

早期宫颈癌保留生育功能的治疗进展

张丽¹, 柳露^{2*}

作者单位:1. 655000 云南 曲靖,曲靖市第二人民医院妇科;2. 650051 云南 昆明,昆明医科大学附属延安医院妇科

作者简介:张丽,毕业于昆明医科大学,硕士,研究方向为妇科肿瘤、妇科微创

* 通讯作者,Email: 13987151369@139.com

【摘要】 全球宫颈癌的发病年龄趋向年轻化,保留生育功能的手术备受关注。目前早期宫颈癌患者保留生育功能的手术方式主要有宫颈锥切术及广泛性宫颈切除术,同时光动力学联合宫颈锥切术应运而生。本文就早期宫颈癌患者保留生育功能的手术适应证、手术方式、肿瘤预后、妊娠结局、应用促性腺激素释放激素类似物保护卵巢功能及宫颈环扎术改善妊娠结局等问题进行综述。

【关键词】 宫颈癌;保留生育功能;预后;促性腺激素释放激素类似物;宫颈环扎术

【中图分类号】R 737.33 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2018)12-009-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2018.12.03

宫颈癌发病率居女性生殖系统恶性肿瘤之首,85%的患者来自发展中国家,是全球排名第4位的常见肿瘤。近年来宫颈癌的发病年龄趋向年轻化,42%患者的发病年龄<45岁,且大多数未生育,故保留生育功能的手术备受关注。早期宫颈癌生长有以下特点:①主要横向生长,垂直蔓延少见,远处转移甚少;②低危型发生,宫旁组织浸润的概率<1%;③淋巴转移有一定规律,且转移概率低,为早期宫颈癌保留生育功能手术提供理论依据。近年来新辅助化疗(neoadjuvant chemotherapy, NACT)及前哨淋巴结切除术的应用,为肿瘤直径较大有生育要求的早期宫颈癌患者提供损伤最小且妊娠结局较好的手术方式,前哨淋巴结切除术可能替代盆腔淋巴结切除术。2017年美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)指南提出广泛性宫颈切除术(radical trachelectomy, RT),切除范围包括:宫颈、部分主韧带及子宫骶骨韧带和阴道上段(I A2期切除1~2 cm, I B1或II A1期切除阴道上1/4或1/3)以及盆腔淋巴结,必要时切除腹主动脉旁淋巴结。

1 手术适应证

对早期宫颈癌保留生育功能手术的适应证目前仍有争议,2015年国际妇产科联盟(International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO)、2017年欧洲临床肿瘤学会年会(Annual Meeting of European Society of Clinical Oncology, ESMO)及NCCN指南间略有不同。2015年FIGO指南指出:(1) I A1期:宫颈锥切术。(2) I A2期:宫颈锥切术或RT+盆腔淋巴结切除术。(3) I B1期、肿瘤直径<2 cm、宫颈间质浸润<50%及影像

学检查提示淋巴结阴性者可行RT+盆腔淋巴结切除术。2017年ESMO指南指出:(1) I A1期伴淋巴管间隙浸润(lymphovascular space involvement, LVSI):宫颈切除术+盆腔淋巴结清扫术(pelvic lymph node dissection, PLND)或前哨淋巴结活检术。(2) I A2期:宫颈锥切术或RT+PLND。(3) I B1期(肿瘤直径<2 cm):RT+PLND,若同时淋巴结转移及LVSI阴性,可行次广泛宫颈切除术。(4) I B1期(肿瘤直径>2 cm):NACT后行宫颈锥切术或宫颈切除术。2017年NCCN指南指出:(1) I A1期无LVSI:宫颈锥切术;LVSI阳性者行宫颈锥切+盆腔淋巴结切除术或盆腔前哨淋巴结显影。(2) I A2期或I B1期(肿瘤直径≤2 cm):经阴道广泛性宫颈切除术(vaginal radical trachelectomy, VRT)+腹腔镜下淋巴结切除(有或无前哨淋巴结定位)。(3) I B1期(肿瘤直径2~4 cm):经腹广泛性宫颈切除术。(3)除外小细胞神经内分泌癌和腺癌,国内学者推荐的早期宫颈癌保留生育功能手术适应证:(1)强烈的生育要求或保留子宫意愿。(2)年龄<40岁,无不孕因素。(3)FIGO临床分期为I A1~II A期,切缘无瘤区距病灶≥8 mm。(4)肿瘤直径≤2 cm,病灶>2 cm、浸润深度<2/3的I B期、II A期患者先行NACT。(5)病理类型为鳞癌、腺鳞癌或部分腺癌。(6)宫颈内口无肿瘤浸润。(7)淋巴结转移阴性。

2 手术方式、肿瘤及妊娠结局

目前保留生育功能的手术主要有6种术式,即宫颈锥切术、单纯宫颈切除术、VRT、开腹广泛性宫颈切除术(abdominal radical trachelectomy, ART)、腹腔镜下广泛性

宫颈切除术 (laparoscopic radical trachelectomy, LRT) 和机器人辅助腹腔镜下广泛性宫颈切除术 (robotic laparoscopic radical trachelectomy, RRT), 同时光动力学治疗 (photodynamic therapy, PDT) 联合宫颈锥切术应运而生, 手术前提均为先切除淋巴结或前哨淋巴结, 明确淋巴结转移状态。据 2017 年 NCCN 指南将“前哨淋巴结显影”的推荐级别从 2 B 升至 2 A, 其在肿瘤直径 < 2 cm 时检测率及显影效果最佳, 为前哨淋巴结切除术提供了理论支撑, 该术式的应用可减少过度治疗及术后并发症, 有替代盆腔淋巴结切除术的趋势。该指南首次推荐术前盆腔核磁共振检查, 可准确评估肿瘤大小、离子宫颈内口距离、宫旁累及程度和淋巴结转移情况, 协助排除不能行保留生育功能手术的患者, 指导手术切除范围及评估肿瘤预后。可见早期宫颈癌保留生育功能手术在改善肿瘤预后及妊娠结局的同时变得微创化。

2.1 宫颈锥切术

宫颈锥切术的主要适应证为 I A1 期伴或不伴 LVSI 的鳞癌患者。对 I A2 及 I B1 期早期宫颈癌的患者行宫颈锥切治疗是否安全仍有争议。Maneo A 等^[1]提出宫颈锥切适用于肿瘤直径 15 ~ 20 mm 伴淋巴结阴性 I B 期患者。Tomao F 等^[2]发现 54 例 I A2 ~ I B1 期患者行宫颈锥切术后复发主要局限于宫颈, 肿瘤结局满意。Zhang Qing 等^[3]对 2 584 例 I A1 ~ I B1 期患者进行 meta 分析, 其中行锥切术 347 例, 行 RT 2 273 例, 前者妊娠率、流产率、早产率、复发率及死亡率分别为 36.1%、14.8%、6.8%、0.4% 及 0, 后者分别为 20.5%、24%、26.6%、2.3% 及 0.7%。对肿瘤直径 ≤ 2 cm、无复发高危因素患者宫颈锥切术比 RT 有更好的妊娠结局且不改变肿瘤预后, 该术式对保留生育功能的早期宫颈癌患者是安全有效的方式, 但术后需严密随访, 完成生育后可考虑行子宫切除术。

2.2 光动力学治疗 + 宫颈锥切术

PDT 指注入光敏剂, 结合光波及氧分子作用, 氧化破坏异常增生活跃细胞, 使其发生不可逆损伤, 达到治疗效果。PDT 起初用于治疗宫颈上皮内瘤变, 效果显著。基于上述成果, 利用 PDT 治疗要求保留生育功能的早期宫颈癌患者应运而生。Choi MC 等^[4]首次报道 21 例 I A ~ II A1 期宫颈癌患者行宫颈锥切术联合 PDT 治疗的效果, 中位随访 52.6 个月, 复发率仅 5%, 死亡率 0, 流产率 27%, 晚期妊娠 64%, 足月分娩 45%。但 Krimbacher E 等^[5]发现 PDT 用于治疗复发性妇科恶性肿瘤患者伤口愈合明显延迟, 存活时间不满意。Soergel P 等^[6]报道光敏剂不会持续损伤正常宫颈组织, Muroy T 等^[7]研究发现行 PDT 治疗患者的血液及尿液中未检测出光敏剂, 可见光敏剂不会长期滞留在体内, 但对胎儿是否有影响需进一步观察研究。目前 PDT 是一项新技术, 用于治疗早期宫颈癌的样本量甚少, 其改善妊娠结局的同时兼顾肿瘤预后的有效性及安全性待验证, 但为早期宫颈癌保留生育功能患者的治疗开辟了新思路。

2.3 经阴道广泛性宫颈切除术

VRT 利用人体自然腔隙进行手术, 既可减少患者痛苦及对盆腔脏器干扰, 又可保留部分宫旁组织, 但手术操作空间有限, 致使宫旁组织切除范围相对狭窄。Bentivegna E 等^[8]对行 VRT 的 I B1 期患者进行研究, 肿瘤直径 > 2 cm 者, 复发率 17%; 肿瘤直径 ≤ 2 cm 者, 复发率 4%。据统计, VRT 手术后 5 年复发率仅 2% ~ 5%, 死亡率仅 3% ~ 8%^[9]。有研究显示, VRT 患者妊娠率高达 41% ~ 79%, 早产率约 28%, 足月产率约 40%。可见 VRT 是治疗早期宫颈癌相对有效可行的手术方式, 且更适用于肿瘤直径 ≤ 2 cm 的早期宫颈癌患者。

2.4 经腹广泛性宫颈切除术

经腹广泛性宫颈切除术适用于生殖道畸形、肿瘤直径较大或无性生活者。2017 年 NCCN 指南中明确指出, 经腹广泛性宫颈切除术可适用于病灶直径 > 2 cm 的 I B1 期患者。经腹广泛性宫颈切除术包括 3 种手术方式: ART、LRT 和 RRT。

2.4.1 开腹广泛性宫颈切除术 ART 操作简单, 手术视野暴露较好, 宫旁组织切除范围相对较广。Cao D-y 等^[10]研究发现 ART 比 VRT 复发率低, 尤其是在肿瘤直径 > 2 cm 时 ART 复发率显著降低, 但 ART 术后妊娠率较 VRT 显著下降。Bentivegna E 等^[11]对 1 848 例患者行 VRT/ART 术后进行 meta 分析, 其中行 VRT 者 1 205 例, 行 ART 者 643 例, 两组复发率及活产率相近, 但 VRT 组妊娠率高于 ART 组, VRT 组流产率及早产率低于 ART 组。Einstein MH 等^[12]发现 ART 平均切除的宫旁组织宽度约是 VRT 的 2 倍。ART 对肿瘤直径较大者有较好的肿瘤预后, 但妊娠结局欠佳, 术中应仔细评估切除范围, 避免过多的切除宫旁组织。

2.4.2 腹腔镜下广泛性宫颈切除术 与 ART 比较, LRT 具微创化和精准化, 能更好地保护血管及神经, 术后并发症少、恢复快。Lu Qi 等^[13]分析 140 例行 LRT 治疗患者的治疗效果, 复发率 2.9%, 妊娠率 78%, 流产率 37%, 早产率 30%, 显示 LRT 治疗肿瘤预后较满意, 妊娠率高, 但需改善流产率及早产率。

2.4.3 机器人辅助腹腔镜下广泛性宫颈切除术 RRT 动作精准, 在游离血管和组织间隙方面具有独特优势。Johanse G 等^[14]研究显示 RRT 手术安全性好, 术后妊娠率高及复发率低。Zanagnolo V 等^[15]提出 RRT 与 ART 有相似的肿瘤结局。目前 RRT 开展时间短, 费用昂贵, 在国内尚未普遍应用于临床。随着微创手术的发展及普及, 今后应用可能日益增加。

3 新辅助化疗

NACT 可消除肿瘤微转移灶、减少阳性淋巴结数目和缩小肿瘤直径。对肿瘤直径较大和(或)深间质浸润的要求保留生育功能的早期患者, NACT 是不错的选择。有学者对 NACT + 手术与直接手术治疗宫颈癌患者进行 meta 分析指出, NACT + 手术治疗可显著减少阳性淋巴结的数量和降低脉管间隙浸润水平, NACT + 手术治疗患者总体生存率及无进展生存率明显提高, 复发率明显

降低^[16-17]。虽然 NACT 治疗效果可观,但没有统一方案。目前推荐的 NACT 方案是:鳞癌用紫杉醇(Taxol)、顺铂(Cisplatin)及异环磷酰胺(Ifosfamide),即 TIP 方案;腺癌用紫杉醇、顺铂及依托泊昔(Etoposide),即 TEP 方案。2008年 Maneo A 等^[18]研究 NACT 联合宫颈锥切术治疗 21 例肿瘤直径 ≤ 3 cm 要求保留生育功能的宫颈癌患者,中位随诊 69 个月无复发,9 例患者尝试妊娠,10 次成功妊娠(9 次分娩活婴,1 次早期流产)。Bentivegna 等^[8]对 2 680 例 I A ~ II A 期患者行 NACT + 保留生育手术或单纯 VRT 术后进行 meta 分析,前者妊娠率、流产率、早产率、复发率及死亡率分别为 63 %、21 %、21 %、4 %、2 %,后者分别为 69 %、20 %、20 %、6 %、2 %。可见 NACT 可缩小肿瘤体积,短期不影响肿瘤预后及妊娠结局,但长期是否影响预后及妊娠还需更多临床研究验证。

4 术后辅助治疗

辅助治疗主要用于保留生育功能手术后有中高危因素的患者。目前对有高危因素的患者术后治疗比较一致,如有盆腔淋巴结阳性、切缘阳性和宫旁浸润中任何一项者均推荐术后补充盆腔放疗 + 包含顺铂的同期化疗,阴道切缘阳性者增加阴道近距离放疗。然而,对中有中危因素的患者术后辅助治疗备受争议。2017 年 NCCN 指南提出中危因素不限于 Sedlis 标准。随着研究的深入,发现腺癌与鳞癌相比,腺癌患者接受放疗后获益更加显著。Noh 等^[19]研究发现,术后接受放疗的患者,腺癌预后比鳞癌及腺鳞癌差,腺癌有淋巴转移者预后更差。Ryu 等^[20]通过研究提出四因素模型:肿瘤直径 > 3 cm、LVSI(+)、外 1/3 间质浸润和腺癌,存在上述任何两个因素者增加放疗均有益。Estep 等^[21]研究发现,IA2 ~ IIA 期患者行全子宫切除术后肿瘤距离阴道切缘 ≤ 5 mm 发生率约为 2 %,放疗可显著减少复发率,故肿瘤靠近切缘 ≤ 5 mm 为独立复发因素。可见术后辅助治疗的危险因素需增加腺癌及肿瘤靠近切缘 ≤ 5 mm。

5 存在争议的问题

5.1 促性腺激素释放激素类似物保护卵巢功能

多项研究显示,NACT 对降低临床分期、改善肿瘤预后及妊娠结局意义显著^[16-17]。但化疗药物会损害原始卵泡,造成卵巢组织不可逆损伤,导致卵巢功能早衰、闭经,增加患者不孕风险。Blumenfeld 等^[22]研究发现,使用促性腺激素释放激素类似物(gonadotropin releasing hormone analogues, GnRH - a)组化疗后卵巢功能得到保留概率(91 %)显著高于未使用组(41 %),显示 GnRH - a 能有效预防卵巢功能早衰的发生。但 Bildik 等^[23]提出相反观点,应用 GnRH - a 不能预防或改善体外卵巢损伤和卵泡的损失。Ishii 等^[24]对 33 例 I B ~ II 期绝经前宫颈癌患者行保留卵巢的广泛全子宫切除术,个体化加行卵巢侧移位术、NACT、盆腔化疗,随访 12 月至 9 年,12 例出现更年期症状的患者中有 10 例 > 40 岁,基于上述因素使用多元回归分析,发现卵巢功能障碍与年龄有显著相关性。对 NACT 患者应用 GnRH - a 保护卵

巢功能的有效性还需更多研究论证。

5.2 宫颈环扎

当锥切深度 > 15 mm 时早产率明显增加^[25],可通过宫颈环扎术预防宫颈锥切后妊娠期宫颈机能不全^[26]。而 Shin 等^[27]持相反观点,宫颈环扎术不能预防锥切后早产。为预防 RT 术后宫颈机能不全,行 RT 同时行宫颈环扎术预防流产和早产,术后妊娠率可达 46.1 %,但 Kim M 等^[28]对 RT 术后行宫颈环扎的患者进行观察过程中出现胎膜早破及环扎失败病例。有报道指出,经阴道宫颈环扎失败患者可行宫颈缝合术,获活婴率 84 %。对宫颈锥切术及 RT 实施宫颈环扎的适应证及手术方式还需更多深入研究。

5.3 处理子宫动脉

RT 手术时子宫动脉的处理是棘手问题。多数学者认为 RT 手术时若切断子宫动脉,对子宫及卵巢功能有明显影响,但 Escobar PF 等^[29]研究发现,行 RT 的患者术中使用吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)进行血管造影来测量和分析子宫血流灌注,两组平均 ICG 荧光强度差异无统计学意义,术后所有患者第 8 周恢复月经,保留子宫动脉组 40 % 妊娠,未保留子宫动脉组 30 % 妊娠,显示 RT 手术时可不保留子宫动脉。类似的病例报道较少,切断子宫动脉的安全性仍需大样本的临床研究。

5.4 新辅助化疗

NACT 为部分不能行保留生育功能手术的患者提供了生育机会,但 NACT 后区域淋巴结转阴、脉管间隙浸润减轻能否真实地提示患者的病期和预后存有争议。Kornvoski I 等^[30]认为手术前接受 NACT 不影响对复发因素的组织病理学评估。但 Slama J 等^[31]对行保留生育功能手术患者术后进行研究,发现复发病例中大多数是 NACT 联合手术的病例。对于 NACT 是否会影响病期和预后仍有待大样本、多中心的研究验证。

5.5 术后辅助治疗方案

目前有复发因素者术后辅助治疗的标准备受争议。国内周晖等^[32]专家推荐,鳞癌患者采用 Sedlis 标准,腺癌患者采用四因素模型:肿瘤直径 > 3 cm、LVSI(+)、外 1/3 间质浸润和腺癌,存在上述任何两个因素者增加放疗。肿瘤靠近切缘 ≤ 5 mm 为独立复发因素,若阴道切缘距肿瘤 ≤ 5 mm,建议加阴道后装置放疗。

综上所述,随着全球宫颈癌患者日益年轻化,保留生育功能手术愈来愈受到关注。对无中高危复发因素的早期宫颈癌保留生育功能的患者,宫颈锥切术及 RT 均为安全有效的治疗方式。对中有中高危复发因素的患者,需权衡肿瘤预后及妊娠结局后慎重选择损伤最小的手术方式。对于 PDT 效果、应用 GnRH - a 保护卵巢功能、宫颈环扎改善妊娠结局及 NACT 是否影响病期和预后等问题还需大样本、多中心的随机对照研究证实。

【参考文献】

- [1] Maneo A, Sideri M, Scambia G, et al. Simple conization and lymphadenectomy for the conservative treatment of stage IBI cervical cancer. An Italian experience [J]. Gynecol Oncol, 2011, 123

- (3): 557-560.
- [2] Tomao F, Maruccio M, Preti EP, et al. Conization in early stage cervical cancer; pattern of recurrence in a 10-year single-institution experience [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2017, 27 (5): 1001-1008.
- [3] ZHANG Qing, LI Wenhui, Kanis MJ, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (28): 46580-46592.
- [4] Choi MC, Jung SG, Park H, et al. Fertility preservation by photodynamic therapy combined with conization in young patients with early stage cervical cancer: a pilot study [J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11 (3): 420-425.
- [5] Krimbacher E, Zeimet AG, Marth C, et al. Photodynamic therapy for recurrent gynecologic malignancy: a report on 4 cases [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 1999, 262 (3/4): 193-197.
- [6] Soergel P, Loehr-Schulz R, Hillemanns M, et al. Effects of photodynamic therapy using topical applied hexylaminolevulinat and methylaminolevulinat upon the integrity of cervical epithelium [J]. *Lasers Surg Med*, 2010, 42 (9): 624-630.
- [7] MUROYA T, SUEHIRO Y, Umayahara K, et al. Photodynamic therapy (PDT) for early cervical cancer [J]. *Gan To Kagaku Ryoho*, 1996, 23 (1): 47-56.
- [8] Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, et al. Oncological outcomes after fertility-sparing surgery for cervical cancer: a systematic review [J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17 (6): e240-e253.
- [9] Speiser D, Köhler C, Schneider A, et al. Radical vaginal trachelectomy: a fertility-preserving procedure in early cervical cancer in young women [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2013, 110 (17): 289-295.
- [10] CAO D-y, YANG J-x, WU X-h, et al. Comparisons of vaginal and abdominal radical trachelectomy for early-stage cervical cancer: preliminary results of a multi-center research in China [J]. *Br J Cancer*, 2013, 109 (11): 2778-2782.
- [11] 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 [J]. *Fertil Steril*, 2016, 106 (5): 1195-1211. e5.
- [12] 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 [J]. *Gynecol Oncol*, 2009, 112 (1): 73-77.
- [13] LU Qi, LIU Chongdong, ZHANG Zhenyu. Total laparoscopic radical trachelectomy in the treatment of early-stage cervical cancer: review of technique and outcomes [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2014, 26 (4): 302-307.
- [14] Johansen G, Lonnerfors C, Falconer H, et al. Reproductive and oncologic outcome following robot-assisted laparoscopic radical trachelectomy for early stage cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 141 (1, SI): 160-165.
- [15] Zanagnolo V, Minig L, Cárdenas-Rebollo JM, et al. Robotic versus open radical hysterectomy in women with locally advanced cervical cancer after neoadjuvant chemotherapy: a single-institution experience of surgical and oncologic outcomes [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 23 (6): 909-916.
- [16] PENG Yun-hua, WANG Xin-xiu, ZHU Jing-song, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery alone for cervical cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42 (2): 128-135.
- [17] Rydzewska L, Tierney J, Vale CL, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus surgery versus surgery for cervical cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010 (1): CD007406.
- [18] Maneo A, Chiari S, Bonazzi C, et al. Neoadjuvant chemotherapy and conservative surgery for stage IB1 cervical cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2008, 111 (3): 438-443.
- [19] Noh JM, Park W, Kim YS, et al. Comparison of clinical outcomes of adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma in uterine cervical cancer patients receiving surgical resection followed by radiotherapy: a multicenter retrospective study (KROG 13-10) [J]. *Gynecol Oncol*, 2014, 132 (3): 618-623.
- [20] Ryu SY, Kim MH, Nam BH, et al. Intermediate-risk grouping of cervical cancer patients treated with radical hysterectomy: a Korean Gynecologic Oncology Group study [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110 (2): 278-285.
- [21] Estape RE, Angioli R, Madrigal M, et al. Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy [J]. *Gynecol Oncol*, 1998, 68 (3): 229-232.
- [22] Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. An ounce of prevention is worth a pound of cure: the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation [J]. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 2014, 25 (9): 1719-1728.
- [23] Bildik G, Akin N, Senbabaoglu F, et al. GnRH agonist leuprolide acetate does not confer any protection against ovarian damage induced by chemotherapy and radiation in vitro [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30 (12): 2912-2925.
- [24] Ishii K, Aoki Y, Takakuwa K, et al. Ovarian function after radical hysterectomy with ovarian preservation for cervical cancer [J]. *J Reprod Med*, 2001, 46 (4): 347-352.
- [25] GUO H-j, GUO R-x, LIU Y-l. Effects of loop electrosurgical excision procedure or cold knife conization on pregnancy outcomes [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2013, 34 (1): 79-82.
- [26] Namouz S, Porat S, OKUN Nan, et al. Emergency cerclage: literature review [J]. *Obstet Gynecol Surv*, 2013, 68 (5): 379-388.
- [27] Shin MY, Seo ES, Choi SJ, et al. The role of prophylactic cerclage in preventing preterm delivery after electrosurgical conization [J]. *J Gynecol Oncol*, 2010, 21 (4): 230-236.
- [28] Kim M, Ishioka S, Endo T, et al. Importance of uterine cervical cerclage to maintain a successful pregnancy for patients who undergo vaginal radical trachelectomy [J]. *Int J Clin Oncol*, 2014, 19 (5): 906-911.
- [29] Escobar PF, Ramirez PT, Garcia Ocasio RE, et al. Utility of indocyanine green (ICG) intra-operative angiography to determine uterine vascular perfusion at the time of radical trachelectomy [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 143 (2): 357-361.
- [30] KORNOVSKI I, GORCHEV G. Histopathological findings in postoperative specimens in cervical cancer patients (IB2-IVA) after neoadjuvant chemotherapy and preoperative radiotherapy [J]. *Akush Ginekol (Sofia)*, 2007, 46 (1): 28-34.
- [31] Slama J, Cerny A, Dusek L, et al. Results of less radical fertility-sparing procedures with omitted parametrectomy for cervical cancer: 5 years of experience [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142 (3): 401-404.
- [32] 周晖, 刘昀昀, 林仲秋. 《2017 NCCN 宫颈癌临床实践指南》解读 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33 (1): 100-107.