

INDICAÇÕES CIRÚRGICAS PARA O TRATAMENTO DO CÂNCER DE COLO UTERINO EM MULHERES JOVENS

SURGICAL INDICATIONS FOR TREATMENT OF CERVICAL CANCER IN YOUNG WOMEN

JULIA DE PAULA OLIVEIRA¹, ANNA LUÍSA RODRIGUES SOARES SILVA FIGUEIREDO¹, LIVIA LAENDER DUPIN¹, ANA LUIZA COSTA SALGADO¹, PAULO VICTOR GUIMARÃES BARBOSA¹, ANALU PEREIRA BARROSO¹, LEONARDO TERRA DE FREITAS CAMARGO TORQUATO¹, MATHEUS ALVARENGA CARVALHO^{2*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-BH; 2. Médico, formado na Faculdade de Minas (FAMINAS-BH).

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007. mathcvlho@gmail.com

Recebido em 05/12/2020. Aceito para publicação em 04/01/2021

RESUMO

O câncer do colo do útero ocorre devido a replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, comprometendo o tecido estromal e podendo invadir estruturas e órgãos contíguos ou à distância, possui desenvolvimento lento que pode cursar sem sintomas em fase inicial. Os carcinomas invasores do colo do útero são o carcinoma epidermoide, tipo mais incidente e que acomete o epitélio escamoso, e o adenocarcinoma, tipo mais raro e que acomete o epitélio glandular. Em casos cirúrgicos devido ao câncer de colo uterino, opta-se por cirurgias de preservação da fertilidade, visto que a maior parte desses cânceres ocorrem em mulheres em idade reprodutiva. As cirurgias para preservação da fertilidade incluem conização cervical, traquelectomia simples, remoção do colo uterino com conservação do útero e traquelectomia radical, remoção do colo uterino e tecidos circundantes com conservação do útero. Em comparação, a histerectomia radical é o tratamento cirúrgico padrão para mulheres com câncer cervical em estágio inicial e a quimiorradiação é o tratamento para mulheres em estágios mais avançados. A traquelectomia com linfadenectomia pélvica é um método alternativo de tratamento para o câncer cervical precoce sem reduzir a expectativa de vida e a taxa de recorrência do câncer. A técnica é uma alternativa a tradicional histerectomia radical e foi originalmente descrito por Dargent e Mathevet, a traquelectomia vaginal radical é uma modificação da histerectomia vaginal radical para tratamento precoce do câncer cervical e preservação da morfologia do útero e da função reprodutiva. A técnica da linfadenectomia pélvica tem várias abordagens, como retroperitoneal ou transperitoneal laparoscopia e laparotomia. Para mulheres que desejam a preservação da fertilidade, a traquelectomia radical com remoção do colo do útero e preservação do útero é uma opção aceita.

PALAVRAS-CHAVE: Traquelectomia; Preservação da fertilidade; Câncer de colo do útero; Mulheres.

ABSTRACT

Cervical cancer occurs due to disordered replication of the organ lining epithelium, compromising the stromal tissue and being able to invade contiguous or distant

structures and organs, it has a slow development that can occur without symptoms at an early stage. Invasive carcinomas of the cervix are squamous cell carcinoma, the most incident type that affects the squamous epithelium, and adenocarcinoma, the rarest type that affects the glandular epithelium. In surgical cases due to cervical cancer, fertility preservation surgeries are chosen, since most of these cancers occur in women of reproductive age. Surgeries to preserve fertility include cervical conization, simple trachelectomy, removal of the uterine cervix with conservation of the uterus and radical trachelectomy, removal of the uterine cervix and surrounding tissues with conservation of the uterus. In contrast, radical hysterectomy is the standard surgical treatment for women with early-stage cervical cancer and chemoradiation is the treatment for women in more advanced stages. Trachelectomy with pelvic lymphadenectomy is an alternative treatment method for early cervical cancer without reducing life expectancy and the rate of cancer recurrence. The technique is an alternative to traditional radical hysterectomy and was originally described by Dargent and Mathevet, radical vaginal trachelectomy is a modification of radical vaginal hysterectomy for early treatment of cervical cancer and preservation of uterine morphology and reproductive function. The pelvic lymphadenectomy technique has several approaches, such as retroperitoneal or transperitoneal laparoscopy and laparotomy. For women who wish to preserve fertility, radical trachelectomy with removal of the cervix and preservation of the uterus is an accepted option.

KEYWORDS: Trachelectomy; Fertility Preservation; Uterine Cervical Neoplasms; Women.

1. INTRODUÇÃO

O câncer do colo do útero (CCU) é caracterizado pela replicação desordenada do epitélio de revestimento do órgão, acometendo o tecido estromal e podendo invadir

estruturas e órgãos contíguos ou à distância¹. O CCU possui desenvolvimento lento, que pode cursar assintomático em fase inicial e evoluir para quadros de sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual, de secreção vaginal anormal e de dor abdominal associada com queixas urinárias ou intestinais nos casos mais avançados¹.

As duas principais categorias de carcinomas invasores do colo do útero, dependendo da origem do epitélio comprometido, é o carcinoma epidermoide, tipo mais incidente e que acomete o epitélio escamoso, representando cerca de 90% dos casos, e o adenocarcinoma, tipo mais raro e que acomete o epitélio glandular, cerca de 10% dos casos². Esses carcinomas podem ser causados por uma infecção dos tipos oncogênicos do Papiloma Vírus Humano (HPV)^{1,2}.

O CCU ocupa o quarto tipo de câncer mais comum entre as mulheres, é o câncer ginecológico mais frequente nos países em desenvolvimento, sendo a quarta causa mais frequente de morte por câncer em mulheres. É a terceira localização primária de incidência e de mortalidade por câncer em mulheres no Brasil³. Cerca de 570 mil casos novos por ano no mundo são detectados de CCU, o câncer cervical é responsável por 311 mil óbitos por ano. No Brasil, em 2020, são esperados 16.590 casos novos, com um risco estimado de 12,6 casos a cada 100 mil mulheres⁴. Em 2017, ocorreram 6.385 óbitos por esta neoplasia, representando uma taxa ajustada de mortalidade por este câncer de 5,14/100 mil mulheres^{3,4}. O CCU é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos, o CCU é frequentemente diagnosticado em mulheres em idade reprodutiva, visto que 46% dos casos são em mulheres com menos de 45 anos de idade. O impacto psicossocial da infertilidade relacionada ao câncer é significativo, com uma alta proporção desses pacientes experimentando sentimentos de depressão, tristeza, estresse e disfunção sexual⁵.

A tendência crescente de desenvolvimento de CCU nos países em desenvolvimento é atribuída ao início precoce na telarca, parceiros múltiplos, uso pouco frequente de preservativos, gestações múltiplas com associação à clamídia e imunossupressão por HIV⁶. As mulheres que apresentam maior risco e persistência de múltiplas infecções por HPV estão relacionadas ao aumento do risco de progressão para lesões cervicais pré-cancerosas em comparação com as não infectadas pelo HIV. Os tipos de HPV de alto risco são HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 69, 82 e HPV de baixo risco são 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81. Nos Estados Unidos, os tipos 16 e 18 estão presentes em 70% dos casos de lesões intraepiteliais escamosas (HGSIL), bem como nos casos invasores de CCU⁷.

O tratamento cirúrgico oncológicos na área da ginecologia sofreu alterações nos procedimentos a fim de minimizar a invasividade, diminuir a incapacidade pós-operatória e preservar a função do órgão submetido à cirurgias. O câncer cervical precoce é tradicionalmente

tratado cirurgicamente com histerectomia radical e linfadenectomia pélvica. Para um subconjunto de mulheres que desejam fertilidade futura, a traquelectomia radical com remoção do colo do útero e preservação do útero é uma opção favorável para preservação da fertilidade feminina⁸. A traquelectomia radical foi realizada pela primeira vez por via vaginal e tem sido descrita usando abordagens minimamente invasivas^{8,9}, sendo um procedimento confiável comparado à histerectomia radical tradicional, portanto, no ano de 2000 começou-se a realização desse procedimento para pacientes com carcinomas cervicais em estágio inicial. As diretrizes da National Comprehensive Cancer Network sugerem que a traquelectomia radical é a melhor opção de tratamento para mulheres com câncer cervical em estágio inicial de 2 cm ou menos de diâmetro com linfonodos. Além disso, a traquelectomia pode ser considerados em cânceres selecionados do estágio IB1 de até 4 cm⁹.

O presente artigo objetiva investigar das indicações cirúrgicas após câncer cervical em mulheres em idade reprodutiva a fim de informar sobre os riscos, o prognóstico, os fatores de risco e os tratamentos adequados para melhorar a qualidade de vida desse grupo de pacientes.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, Scielo e Uptodate, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano AND, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): Trachelectomy; Fertility Preservation; Uterine Cervical Neoplasms; Women. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 70 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 1995 a 2020 publicados originalmente na língua inglesa, o filtro humano foi utilizado a fim de limitar a pesquisa, os artigos inclusos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas ou estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre as indicações cirúrgicas em mulheres que tiveram câncer de colo uterino. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento,

metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste *in vitro* foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não a inglesa, também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO E DISCUSSÃO

Os dois tipos de exames diagnósticos para rastreamento do CCU são o teste Papanicolau e o teste de HPV. O Papanicolau detecta precocemente as lesões pré-cancerígenas e cancerígenas e o teste de HPV detecta infecções por tipos de HPV que podem acarretar o desenvolvimento do câncer¹⁰. A maior parte das infecções por HPV são auto curáveis e não causam alterações celulares pré-cancerosas, somente infecção crônica por tipos específicos de HPV que pode levar a anormalidades das células cervicais, se essas anormalidades, como lesões pré-cancerosas ou de alto grau, não forem tratadas, elas podem evoluir para câncer cervical após anos.

A detecção molecular do DNA ou RNA do HPV é o padrão-ouro para o reconhecimento do HPV, três categorias de ensaios moleculares estão disponíveis para detecção de infecção por HPV no tecido e em amostras de células esfoliadas, todas fundamentadas na detecção de DNA do HPV e engloba ensaios de hibridação não amplificados, transferência sul hibridação (STH), hibridação por pontos (DB) e hibridação *in situ* (ISH), sinal amplificado de ensaios de hibridação, tais como ensaios de captura híbrida, ensaios de amplificação de alvo, como reação em cadeia da polimerase (PCR) e PCR *in situ*¹¹. Para o diagnóstico de câncer cervical invasivo existem métodos de imagem disponíveis como a colposcopia, e métodos biofísicos, como a espectroscopia de fluorescência e a sonda polar, e métodos de diagnóstico molecular, como o Teste de DNA do HPV, e os métodos morfométrico-citométricos, como a detecção de aneuploidia nuclear e a ploidia de DNA, e os novos métodos de preparação do esfregaço cervical, como o Thin preparação, o CytoRich, e os métodos de exame automatizado do esfregaço cervical, como o Papnet, o Cytoc, o Autocyte e o Autopap 300^{10,11}.

Nas doenças localmente avançadas, a RM pélvica e a PET-CT deve ser realizada para o diagnóstico. A CT pode determinar a extensão da doença original, com precisão total para estadiamento entre 75-96%¹². No entanto, a ressonância magnética demonstrou oferecer uma melhor análise da imagem dos tecidos moles do que a identificar melhor a extensão do tumor, envolvimento de paramétrio e infiltração de órgãos adjacentes, a precisão diagnóstica da RM no estadiamento é de aproximadamente 81%¹³. Por outro lado, o PET-CT é o melhor método de imagem na

localização de linfonodos, com sensibilidade e especificidade de 99% para os linfonodos metastáticos com tamanho de 5mm^{12,13}.

Como parte do estadiamento e antes da cirurgia poupadora de fertilidade, a RM da pelve é obrigatória para todos os pacientes¹⁴. A RM é a melhor ferramenta de imagem pré-operatória, pois permite uma avaliação precisa do tamanho e localização do tumor, também permite a avaliação dos linfonodos e dos tecidos parametriaes. Os resultados da biópsia da alça cervical incluem diâmetro e profundidade da invasão, mas não fornecem mais informações sobre as relações anatômicas com a endocérvice ou o útero.

A RM com imagens sagitais ponderadas em T2 permite uma avaliação clara do tamanho e localização do tumor, grau de extensão no canal endocervical, comprimento do canal endocervical e distância entre a margem superior da lesão e o istmo uterino¹⁵. O uso da RM pré-operatória foi validado em um estudo que constatou que, em pequenos CCU, o diâmetro do tumor variou de 1,5 a 30,0 mm, o tamanho da lesão observada na RM teve uma correlação precisa com o tamanho da lesão na amostra de traquelectomia no final da análise patológica¹⁶.

O estadiamento do câncer cervical de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, estadiamento FIGO 2009 de câncer cervical, estadia da seguinte forma, o estágio IA inclui a câncer pré-clínico que é diagnosticado apenas por achados microscópicos, essa etapa é dividida IA1 (câncer microinvasivo), onde a invasão não excede 3 mm de profundidade e 7 mm em largura, e no estágio IA2 (microcarcinoma), onde a profundidade da invasão estromal está entre 3 e 5 mm e a largura é menor que 7 mm¹⁷. Uma cirurgia menos extensa, como conização, histerectomia extrafascial, pode ser realizada para a doença em estágio IA1.

A radioterapia final é o método de tratamento aceito para mulheres no início estágios que não é indicado o tratamento cirúrgico combinado com quimioterapia nos casos de linfonodos positivos ou tumores com propagação tópica maior que 4 cm (estágios B2 ou maior que A2 FIGO). Maneo *et al.*¹⁸ recomendaram que em tumores de tamanho até 3 cm uma combinação de cisplatina, paclitaxel e ifosfamida (TIP) em carcinomas espinocelulares e cisplatina, paclitaxel com doxorubicina (TEP) em adenocarcinomas a cada 3 semanas, seguidos de resfriado conização por faca e linfadenectomia. O tratamento cirúrgico proposto para estágios IA2IB1 de câncer cervical é histerectomia radical total e linfadenectomia pélvica bilateral, histerectomia radical de Piver tipo III / Wertheim¹⁹. Embora o número de mulheres com câncer cervical invasivo diminua, o número de pacientes diagnosticados com estágios iniciais de câncer do colo do útero durante a gravidez aumenta.

O tratamento ginecológico do câncer melhorou taxas de sobrevivência e preservação da fertilidade²⁰ em mulheres em idade reprodutiva. O procedimento radical de traquelectomia em câncer cervical, o tratamento hormonal e o tratamento local conservador

de endometrectomia do câncer endometrial precoce, tratamento cirúrgico conservador do câncer epitelial de ovário em estágio inicial e novas tecnologias de reprodução assistida para mulheres com função ovariana comprometida após câncer, foram recentemente introduzidos²¹. Para as mulheres jovens com câncer cervical em estágio inicial com baixo risco de fatores de recorrência, a preservação da fertilidade se torna uma opção favorável. Dargent e Mathevet²² originalmente relataram sua técnica de traquelectomia vaginal radical preservar a fertilidade em 1994, com esta técnica, é possível remover os linfonodos pélvicos, o colo uterino e paramétrio e, ao mesmo tempo, preservar a parte superior do canal cervical e do útero.

A abordagem cirúrgica depende das indicações para a traquelectomia, a necessidade de procedimentos e a presença de comorbidades. A abordagem abdominal laparoscópica, robótica ou aberta e laparotomia é indicada quando é for necessária uma exploração abdominal completa e a ressecção cirúrgica for necessária, como em mulheres com endometriose, massa pélvica ou aderências. A abordagem aberta é reservada para mulheres que podem não tolerar a posição íngreme de Trendelenburg necessária para procedimentos laparoscópicos ou assistidos por robô, como aquelas com hipertrofia cardíaca ou isquemia, distensão abdominal, pressão intracraniana aumentada, infusões contínuas para anestesia neuroaxial, cirurgia ocular recente, ou refluxo ou aspiração gástrica^{23,24}.

Em mulheres que não necessitam de exploração via abdominal ou pélvica, a realização da traquelectomia vaginal é indicada por causa de sua menor morbidade e recuperação mais rápida em comparação com a abordagem abdominal^{25,26}. Em mulheres com prolapso cervicovaginal, também é realizada a suspensão do ligamento uterossacral, como a culdoplastia de McCall, e o reparo dos compartimentos vaginais anterior e posterior, de acordo com as necessidades da paciente. Os tipos e frequências de indicações para as abordagens abdominal são²⁵ por massa pélvica 65%, por câncer não cervical 17% e por dor 12%. E as indicações para traquelectomia por via vaginal são por prolapso 74%, por esfregaço de citologia cervical anormal 14% e por sangramento 9%.

As opções para cirurgia de preservação da fertilidade em mulheres com CCU incluem conização, traquelectomia simples, traquelectomia radical vaginal (VRT) e traquelectomia abdominal²⁷. Uma conização é uma ressecção do colo do útero em forma de cone, enquanto uma simples traquelectomia envolve uma remoção mais extensa de todo o colo do útero em forma de cilindro, a diferença entre uma simples traquelectomia e um cone de faca fria é a quantidade de tecido cervical removido. A distinção entre uma traquelectomia radical e uma simples é que uma traquelectomia radical envolve a remoção do paramétrio. A abordagem vaginal é indicada para lesões com menos de 2 cm de diâmetro, para lesões maiores é utilizada uma abordagem abdominal, as pacientes com lesões maiores têm uma alta probabilidade de

necessitar de radioterapia adjuvante se houver características de risco intermediário ou alto na avaliação final da patologia. O procedimento de traquelectomia radical pode ser realizado por via vaginal, abdominal, laparoscópica ou robotizada²⁸.

Dados de estudos sugerem que o uso da traquelectomia nos Estados Unidos aumentaram entre 2004 e 2014, principalmente entre mulheres com menos de 30 anos de idade em que a taxa mais que triplicou durante esse período de tempo, observou-se riscos semelhantes de mortalidade entre mulheres submetidas a traquelectomia e histerectomia. Uma revisão sistemática de três ensaios clínicos controlados prospectivamente por Xu e cols.²⁹, incluíram 587 pacientes com o CCU em estágio inicial e encontrou resultados de sobrevivência semelhantes comparando a histerectomia radical com a traquelectomia radical.

Em pacientes com CCU em estágio inicial com tumores maiores ou outros fatores de alto risco, como invasão positiva do espaço linfovascular ou invasão estromal profunda, opções de terapia neoadjuvante e adjuvante podem permitir a realização de um procedimento poupador de fertilidade. Por outro lado, pacientes com CCU de baixo risco e baixo volume podem ser cuidadosamente selecionados para serem submetidos ao tratamento conservador a fim de poupar a fertilidade através de cirurgias como a traquelectomia simples com ou sem linfadenectomia pélvica ou conização cervical para minimizar a morbidade da dissecação parametrial sem comprometer os resultados³⁰.

Uma pesquisa de 2012 entre membros e bolsistas da Sociedade de Oncologia Ginecológica (SGO) demonstrou que a abordagem vaginal é usada por menos de 15% dos entrevistados, enquanto as traquelectomias abdominais são feitas em 47% dos procedimentos e robóticas em 40% dos procedimentos, e estão se tornando as mais populares abordagens cirúrgicas³¹. No entanto, os resultados subsequentes da abordagem laparoscópica do estudo do CCU, que mostrou pior resultado de sobrevida em pacientes submetidos à histerectomia radical por laparoscopia ou cirurgia robótica, como abordagem cirúrgica minimamente invasiva (MIS), em comparação à cirurgia abdominal, o que gera dúvidas em relação à segurança da abordagem MIS no tratamento cirúrgico do CCU³². Da mesma forma, um estudo epidemiológico realizado nos Estados Unidos também mostrou resultados piores após a abordagem MIS à histerectomia radical no CCU em estágio inicial³³. Um estudo retrospectivo do National Cancer Database nos Estados Unidos demonstrou um aumento definitivo no uso da MIS para realizar a traquelectomia radical entre 2010 e 2015, relatando que não houve diferença na sobrevida entre a MIS e a abordagens abdominais³⁴.

Para mulheres com câncer de colo de útero no estágio IA1 sem invasão do espaço linfovascular (LVSI) e que não apresentam evidências de características de risco intermediário ou alto, como histologias que não sejam escamosas ou

adenocarcinoma, a conização é uma opção de tratamento, independente da relação com a fertilidade, não sendo necessário a linfadenectomia³⁵. Um estudo nos Estados Unidos de dados de um banco de dados nacional de câncer de mulheres com idade menores ou iguais a 40 anos com CCU no estágio IA1 não encontrou diferença significativa na sobrevida em cinco anos entre as que foram submetidas conização e histerectomia.

Mulheres com câncer cervical em estágio IA1 com LVSI, estágio IA2 ou IB1 com diâmetro de tumor menor que 2 cm podem ser candidatas a cirurgia poupadora de fertilidade, mas requerem alguma forma de avaliação de linfonodos. O primeiro procedimento poupador de fertilidade mais comumente realizado nesses casos é a traquelectomia radical, apesar de haver uma tendência a realização de cirurgias mais conservadoras. Conização ou traquelectomia simples também podem ser opções na doença IA1 em estágio com LVSI, doença IA2 em estágio e até mesmo em pequenas lesões IB1 menores de 2 cm^{36,37,38}.

A traquelectomia simples para pacientes com lesões menores de 2 cm é mais indicada em oposição à traquelectomia radical. Em pacientes sem lesão visível ou apenas pequena na RM ou na avaliação clínica, é indicado realizar um cone de faca fria desde que as margens negativas possam ser obtidas. Para pacientes com lesão exocervical maior, recomenda-se a realização de uma simples traquelectomia³⁹. O objetivo é remover uma porção grande do colo do útero para remover toda a lesão, com margens adequadas e em uma única peça para permitir uma avaliação patológica adequada, portanto escolha do procedimento é uma questão de habilidades e preferência. Para pacientes com lesões maiores ou iguais a 2 cm, é necessário um procedimento radical, de preferência traquelectomia abdominal ou robótica, ou quimioterapia neoadjuvante (NACT) para reduzir o tamanho da lesão, seguida de cirurgia preservadora da fertilidade e uma boa quimiorresposta⁴⁰.

As candidatas adequadas para cirurgia poupadora de fertilidade para câncer do CCU devem atender aos critérios, tais como desejo de preservar a fertilidade, idade reprodutiva, doença em estágio inicial, como estágio IA1 até o estágio pequeno IB1 menor que 2 cm, ausência de fatores de risco para recorrência, como lesão maior ou igual a 2 cm, invasão do espaço linfovascular (LVSI), margem livre, menor que 5 mm, extensão endocervical, histologia de alto risco, histologia de carcinoma espinocelular ou adenocarcinoma e nenhuma evidência de metástase linfonodal⁴¹. Utilizando os critérios de seleção, um estudo estimou que 40% dos pacientes submetidos à histerectomia radical seriam candidatos a uma traquelectomia radical⁴². Outro estudo que avaliou retrospectivamente cerca de 400 traquelectomias afirmou a utilidade desses critérios e constatou que pacientes com lesões maiores que 2 cm, invasão estromal profunda, linfonodos positivos ou histologia de alto risco tiveram um aumento de quatro vezes no

risco de recorrência e morte⁴³.

Os critérios de seleção são de acordo com fatores de risco para recorrência, tais como o tamanho da lesão, visto que diversos estudos demonstraram que o tamanho da lesão maior ou igual a 2 cm é o fator de risco mais importante para recorrência, independentemente da abordagem cirúrgica poupadora de fertilidade^{44,45}, o tamanho da lesão também é um importante fator de risco na cirurgia não poupadora de fertilidade. Em um estudo com 1415 mulheres com CCU submetidas a histerectomia radical, o aumento do tamanho do tumor foi significativamente associado ao agravamento dos resultados oncológicos e a sobrevida livre de recidiva em 5 anos.

De acordo com as diretrizes atuais da National Comprehensive Cancer Network, o aumento do tamanho do tumor foi associado a uma menor probabilidade de sofrer traquelectomia. Porém, um estudo demonstrou que 30% de todas as traquelectomias foram realizadas em mulheres com tumores superiores a 2 cm de diâmetro, incluindo 4% para mulheres com tumores com mais de 4 cm de diâmetro. Embora 2 cm de diâmetro frequentemente é considerado um ponto de corte para o limite superior de tamanho do tumor para a traquelectomia vaginal, vários estudos sugeriram a segurança oncológica das traquelectomias abdominais radicais em mulheres com tumores entre 2 e 4 cm, dada a ressecção parametrial mais ampla através de uma abordagem abdominal^{46,47}.

Um estudo realizado com 62 pacientes chinesas descobriu que o potencial de fertilidade foi preservado em 89% dos pacientes e 5 anos livre de recorrência foram semelhantes entre as pacientes submetidas à traquelectomia radical e submetidas à histerectomia radical via abdominal⁴⁶. No entanto, mais de um terço dos pacientes em cada grupo recebeu quimioterapia adjuvante para características de alto risco⁴⁶. Embora não se observou uma diminuição significativa na sobrevida das mulheres que realizaram traquelectomia com tumores maiores acima de 2 cm.

A cirurgia de preservação da fertilidade em pacientes com LVSI é controversa e as pacientes com LVSI devem ser informadas do maior risco de recorrência, principalmente quando o LVSI é extenso⁴⁸. O LVSI foi correlacionado a um maior risco de recorrência em alguns estudos sobre a traquelectomia radical vaginal. Embora o LVSI tenha sido implicado como um fator prognóstico independente para recorrência⁴⁴, o LVSI somente não é uma contraindicação absoluta para a cirurgia de preservação da fertilidade^{49,50,51,52}, o LVSI é um fator de risco para recorrência nodal. Os principais fatores que afetam a recorrência de CCU parecem estar relacionados ao status das margens cirúrgicas e à profundidade da invasão estromal. A maior parte dos estudos concordam que é necessário pelo menos 5 mm de margens livres do nível do tumor até a margem de corte endocervical para reduzir o risco de recorrência local, se 5 mm de margem livre não forem obtidos, uma parte adicional do colo do útero deve ser removida, caso contrário,

uma histerectomia definitiva pode precisar ser realizada.

A análise da extensão endocervical é realizada por RM pélvica, exame clínico e colposcopia. Nas imagens sagitais T2 se o tumor parecer se estender para a parte superior do canal endocervical próximo ao istmo, a probabilidade de obter margens cirúrgicas livres adequadas reduz. Por isso, normalmente não se recomendada a realização de traquelectomia inicial se o limite superior do tumor estiver a menos de 1 cm do istmo, se essa distância for menor que 1 cm, é preferível oferecer quimioterapia neoadjuvante inicialmente e depois prosseguir com a traquelectomia radical em pacientes com uma boa resposta clínica, que seria uma redução de mais de 50% do tamanho do tumor ou lesão residual medindo menos que 2 cm⁵³.

Estudos não demonstraram que os adenocarcinomas estão associados a um maior risco de recorrência da doença em estágio inicial⁵⁴. Estudos demonstraram que as mulheres com adenocarcinomas eram mais prováveis de serem submetidas a traquelectomia radical do que aquelas mulheres com tumores de células escamosas, as mulheres com lesões visíveis na ectocérvice é geralmente considerada candidata mais apropriadas para traquelectomia. A realização frequente de traquelectomia em mulheres com adenocarcinomas podem refletir a idade mais jovem no diagnóstico nessas pacientes⁵⁵.

Em uma análise de dados de Vigilância, Epidemiologia e Resultados Finais (SEER), observando o resultado a longo prazo da cirurgia de preservação uterina em mulheres jovens que desejam preservar a fertilidade, os fatores associados ao aumento do risco de morte incluíram histologia adenoescamosa, lesões de grau 3, nódulos positivos e tamanho do tumor maior que 2 cm⁵⁶. Em outra grande série de traquelectomia abdominais, pacientes com histologia adenoescamosa e lesões maiores que 2 cm tiveram pior resultado⁵⁷.

Os dados sobre mais de 800 traquelectomia radicais por via abdominais e 174 gestações subsequentes foram resumidos em uma revisão sistemática⁵¹, indicando excelente resultado oncológico com uma taxa de recorrência menor que 4%. Dados de um consórcio internacional totalizando 101 casos mostraram uma taxa de recorrência de 4% é o melhor resultado obstétrico relatado até o momento, visto que 74% das mulheres que tentaram engravidar tiveram sucesso⁵⁸. Em resumo, 10% das gestações resultaram com uma perda no primeiro trimestre, 19% com uma perda no segundo trimestre e 52% atingiram o terceiro trimestre. Por mais que esses achados sejam promissores, 30% das pacientes necessitaram de tratamento adjuvante, com radioterapia, e perderam seu potencial de fertilidade. Também parece haver uma taxa mais alta de estenose cervical e erosões cercladas pós-traquelectomia radical abdominal, variando de 12 a 20%^{58,59}. Um estudo descreveu a colocação de um dispositivo intra-uterino, que parece reduzir a formação de adesão intrauterina e estenose cervical⁶⁰.

Um estudo sobre a traquelectomia abdominal revelou dados de 61 gestações⁶¹, até 68% dos pacientes necessitaram do uso de tecnologia reprodutiva artificial para conceber. Nesse estudo, houve 42 nascidos vivos, com apenas 6 partos a termo, a idade média de gestação foi de 32,7 semanas, 14 gestações foram prematuras devido ao risco de ruptura pré-termo de membranas pré-termo (PPROM) com corioamnionite e 6 pacientes sofreram sangramento maciço do colo do útero. Estudos com traquelectomia abdominal relatou excelentes resultados, embora pacientes com lesões maiores 2 cm e histologia adenoescamosa apresentaram um pior resultado oncológico⁵⁷, apenas 25 gestações foram relatadas e apenas 15 atingiram o terceiro trimestre. Um estudo de 151 traquelectomias radicais abdominais confirmam que os tratamentos de infertilidade eram frequentemente necessários após o procedimento e que PPRM e trabalho de parto prematuro frequentemente ocorriam⁶², o mesmo grupo relatou uma alta taxa de complicações após a traquelectomia radical abdominal, resultando em infertilidade em 73% dos casos relacionados à insuficiência ovariana, estenose cervical e síndrome de Asherman⁶³. Esses fatos podem estar relacionados à natureza radical da traquelectomia radical abdominal com ligadura das artérias uterinas e danos à vasculatura ovariana e uterina. Contudo, o resultado obstétrico após a traquelectomia radical abdominal não é tão eficaz quanto a VRT, provavelmente porque o procedimento abdominal é mais radical e remove mais tecido cervical.

Uma série de traquelectomia radical abdominal confirma excelente resultado oncológico, mas os tratamentos de fertilidade são necessários para alcançar a gravidez na maioria dos casos, e os resultados obstétricos não foram tão bons com taxas significativas de parto prematuro associadas à PPRM e trabalho de parto prematuro⁶². Outro estudo sobre a traquelectomia abdominal relatou altas taxas de parto prematuro e sangramento maciço do colo do útero residual no final da gravidez em 6 casos⁶¹. Uma traquelectomia radical abdominal, em vez de VRT, é normalmente usada para mulheres com tamanho de lesão maior porque a abordagem abdominal permite uma ressecção parametrial mais extensa, embora a ressecção cirúrgica seja tecnicamente viável, a radioterapia adjuvante é frequentemente recomendada no pós-operatório devido a características de alto ou médio risco, como tamanho da lesão, profundidade da invasão estromal e presença de LVSI, identificadas na patologia final⁶⁴, porém a radioterapia resulta em infertilidade e menopausa prematura. Em uma série piloto, 60% das mulheres com lesões maiores ou iguais a 2 cm tiveram conversão para uma histerectomia radical ou receberam radioterapia adjuvante após a traquelectomia radical abdominal⁶⁵.

Estudos relataram sobre a traquelectomia abdominal para lesões de 2 a 4 cm⁶⁶, 45% dos pacientes apresentaram nódulos positivos e foram submetidos à histerectomia radical e 55% dos pacientes

negativos para nódulos foram submetidos a uma traquelectomia radical, desses 40% necessitaram de radioterapia adjuvante para características de alto risco identificadas na patologia final. No geral, apenas 30% dos pacientes preservaram seu potencial de fertilidade⁶⁶. Em outro estudo de 45 casos, a fertilidade foi preservada em 69% das mulheres, houve quatro recorrências e duas mortes. Em um estudo chinês com 62 casos, a fertilidade foi preservada em 89% após a cirurgia de traquelectomia via abdominal, e apenas 9,8% das pacientes apresentavam linfonodos positivos.

Em pacientes com características de risco intermediário ou alto na patologia final após a traquelectomia radical abdominal, o conceito de quimioterapia adjuvante, em oposição à radioterapia, é promissor, pois permitiria a preservação da fertilidade. Em uma revisão de 2 estudos randomizados e 11 estudos observacionais comparando a quimioterapia adjuvante com radioterapia após cirurgia radical para CCU em estágio inicial, o resultado da sobrevida foi semelhante em ambas as abordagens, e o risco de metástase à distância foi realmente menor com a realização de quimioterapia adjuvante⁶⁷.

A opção de traquelectomia radical abdominal em pacientes com lesões de maior tamanho oferece um bom resultado oncológico, porém as chances de preservação da fertilidade podem ser menores com essa abordagem, a menos que seja feita quimioterapia adjuvante em vez de radioterapia em pacientes com características de alto risco. As altas taxas de radioterapia adjuvante pós-traquelectomia radical abdominal têm um impacto significativo na fertilidade e na função ovariana, bem como na qualidade de vida a longo prazo dos sobreviventes de câncer. Em mulheres com lesões maiores ou iguais a 2 cm têm opções limitadas para preservação da fertilidade, visto que o tamanho da lesão é o fator de risco mais forte para a recorrência do CCU⁶⁸. Estudos demonstraram que o tamanho da lesão maior ou igual a 2 cm está associado a um maior risco de recorrência após a traquelectomia radical⁶¹.

As duas opções terapêuticas para mulheres com CCU medindo mais de 2 cm e que desejam preservar a fertilidade, a traquelectomia radical inicial, reconhecendo que uma proporção substancial de pacientes precisará de tratamento adjuvante após a cirurgia e a NACT para reduzir o tamanho do tumor, seguido de cirurgia de preservação da fertilidade. Estudos demonstram que é melhor oferecer NACT a pacientes patologicamente negativos para os nódulos com base na avaliação laparoscópica dos linfonodos. Além de que a resposta rápida ao NACT é indicativa de bom resultado para a preservação da fertilidade e resultados obstétricos melhores podem ser após o NACT em comparação com a traquelectomia radical abdominal inicial. O NACT, seguido de cirurgia de preservação da fertilidade, parece oferecer uma chance maior de preservação da fertilidade e um melhor resultado obstétrico em comparação com a traquelectomia radical abdominal inicial. Em uma

revisão sistemática comparando taxas de fertilidade, gravidez e resultados oncológicos para mulheres com câncer de colo de útero em estágio IB2 tratadas com NACT, seguido de VRT e traquelectomia radical abdominal inicial, o NACT seguido de VRT foi associado com uma taxa de gravidez mais alta em mulheres que tentaram engravidar e uma taxa de nascimentos vivos mais alta em mulheres que conceberam⁶⁹.

A gravidez após traquelectomia radical e cerclagem está associada a resultados obstétricos favoráveis para a maior parte das mulheres⁷⁰. Um estudo prospectivo de 106 gestações após a traquelectomia vaginal encontrou uma taxa de 20 e 3% de aborto no primeiro e segundo trimestre, respectivamente, e 75% das pacientes que atingiram o terceiro trimestre a termo, mais de 37 semanas de gestação⁷¹. Outro estudo também relatou resultados obstétricos bem-sucedidos após a traquelectomia, porém conização parece resultar em melhores resultados na gravidez do que a traquelectomia radical, com taxas semelhantes de recorrência e mortalidade, provavelmente porque menos tecido cervical é removido com um cone em comparação com uma traquelectomia radical⁷².

A taxa de aborto no primeiro trimestre após a traquelectomia radical é comparável à taxa na população em geral de 16 a 20%^{51,73}. Um estudo prospectivo de 106 gestações após o VRT encontrou uma taxa de 20% de aborto no primeiro trimestre⁷¹, a taxa de aborto no segundo trimestre após o VRT é mais alta do que na população em geral^{51,73}. Outro estudo prospectivo de 106 gestações após a RVT encontrou uma taxa de 3% de aborto no segundo trimestre⁷¹, pressupõe-se que a corioamnionite se desenvolva e ative a cascata de citocinas levando à ruptura pré-termo das membranas no pré-trabalho.

Um dos principais entraves após a RVT é a ocorrência de parto prematuro, a etiologia pode envolver fatores mecânicos, como o útero que pressiona demais o colo do útero, abrindo prematuramente ou fatores infecciosos, como o comprometimento do tampão de muco endocervical que não oferece barreira adequada contra infecções ascendentes⁷⁴. Uma revisão da literatura, incluindo 200 gestações, revelou que 66% das gestações após a traquelectomia radical terminaram em um nascimento vivo⁷³. No geral, 42% das gestações culminaram com o nascimento de um recém-nascido saudável a termo, o parto prematuro antes das 37 semanas de gestação ocorreu em 25%, mas apenas metade desses partos terminou com prematuridade significativa, antes das 32 semanas.

Uma revisão sistemática da literatura comparou os resultados de fertilidade e os resultados da gravidez após cinco cirurgias diferentes de preservação da fertilidade para CCU em estágio inicial, 2777 procedimentos e 944 gestações, as taxas gerais de fertilidade, nascidos vivos e prematuros foram de 55, 70 e 38%, respectivamente. As taxas de gravidez foram maiores após a cirurgia vaginal minimamente invasiva

em comparação com a abordagem abdominal, traquelectomia radical abdominal. A taxa de nascimentos prematuros foi mais baixa após a simples traquelectomia e conização em comparação com a traquelectomia radical e também foi menor com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de preservação da fertilidade em comparação com a traquelectomia radical abdominal inicial⁷⁵.

4. CONCLUSÃO

As cirurgias para preservação da fertilidade em mulheres com câncer do colo do útero podem ser feitas através de conização, traquelectomia simples, traquelectomia radical vaginal e traquelectomia abdominal. As taxas de gravidez são maiores após a cirurgia vaginal minimamente invasiva em comparação com a abordagem abdominal, traquelectomia radical abdominal e a taxa de nascimentos prematuros são mais baixas após a simples traquelectomia e conização em comparação com a traquelectomia radical, e também é menor com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de preservação da fertilidade em comparação com a traquelectomia radical abdominal inicial. A taxa de nascimentos prematuros foi mais baixa após a simples traquelectomia e conização em comparação com a traquelectomia radical e também foi menor com quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia de preservação da fertilidade em comparação com a traquelectomia radical abdominal inicial. Na traquelectomia radical abdominal as chances de preservação da fertilidade são menores, a não ser que seja feita quimioterapia adjuvante em vez de radioterapia em pacientes com características de alto risco. As altas taxas de radioterapia adjuvante pós-traquelectomia radical abdominal têm um impacto significativo na fertilidade e na função ovariana, bem como na qualidade de vida a longo prazo dos sobreviventes de câncer. A traquelectomia é um tratamento adequado, com seu mínimo procedimento invasivo e menor tempo de recuperação, em estágio inicial câncer cervical em mulheres que desejam preservar a fertilidade. Portanto, a traquelectomia não afeta adversamente a sobrevivência para mulheres adequadamente selecionadas com estágio I de câncer cervical e apoia a consideração do procedimento em mulheres que desejam a preservação da fertilidade.

5. REFERÊNCIAS

- [1] Moshkovich O, Lebrun-Harris L, Makaroff L et al. Challenges and opportunities to improve cervical cancer screening rates in US Health centers through patient-centered medical home transformation. *Adv Prev Med.* 2015; 2015: 182073.
- [2] Halec G, Alemany L, Lloveras B et al. Pathogenic role of the eight probably/possibly carcinogenic HPV types 26, 53, 66, 67, 68, 70, 73 and 82 in cervical cancer. *J Pathol.* 2014; 234:441-451.
- [3] Mayer DK, Carlson J. Smoking patterns in cancer survivors. *Nicotine Tob Res.* 2011; 13:34-40.
- [4] Vaisy A, Lotfinejad S, Zhian F. Risk of cancer with combined oral contraceptives use among Iranian women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014; 15:5517-5522.
- [5] Loren AW, Mangu PB, Beck LN, et al. Preservação da fertilidade em pacientes com câncer: atualização das diretrizes da Sociedade Americana de Oncologia Clínica. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2500.
- [6] Agorastos T, Chatzistamatiou K, Katsamagkas T et al. Primary Screening for Cervical Cancer Based on High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Detection and HPV 16 and HPV 18 Genotyping, in comparison to Cytology. *PLoS One.* 2015; 10:e0119755.
- [7] Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol.* 2012; 137:516-542.
- [8] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Chargari C, Leary A, Morice P. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2016; 17:e240-53.
- [9] Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients. *Cancer.* 2000; 88:1877-82.
- [10] McKee SJ, Bergot AS, Leggatt GR. Recent progress in vaccination against human papillomavirus-mediated cervical cancer. *Rev Med Virol.* 2015; 1:54-71.
- [11] Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62:147-172.
- [12] Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2012; 16:175-204.
- [13] Saatli B, Olgan S, Gorken IB et al. Tumor-free distance from outermost layer of cervix is of prognostic value in surgically treated cervical cancer patients: a multicenter study. *Arch Gynecol Obstet.* 2014; 289:1331-1335.
- [14] Noël P, Dubé M, Plante M, St-Laurent G. Opções precoces de tratamento de carcinoma cervical e poupadores de fertilidade: a ressonância magnética como ferramenta na seleção de pacientes e na modalidade de acompanhamento. *Radiographics.* 2014; 34:1099.
- [15] Lakhman Y, Akin O, Park KJ, et al. Câncer cervical em estágio IB1: papel da ressonância magnética no pré-operatório na seleção de pacientes para trachelectomia radical poupadora de fertilidade. *Radiologia.* 2013; 269: 149.
- [16] Downey K, Shepherd JH, Attygalle AD, et al. Imagem pré-operatória em pacientes submetidos à traquelectomia por câncer do colo do útero: validação da técnica combinada de RM endovaginal ponderada em T2 e difusão em 3,0 T. *Gynecol Oncol.* 2014; 133:326.
- [17] Fontaine PL, Saslow D, King VJ. ACS/ASCCP/ ASCP guidelines for the early detection of cervical cancer. *Am Fam Physician.* 2012; 86:501,506-507.
- [18] Banerjee R, Kamrava M. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *Int J Womens Health.* 2014; 6:555-564.
- [19] Wethington SL, Cibula D, Duska LR et al. An

- international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22:1251-1257.
- [20] Del Priore G, Smith JR, Boyle DC, Corless DJ, Zachar IAFB, Noakes DA, et al. Uterine transplantation, abdominal trachelectomy, and other reproductive options for cancer patients. *Ann NY Acad Sci*. 2001; 943: 287-95.
- [21] Seli E, Tangir J. Fertility preservation options for female patients with malignancies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005; 17:299-308.
- [22] Dargent D, Mathevet P. Schauta's vaginal hysterectomy combined with laparoscopic lymphadenectomy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1995; 9:691-705.
- [23] Peruzzi WT, Candido KD. Respiratory care. In: *Trauma: Critical Care*, Wilson WC, Grande CM, Hoyt DB (Eds), Informa Health Care USA Inc, New York. 2007; 2:492.
- [24] Perrin M, Fletcher A. Laparoscopic abdominal surgery. *Cont Educ Anaesth Crit Care Pain*. 2004; 4:107.
- [25] Hilger WS, Pizarro AR, Magrina JF. Removal of the retained cervical stump. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 193:2117.
- [26] Sheth SS. Vaginal excision of cervical stump. *J Obstet Gynaecol*. 2000; 20:523.
- [27] Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Câncer do colo do útero. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143 Supl 2:22.
- [28] Noël P, Dubé M, Plante M, St-Laurent G. Opções precoces de tratamento de carcinoma cervical e poupadores de fertilidade: a ressonância magnética como ferramenta na seleção de pacientes e na modalidade de acompanhamento. *Radiographics*. 2014; 34:1099.
- [29] Xu L, Sun FQ, Wang ZH. Radical trachelectomy versus radical hysterectomy for the treatment of early cervical cancer: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011; 90:1200-9.
- [30] Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, Mantoan H, Duque MR, Badigian-Filho L, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2017; 146:16-9.
- [31] Churchill SJ, Armbruster S, Schmeler KM, et al. Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A Survey of the Society of Gynecologic Oncology and Gynecologic Oncology Fellows-in-Training. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25:681.
- [32] Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:1895.
- [33] Melamed A, Margul DJ, Chen L, et al. Survival after Minimally Invasive Radical Hysterectomy for Early-Stage Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 379:1905.
- [34] Matsuo K, Chen L, Mandelbaum RS, et al. Trachelectomy for reproductive-aged women with early-stage cervical cancer: minimally invasive surgery versus laparotomy. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220:469.e1.
- [35] Bisseling KC, Bekkers RL, Rome RM, Quinn MA. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2007; 107:424.
- [36] Spoozak L, Lewin SN, Burke WM, et al. Microinvasive adenocarcinoma of the cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:80.e1.
- [37] Vranes B, Milenkovic S, Radojevic M, et al. Risk of Parametrial Spread in Small Stage I Cervical Carcinoma: Pathology Review of 223 Cases With a Tumor Diameter of 20 mm or Less. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26:416.
- [38] Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be? *Gynecol Oncol*. 2013; 131:222.
- [39] Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 367:489.
- [40] Klaritsch P, Reich O, Giuliani A, et al. Delivery outcome after cold-knife conization of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2006; 103:604.
- [41] Roy M, Plante M. Pregnancies after radical vaginal trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1998; 179:1491.
- [42] Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Gemignani ML, et al. A fertility-sparing alternative to radical hysterectomy: how many patients may be eligible? *Gynecol Oncol*. 2004; 95:534.
- [43] Machida H, Iwata T, Okugawa K, et al. Fertility-sparing trachelectomy for early-stage cervical cancer: A proposal of an ideal candidate. *Gynecol Oncol*. 2020; 156:341.
- [44] Marchiole P, Benchaib M, Buenerd A, et al. Oncological safety of laparoscopic-assisted vaginal radical trachelectomy (LARVT or Dargent's operation): a comparative study with laparoscopic-assisted vaginal radical hysterectomy (LARVH). *Gynecol Oncol*. 2007; 106:132.
- [45] Machida H, Iwata T, Okugawa K, et al. Fertility-sparing trachelectomy for early-stage cervical cancer: A proposal of an ideal candidate. *Gynecol Oncol*. 2020; 156:341.
- [46] Li J, Wu X, Li X, Ju X. Abdominal radical trachelectomy: is it safe for IB1 cervical cancer with tumors <2 cm? *Gynecol Oncol*. 2013; 131:87-92.
- [47] Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, Alektiar KM, Tew WP, Chi DS, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23:1092-8.
- [48] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review. *Lancet Oncol*. 2016; 17:e240.
- [49] Schmeler KM. ConCerv: A Prospective Trial of Conservative Surgery for Low-Risk Early-Stage Cervical Cancer. International Gynecologic Cancer Society (IGCS) Meeting. Rio de Janeiro, Brazil, September. 2018.
- [50] Beiner ME, Covens A. Surgery insight: radical vaginal trachelectomy as a method of fertility preservation for cervical cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2007; 4:353.
- [51] Plante M. Evolution in fertility-preserving options for early-stage cervical cancer: radical trachelectomy, simple trachelectomy, neoadjuvant chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23:982.
- [52] Chernofsky MR, Felix JC, Muderspach LI, et al. Influence of quantity of lymph vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2006; 100:288.
- [53] Hartman CA, Teixeira JC, Barbosa SB, et al. Analysis of Conservative Surgical Treatment and Prognosis of Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Stage IA1: Results of Follow-Up to 20 Years. *Int J*

- Gynecol Cancer. 2017; 27:357.
- [54] Zusterzeel PL, Pol FJ, van Ham M, et al. Vaginal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: Increased Recurrence Risk for Adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26:1293.
- [55] Baiocchi G, de Brot L, Faloppa CC, Mantoan H, Duque MR, Badiglian-Filho L, et al. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer? *Gynecol Oncol*. 2017; 146:16–9.
- [56] Tseng JH, Aloisi A, Sonoda Y, et al. Long-Term Oncologic Outcomes of Uterine-Preserving Surgery in Young Women With Stage Ib1 Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018; 28:1350.
- [57] Li X, Li J, Jiang Z, et al. Oncological results and recurrent risk factors following abdominal radical trachelectomy: an updated series of 333 patients. *BJOG*. 2019; 126:1169.
- [58] Wethington SL, Cibula D, Duska LR, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22:1251.
- [59] Kim CH, Abu-Rustum NR, Chi DS, et al. Reproductive outcomes of patients undergoing radical trachelectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:585.
- [60] Li J, Li Z, Wang H, et al. Radical abdominal trachelectomy for cervical malignancies: surgical, oncological and fertility outcomes in 62 patients. *Gynecol Oncol*. 2011; 121:565.
- [61] Kasuga Y, Nishio H, Miyakoshi K, et al. Pregnancy Outcomes After Abdominal Radical Trachelectomy for Early-Stage Cervical Cancer: A 13-Year Experience in a Single Tertiary-Care Center. *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26:163.
- [62] Okugawa K, Kobayashi H, Sonoda K, et al. Oncologic and obstetric outcomes and complications during pregnancy after fertility-sparing abdominal trachelectomy for cervical cancer: a retrospective review. *Int J Clin Oncol*. 2017; 22:340.
- [63] Egashira K, Hiasa K, Yokota N, et al. Infertility after abdominal trachelectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018; 97:1358.
- [64] Sedlis A, Bundy BN, Rotman MZ, et al. A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol*. 1999; 73:177.
- [65] Einstein MH, Park KJ, Sonoda Y, et al. Radical vaginal versus abdominal trachelectomy for stage IB1 cervical cancer: a comparison of surgical and pathologic outcomes. *Gynecol Oncol*. 2009; 112:73.
- [66] Wethington SL, Sonoda Y, Park KJ, et al. Expanding the indications for radical trachelectomy: a report on 29 patients with stage IB1 tumors measuring 2 to 4 centimeters. *Int J Gynecol Cancer*. 2013; 23:1092.
- [67] Lee KB, Shim SH, Lee JM. Comparison between adjuvant chemotherapy and adjuvant radiotherapy/chemoradiotherapy after radical surgery in patients with cervical cancer: a meta-analysis. *J Gynecol Oncol*. 2018; 29:e62.
- [68] Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol*. 2011; 22:59.
- [69] van Kol KGG, Vergeldt TFM, Bekkers RLM. Abdominal radical trachelectomy versus chemotherapy followed by vaginal radical trachelectomy in stage 1B2 (FIGO 2018) cervical cancer. A systematic review on fertility and recurrence rates. *Gynecol Oncol*. 2019; 155:515.
- [70] Speiser D, Mangler M, Köhler C, et al. Fertility outcome after radical vaginal trachelectomy: a prospective study of 212 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21:1635.
- [71] Park JY, Kim DY, Kim JH, et al. Outcomes after radical hysterectomy according to tumor size divided by 2-cm interval in patients with early cervical cancer. *Ann Oncol*. 2011.
- [72] Zhang Q, Li W, Kanis MJ, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8:46580.
- [73] Jolley JA, Battista L, Wing DA. Management of pregnancy after radical trachelectomy: case reports and systematic review of the literature. *Am J Perinatol*. 2007; 24:531.
- [74] Shepherd JH, Mould T, Oram DH. Radical trachelectomy in early stage carcinoma of the cervix: outcome as judged by recurrence and fertility rates. *BJOG*. 2001; 108:882.
- [75] Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative treatment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016; 106:1195.