

PHẪU THUẬT BẢO TỒN KHẢ NĂNG SINH SẢN TRONG UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN SỚM

Tạ Thanh Liễu

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.65.10

TÓM TẮT

Ung thư cổ tử cung là một bệnh lý phụ khoa ác tính gây ra những tác động xấu, không chỉ về mặt sinh học, mà còn về các vấn đề khác trong cuộc sống. Độ tuổi lúc chẩn đoán ngày càng trẻ hóa và thường trong độ tuổi sinh sản, làm giảm khả năng sinh đẻ, khó khăn khi giao hợp và ảnh hưởng đến mong ước tiếp tục có con của bệnh nhân. Cho đến nay, việc điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm có bảo tồn khả năng sinh sản vẫn còn chưa phổ biến ở Việt Nam. Tuy vậy, hiện tại nhiều phương pháp điều trị bảo tồn đang được áp dụng cho những bệnh nhân vẫn mong muốn có con, cụ thể là khoét chóp, phẫu thuật cắt cổ tử cung đơn giản, phẫu thuật cắt cổ tử cung triệt để và cả hóa trị tân hỗ trợ. Các phương pháp điều trị này đã được chứng minh là hiệu quả và an toàn, trong khi vẫn duy trì chức năng sinh sản cho bệnh nhân.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, Phẫu thuật bảo tồn.

ABSTRACT

FERTILITY-SPARING SURGERY IN EARLY STAGE CERVICAL CANCER

Ta Thanh Lieu

Cervical cancer is a malignancy in women that cause major impacts, not only biologically, but also in various aspects of life. On patients during reproductive age, cervical cancer poses severe sexual and reproductive debilitation. Trend in the onset of first diagnosis is moving towards younger age, and mostly affect women in their reproductive age. This would give a bad impact on the sustainability of the patient's reproductive function. Until now, fertility-sparing approach for the management of early-stage cervical cancer is still rare in VietNam. However, some options of conservative surgical therapy are available for patients who desire fertility, namely conization, simple trachelectomy, radical trachelectomy, and also neoadjuvant chemotherapy. These options have been proven effective and safe, while maintaining patients' reproductive functions.

Key words: Cervical cancer, Conservative surgery

GIỚI THIỆU

Lịch sử của phẫu thuật bảo tồn sinh sản

Di căn hạch bạch huyết đã được công nhận là một trong các yếu tố nguy cơ chính về khả năng tái phát và di căn trong ung thư cổ tử cung, cùng với đó là loại mô học, mức độ xâm lấn và kích thước khối u [14]. Từ khi đưa ra thuật ngữ ung thư biểu mô vi xâm lấn, nhiều nghiên cứu đã đi tìm mối liên quan

giữa kết quả sau phẫu thuật và tiên lượng của bệnh nhân. Báo cáo cho thấy số bệnh nhân ung thư cổ tử cung tế bào gai giai đoạn IA1 có tế bào ác tính trong hạch bạch huyết chiếm ít hơn 1%, cũng như sự xâm nhập khoang lympho-mạch máu tỷ lệ thuận với độ sâu xâm lấn. Trong nhóm biểu mô tuyến giai đoạn IA1 và IA2 có trải qua nạo hạch vùng chậu, kết quả chỉ 1,5% trường hợp tế bào ác tính được tìm

1 Khoa ngoại phụ khoa BV Ung Bướu TP.HCM

- Ngày nhận bài (Received): 1/10/2020; Ngày phản biện (Revised): 06/10/2020;

- Ngày đăng bài (Accepted): 04/12/2020

- Người phản hồi (Corresponding author): Tạ Thanh Liễu

- Email: bsliu1969@gmail.com; ĐT: 0903.877.876

thấy trong các hạch bạch huyết, và 3% là có xâm lấn khoang lympho-mạch máu. Bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn đầu nhìn chung có tiên lượng tốt. Điều này đặt ra quan điểm rằng các phương thức điều trị có bảo tồn khả năng sinh sản có thể được xem xét cho nhóm bệnh nhân này [11].

Năm 2006, Hiệp hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) đã đưa ra khuyến nghị về tầm quan trọng của việc đánh giá khả năng tiếp tục mang thai cho nhóm bệnh nhân ung thư ở độ tuổi sinh sản [24], [14]. Trước đây, phương pháp phẫu thuật bảo tồn chỉ có thể được áp dụng cho ung thư cổ tử cung giai đoạn FIGO IA, còn giai đoạn IA2 trở lên, phẫu thuật cắt tử cung triệt để và nạo hạch vùng chậu và hoặc xạ trị sẽ được áp dụng [19].

Vào năm 1994 tại hội nghị thường niên của Hiệp hội Ung thư Phụ khoa (SGO), Daniel Dargent và các đồng nghiệp đã trình bày kinh nghiệm qua tám năm thực hiện phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc qua ngã âm đạo (VRT) kết hợp với phẫu thuật nội soi nạo hạch vùng chậu như là phương thức điều trị bảo tồn khả năng sinh sản cho ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, được biết đến với tên là phẫu thuật Dargent. Phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc qua ngã bụng (ART) là một cách tiếp cận khác lần đầu tiên được giới thiệu bởi Eugen Aburel vào năm 1932. Mãi đến năm 1997, kỹ thuật này mới được giới thiệu lại bởi Del Priore và Smith, với việc thực hiện cắt bỏ mô cạnh cổ tử cung gần giống như phẫu thuật cắt tử cung mở rộng Piver nhóm III [19], [1].

Xu hướng điều trị gần đây hướng tới phẫu thuật ít triệt để hơn, được giới thiệu bởi Rob và cộng sự năm 2007, bao gồm phẫu thuật nội soi nạo hạch vùng chậu có hoặc không chất chỉ thị hạch lymphatic, sau đó là phẫu thuật cắt cổ tử cung đơn giản hoặc khoét chóp nếu như không có tế bào ác tính trong mô hạch bạch huyết [21], [9].

Lựa chọn bệnh nhân

Theo báo cáo có khoảng 48% bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm đã trải qua phẫu thuật cắt tử cung tận gốc có đáp ứng các tiêu chí cho phẫu thuật bảo tồn. Tuy nhiên, trước khi quyết định lựa chọn phương thức bảo tồn, có một số chỉ định và điều kiện nhất định phải được thỏa mãn [14]. Các tiêu chí chung cho phẫu thuật bảo tồn có thể được nhìn thấy trong Bảng 1. Các tiêu chí giải phẫu bệnh quan trọng cần được đánh giá là sự di căn hạch

vùng, kích thước khối u và loại mô học. Sự xâm nhập khoang lympho-mạch máu (LVSI) và độ xâm lấn mô đệm không phải là chống chỉ định, nhưng được coi là yếu tố nguy cơ tái phát trong nhiều nghiên cứu khác nhau [6]. Kích thước khối u dưới 2 cm được đánh là ứng viên cho phẫu thuật bảo tồn (giai đoạn FIGO IA1 - IB1) [19]. Trong các trường hợp khối u có đường kính lớn nhất ≤ 2 cm, chỉ xâm lấn lớp bề mặt mô đệm và LVSI âm tính thì tỷ lệ xâm lấn chu cung và hạch bạch huyết chỉ lần lượt là 1% và 2,4%. Trong đó, nếu u nhỏ cộng với hạch âm tính, thì tỷ lệ tế bào ung thư xâm nhập chu cung chỉ có 0,6% [17]. Khối u có kích thước ≤ 2 cm cũng được báo cáo là có tiên lượng tốt [15]. Kích thước của khối u có thể được đo bằng thăm khám trực tiếp, soi cổ tử cung hoặc chụp cộng hưởng từ (MRI) [23], [17]. Yamazaki và cộng sự đề nghị sử dụng liệu pháp bảo tồn trong các khối u có kích thước nhỏ hơn 25 mm và thể tích nhỏ hơn 5.000 mm³ khi kiểm tra bằng MRI [27]. Các khối u lớn hơn 2 cm có nguy cơ lan rộng ra ngoài tử cung và tỷ lệ tái phát cao hơn so với kích thước khối u < 2cm (20,8% so với 2,9% trên VTR và 18,2% so với 1,6% trong VTR) [19].

Bảng 1. Tiêu chí chung cho phẫu thuật bảo tồn

Tiêu chí bệnh nhân	• Rất mong muốn tiếp tục mang thai • Tuổi sinh sản có cơ hội mang thai thuận lợi (< 30-40 tuổi) • Đã được tư vấn và hiểu rõ thông tin về các lựa chọn và phương pháp điều trị.
Tiêu chí khối u	• Khối u khu trú ở cổ tử cung (≤ 2 cm đường kính lớn nhất), tốt nhất là giới hạn ở cổ ngoài cổ tử cung. • Xâm lấn tối thiểu cổ trong cổ tử cung, được chứng minh qua soi cổ tử cung và / hoặc MRI • Mô học tế bào thần kinh nội tiết là tiêu chuẩn loại trừ • Không có bằng chứng di căn hạch và/ hoặc di căn xa
Tiêu chí nguồn lực	• Có tiêu chuẩn và khả năng kiểm soát tốt • Phẫu thuật viên có kinh nghiệm (Bệnh nhân có kích thước khối u lớn hơn 4cm nên được hóa trị hỗ trợ.)

Loại mô học cũng được cho là ảnh hưởng đến kết quả điều trị, nhưng kết luận vẫn còn chưa được thống nhất. Trong những thập kỷ gần đây, tỷ lệ mắc ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô gai-tuyến đã tăng so với ung thư biểu mô gai, đặc biệt là ở dân số trẻ tuổi [7]. Nhiều nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ tái phát cao hơn và tỷ lệ sống sót thấp hơn trong nhóm ung thư biểu mô tuyến, trong khi một số nghiên cứu khác lại báo cáo không có sự khác biệt đáng kể về thời gian sống không bệnh [7]. Do đó, việc áp dụng một cách tiếp cận tương tự giữa ba loại mô học được coi là hợp lý [11]. Ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung thường xuất hiện ở đoạn gần của kênh cổ tử cung và liên quan đến tỷ lệ tái phát lâu dài và tỷ lệ sống sót kém dù trong cùng giai đoạn sớm của ung thư cổ tử [11],[3]. Các khối u thần kinh nội tiết tế bào nhỏ không nên được xếp chung vì tiên lượng xấu hơn so với những loại mô học khác [19].

Điều trị phẫu thuật

Khoét chóp

Mô tả đầu tiên về phẫu thuật cắt cụt hình phễu cổ tử cung hay bây giờ được gọi là khoét chóp, đã được Sturmdorf báo cáo vào năm 1916. Vào thời điểm đó, kỹ thuật này có nguy cơ chảy máu đáng kể, và cầm máu bằng cách khâu vạt cơ niêm chồng lên diện cắt cho đến năm 1954, Thornton và cộng sự đã đề nghị khâu cổ tử cung mặt bên để cầm máu. Kỹ thuật này sau đó đã trải qua những phát triển khác nhau của các bác sĩ lâm sàng, chẳng hạn như việc sử dụng dao điện của Hahn (1948) và phẫu thuật cắt bằng dao lạnh của Sherif (1963). Hiện nay, có hai kỹ thuật thường được sử dụng là khoét chóp cổ tử cung bằng vòng điện (LEEP) và phẫu thuật bằng dao lạnh (CKC). Cả hai kỹ thuật này đều được hội đồng chuyên gia của WHO đề xuất là liệu pháp ưu tiên cho các tổn thương tiền ung thư. Phẫu thuật dao lạnh giúp cắt bỏ chính xác và cho phép đánh giá mô học tốt hơn đặc biệt là rìa diện cắt. Tuy nhiên, dễ gây biến chứng chảy máu. Mặc dù LEEP về mặt kỹ thuật thì dễ dàng, ít tốn thời gian và ít chảy máu hơn, nhưng các thao tác đốt điện lại làm cho việc

đánh giá mô bệnh học tại rìa diện cắt khó chính xác [26]. Theo nhiều tài liệu báo cáo ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, những người đã trải qua khoét chóp chẩn đoán và sau đó được điều trị tiếp bằng phẫu thuật cắt bỏ cổ tử cung, có khoảng 40-65% trường hợp mẫu bệnh phẩm cổ tử cung sau phẫu thuật cắt bỏ đã không còn tế bào ung thư [21]. Trong nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm được phẫu thuật cắt tử cung tận gốc, ước tính có khoảng 26% là đủ tiêu chí cho phẫu thuật bảo tồn [20]. Các nghiên cứu khác nhau đã báo cáo tỷ lệ di căn hạch bạch huyết trong giai đoạn FIGO IA là rất thấp, chỉ khoảng 1,5%. Trên thực tế, trong ung thư cổ tử cung giai đoạn IA với độ sâu xâm lấn mô đệm ≤ 5 mm, chưa có trường hợp di căn hạch nào được tìm thấy [2]. Ở những bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IA1 và IA2, tỷ lệ xâm lấn chu cung là rất thấp [20],[10]. Theo báo cáo, có khoảng 7,7% bệnh nhân ung thư ở giai đoạn sớm có ghi nhận sự xâm lấn chu cung. Tuy nhiên, với những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ thấp (ung thư biểu mô tuyến, biểu mô gai và gai-tuyến kích thước khối u <2 cm mà không có xâm lấn khoang lympho-mạch máu), thì chưa có trường hợp nào có hiện diện tế bào ác tính trên mẫu bệnh phẩm chu cung [14]. Một nghiên cứu khác lại chỉ ra có khoảng 0,6% bệnh nhân có ghi nhận chu cung dương tính với kích thước khối u <2 cm, hạch bạch huyết âm tính và xâm lấn mô đệm ≤ 10 mm [21].

Sự xâm lấn khoang lympho-mạch máu ít gặp ở giai đoạn IA1 và sự hiện diện của nó cũng không ảnh hưởng đến giai đoạn FIGO, mặc dù nó được cho là một yếu tố nguy cơ tái phát [11],[16]. Cho đến nay, tác động của LVSI đối với tiên lượng ở giai đoạn vi xâm lấn còn đang tranh cãi [11]. Tại một số trung tâm, bệnh nhân ung thư giai đoạn IA1 trải qua khoét chóp chẩn đoán và khoét chóp điều trị nếu thấy LVSI dương tính sẽ được điều trị tiếp bằng phẫu thuật nạo hạch vùng chậu ; sự di căn hạch được xác nhận bằng cắt lạnh [2].

Việc khoét chóp phải đảm bảo rìa diện cắt không

có tế bào ung thư xâm lấn hoặc tiền ung thư. Nếu lần khoét chóp đầu tiên không đạt yêu cầu, thì việc khoét chóp phải được lặp lại [11],[2]. Tuy nhiên, Lee và cộng sự đã báo cáo rằng không có mối liên quan nào giữa tình trạng LVSI với kết quả mô bệnh học, rìa diện cắt hay các kết quả được theo dõi sau đó. Vì vậy, khoét chóp được coi là an toàn và hiệu quả đối với ung thư biểu mô giai đoạn IA1, bất kể tình trạng rìa khối u và LVSI [11]. Khoét chóp trong ung thư biểu mô tuyến đang gây tranh cãi do khó chẩn đoán mức độ vi xâm lấn ở loại này [13]. Tuy nhiên, hầu hết các tác giả đều cho rằng ung thư biểu mô tuyến và gai có thể được điều trị giống nhau ở giai đoạn IA1 [11],[13],[4].

Khoét chóp cũng có thể được xem xét trong ung thư cổ tử cung giai đoạn IA2 và IB1 với yếu tố nguy cơ thấp (khối u < 2cm, tuổi < 40 tuổi, mô học nguy cơ thấp). Một nghiên cứu liên quan đến 36 bệnh nhân ung thư cổ tử cung IB1 ở độ tuổi 24-40 được điều trị bằng khoét chóp có thể 1 - 2 lần (do rìa diện cắt), chỉ có một bệnh nhân tái phát sau 34 tháng điều trị [17]. Để giảm thiểu nguy cơ tái phát, phẫu thuật nội soi nạo hạch vùng chậu có thể được tiến hành trước và khoét chóp có thể được thực hiện sau. Ở nhóm bệnh nhân được nạo hạch chậu, tỷ lệ xâm lấn chu cung chỉ là 0,4% ở những bệnh nhân có hạch âm tính [17]. Nếu kết quả cắt lạnh cho thấy không có di căn hạch, thì khoét chóp có thể thực hiện [21],[17]. Có một số yếu tố làm tăng tỷ lệ dương tính trên mô hạch cắt lạnh như tuổi lớn, bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng, diện cắt dương tính hoặc xâm lấn cổ trong cổ tử cung[8]. Tuy nhiên, nguy cơ còn tế bào dư sót lại và lặp lại phẫu thuật rất thấp ở nhóm giai đoạn IA1 [12].

Nói chung, khoét chóp là một phương pháp điều trị thích hợp cho ung thư giai đoạn IA1 và có tiên lượng tốt. Trong một nghiên cứu của Andikyan và cộng sự (2014), báo cáo không ghi nhận ca tái phát sau 17 tháng theo dõi[3]. Bisseling cũng báo cáo không trường hợp tái phát trong vòng 72 tháng sau khoét chóp ở 29 bệnh nhân ở giai đoạn IA1 và IA2.

Nghiên cứu của Tseng đã đạt được tỷ lệ sống 100% trong vòng 6,7 năm sau khoét chóp. Wright và cộng sự đã nghiên cứu 1.409 bệnh nhân và báo cáo rằng tỷ lệ sống 5 năm là tương tự giữa các bệnh nhân với giai đoạn IA1 được phẫu thuật cắt bỏ tử cung và khoét chóp (99% so với 98%). Ở nhóm ung thư tế bào gai giai đoạn IA2, không có trường hợp tử vong nào sau khoét chóp 18 năm [18]. Nghiên cứu của Fagotti ở giai đoạn IA2 hoặc IB1 cho thấy không có sự tái phát trong thời gian theo dõi trung bình 16 tháng. Khi so sánh với cắt tử cung, giai đoạn IA2 biểu mô tuyến, khoét chóp cho tỷ lệ sống sau 5 năm tương tự. Tuy nhiên, trong loại ung thư biểu mô tế bào gai, cắt tử cung cho khả năng sống sót tốt hơn một chút (96,3% so với 90,2%) [18]

Phẫu thuật cắt cổ tử cung đơn giản

Trong giai đoạn IA2 và IB1, phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc là phương pháp điều trị bảo tồn lựa chọn. Nó giúp bảo tồn khả năng sinh sản với tỷ lệ mang thai cao, nhưng không tốt như khoét chóp, và cũng liên quan đến tăng biến chứng từ việc cắt bỏ mô quanh cổ tử cung[13],[18]. Do đó, câu hỏi được đặt ra về sự cần thiết của cắt cổ tử cung tận gốc. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu cũng cho thấy sự xâm lấn ra mô xung quanh chỉ chiếm tỷ lệ rất thấp trong một số nhóm bệnh nhân [18],[5].

Các nghiên cứu khác nhau cho thấy khả năng xâm lấn chu cung thấp < 1% ở những bệnh nhân có kích thước khối u ≤ 2 cm và không có sự xâm lấn mô đệm (> 10 mm), xâm lấn khoang lympho-mạch máu hay di căn hạch[18]. Nói chung, bệnh nhân ở giai đoạn sớm thì khả năng xâm lấn chu cung chỉ dưới 1% (0-0,6%) [13],[5]. Qua MRI có thể ước tính kích thước và thể tích khối u. Ngoài ra, MRI cũng có thể được sử dụng để ước tính phạm vi xâm nhập mô đệm và vùng không bị ảnh hưởng [19],[27],[25]. Hầu hết các tác giả đề nghị phẫu thuật cắt cổ tử cung đơn giản cho những bệnh nhân có mô học nhóm nguy cơ thấp (ung thư tế bào gai, tế bào tuyến hay gai-tuyến). Còn ở nhóm mô học

có nguy cơ cao (ung thư tế bào gốc trung mô, tế bào thần kinh nội tiết và thanh dịch) không khuyến cáo, hiệu quả của việc phẫu thuật ít triệt để hơn với tiên lượng chưa được xác định rõ [18-15].

Chụp cắt lớp phát xạ positron (PET-CT) có thể được sử dụng để đánh giá tình trạng hạch bạch huyết trước phẫu thuật [1]. So với MRI, PET-CT có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt hơn (75% so với 56%; 98% so với 93%) [13]. Cắt cổ tử cung đơn giản kết hợp với nạo hạch vùng chậu được ưu tiên cho giai đoạn IA2 và IB1, đặc biệt trong trường hợp LVSI âm tính và khối u ≤ 2 cm [11],[5]. Việc này nên được tiến hành trước mổ và trước khi nạo hạch vùng chậu để loại trừ khả năng di căn. Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân ở giai đoạn IA2 rất ít, gây khó khăn khi thực hiện một nghiên cứu tiến cứu [11]. Trong một nghiên cứu của Plante và cộng sự liên quan đến 12 bệnh nhân từ giai đoạn IA1 đến IB1 với ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô gai cắt cổ tử cung đơn giản, không phát hiện trường hợp tái

phát thấy ở tất cả các bệnh nhân sau thời gian theo dõi trung bình 27 tháng, thời gian không bệnh 24 tháng là 100% [15]. Nói chung, nguy cơ cũng tương tự như phẫu thuật cắt cổ tử cung tận gốc qua ngã âm đạo (VRT) bao gồm chảy máu, chấn thương đường tiết niệu, chấn thương đường ruột, rối loạn tiểu và đại tiện [22].

KẾT LUẬN

Xu hướng trẻ hóa của nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung hiện đang thách thức các bác sĩ chuyên khoa ung thư trong việc đưa ra các phương pháp điều trị hiệu quả trong khi vẫn duy trì khả năng sinh sản cho bệnh nhân. Các lựa chọn điều trị khác nhau như khoét chóp, phẫu thuật cắt cổ tử cung đã cho thấy kết quả khả quan trong điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm. Do đó, đối với những bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản, rất mong muốn duy trì khả năng sinh sản, các lựa chọn phẫu thuật bảo tồn khả năng sinh sản phải luôn được đưa ra và tư vấn đúng cách.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abu-Rustum NR, Sonoda Y. Fertility-sparing surgery in early stage cervical cancer: indications and applications. *JNCCN*. 2010;8(12):1435 – 1438.
2. Al-Kalbani M, McVeigh G, Nagar H, McCluggage WG. Do FIGO stage IA and small (≤ 2 cm) IB1 cervical adenocarcinomas have a good prognosis and warrant less radical surgery?. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2012;22(2):291-5.
3. Andikyan V, Khoury-Collado F, Denešopolis J, Park KJ, Hussein YR, Brown CL, dkk. Cervical conization and sentinel lymph node mapping in the treatment of stage I cervical cancer: is less enough?. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(1):113-7.
4. Baalbergen A, Smedts F, Helmerhorst TJM. Conservative therapy in microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix is justified. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2011;21(9):1640-5.
5. Baiocchi G, Brot L, Faloppa CC, Mantovan H, Duque MR, Badiglian-Filho L, dkk. Is parametrectomy always necessary in early-stage cervical cancer?. *Gynecologic Oncology*. 2017. DOI: 10.1016/j.ygy-no.2017.03.514.
6. 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.
7. Chandeying N, Hanprasertpong J. The prognostic impact of histological type on clinical outcomes of early-stage cervical cancer patients whom have been treated with radical surgery. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2017. DOI: 10.1080/01443615.2016.1245279.
8. Chatchotikawong U, Ruengkachorn I, Leelaphatanadit C. Residual disease following conization with stage IA-IB1

- cervical carcinoma in a high incidence region. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15:7383-7.
9. Dursun P, Dogan NU, Ayhan A. Oncofertility for gynecologic and non-gynecologic cancers: fertility sparing in young women of reproductive age. Clinical Reviews in Oncology Hematology. 2014;92:258-267
10. Fuh K, Blumenthal PD. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) in A Practical Guide to Office Gynecologic Procedures. Wolters Kluwer. 2014. DOI: 10.1111/tog.12119.
11. Hacker NF, Vermorken JB. Cervical cancer dalam Berek & Hacker's Gynecologic Oncology 6th edition. Wolters Kluwer. 2015:326-389
12. Heffler LA, Polterauer S, Schneitter A, Concin N, Hostetter G, Bentz E, dkk. Repeat surgery in patients with cervical cancer stage FIGO IA1: a series of 156 cases and a review of the literature. Anticancer Research. 2010;30:565-8.
13. Kardakis S. Fertility-preserving surgery in patients with early stage cervical carcinoma. ISRN Oncology. 2012. DOI: 10.5402/2012/817065.
14. McLaren JF, Bates WG. Fertility preservation in women of age with cancer. 2012;12:455-511.
15. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Sebastianelli A, Grondin K, Noel P, Roy M. Simple vaginal trachelectomy in early stage low-risk cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2013;23:916-922.
16. Qian Q, Yang J, Cao D, You Y, Chen J, Shen K. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. J Gynecol Oncol. 2014;25(4):293-300.
17. Ramirez PT, Pareja R, Rendon GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care. Gynecologic Oncology. 2014;132:254-9.
18. Reade CJ, Eiriksson LR, Covens A. Surgery for early stage cervical cancer: how radical should it be?. Gynecologic Oncology. 2013;131:222-230.
19. Rob L, Pluta M, Skapa P, Robova H. Advances in fertility-sparing surgery for cervical cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2012;10(7): 1101-4.
20. Smith AL, Frumovitz M, Schmeler KM, Reis R, Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT. Conservative surgery in early-stage cervical cancer: what percentage of patients may be eligible for conization and lymphadenectomy?. Gynecol Oncol. 2010;119(2):183-6.
21. Thomakos N, Trachana SP, Rodolakis A, Bamias A, Antsaklis A. Less radical surgery for fertility preservation in patients with early-stage invasive cervical cancer contemporary problematics. Gynecol Obstet. 2013;3(4). DOI: 10.4172/2161-0932.1000165.
22. Wallwiener D, Becker S. Cervicectomy in Atlas of Gynecologic Surgery 4th edition. Georg Thieme Verlag KG. 2014:275 -282.
23. Wethington L, dkk. An International Series on Abdominal Radical Trachelectomy. Int J Gynecol Cancer. 2012;22:12517.
24. Willows K, Lennox G, Covens A. Fertility-sparing management in cervical cancer: balancing oncologic outcomes with reproductive success. Gynecologic Oncology Research and Practice. 2016;3(9):1
25. Woo S, Kim HS, Chung HH, Kim SY, Kim SH, Cho JY. Early stage cervical cancer: role of magnetic resonance imaging after conization in determining residual tumor. Acta Radiol. 2015. DOI: 10.1177/0284185115620948.
26. Xiang L, Li J, Yang W, Xu X, Wu X, Wang H. Conization using an electrosurgical knife for cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. PLoS ONE. 2015;10(7):e0131790. DOI: 10.1371/journal.pone.0131790.
27. Yamazaki H, Todo Y, Okamoto K, Yamashiro K, Kato H. Pretreatment risk factors for parametrial involvement in FIGO stage IB1 cervical cancer. J Gynecol Oncol. 2015;26(4):255-261.