

Neoadjuvantní chemoterapie karcinomu děložního hrdla ve světle medicíny založené na důkazech

Jan Kümmel, Martin Trhlík, Robert Bučko

Gynekologicko-porodnické oddělení Komplexního onkologického centra Nemocnice Nový Jičín, a. s.

Korespondenční adresa: MUDr. Jan Kümmel, Gynekologicko-porodnické oddělení

Nemocnice Nový Jičín, a. s., Purkyňova 2138/16, 741 01 Nový Jičín, e-mail: jan.kummel@gmail.com

Publikováno: 5. 12. 2017 Přijato: 18. 10. 2017 Akceptováno: 18. 11. 2017
Actual Gyn 2017, 9, 20-24 ISSN 1803-9588 © 2017, Aprofema s.r.o.
Článek lze stáhnout z www.actualgyn.com



Citujte tento článek jako: Kümmel J, Trhlík M, Bučko R. Neoadjuvantní chemoterapie karcinomu děložního hrdla ve světle medicíny založené na důkazech. Actual Gyn. 2017;9:20-24

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OF CERVICAL CARCINOMA IN PERSPECTIVE OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

Review article

Abstract

The discovery that cervical cancer tumors were sensitive to chemotherapy led to the initiation of studies examining the effects of chemotherapy offered prior to initiation of primary radical radiotherapy or surgery. The use of chemotherapy prior to initiation of radiotherapy is not beneficial and in some cases it worsens the prognosis. Applying chemotherapy prior to surgery is an alternative to the standard treatment by concomitant chemoradiotherapy (CCRT) of locally advanced cervical cancer or to primary radical surgery followed by adjuvant therapy. Cisplatin is the essential drug in all verified treatment regimes. Neoadjuvant chemotherapy (NACT) decreases the volume of the tumor and other adverse pathological findings including involvement of lymph nodes (downstaging). Downstaging enables less radical operations. The best outcomes of this method occur when it is used in IB2 bulky and smaller tumors, in these conditions patients have over all survival around 80 %. There are accounts of positive results when NACT is used prior to fertility-sparing surgery. Reducing the need for adjuvant radiotherapy (RT) and aggressive radical surgery can have a positive impact on quality of life of patients with cervical cancer. Status of lymphatic nodes and response of the tumor are independent prognostic factors. Surgery after NACT has significantly better overall outcomes when compared with primary RT and provides a longer over all survival and progression-free survival than surgery alone. Currently, there are ongoing phase III studies comparing NACT before surgery and primary chemoradiotherapy.

Key words: neoadjuvant chemotherapy, cervical carcinoma, tailoring, fertility-sparing surgery, cisplatin

Přehledový článek

Abstrakt

Zjištění, že karcinom čípku je chemosenzitivní, vedlo k výzkumu možnosti podání chemoterapie před primární radikální radioterapií nebo před primární operací. Použití chemoterapie před radioterapií se ukazuje jako nepřínosné a v některých případech zhoršuje prognózu. Postup s následnou operační léčbou je alternativou ke standardní chemoradioterapii (CCRT) lokálně pokročilého karcinomu nebo k primární operaci s adjuvantní léčbou. Základem všech ověřených režimů je cisplatina. Neoadjuvantní chemoterapie (NACT) působí příznivě na velikost tumoru (downstaging) i na ostatní rizikové faktory, včetně postižení lymfatických uzlin. Downstaging umožňuje redukci radikality operačního výkonu. Nejlepších výsledků je dosahováno ve stadiích IB2 bulky a menších, kde se celkové přežití pohybuje okolo 80 %. Experimentálně je NACT využívána před fertilitu zachovávajícím zákrokem s dobrými těhotenskými a onkologickými výsledky. Snížení

potřeby adjuvantní radioterapie (RT) a použití modifikované radikality může pozitivně ovlivnit kvalitu života pacientek s karcinomem hrdla děložního. Nejdůležitějšími nezávislými prognostickými faktory jsou odpověď na léčbu a pozitivita lymfatických uzlin. NACT s následnou operací má signifikantně lepší celkové výsledky než primární radioterapie a delší období do progresu i celkové přežití než samotná operace. V současnosti probíhají studie fáze III srovnávající primární konkomitantní chemoradioterapii a NACT s následnou operací.

Klíčová slova: neoadjuvantní chemoterapie, karcinom děložního hrdla, fertilitu zachovávající operace, cisplatina

Úvod

Terapie karcinomu děložního hrdla představuje stále závažný medicínský problém. Jedná se o druhou nejčastější gynekologickou malignitu na světě, přičemž více než 85 % případů je diagnostikováno v rozvojových zemích. Dle údajů Národního onkologického registru byla incidence karcinomu děložního hrdla v roce 2015 v České republice 16/100 000 žen za rok. I přes státem organizovaný a finančně zajištěný screening je pouze 40 % pacientek diagnostikováno ve stadiu I. Zjištění, že karcinom čípku je částečně chemosenzitivní tumor, vedlo k použití chemoterapie nejprve v paliaci a terapii recidiv (1). Později byla chemoterapie zařazena i do neoadjuvantního režimu léčby. Předpokládané zmenšení nádoru chemoterapií může zlepšit podmínky pro následnou radioterapii (RT), nebo umožnit chirurgicky řešit primárně neresekabilní léze a u menších tumorů operovat s nižší radikalitou. Eventuální pozitivní ovlivnění všech rizikových faktorů tumoru (lymfovaskulární invaze, celkové velikosti tumoru, hloubky stromální invaze, poměru objemu tumoru a zbylého cervikálního stromatu) by mělo vést k nižší potřebě indikovat adjuvantní radioterapii. Systémová aplikace by měla snížit výskyt vzdálených metastáz a tím zlepšit celkovou kontrolu nad onemocněním (2). Jako možná teoretická nevýhoda se jeví indukce zkřížené chemoradiorezistence a oddálení vlastní kurativní léčby. V současné době je chemoterapie podávána v konkomitaci s radioterapií (CCRT) přijata jako standardní terapie lokálně pokročilých stadií IB2-IVA (LACCA, local advance cervical carcinoma) a high risk tumorů časných stadií s opakovaně doloženým celkovým přežitím (OS, overall survival) 20 - 90 %. Terapeutický potenciál neoadjuvantní chemoterapie (NACT) byl testován v několika randomizovaných kontrolovaných studiích (RCT, randomized controlled trials), které daly podklad k metaanalýzám a pomohly zhodnotit její klinický přínos. Její použití před primární radikální operační léčbou je v současnosti přijímána jako alternativa k CCRT při léčbě LACCA.

Neoadjuvantní chemoterapie před kurativní radioterapií

Systematické review výsledků 18 RCT nepotvrzuje přínos NACT před RT. Dominantně používaným chemoterapeutikem byla cisplatina v plánované celkové dávce 100 – 320 mg/m², administrované v 10 – 28denních intervalech. Celková dávka záření se pohybovala v rozmezí 55 – 80 Gy. Delší interval než 14 dní a dávka méně než 25 mg/m² cisplatiny týdně měly signifikantně horší výsledky, než skupiny léčené primární RT. Pětileté přežití odpovídalo 34 % u pacientek po NACT a 45 % v kontrolní skupině se samotnou radioterapií. V mnoha studiích s krátkými cykly a vyšší dávkou platiny byla prodloužena doba přežití bez progresu (PFS, progression free survival)

(3). Celkově horší výsledky při použití NACT lze vysvětlit vznikem zkřížené chemoradiorezistence. Znalost biologie nádoru i dosavadní data jasně favorizují CCRT před užitím NACT s následnou radioterapií, a proto se tento postup již nepoužívá.

Neoadjuvantní chemoterapie před operační léčbou ve srovnání s kurativní radioterapií

Srovnání primární RT a NACT s následnou operací se věnovalo systematické review Cochranovy databáze, které zahrnovalo data z pěti RCT (872 pacientek ve stadiu IB-III). Celkové dávky cisplatiny byly mezi 100 – 300 mg/m², podávané v intervalu 10 – 21 dnů, přičemž většina pacientek podstoupila vyšší dávky v kratších intervalech. Při léčbě NACT s následnou operací bylo pětileté přežití 64 %, oproti 50 % při léčbě primární radioterapií. Signifikantní vliv byl prokázán na PFS i na OS. Review však vychází z limitovaného počtu prací a relativně malého počtu pacientek. Více jak 50 % pacientek pocházelo z jedné studie, která ukázala signifikantní rozdíl v přežití pouze pro stadia IB2 a IIA2, nikoliv však pro stadia IIB a III (4).

Ve dvou velkých studiích z pěti analyzovaných s velmi dobrými výsledky následovala po chirurgickém výkonu u 90 % pacientek ještě adjuvantní radioterapie, ve zbylých 3 menších studiích následovala adjuvantní RT pouze v 30 % (3).

Neoadjuvantní chemoterapie před operační léčbou ve srovnání se samotnou operační léčbou

Review z roku 2012 porovnávalo výsledky NACT s následnou operací a výsledky dosahované samotnou radikální operací. Data byla získána ze šesti RCT, do kterých bylo zařazeno 1 078 pacientek ve stadiu onemocnění IB-IIIB, nejvíce pacientek bylo ve stadiu IB-IIA. Cisplatina byla použita ve všech neoadjuvantních režimech v dávce 17 - 50 mg/m² a standardní chirurgická intervence odpovídala radikální hysterektomii typu Piver III. Celkem 36 – 61 % žen po operaci, které předcházela chemoterapie, podstoupilo adjuvantní radioterapii pro přítomnost rizikových histopatologických faktorů. Závěrečná celková analýza zjistila, že použití NACT před chirurgickým zákrokem signifikantně prodlužuje PFS i OS, snižuje výskyt postižených lymfatických uzlin a infiltraci parametrií a u 85 % pacientek redukuje velikost nádoru. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v celkové dávce cisplatiny, délce intervalu mezi sériemi ani ve stadiu onemocnění. Očekávání, že NACT povede k nižšímu výskytu vzdálených metastáz, se nepotvrdilo, což lze vysvětlit nedostatečnou dobou trvání chemoterapie a vznikem recidiv v klonech s indukovanou zkříženou chemoradiorezistencí. Signifikantně nižší výskyt lokálních recidiv po NACT nelze jednoznačně přisuzovat použití chemoterapie, neboť značná část pacientek podstoupila i pooperační radioterapii (5).

Metaanalýza z roku 2013 zahrnující data o 1 784 pacient-

kách ve stadiu IB1 až IIA nejen z RCT, ale i ze 4 observačních studií, však neprokázala pozitivní vliv ani na OS ani na PFS a ani na výskyt lokoregionálních recidiv. Potvrdila pouze signifikantně pozitivní vliv NACT na velikost tumoru, metastatické postižení lymfatických uzlin, výskyt vzdálených metastáz a potřebu adjuvantní radioterapie (6).

Cisplatina jako standardní součást NACT

Za třicet let výzkumu využití chemoterapie v léčbě karcinomu cervixu jsou cisplatina a ifosfamid považovány za neúčinnější látky. Obě mají destruktivní účinek na DNA rychle se dělící buňky. Z nežádoucích účinků dominuje nefrotoxicita a jejich podání je třeba zabezpečit hydratačním režimem. Hematotoxické účinky u nich nejsou tak vyjádřeny jako například u karboplatiny či paklitaxelu. Ústřední roli cisplatinu potvrzuje její použití ve všech významných randomizovaných studiích s NACT. Při srovnání samotné cisplatinu s režimem kombinujícím cisplatinu s ifosfamidem (IP) tento ukázal lepší odpověď na léčbu a delší PFS, avšak za cenu větší toxicity. Paklitaxel v kombinaci s ifosfamidem a cisplatinou (TIP) má lepší účinek, ale větší toxicitu než IP. Při porovnání TIP s účinkem kombinace cisplatinu a paklitaxelu (TP) prokázal režim TIP opět lepší klinickou odpověď, ale také větší míru především hematologické toxicity (7). IP byl úspěšně použit i českými autory (8,9). V případě adenokarcinomu byla používána kombinace cisplatinu a adriamycinu (AP). Při fertilitu zachovávacích protokolech byly využity režimy IP nebo TIP u spinocelulárního karcinomu, u adenokarcinomu pak AP nebo paklitaxel s cisplatinou a epirubicinem (TEP) (9,10). Existuje mnoho studií fáze II hledajících alternativní terapeutika a režimy ve snaze častěji dosáhnout kompletní odpovědi. Méně nefrotoxická karboplatina se synergicky působícím paklitaxelem byla úspěšně ověřována v dose dense režimu jak před CCRT, tak před radikální operací s celkovou odpovědí v 82,3 %, a kompletní patologickou odpovědí v 17,6 % (11). Mori a spol. uvádějí po 6 cyklech karboplatiny a paklitaxelu v dose dense režimu s následnou operací objektivní odpověď v 87 % a 82 % celkové přežití pacientek s LACCA (12). Robová a spol. uvádí 79% kompletní odpověď a 84% pětileté přežití při použití IP a AP v high dose density režimech (13). Dose dense režim se zdá být výhodnější než standardní, neboť by měl zamezit vzniku zkřížené chemoradiorezistence. Standardní chemoterapeutické režimy uvedené v Českém doporučeném postupu jsou pro spinocelulární karcinomy IP (cisplatina 75 mg/m², ifosfamid 2 g/m² – interval 10 – 14 dnů) a TIP (cisplatina 75 mg/m², ifosfamid 5 g/m², paclitaxel 175 mg/m² 3hodinová infuze, interval 3 týdny), pro adenokarcinomy AP (cisplatina 75 mg/m², adriamycin 35 mg/m² – interval 10 – 14 dnů) a TEP (cisplatina 75 mg/m², epirubicin 50 mg/m², paklitaxel 175 mg/m² 3hodinová infuze, interval 3 týdny).

Adjuvantní terapie po NACT s následnou operační léčbou

Smyslem adjuvantní terapie je pozitivně ovlivnit prognózu pacientky s vysokým rizikem recidivy. Po operaci, které předcházela NACT, doporučuje ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) v případě nálezu reziduálního tumoru zvážit použití adjuvantní chemoradioterapie. Oficiální doporučení naší odborné společnosti v České republice k adjuvantní radioterapii či chemoradioterapii se

po NACT s následnou operační léčbou neliší od případů po primární chirurgické léčbě. Následná zajišťovací léčba je indikována na podkladě vyhodnocení patologických rizikových faktorů. NACT signifikantně snižuje jejich výskyt, a tak často umožňuje neindikovat ani adjuvantní radioterapii ani adjuvantní chemoradioterapii (5). Jako významný pozitivní prognostický faktor přímo ovlivňující celkové přežití byla doložena míra zmenšení tumoru (5). Reziduální tumor menší než 3 mm lze označit za bezpečnou mez odpovídající 95 % OS (4). Postižení lymfatických uzlin je nejdůležitější negativní prognostický faktor. Jak dokládají i česká data, po NACT je metastatické postižení lymfatických uzlin signifikantně nižší. Sláma a spol. nachází pozitivitu lymfatických uzlin u 58,8 % ve skupině před podáním NACT a u 22,6 % po NACT ve skupině pacientek ve stadiu IB1 s tumorem větším než 3 cm, IB2, IIA2 a IIB (14). Přetrvávající pozitivita je spojena se signifikantně horším celkovým přežitím. Vzhledem k indikované adjuvantní RT jsou tyto pacientky zatíženy nejvyšší mírou morbidit. Vyhodnocení stavu lymfatických uzlin před NACT umožňuje u pacientek s pozitivitou indikovat primární CCRT, a tím se vyhnout použití všech tří léčebných modalit. Zejména u pacientek s dobrou odpovědí na chemoterapii existují pozitivní zprávy o podání samotné chemoterapie v adjuvanci (15).

NACT a fertilitu zachovávací operace (FSS, fertility sparing surgery)

Fertilitu zachovávací operace jsou alternativou pro stále větší počet žen. Dle současných českých doporučených postupů jsou konizace, trachelektomie, radikální trachelektomie (z vaginálního či abdominálního přístupu) společně s detekcí sentinelové uzliny a pánevní lymfadenektomií operační techniky přípustné pro stadia od IA1 s lymfangioinvasí až po stadium IB1 do 2 cm s infiltrací méně než do poloviny stromatu. FSS je přípustná metoda při zachování onkologické bezpečnosti a má směřovat k co nejlepším prenatalním výsledkům. Podmínkou pro dobrou onkologickou kontrolu jsou negativní resekcí okraje a absence malignity v lymfatických uzlinách. Analýza zahrnující data o 2 777 pacientkách, které podstoupily FSS, ukazuje na 55% šanci otěhotnění, 70% šanci porození živého novorozence s 38% rizikem prematurity. Výsledky jasně favorizují vaginální nebo miniinvasivní radikální trachelektomii před laparotomickou radikální trachelektomií. Z pohledu prematurity výsledky ukazují na bezpečné použití prosté trachelektomie či konizace po neoadjuvantní chemoterapii a potvrzují tak skutečnost, že uzavírací schopnost cervixu je dána množstvím reziduálního stromatu čípku (16). NACT u tumorů s dobrou odpovědí umožňuje snížit radikalitu nebo použít FSS i u primárně větších lézí. První úspěšné provedení konizace u pacientek s dobrou klinickou odpovědí na chemoterapii u tumorů do 3 cm publikovali Maneo a spol. v roce 2008, pozitivní zprávy přinášejí i další autoři (10,17). Souhrn studií z roku 2016 zahrnuje 80 pacientek s tumorem větším než 2 cm ve stadiích IB1-IIA, kterým byla podána NACT s následnou FSS. Recidiva se vyskytla v 6,3 %, bylo zaznamenáno 36 těhotenství a z toho 26 živě narozených dětí (tj. 72,2 %) (18). Česká zkušenost nepotvrzuje tak nízký výskyt recidiv. Sláma a spol. uvádějí recidivu u 3 ze 7 pacientek s negativním stagingem lymfatických uzlin a tumorem větším než 2 cm a/nebo infiltrujícím více jak 2/3 stromatu,

kteře podstoupily simplexní trachelektomii po NACT (19). Robová a spol. pozorovali ve svém souboru 20 pacientek s obdobnou charakteristikou tumoru i výkonem, rekurenci u 4 pacientek a úmrtí u dvou. 10 pacientek otěhotnělo, 8 pacientek porodilo 10 dětí, z toho 4 předčasně (9). Jako nejvýznamnější nezávislé faktory pro bezpečné použití FSS po NACT se jeví odpověď tumoru na chemoterapii a postižení lymfatických uzlin. Negativita lymfatických uzlin před aplikací NACT pomáhá definovat skupinu pacientek, pro které je tento postup relativně bezpečný, avšak i tak by měla zůstat experimentální léčbou pacientek zařazených do klinických studií (17,19,20). Při špatné odpovědi tumoru na NACT, nebo při postižení lymfatických uzlin, by měla být provedena radikální hysterektomie s eventuální adjuvantní RT či chemoradioterapií. Na základě množství těhotenství lze také konstatovat, že použití NACT samo o sobě nevede k předčasnému ovariálnímu selhání.

Závěr

Je doloženo, že neoadjuvantní chemoterapie na bázi cisplatinu v cca 50 – 80 % případů významně zmenšuje primární lézi a snižuje výskyt závažných rizikových faktorů. Její užití před primární radioterapií se ukázalo jako nepřínosné a zejména v delších režimech dokládá selekci radiorezistentních kmenů a postupný vznik chemoradiorezistence. Podání chemoterapie v dose dense režimu tento nežádoucí efekt může eliminovat, jak dokládá její úspěšná aplikace před primární CCRT. Zařazení NACT před primární operační léčbu ve srovnání se samotnou operací může mít benefit v léčbě LACCA. Její užití může prodloužit OS i PFS. Zmenšení tumoru NACT u časných stadií může být využito k redukci radikality, s velkou výhodou pak především při FSS. Je pravděpodobné, že své nezastupitelné místo získá právě u fertilitu zachovávajících postupů. Dosavadní studie ukazují dobrou kontrolu nad onemocněním i příznivé těhotenské výsledky zejména u menších tumorů s dobrou odpovědí, bez metastatického postižení lymfatických uzlin, při současném využití méně radikálních resekcí výkonů. Svým vlivem na objem tumoru a postižení lymfatických uzlin dává tento přístup šanci vyhnout se adjuvantní radioterapii a následně dlouhodobé postradiační morbiditě. Také přispívá k lepším podmínkám eventuálního chirurgického řešení lokoregionálních recidiv. Vzhledem k menší než očekávané celkové kontrole onemocnění je diskutována celková dávka a doba trvání chemoterapie. Dobrá odpověď nádoru na chemoterapii a negativita spádových lymfatických uzlin jsou opětovně a jednoznačně potvrzovány jako nejdůležitější prognostické faktory. Provedení lymfadenektomie před zahájením léčby by mohlo pomoci selektovat vhodné pacientky k NACT s následnou operační léčbou. V celosvětovém měřítku je 85 % všech karcinomů cervixu diagnostikováno v zemích bez screeningu a většinou s omezeně dostupnou radioterapií. Metoda NACT s následnou radikální operací tak může být v těchto oblastech jedinou účinnou metodou léčby LACCA. V současné uznávaných doporučených postupech je léčba NACT s následnou operací určena pro stadia IB2 a IIA2 a je stále označována jako metoda alternativní k primární CCRT, či primární operaci. Odpověď na otázku, která z uvedených variant je účinnější, bude snazší po kompletizaci výsledků právě probíhajících randomizovaných studií (EORTC55994, NCT00193739 a NCT01000415).

Literatura

1. Friedlander M, Kaye SB, Sullivan A, et al. Cervical carcinoma: a drug-responsive tumor-experience with combined cisplatin, vinblastine, and bleomycin therapy. *Gynecol Oncol.* 1983;16(2):275-278
2. Sardi JE. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer. In: Ayhan A, et al. *Textbook of Gynecologic Oncol.* Ankaray; Günefi 2010:817-820
3. Tierney J. Neoadjuvant chemotherapy for cervical cancer meta-analysis collaboration (NACCCMA) Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2
4. Benedetti-Panici P, Greggi S, Colombo A. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: results from the Italian multicenter randomized study. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):179-188
5. Rydzewska L, Tierney J, Vale CL. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD007406
6. Kim HS, Sardi JE, Katsumata N, et al. Efficacy of neoadjuvant chemotherapy in patients with FIGO stage IB1 to IIA cervical cancer: an international collaborative meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2013;39(2):115-124
7. Loizzi V, Cormio G, Vicino M, Selvaggi L. Neoadjuvant chemotherapy: an alternative option of treatment for locally advanced cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2008;65(2):96-103
8. Robova H, Halaska M, Pluta M. The role of neoadjuvant chemotherapy and surgery in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(11 Suppl 2):42-46
9. Robova H, Halaska M, Pluta M, et al. Oncological and pregnancy outcomes after high-dose density neoadjuvant chemotherapy and fertility-sparing surgery in cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):213-216
10. Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, Mangioni C. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;111(3):438-443
11. Gadducci A, Barsotti C, Laliccia C, et al. Dose-dense paclitaxel and carboplatin-based neoadjuvant chemotherapy followed by surgery or concurrent chemoradiotherapy in cervical cancer: a preliminary analysis. *Anticancer Res.* 2017;37(3):1249-1255
12. Mori T, Hosokawa K, Sawada M, et al. Neoadjuvant weekly carboplatin and paclitaxel followed by radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer: long-term results. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(4):611-616
13. Robova H, Rob L, Halaska M, et al. High-dose density neoadjuvant chemotherapy in bulky IB cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;128(1):49-53
14. Slama J, Dundr P, Dusek L, et al. Sentinel lymph node status in patients with locally advanced cervical cancers and impact of neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):303-306
15. Angioli R, Plotti F, Montera R, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery followed by chemotherapy in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):290-296
16. Bentivegna E, Maulard A, Pautier P, et al. Fertility results and pregnancy outcomes after conservative tre-

- atment of cervical cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril*. 2016;106(5):1195-1211.e5
17. Lanowska M, Mangler M, Speiser D, et al. Radical vaginal trachelectomy after laparoscopic staging and neoadjuvant chemotherapy in women with early-stage cervical cancer over 2 cm: oncologic, fertility, and neonatal outcome in a series of 20 patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(3):586-593
 18. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. *Gynaecol Oncol Res Pract*. 2016;21:3-9
 19. Slama J, Cerny A, Dusek L, et al. Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5years of experience. *Gynecol Oncol Res Pract*. 2016;142(3):401-404
 20. Salihi R, Leunen K, Van Limbergen E, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by large cone resection as fertility sparing therapy in stage IB cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2015;139(3):447-451