli dei rischi di recidiva e della necessità di valutazioni periodiche. Dopo il completamento del desiderio riproduttivo, è raccomandato un intervento di isterectomia totale.

A causa della rarità di questi tumori, i dati in letteratura sono limitati, così come l'analisi dei potenziali fattori di rischio.

2. SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo di questo studio è indagare l'atteggiamento e le pratiche cliniche dei ginecologi della regione Veneto nei confronti dei trattamenti di preservazione della fertilità (*"fertility sparing"*) in oncologia ginecologica. In particolare, lo studio mira a:

1. Valutare il livello di conoscenza e formazione dei ginecologi rispetto alle tecniche di conservazione della fertilità in pazienti affette da tumori ginecologici.

2. Esaminare l'esperienza clinica maturata dai ginecologi del Veneto nell'implementazione di trattamenti "fertility sparing" e identificare eventuali barriere o facilitatori nella pratica quotidiana.

3. Comprendere le percezioni e i giudizi dei ginecologi riguardo ai rischi e benefici del trattamento "fertility sparing" in relazione alla sicurezza oncologica e alle possibilità di preservazione della fertilità.

4. Indagare come le opinioni personali, le esperienze passate e la collaborazione multidisciplinare influenzino le decisioni cliniche nella gestione di pazienti oncologiche.

Questo studio si propone di fornire dati utili per promuovere un approccio più consapevole e informato al trattamento delle pazienti oncologiche giovani, favorendo la preservazione della fertilità nei casi appropriati, in linea con le migliori pratiche internazionali.

Obiettivo secondario è quello di valutare l'approccio fertility sparing in un centro regionale di riferimento oncologico (HUB) nei confronti del carcinoma del collo dell'utero.

3. MATERIALI E METODI

Lo studio è stato condotto attraverso la somministrazione di un questionario di 40 domande a risposta multipla (allegato A) ai Direttori delle Unità Operative Complesse di Ostetricia e Ginecologia del Veneto. Il questionario è stato creato utilizzando Google Moduli e il link per la compilazione è stato inviato il 4 settembre 2024 agli indirizzi e-mail istituzionali dei 30 Direttori delle Unità Operative di Ginecologia e Ostetricia del Veneto. Dopo 20 giorni, è stato inviato un promemoria agli indirizzi da cui non era ancora stata ricevuta una risposta.

I dati raccolti dal questionario sono stati successivamente analizzati e sono state generate delle percentuali. Successivamente, sono stati sviluppati dei grafici tramite Microsoft Excel.

Per la seconda parte dello studio sono stati presi in esame i casi di pazienti con neoplasia cervicale. In particolare, le pazienti presentavano una diagnosi istologica di lesione intraepiteliale squamosa di alto grado (HSIL/CIN 3) o adenocarcinoma in situ (AIS) ed erano state sottoposte a conizzazione presso la Clinica Ginecologica e Ostetrica di Padova nel periodo compreso tra il 1° gennaio 2019 ed il 31 dicembre 2023.

Di queste donne sono state considerate le seguenti caratteristiche: età alla diagnosi inferiore ai 40 anni, peso, altezza, BMI, parità, referto istologico della colposcopia (positivo per CIN 3 oppure AIS), la data dell'intervento di conizzazione, le dimensioni del cono, il referto istologico definitivo, il follow-up, lo stato dei margini successivi all'intervento e l'eventuale seconda conizzazione.
Inoltre, per le pazienti che avevano manifestato il desiderio di gravidanza, sono stati raccolti dati sulla storia ostetrica successiva all'intervento, in particolare il decorso della gravidanza, le settimane gestazionali al parto e la modalità del parto.

I dati clinici sono stati raccolti attraverso una revisione delle cartelle cliniche. Le pazienti di cui non era disponibile un referto ostetrico che testimoniasse una gravidanza in seguito alla conizzazione sono state contattate telefonicamente.
Le informazioni raccolte sono state trascritte in un foglio Excel e analizzate attraverso medie, deviazioni standard e la generazione di percentuali.

4. RISULTATI

Nella prima parte di questo capitolo saranno riportate le risposte emerse dal questionario, associate a grafici che ne facilitano la lettura. La seconda parte è inerente alla raccolta dati delle pazienti sottoposte a conizzazione tra gennaio 2019 e dicembre 2023 presso l'Azienda Ospedale-Università di Padova.

Su un totale di 30 destinatari del questionario, sono state ricevute 13 risposte.

Dal questionario è emerso che, di fronte alla possibilità di offrire un trattamento Fertility Sparing, la paziente viene presa in carico in due modalità principali: 8 candidati (61,5%) preferiscono inviare la paziente al centro di riferimento regionale qualora si tratti di un caso complesso, mentre i restanti 5 (38,5 %) gestiscono i casi completamente nel proprio centro, indipendentemente dalla complessità del caso. Di questi 5 centri, 2 sono Ospedali Hub regionali, mentre i restanti 3 sono Ospedali Spoke.

Per quanto riguarda il limite di età entro il quale proporre questa modalità di trattamento, 9 Direttori (69,2%) hanno indicato "senza limite, qualora la paziente lo richieda o sia fortemente motivata", 3 (23,1%) considerano i 45 anni come limite d'età, mentre uno (7,7%) offre il trattamento a pazienti di età inferiore ai 40 anni.

Il trattamento Fertility Sparing viene proposto nel 46,2% dei casi (6 candidati) a tutte le donne in età fertile, indipendentemente dal completamento del desiderio di prole, nel 46,2% (6 candidati) solo alle donne desiderose di prole e nel 7,7% dei casi (1 candidato) solo alle donne che lo richiedono espressamente.

La valutazione della fertilità preoperatoria viene eseguita, secondo 8 candidati (61,5%), solo in determinati casi, mentre nel 38,5% sempre.
Nel caso venga eseguita, tra le modalità prescelte di valutazione della fertilità preoperatoria troviamo che il 69,2% dei Direttori utilizza il dosaggio dell'ormone anti-Mulleriano (AMH), nel 61,5% dei casi viene inviata la paziente presso un Centro di Procreazione Medicalmente Assistita e nel 53,8% viene effettuata un'ecografia transvaginale con conta follicolare.

Una volta completato il percorso di trattamento oncologico, nel 100% dei casi si propone una valutazione presso un Centro di Procreazione Medicalmente Assistita. Per quanto riguarda le tempistiche, 5 Direttori (38,5%) affermano di eseguire la valutazione subito dopo l'intervento, 4 (30,8%) dopo 6 mesi di ricerca di gravidanza spontanea senza esito positivo, mentre i rimanenti 4 (30,8%) tra 6 e 12 mesi di ricerca di gravidanza spontanea senza esito positivo.

4.1 Carcinoma cervicale

In merito al carcinoma cervicale, 12 candidati (92,3%) affermano che nel loro Ospedale viene proposto un trattamento Fertility Sparing, mentre il rimanente 7,7% ha selezionato la risposta negativa.
Le istologie prese in considerazione per un trattamento conservativo sono illustrate nel grafico sottostante (Grafico 1).

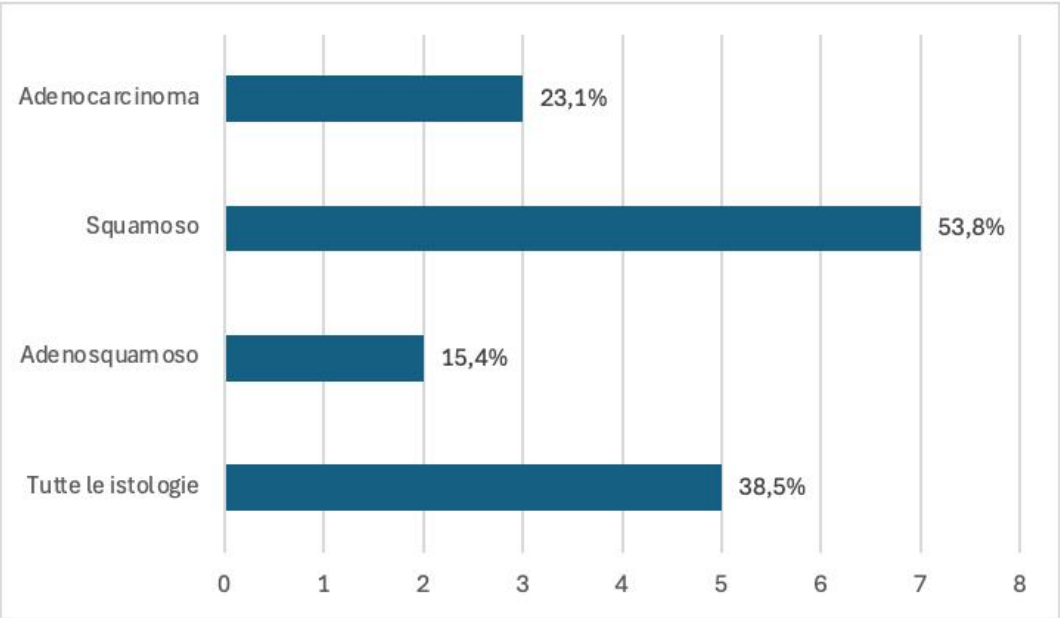

Grafico 1 - istologie in cui viene proposto un trattamento fertility sparing nella neoplasia cervicale.

I seguenti grafici illustrano i limiti dimensionali nel trattamento fertility sparing (Grafico 2) e l'intervento chirurgico proposto nel carcinoma cervicale (Grafico 3).

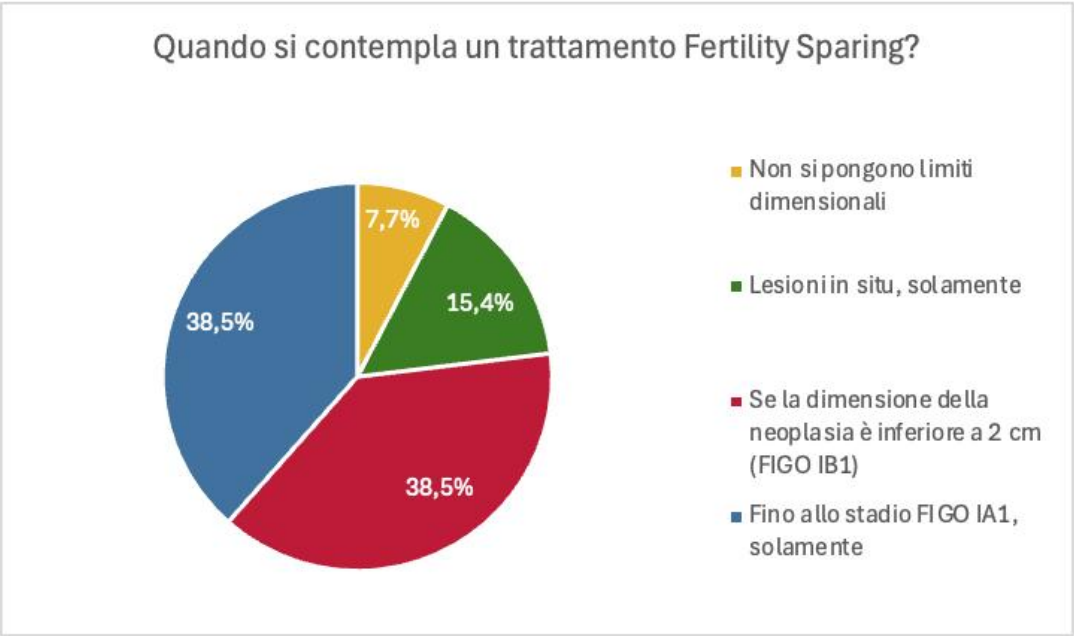

Grafico 2 - limiti dimensionali per il carcinoma cervicale.

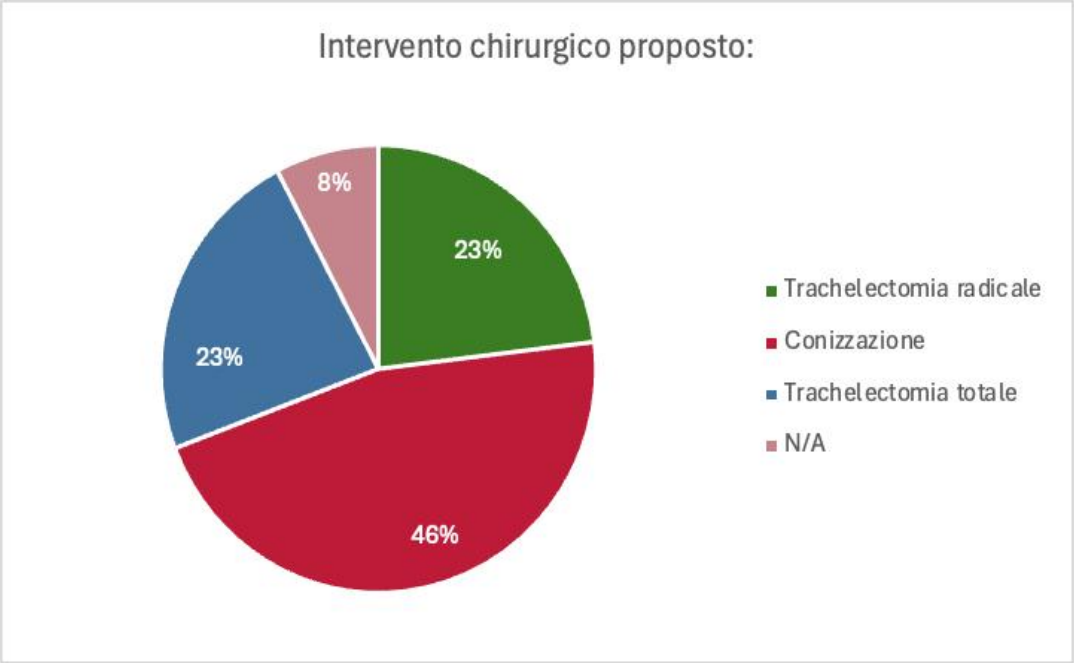

Grafico 3 - intervento chirurgico proposto.

Nota: N/A rappresenta i partecipanti che non hanno fornito una risposta.

La modalità di esecuzione della trachelectomia è descritta nel grafico 4.

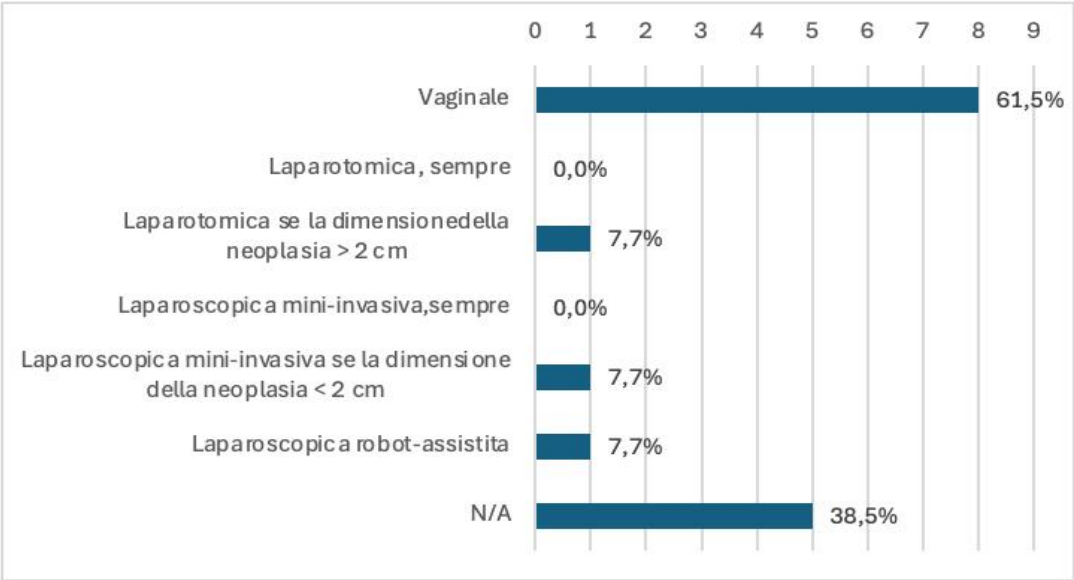

Grafico 4 - modalità di esecuzione della trachelectomia.

Secondo 4 candidati (30,7%), il cerchiaggio profilattico viene posizionato qualora eseguita la trachelectomia e per il 30,7% non viene posizionato.
Di seguito è riportato un grafico (Grafico 5) che descrive l'atteggiamento dei medici rispetto alla stadiazione linfonodale chirurgica.

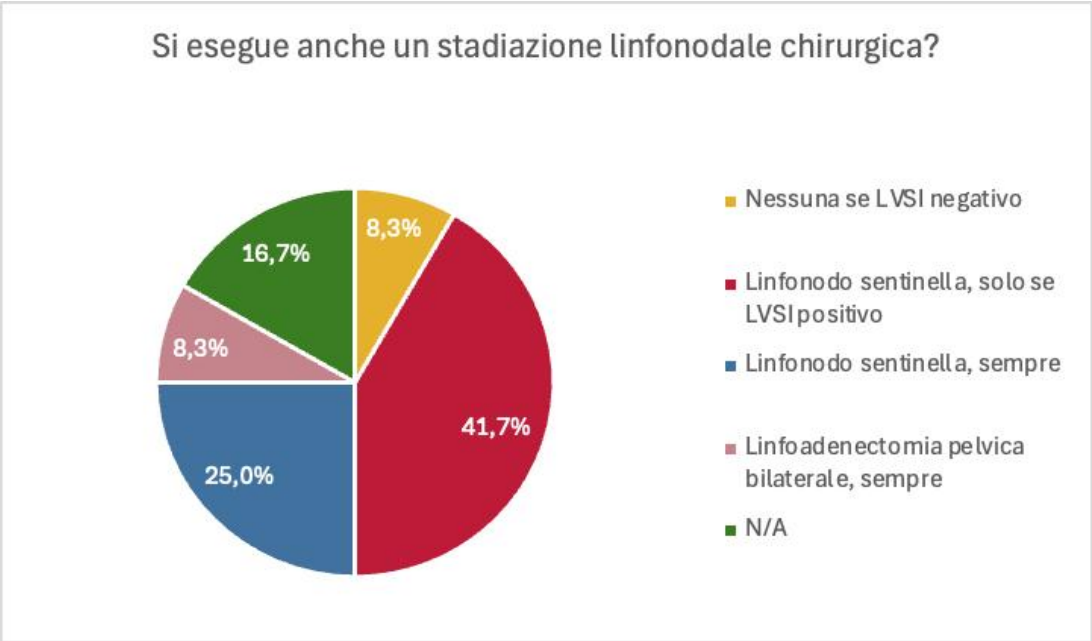

Grafico 5 - stadiazione linfonodale chirurgica.

Alla domanda riguardo il limite temporale imposto circa il completamento del desiderio riproduttivo, 6 candidati (46,2%) sostengono di tenerlo in considerazione, mentre il rimanente 38,5% non impone un limite temporale. Una volta completato il desiderio riproduttivo, 10 candidati (76,9%) propongono il completamento chirurgico con isterectomia, mentre 2 (15,4%) non offrono questo trattamento.

4.2 Carcinoma Endometriale

Per quanto riguarda il carcinoma endometriale, tutti i centri che hanno risposto sono concordi nell'offrire un trattamento conservativo alle donne con questa neoplasia. Le istologie sono visualizzate nel seguente grafico (Grafico 6).

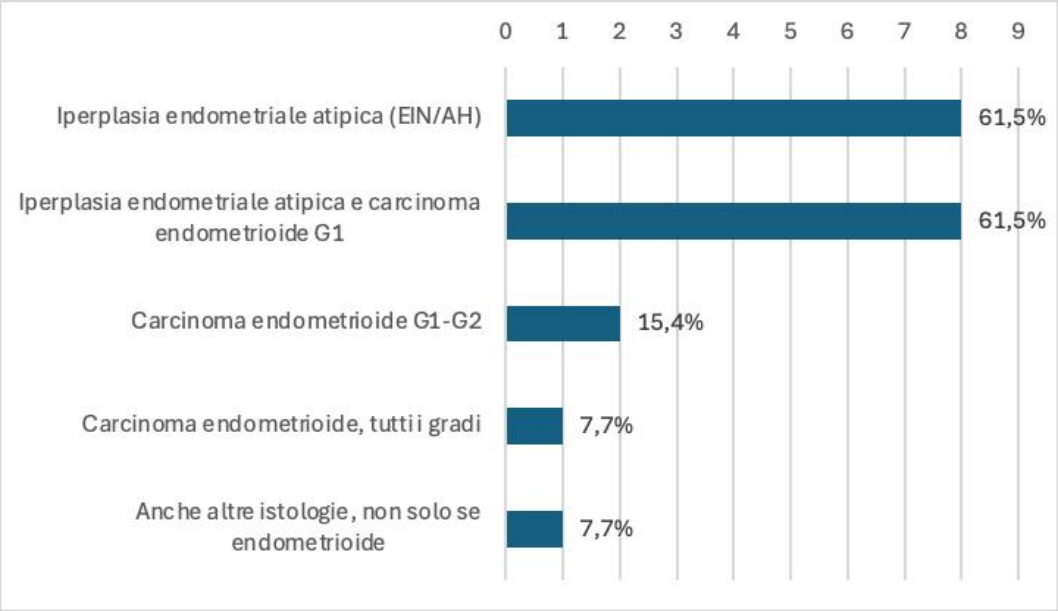

Grafico 6 - istologie per il fertility sparing nel carcinoma endometriale.

Il grafico 7 riguarda il limite del livello di infiltrazione miometriale preso in considerazione al fine di proporre un trattamento fertility sparing.

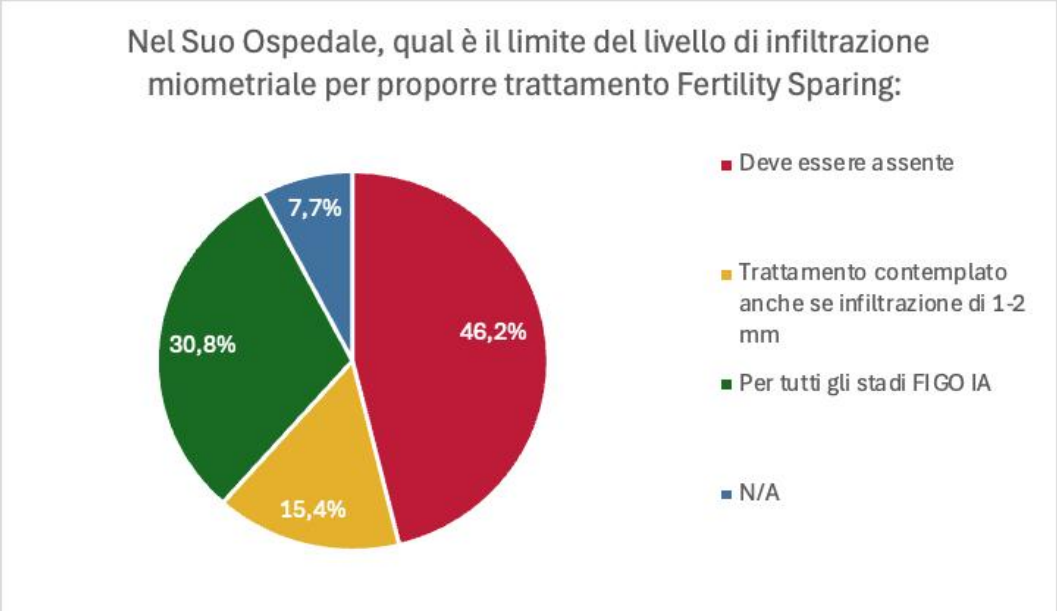

Grafico 7 - livello di infiltrazione miometriale.

Qualora effettuata, la valutazione dell'infiltrazione miometriale è eseguita tramite isteroscopia con biopsia nel 61,5% dei casi, con ecografia transvaginale con 2D e/o

3D nel 38,5% dei casi e con risonanza magnetica addomino-pelvica nell'84.6% dei casi.
Per quanto concerne la stadiazione completa con TC torace addome, 12 candidati (92,3%) dichiarano di eseguirla, mentre il rimanente (7,7%, 1 candidato) ha selezionato la risposta negativa.

La valutazione linfonodale viene eseguita nel 69,2% tramite imaging preoperatorio, nel 15,4% dei casi intra-operatoria con asportazione del linfonodo sentinella bilaterale, mentre il 15,4% dei casi sostiene di non eseguirla.

Il trattamento proposto successivamente all'intervento consiste, per 6 candidati (46,2%), nell'esecuzione di un trattamento isteroscopico (es. resezione a 3 steps di Mazzon) con successiva terapia ormonale. 5 candidati (38,5%) somministrano una terapia ormonale orale (medrossiprogesterone acetato, MPA o megestrolo acetato, MA) e, successivamente, inseriscono un dispositivo intrauterino a base di Levonorgestrel 52 mg (LNG-IUD). I rimanenti 2 (15,4%) somministrano una terapia ormonale orale (MPA o MA) solamente.
Il ritmo del follow up viene effettuato nel 53,8% dei casi tramite un'isteroscopia con biopsia ogni 3 mesi, nel 46,2% dei casi attraverso isteroscopia con biopsia ogni 6 mesi, nel 30,8% dei casi si effettua un'ecografia per il controllo dello spessore endometriale ogni 3 mesi, mentre nel 7,7% dei casi la stessa ecografia viene programmata ogni 6 mesi.

Per 7 candidati (53,85%), il trattamento Fertility Sparing viene considerato "di successo" quando si ottengono due biopsie isteroscopiche negative consecutive in un intervallo di tempo di 6-12 mesi. Per 3 candidati (23,1%) il limite temporale è di 6 mesi, mentre per i rimanenti 2 (15,4%) 15 mesi.

Al termine del trattamento, qualora la paziente non desiderasse ricercare una gravidanza nell'immediato, si consiglia, nel 100% dei casi (13 risposte), una terapia protettiva di mantenimento con LNG-IUD.
Riguardo al limite temporale circa il completamento del desiderio riproduttivo, 12 candidati (92,3%) sostengono di tenerlo in considerazione, mentre il rimanente 7,7% ha selezionato la risposta negativa.

In seguito al trattamento Fertility Sparing per il carcinoma endometriale, una volta completato il desiderio riproduttivo, 12 candidati (92,3%) esegue il completamento chirurgico con isterectomia, mentre il rimanente candidato (7,7%) non propone questo intervento.

4.3 Carcinoma Ovarico

In merito al carcinoma ovarico, 11 candidati (84,6%) dichiarano di proporre un trattamento Fertility Sparing per questa neoplasia. I rimanenti 2 (15,4%), invece, non offrono questa gestione della neoplasia.

Le istologie prese in considerazione sono presentate con il seguente grafico (Grafico 8).

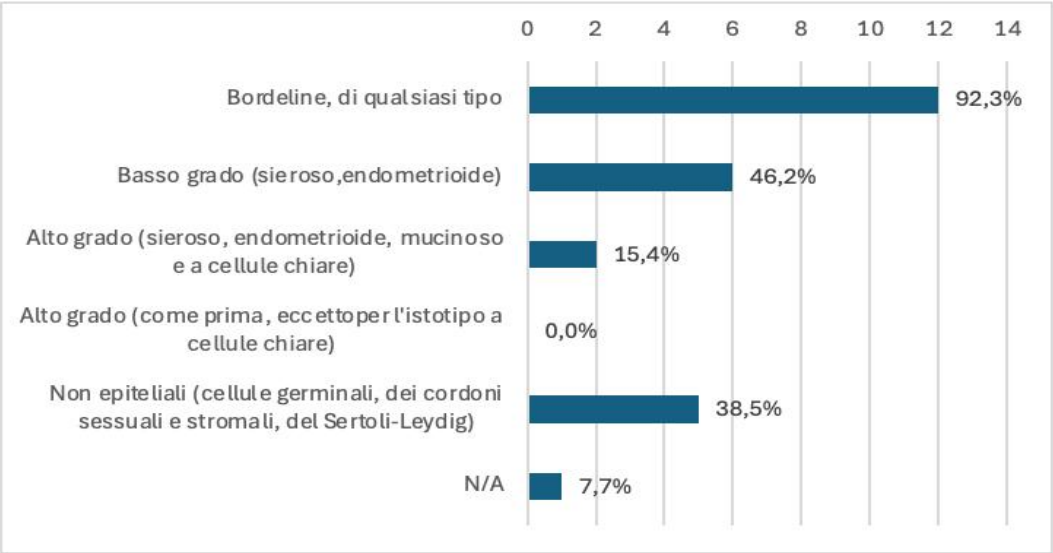

Grafico 8 - istologie prese in considerazione per un trattamento fertility sparing nel carcinoma ovarico.

I seguenti grafici indicano gli stadi FIGO in cui viene proposto un trattamento fertility sparing nel caso di tumori ovarici borderline (Grafico 9) e nei restanti tumori ovarici (Grafico 10).

Grafico 9 - stadi nel tumore ovarico borderline.

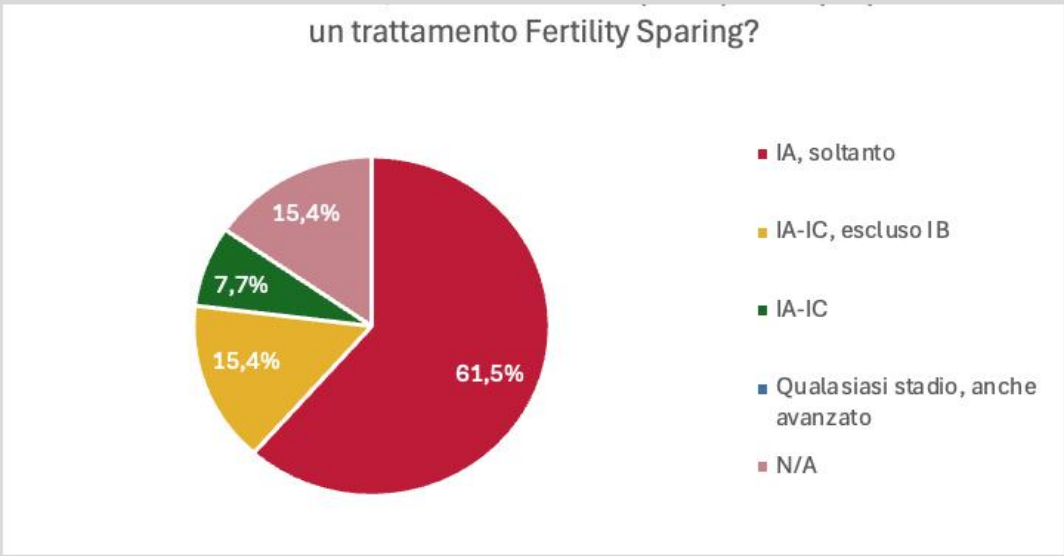

Grafico 10 - stadi nei rimanenti tumori ovarici.

L'approccio chirurgico da preferire è, per 8 intervistati (61,5%) laparoscopico mini-invasivo, mentre per 5 candidati (38,5%) laparoscopico mini-invasivo solo per formazioni di dimensioni < 10 cm.

L'eventuale esecuzione di sola enucleazione della cisti è eseguita da 7 candidati (53,8%) solo nei casi di tumori borderline, mentre per 6 candidati (46,2%) non è eseguita, in quanto si procede solamente con l'annessiectomia.

Per quanto riguarda la stadiazione completa si faccia riferimento al grafico 11.

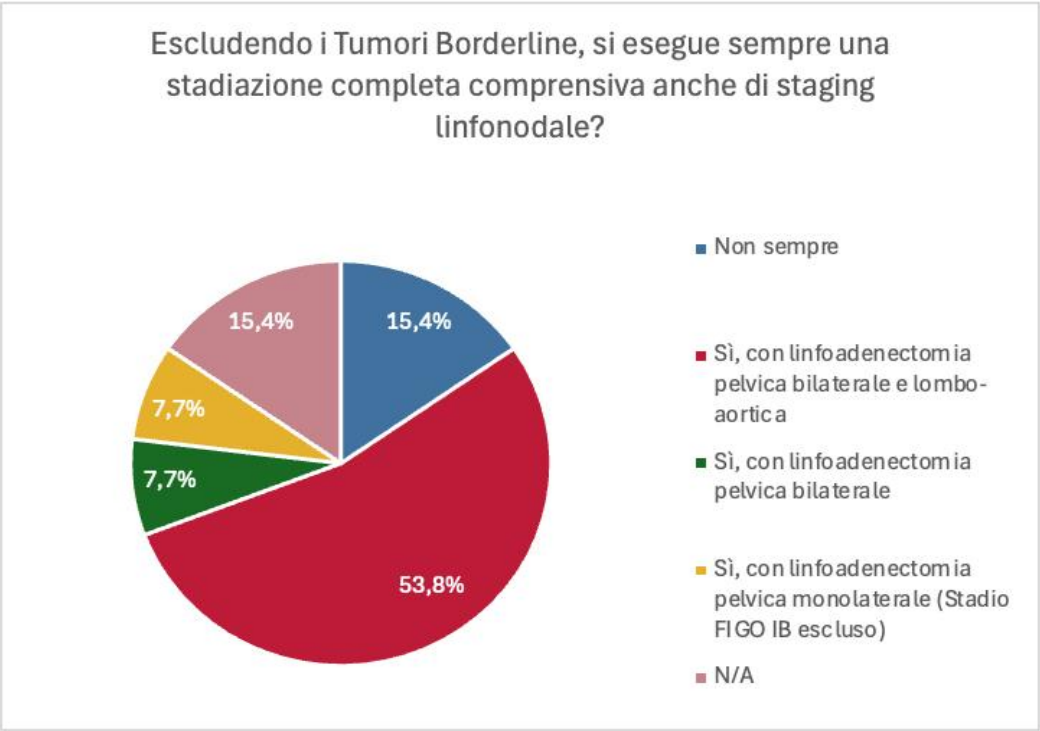

Grafico 11 - stadiazione completa comprensiva di staging linfonodale.

Per quanto riguarda la gestione della paziente antecedente al trattamento, si faccia riferimento al grafico 12.

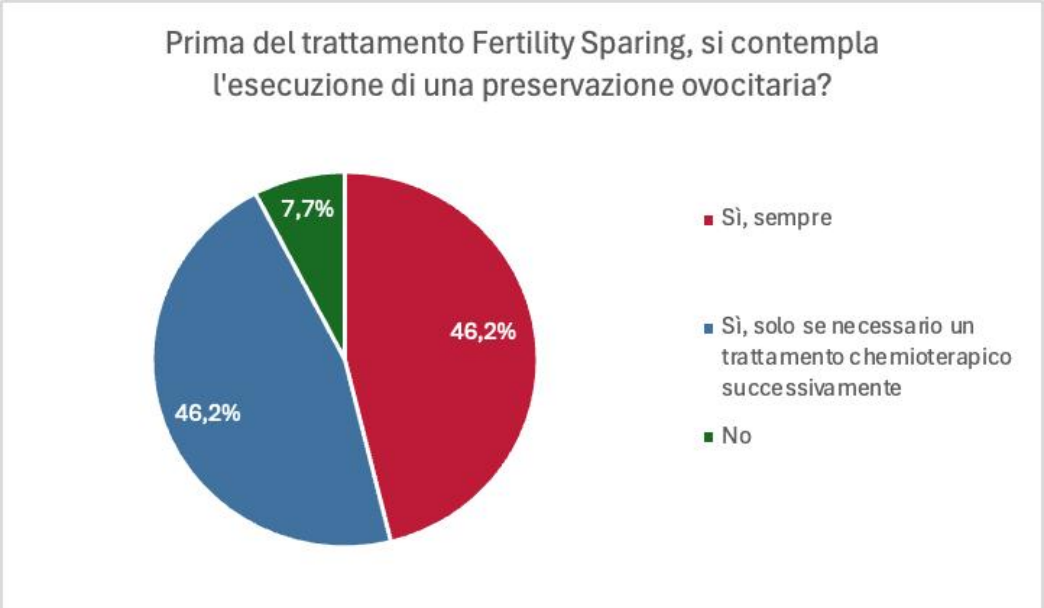

Grafico 12 - gestione della paziente e preservazione ovocitaria antecedente al trattamento.

Una volta completato il desiderio riproduttivo, si propone il contemplamento chirurgico con istero-annessiectomia (con o senza omentectomia se non eseguita in precedenza) in 10 ospedali (76,9%), mentre 3 candidati (23,1%) hanno selezionato la risposta negativa.

4.5 Pazienti sottoposte a conizzazione

Delle 86 pazienti che si sono sottoposte ad un intervento di conizzazione presso l'Ospedale di Padova tra il 1° gennaio 2019 e il 31 dicembre 2023, sono state incluse nello studio 24 pazienti di età inferiore ai 40 anni, le quali hanno avuto un referto istologico colposcopico di HSIL/CIN 3 o adenocarcinoma in situ.

L'età media alla diagnosi risulta essere di 34 anni. Il BMI medio delle pazienti considerate è 21,26 kg/m^2.

Al momento dell'intervento, 13 pazienti (54,2%) risultavano avere una gravidanza pregressa, mentre le restanti 11 (45,8%) erano nullipare.

Delle 13 pazienti con pregresse gravidanze, 10 (76,9%) hanno avuto due gravidanze precedenti all'intervento di conizzazione, una delle quali pretermine, mentre le restanti 3 (23,1%) hanno avuto una singola gravidanza.

La totalità delle pazienti considerate era in età fertile al momento della conizzazione, nessuna di queste in menopausa.

L'istologico della colposcopia risultava essere CIN 3 per 16 pazienti (66,7%), CIN 2 per 6 pazienti (25,0%), adenocarcinoma in situ (AIS) per due pazienti (8,3%).

L'esame istologico definitivo, in seguito alla conizzazione, è risultato essere CIN 3 per 19 pazienti (79,2%), CIN 2 per 2 pazienti (8,3%), AIS per 2 pazienti (8,2%) e "sezioni di cono di portio esente da ulteriori proliferazioni displastiche" per una paziente (4,2%).

Delle 24 pazienti, 18 (75,0%) non hanno cercato una gravidanza in seguito alla conizzazione. Non è stato possibile raggiungere telefonicamente 2 pazienti (8,3%). Infine, 4 pazienti (16,7%) hanno cercato e ottenuto una gravidanza in seguito all'intervento di conizzazione.
Delle 4 donne che hanno concepito dopo l'intervento di conizzazione, una (25,0%), risultava in gravidanza al momento dell'analisi dei dati (ultima mestruazione il 17/05/2024). Questa paziente si è sottoposta all'intervento di conizzazione il 26/04/2023.

Una gravidanza (25,0%) gemellare, è esitata in un Taglio Cesareo (TC) d'urgenza a 24+3 settimane a causa di un travaglio inarrestabile.
Le rimanenti 2 gravidanze (50,0%) risultano essere normoinsorte e normodecorse. Le settimane gestazionali al parto di queste due gravidanze sono state 39+1 (TC programmato) e 41+0.
Delle 24 pazienti che hanno ricevuto un percorso di follow-up, il 12,5% si sono sottoposte ad una seconda conizzazione in seguito al riscontro di HSIL al Pap-test.

5. DISCUSSIONE

Uno degli scopi principali di questo studio è quello di indagare il grado di consapevolezza degli specialisti in Veneto riguardo ai trattamenti di preservazione della fertilità. È significativo notare che solamente due dei quattro centri HUB regionali hanno risposto al questionario. Da ciò si può dedurre che in Veneto c'è ancora una scarsa consapevolezza dell'importanza di questo ambito. La disponibilità ad offrire questo tipo di trattamenti è molto importante per la donna e per la coppia, poiché offre la possibilità di associare alla diagnosi di neoplasia una speranza e una prospettiva di vita futura.

Un altro parametro rilevante emerso dal questionario è che 3 centri Spoke sostengono di gestire autonomamente casi anche complessi di trattamenti conservativi. I rimanenti sostengono di inviare la paziente al centro di riferimento regionale qualora fosse un caso complesso. Le più recenti linee guida (ESGO, ESHRE, ESGE)[12] rimarcano l'importanza della centralizzazione e della presenza di esperti al fine di ottimizzare la gestione dei casi oncologici più impegnativi.

Da linee guida AIOM 2020[3] sulla preservazione della fertilità, il trattamento conservativo dovrebbe essere proposto a pazienti in età riproduttiva, qualora esse siano desiderose di concepimento, molto motivate e disponibili ad uno stretto follow-up. Nel 46,2% dei casi, in Veneto, il trattamento viene proposto a tutte le donne in età fertile, indipendentemente dal desiderio di prole. È importante notare che il trattamento fertility sparing non rappresenta lo *standard of care* delle neoplasie ginecologiche e, pertanto, dovrebbe essere offerto alle pazienti successivamente ad un *counselling* con un team multidisciplinare, spiegando alla donna il bilancio tra i benefici e i rischi oncologici.

Le più recenti linee guida sul trattamento conservativo della neoplasia cervicale indicano come criteri oncologici favorevoli una diagnosi istologica che confermi un istotipo squamoso (tutti i gradi) o adenocarcinoma HPV-associato (tutti i gradi)[12]. Dal questionario emerge che una parte dei partecipanti (38,5%) effettua trattamenti conservativi indipendentemente dal tipo istologico.
Da linee guida, inoltre, emerge che la dimensione del tumore sia un parametro rilevante. Questo valore viene misurato tramite tecniche di imaging, e non deve superare i 2 cm (FIGO IB1). La maggior parte dei centri considera come limite la

lesione in situ/FIGO IA1/FIGO IB1, mentre un centro periferico non si pone limiti dimensionali. Questo ultimo valore suggerisce una gestione meno conforme alle linee guida, che potrebbe esporre la paziente a rischi oncologici maggiori.

I più recenti studi a riguardo[12] affermano che l'isterectomia successiva al trattamento dovrebbe essere offerta in situazioni in cui il follow-up non è praticabile, come nei casi di stenosi cervicale e di paziente non collaborante o in caso di risultati alla HPV test persistenti per alto rischio. La chirurgia di completamento dopo la gravidanza, in assenza di evidenze di malattia, non è raccomandata. In Veneto, nella maggior parte dei casi, i centri effettuano un'isterectomia al termine del desiderio riproduttivo. Due dei centri periferici, al contrario, non praticano l'asportazione dell'utero.

Per quanto riguarda la neoplasia endometriale, la totalità dei centri propone un trattamento conservativo. Da linee guida AIOM 2020[3], la malattia dev'essere limitata all'endometrio per offrire un trattamento conservativo. Osservando le risposte del questionario, il 16,7% dei centri effettua un trattamento *fertility sparing* anche con infiltrazione miometriale di 1-2 mm. Tuttavia, queste risposte derivano da centri di riferimento regionali, ed è quindi una decisione che potrebbe essere giustificata dall'esperienza dei centri e dalla presenza di *equipe* di esperti. Per i centri periferici, al contrario, l'invasione miometriale dev'essere assente.

Le istologie consentite per il trattamento fertility sparing, da linee guida[3] sono il carcinoma endometrioide G1 e l'iperplasia endometriale atipica. Dal questionario è emerso che 3 centri periferici hanno selezionato rispettivamente "carcinoma endometrioide, tutti i gradi", "anche altre istologie, non solo se endometrioide" e "carcinoma endometrioide G1-G2". Tuttavia, la selezione delle candidate in base al tipo istologico e al grado della neoplasia è di vitale importanza per assicurare la sicurezza oncologica.

Per la valutazione dell'infiltrazione miometriale, le più recenti linee guida individuano come metodiche efficaci la risonanza magnetica pelvica e l'ecografia transvaginale (2D o 3D). Tuttavia, alcuni studi[13] affermano che la resezione isteroscopica seguita da trattamento ormonale può essere eseguita. Il 61,5% dei centri effettua questo trattamento.

Per i trattamenti conservativi, il follow-up è di estrema importanza. Non c'è ancora un consenso nel ritmo di esecuzione, ma la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) consiglia una sorveglianza con biopsia endometriale ogni 3-6 mesi. Dal questionario emerge che la maggior parte dei centri si attengono a questa pratica, mentre una percentuale minore effettua sia l'ecografia per il controllo dello spessore endometriale ogni 3-6 mesi, sia l'isteroscopia con biopsia ogni 6 mesi. Pertanto, si può dedurre che, nei centri del Veneto che hanno partecipato allo studio, il follow-up sia generalmente eseguito in modo appropriato.

Al termine del desiderio riproduttivo, è obbligatoria la rimozione dell'utero[3]. Un centro dichiara di non effettuare l'isterectomia. Questa scelta rappresenta una deviazione dalle linee guida, tenendo in considerazione il rischio oncologico che deriva dalla preservazione dell'utero in questi specifici casi.

Per quanto riguarda il tumore ovarico borderline, viene effettuato un trattamento fertility sparing per stadi FIGO IA-IC nella maggior parte dei centri. In un solo centro di riferimento regionale si effettua in qualsiasi stadio, anche avanzato. Questa scelta rispetta le più recenti linee guida[12], che affermano sia un criterio oncologico favorevole alla preservazione ovarica.
Al contrario, per i restanti tumori epiteliali, nelle ultime linee guida, ESGO, ESHRE e ESGE, dichiarano sia sicuro un trattamento fertility sparing per gli stadi FIGO IA-IC escluso IB.
La maggior parte dei centri partecipanti all'indagine sono ospedali periferici. In questo contesto, è fondamentale che tali strutture inviino le pazienti a centri di riferimento regionale qualora siano casi complessi. Pertanto, è in linea con le linee guida che questi centri si limitino a gestire esclusivamente i tumori in stadio FIGO IA soltanto, oppure IA-IC escluso IB.

L'intervento di asportazione della cisti ovarica bilaterale con margini sani può essere considerato, da linee guida, in tumori borderline sierosi o sieromucinosi bilaterali. Invece, per tumori borderline sierosi e sieromucinosi monolaterali può essere scelta l'asportazione della cisti unilaterale. Tuttavia, è raccomandato offrire un counselling alla paziente riguardo il rischio di recidiva in caso si scelga questo intervento[12]. In Veneto, più della metà dei centri non pratica l'asportazione della cisti ma esegue solamente l'annessiectomia.

Riguardo la preservazione ovocitaria, è possibile proporre alla paziente di sottoporsi a crioconservazione ovocitaria dopo la diagnosi di tumore borderline o prima di un reintervento per recidiva. La crioconservazione del tessuto ovarico, in questo momento, non ha indicazione per la possibile reintroduzione di cellule neoplastiche al momento del reimpianto. Tuttavia, nel caso di sospetto di tumore borderline, la crioconservazione non dovrebbe essere effettuata prima dell'intervento primario a causa del rischio di rottura della capsula neoplastica.
La preservazione ovocitaria è considerata, da quasi la metà dei centri, solamente se necessario un trattamento chemioterapico successivo.

Al termine del desiderio riproduttivo, nella maggior parte dei centri in Veneto si effettua un completamento chirurgico con istero-annessiectomia. La chirurgia di completamento di routine (rimozione di ovaio e tuba) non è raccomandata in caso di tumore ovarico borderline, anche se la malattia richiede la rimozione delle gonadi[12]. Invece, a pazienti con predisposizione genetica allo sviluppo di tumori ovarici ad alto rischio, dev'essere effettuata l'annessiectomia con o senza isterectomia al termine del desiderio riproduttivo.

Per quanto riguarda, invece, la seconda parte dello studio, l'analisi si è concentrata sul trattamento fertility sparing con più campioni, nonché quello che rientra maggiormente tra le competenze ostetriche, ovvero quello della cervice uterina.
Nonostante il numero di pazienti che ha scelto concepire sia esiguo, i risultati sono comunque incoraggianti. Infatti, la totalità delle donne che hanno cercato una gravidanza l'ha ottenuta. Inoltre, solo una di loro ha avuto un parto prematuro, mentre le altre pazienti hanno partorito a termine.
Si può quindi affermare che la conizzazione sia un trattamento sicuro nelle displasie e nei tumori del collo dell'utero sia dal punto di vista ostetrico che oncologico. Infatti, nessuna delle pazienti prese in considerazione ha avuto interventi di isterectomia successivi alla conizzazione.

È significativo, inoltre, notare che la maggior parte delle donne incluse nello studio non fosse nullipara. Durante le interviste telefoniche, molte pazienti hanno dichiarato di non aver cercato gravidanze dopo la conizzazione, poiché avevano già soddisfatto il loro desiderio riproduttivo. Nonostante ciò, queste pazienti sono state sottoposte a trattamenti fertility sparing, anche se non avevano intenzione di

concepire ulteriormente in futuro. Questo dato conferma che il trattamento fertility sparing viene talvolta applicato in modo preventivo, indipendentemente dalla volontà attuale o futura di procreare.

6. CONCLUSIONI

Nonostante l'aumento dei casi di pazienti oncologiche in età fertile, in Veneto sembra persistere una limitata consapevolezza dell'importanza dell'ambito dei trattamenti conservativi.

Va ricordato che i trattamenti fertility sparing non rappresentano lo *standard of care* nella ginecologia oncologica, pertanto devono essere proposti solo a donne motivate e desiderose di concepire. Ancora oggi, però, in Veneto vengono offerti, nella maggior parte dei casi, a tutte le pazienti indipendentemente dal loro desiderio di avere figli.
Questo approccio è confermato dall'analisi dei dati effettuata sulle pazienti sottoposte a conizzazione, molte delle quali sono state selezionate nonostante avessero dichiarato di non essere interessate ad ulteriori gravidanze. Tuttavia, la conizzazione sembra essere una procedura sicura da un punto di vista oncologico, poiché nessuna delle pazienti selezionate è stata poi sottoposta ad isterectomia. Anche in termini ostetrici i risultati si sono dimostrati incoraggianti, dato che la totalità delle donne che cercavano una gravidanza l'ha ottenuta, con esiti per lo più positivi.

Inoltre, sebbene nelle singole neoplasie sia stata riscontrata una buona conoscenza generale delle linee guida, alcuni centri in Veneto non si attengono a queste direttive, praticando una selezione delle pazienti e interventi che possono aumentare il rischio oncologico della paziente.

È quindi fondamentale che si diffonda la cultura della centralizzazione. Infatti, la situazione clinica di queste donne è estremamente delicata, in quanto pazienti oncologiche. La gestione di queste pazienti è complessa e va inviata all'attenzione degli esperti e, soprattutto, di team multidisciplinari presenti nei centri di riferimento regionali, che risultano essere gli ospedali più attrezzati per gestire questi casi.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. Gynecol Oncol. 2019 Dec;155(3):522-529. doi: 10.1016/j.ygyno.2019.09.012. Epub 2019 Oct 8. PMID: 31604663.

2. Varlas VN, Borș RG, Crețoiu R, Bălescu I, Bacalbașa N, Cîrstoiu M. Fertility-sparing surgery: a hopeful strategy for young women with cancer. J Med Life. 2023 Jul;16(7):974-980. doi: 10.25122/jml-2023-0203. PMID: 37900072; PMCID: PMC10600681.

3. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) Linee Guida AIOM 2020, Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici. AIOM; 2020.

4. Nitecki R, Woodard T, Rauh-Hain JA. Fertility-Sparing Treatment for Early-Stage Cervical, Ovarian, and Endometrial Malignancies. Obstet Gynecol. 2020 Dec;136(6):1157-1169. doi: 10.1097/AOG.0000000000004163. PMID: 33156194; PMCID: PMC7680432.

5. Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. Acta Biomed. 2019 Dec 23;90(4):405-410. doi: 10.23750/abm.v90i4.7800. PMID: 31910163; PMCID: PMC7233769.

6. Garzon S, Uccella S, Zorzato PC, Bosco M, Franchi MP, Student V, et al. Fertility-sparing management for endometrial cancer: review of the literature. Minerva Med 2021;112:55-69. DOI: 10.23736/S0026-4806.20.07072-X

7. Wang Y, Chen Z, Liu C, Chu R, Li X, Li M, Yu D, Qiao X, Kong B, Song K. Radiomics-based fertility-sparing treatment in endometrial carcinoma: a review. Insights Imaging. 2023 Jul 19;14(1):127. doi: 10.1186/s13244-023-01473-y. PMID: 37466860; PMCID: PMC10356732.

8. Kasaven LS, Chawla M, Jones BP, Al-Memar M, Galazis N, Ahmed-Salim Y, El-Bahrawy M, Lavery S, Saso S, Yazbek J. Fertility Sparing Surgery and Borderline Ovarian Tumours. Cancers (Basel). 2022 Mar

14;14(6):1485. doi: 10.3390/cancers14061485. PMID: 35326636; PMCID: PMC8946233.

9. Piątek S, Szczęsny N, Szymusik I, Karoń K, Piątkowski K, Bornio E, Bidziński M, Gujski M. Fertility-Sparing Treatment in Gestational Choriocarcinoma: Evaluating Oncological and Obstetrical Outcomes in Young Patients. Med Sci Monit. 2023 Nov 14;29:e942078. doi: 10.12659/MSM.942078. PMID: 37957930; PMCID: PMC10656781.

10. Şahin, H., Karatas, F., Coban, G., Özen, Ö., Erdem, Ö., Onan, M. A., & Ayhan, A. (2019). Uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential: fertility and clinical outcomes. Journal of gynecologic oncology, 30(4), e54. https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e54

11. Shim JI, Han AKW, Jeon HJ, Kim ML, Jung YW, Yun BS, Seong SJ, Shin E, Cho YJ, Rha SH. Clinical experience of uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential in two gynecological centers: Oncological and obstetrical aspects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2020 Mar;246:7-13. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.01.002. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31927240.

12. Fertility-sparing treatment and follow-up in patients with cervical cancer, ovarian cancer, and borderline ovarian tumours: guidelines from ESGO, ESHRE, and ESGE Morice, Philippe et al., The Lancet Oncology, Volume 0, Issue 0

13. Contreras NA, Sabadell J, Verdaguer P, Julià C, Fernández-Montolí ME. Fertility-Sparing Approaches in Atypical Endometrial Hyperplasia and Endometrial Cancer Patients: Current Evidence and Future Directions. Int J Mol Sci. 2022 Feb 25;23(5):2531. doi: 10.3390/ijms23052531. PMID: 35269674; PMCID: PMC8910633.

8. ALLEGATI

Gentile Dottoressa, Gentile Dottore

La ringraziamo per aver accettato di compilare il seguente questionario.

Il presente questionario raccoglie domande per esplorare il management osservato nel Vostro Centro, nel trattamento Fertility Sparing (FS) per le neoplasie ovariche, endometriali e cervicali. Questa ricerca ha come scopo la valutazione dell'attuale approccio medico e chirurgico in Veneto nei confronti dei trattamenti Fertility Sparing.

Non è ambizione dello studio teorizzare il miglior trattamento FS per le neoplasie ginecologiche prese in esame, né ipotizzare nuovi approcci terapeutici percorribili.

Abbracciando l'importanza della salute riproduttiva, è nostro desiderio riuscire a identificare i punti di forza e di debolezza della situazione attuale per poter migliorare in futuro la cura delle Pazienti.

Le domande, anche quando non specificato, riguardano sempre la Vostra esperienza nel Vostro Ospedale solamente.

La compilazione del seguente questionario non le richiederà più di 10 minuti

1. E-mail e ospedale di provenienza
2. Di fronte alla possibilità di offrire un trattamento Fertility Sparing, come viene presa in carico la Paziente?

○ Completamente dal nostro centro, sempre

○ Inviata al centro di riferimento regionale, sempre

○ Inviata al centro di riferimento regionale qualora fosse un caso complesso

3. Limite di età cui proporre un trattamento Fertility sparing nel Suo Ospedale:

○ < 35 anni

○ <40 anni

○< 45 anni

○ Senza limite, se la Paziente lo richiede/fortemente motivata

4. A chi proporre un trattamento Fertility Sparing?

○ A tutte le donne in età fertile, indipendentemente dal completamento del desiderio di prole

○ Solo alle donne desiderose di prole

○ Solo alle donne che lo richiedono espressamente

5. Nel Suo Ospedale, si esegue una valutazione della fertilità pre-operatoria?

○ No

○ Si, sempre

○ Si, a volte

6. Se sì, con cosa? (possibili più risposte)

○ Ecografia transvaginale con conta follicolare

○ AMH

○ Prima visita presso Centro di Procreazione Medicalmente Assistita

7. Una volta completato il percorso di trattamento oncologico, si propone una valutazione presso un Centro di Procreazione Medicalmente Assistita?

○ No

○ Si

8. Se sì, dopo quanto?

○ Subito

○ Dopo 6 mesi di ricerca di gravidanza spontanea senza esito positivo

○ Fra 6-12 mese di ricerca di gravidanza spontanea senza esito positivo

○ Dopo 12 mesi

CERVICE

9. Nel Suo Ospedale, viene proposto un trattamento Fertility Sparing per questa neoplasia?

○ Si

○ No

10. In quali istologie viene proposto? (possibili più risposte)

○ Adenocarcinoma

○ Squamoso

○ Adenosquamoso

○ Tutte le istologie

11. Quando si contempla un trattamento Fertility Sparing?

○ Lesioni in situ, solamente

○ Fino allo stadio FIGO IA1, solamente

○ Se la dimensione della neoplasia è inferiore a 2 cm (FIGO IB1)

○ Se la dimensione della neoplasia è inferiore a 4 cm (FIGO IB2)

○ Non si pongono limiti decisionali

12. Si prende in considerazione anche la profondità di infiltrazione della neoplasia?

○ No

○ Si

13. Se sì, specificare lo spessore di infiltrazione considerato come limiti (in mm):

14. Intervento chirurgico proposto:

○ Conizzazione

○ Trachelectomia totale

○ Trachelectomia radicale

15. Se esecuzione di trachelectomia, con quale modalità di esecuzione? (possibili più risposte)

○ Vaginale

○ Laparotomica, sempre

○ Laparotomica se la dimensione della neoplasia < 2 cm

○ Laparoscopica mini-invasiva, sempre

○ Laparoscopica mini-invasiva se la dimensione della neoplasia < 2 cm

○ Laparoscopica robot-assistita

16. Se esecuzione di trachelectomia, posizionamento contestuale di cerchiaggio profilattico?

○ Si

○ No

17. Si esegue anche una stadiazione linfonodale chirurgica?

○ Nessuna se LVSI negativo

○ Linfonodo sentinella, solo se LVSI positivo

○ Linfonodo sentinella, sempre

○ Linfoadenectomia pelvica bilaterale, sempre

18. Per questa neoplasia, nel Suo Ospedale, si impone un limite temporale circa il completamento del desiderio riproduttivo?

○ Si

○ No

19. Una volta completato il desiderio riproduttivo, si propone il completamento chirurgico con isterectomia?

○ Si

○ No

ENDOMETRIO

20. Nel Suo Ospedale, viene proposto un trattamento Fertility Sparing per questa neoplasia?

○ Si

○ No

21. In quali istologie viene proposto? (possibili più risposte)

○ Iperplasia endometriale atipica (EIN/AH)

○ Iperplasia endometriale atipica e carcinoma endometrioide G1

○ Carcinoma endometrioide G1-G2

○ Carcinoma endometrioide, tutti i gradi

○ Anche altre istologie, non solo se endometrioide

22. Nel Suo Ospedale, qual è il limite del livello di infiltrazione miometriale per proporre trattamento Fertility Sparing?

○ Deve essere assente

○ Trattamento contemplato anche se infiltrazione di 1-2 mm

○ Per tutti gli stadi FIGO 1A

23. Valutazione dell'infiltrazione miometriale: (possibili più risposte)

○ Isteroscopia con biopsia

○ Ecografia transvaginale con 2D o 3D

○ Risonanza Magnetica Pelvica

24. Si propone anche una stadiazione completa con TC torace e addome?

○ Si

○ No

25. Si esegue una valutazione linfonodale? (possibili più risposte)

○ Preoperatoria con imaging

○ Intra-operatoria con asportazione del linfonodo sentinella bilaterale

○ No

26. Trattamento proposto:

○ Terapia ormonale orale (MPA – medrossiprogesterone acetato o MA – megesttrolo acetato), solamente

○ Terapia ormonale orale (MPA o MA) e LNG-IUS

○ Trattamento isteroscopico (Ex. Resezione a 3 step di Mazzon e successiva terapia ormonale)

27. Ritmo del follow-up durante il trattamento: (possibili più risposte)

○ Ecografia per il controllo dello spessore endometriale ogni 3 mesi

○ Ecografia per il controllo dello spessore endometriale ogni 6 mesi

○ Isteroscopia con biopsia ogni 3 mesi

○ Isteroscopia con biopsia ogni 6 mesi

28. Il trattamento Fertility Sparing viene considerato "di successo" quando si ottengono due biopsie isteroscopiche negative, consecutive. Nel Suo Ospedale, quanto tempo viene concesso per ottenere questo risultato?

○ 6 mesi

○ 6 – 12 mesi

○ Massimo 15 mesi

○ Nessun limite

29. Al termine del trattamento, se la Paziente non desidera ricercare una gravidanza nell'immediato, si consiglia una terapia protettiva/ di mantenimento?

○ No, solo il follow-up ecografico e isteroscopico

○ Si, con una terapia progestinica orale come la minipillola

○ Si, con LNG-IUS

30. Per questa neoplasia, nel Suo Ospedale, si impone un limite temporale circa il completamento del desiderio riproduttivo?

○ Si

○ No

31. Una volta completato il desiderio riproduttivo, si propone il completamento chirurgico con isterectomia?

○ Si

○ No

OVAIO

32. Nel Suo Ospedale, viene proposto un trattamento Fertility Sparing per questa neoplasia?

○ Si

○ No

33. In quali istologie viene proposto? (possibili più risposte)

○ Borderline, di qualsiasi tipo

○ Basso grado (sieroso, endometrioide)

○ Alto grado (sieroso, endometrioide, mucinoso e a cellule chiare)

○ Alto grado (come prima, eccetto per l'istotipo a cellule chiare)

○ Non epiteliali (cellule germinali, dei cordoni sessuali e stromali, del Sertoli-Leydig)

34. In un tumore borderline, fino a che stadio (FIGO) viene proposto un trattamento Fertility Sparing?

○ IA, soltanto

○ IA-IC, escluso IB

○ IA-IC

○ Qualsiasi stadio, anche avanzato

35. Nei restanti tumori, fino a che stadio (FIGO) viene proposto un trattamento Fertility Sparing?

○ IA, soltanto

○ IA-IC, escluso IB

○ IA-IC

○ Qualsiasi stadio, anche avanzato

36. Quale approccio chirurgico si preferisce?

○ Laparoscopico mini-invasivo, sempre

○ Laparoscopico mini-invasivo solo per formazioni di dimensioni < 10 cm

○ Laparotomico, sempre

○ Laparoscopia robot-assistita

37. Si prende in considerazione l'eventuale esecuzione di sola enucleazione della cisti?

○ No, si esegue solo annessiectomia

○ Si, sempre

○ Si, solo nei casi dei Tumori Borderline

38. Escludendo i Tumori Borderline, si esegue sempre una stadiazione completa comprensiva anche di staging linfonodale?

○ Non sempre

○ Si, con linfoadenectomia pevica bilaterale e lombo-aortica

○ Si, con linfoadenectomia pelvica bilaterale

○ Si, con linfoadenectomia pelvica monolaterale (Stadio FIGO IB escluso)

39. Prima del trattamento Fertility Sparing, si contempla l'esecuzione di una preservazione ovocitaria?

○ Si, sempre

○ Si, solo se necessario un trattamento chemioterapico successivamente

○ No

40. Una volta completato il desiderio riproduttivo, nel Suo Ospedale, si propone il completamento chirurgico con istero-annessiectomia (+/- omentectomia se non eseguita in precedenza)?

○ Si

○ No