



# clínica e investigación en ginecología y obstetricia

[www.elsevier.es/gine](http://www.elsevier.es/gine)



## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Manejo terapéutico quirúrgico para la preservación de la fertilidad en las pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y ovario



A. Redondo Villatoro<sup>a,\*</sup>, M. Moreno López<sup>b</sup> y M. Pantoja Garrido<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>b</sup> Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Recibido el 24 de agosto de 2020; aceptado el 20 de noviembre de 2020

Disponible en Internet el 11 January 2021

### PALABRAS CLAVE

Preservación de la fertilidad;  
Cáncer de cérvix;  
Cáncer de endometrio;  
Cáncer de ovario

### KEYWORDS

Fertility preservation;  
Cancer of cervix;  
Cancer of endometrium;  
Cancer of ovary

**Resumen** El presente artículo de revisión recopila la evidencia científica actual sobre el manejo terapéutico quirúrgico conservador en pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y ovario, que no han cumplido su deseo genésico. La mayor tasa de supervivencia actual en las pacientes con cáncer ginecológico nos hace plantearnos las secuelas posteriores, así como la importancia de la preservación de fertilidad. A continuación, se detallará cómo la cirugía de preservación de fertilidad en los distintos procesos oncológicos del área genital tiene como finalidad conservar la capacidad reproductiva de la paciente, lo suficiente como para lograr el embarazo de forma espontánea o mediante técnicas de reproducción asistida.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Surgical therapeutic management for the preservation of fertility in patients with cervical, endometrial, and ovarian cancer

**Abstract** This review article looks at the current scientific evidence on conservative surgical therapeutic management in patients with cervical, endometrial, and ovarian cancer, who have not fulfilled their desire to have children. The current higher survival rate in patients with gynaecological cancer makes us consider the subsequent sequelae, as well as the importance of fertility preservation. Details are then given on how fertility preservation surgery in the different oncological processes of the genital area is intended to preserve the reproductive capacity of the patient, sufficient to achieve pregnancy spontaneously or through assisted reproduction techniques.

© 2020 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anaredonn@gmail.com](mailto:anaredonn@gmail.com) (A. Redondo Villatoro).

## Introducción

Se estima que alrededor del 25% de las pacientes diagnosticadas de cáncer ginecológico no han cumplido su deseo genésico<sup>1</sup>. Tanto el tratamiento quirúrgico a realizar en ciertos estadios de la enfermedad como la necesidad de terapia adyuvante, con quimioterapia y/o radioterapia, tienen efectos negativos sobre la fertilidad de las pacientes<sup>1,2</sup>. Como respuesta a esta problemática, cobra importancia la práctica de técnicas quirúrgicas conservadoras, siempre y cuando, el estadio de la enfermedad lo permita. Asimismo, en los casos en que la preservación de la fertilidad no sea completa, se procurará que la cirugía sea lo más conservadora posible, evitando la exéresis de órganos del aparato genital necesarios para la concepción, al menos, mediante técnicas de reproducción asistida (TRA). Por otro lado, existen estrategias aplicables a algunas de estas pacientes que sirven de herramientas para conseguir satisfacer sus deseos genésicos, como la transposición ovárica, la protección farmacológica del ovario, la criopreservación de ovocitos o embriones y el trasplante de tejido ovárico<sup>2</sup>. Las neoplasias del aparato genital femenino más frecuentes son la de cérvix, endometrio y ovario<sup>1</sup>. El tratamiento quirúrgico de estos procesos en la mayoría de sus estadios compromete la función ovárica y/o integridad uterina de las pacientes, dando lugar a infertilidad y/o menopausia precoz<sup>1,2</sup>.

Asimismo, no es despreciable el efecto negativo sobre la fertilidad que los tratamientos adyuvantes provocan<sup>3</sup>. Si bien es cierto que los efectos tanto de la quimioterapia como de la radioterapia deben individualizarse en cada paciente, pues van a depender tanto de la edad como de la reserva ovárica de la que parta la paciente, previamente al tratamiento<sup>2-4</sup>. En el caso de la quimioterapia, cabe destacar cómo los alquilantes, fármacos antineoplásicos más utilizados en el tratamiento de tumores ginecológicos, son a su vez los más lesivos. Esto se debe a que su mecanismo de acción consiste en la unión al ADN celular, por lo que además de producir depresión a nivel folicular y ovocitaria, permite a estos fármacos actuar como mutágenos a nivel de los ovocitos preovulatorios, dando lugar a alteraciones cromosómicas. Por su parte, los efectos lesivos de la radioterapia van a ser dependientes de la dosis acumulada, el fraccionamiento de la dosis y el campo de irradiación<sup>4,5</sup>. Respecto a este último punto, cabe destacar como la radioterapia pélvica es junto con la irradiación corporal total (utilizada en el tratamiento de algunas enfermedades hematológicas), la forma más lesiva para la función reproductora<sup>3-5</sup>.

Los llamados procedimientos quirúrgicos conservadores tienen como finalidad conservar la capacidad reproductiva lo suficiente como para lograr el embarazo de forma espontánea o mediante TRA. Por definición, deben ser procedimientos seguros desde el punto de vista oncológico, avalados, por tanto, por la literatura científica<sup>6</sup>. El objetivo del presente artículo de revisión es recopilar la evidencia actual en cuanto al manejo terapéutico quirúrgico de las pacientes con cáncer de cérvix, endometrio y ovario con deseos genésicos no cumplidos y resumir, además, los resultados referentes a las tasas de gestación y supervivencia asociadas a dichos tratamientos.

## Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de literatura a través de las bases de datos PubMed, MEDLINE, Embase, BioMed Central y SciELO, para identificar artículos publicados en inglés o en español que abordaran el tratamiento conservador en mujeres con cáncer de cérvix, endometrio y ovario. Seleccionamos artículos publicados entre enero de 2014 y agosto de 2020, con la finalidad de recoger la última evidencia sobre el tema; aunque la revisión incluye referencias más antiguas, dado que algunos artículos contienen reseñas de publicaciones anteriores a esta fecha. Se han excluido los artículos con resultados oncológicos o sobre el embarazo incompletos, deficientes o de escasa relevancia.

## Cáncer de cuello uterino

El tratamiento de elección del cáncer de cérvix varía en función del estadio en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Dentro de las opciones de tratamiento estándar de la neoplasia intraepitelial cervical o del adenocarcinoma *in situ* se encuentran el tratamiento escisional mediante conización y/o la histerectomía<sup>7</sup>. Es necesaria una adecuada correlación entre el estudio citológico y la biopsia dirigida mediante colposcopia, para excluir enfermedad invasiva antes de iniciar el tratamiento local. La elección del tratamiento va a depender de la extensión de la enfermedad, edad de la paciente, tipo celular y deseo de conservar la capacidad reproductiva<sup>7,8</sup>. Suelen ser diagnósticos susceptibles de tratamiento mediante conización la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado o neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (CIN1/LSIL) persistente durante dos años, CIN1/LSIL de diagnóstico reciente e imposibilidad de seguimiento, la neoplasia intraepitelial cervical grado 2-3 o la lesión escamosa intracervical de alto grado (CIN2-3/HSIL) persistente durante dos años, y el adenocarcinoma *in situ* con deseo gestacional. Por su parte, son candidatas a histerectomía las pacientes con adenocarcinoma *in situ* con deseo genésico cumplido, los CIN2-3/HSIL en el que no es posible realizar un procedimiento conservador, CIN2-3/HSIL persistentes o recurrente con deseo genésico cumplido e imposibilidad de realizar un nuevo tratamiento escisional<sup>8,9</sup>. Por tanto, serían los CIN2-3/HSIL persistentes y el adenocarcinoma *in situ* los diagnósticos susceptibles tanto de tratamiento conservador local como de histerectomía. Son estas indicaciones en las que es necesario individualizar cada caso, explicando los resultados y el pronóstico según la técnica seleccionada<sup>8,9</sup>. La histerectomía es el tratamiento estándar del adenocarcinoma *in situ*, dado que el asentamiento de la enfermedad en el conducto endocervical hace más difícil el poder asegurar márgenes libres, y, por tanto, no puede garantizar el control de la extensión de la enfermedad con tanta certeza<sup>7</sup>. En 2020, Li et al. publican los resultados en términos de supervivencia de una cohorte de 40 pacientes a las que se realizaron conizaciones con las indicaciones anteriormente expuestas. La mediana de seguimiento fue de 35 meses y solo una paciente (2,5%), desarrolló una recurrencia de la enfermedad en el cérvix, no registrándose ningún *exitus* por recaída<sup>10</sup>. Entre las causas más frecuentes de este fracaso

terapéutico se encuentran la enfermedad invasiva no identificada, la falta de correlación entre los resultados de la citología y la colposcopia o la diseminación de la enfermedad por el conducto endocervical<sup>9,10</sup>. Con el tratamiento y el seguimiento adecuado, el control de la enfermedad en estadios *in situ* de cáncer de cuello deberían acercarse al 100%<sup>10</sup>. En cuanto a los estadios IA2 (invasión estromal  $\geq 3$  mm y  $< 5$  mm de profundidad), IB1 (carcinoma invasivo  $\geq 5$  mm de profundidad y  $< 2$  cm en su diámetro mayor), la traquelectomía radical es el procedimiento conservador de elección en pacientes con deseo de conservación de la capacidad reproductiva, que cumplan requisitos<sup>11-13</sup>. Entre los criterios de selección se encuentra la edad menor de 40 años; deseo genésico; firma de consentimiento informado; tumor no mayor de 2 centímetros, ausencia de extensión al endocervix comprobada por biopsias múltiples, conización o LEEP (procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa); ausencia de afectación ganglionar pélvica o invasión de espacios linfovascuales y tipo histológico escamoso, adenocarcinoma o adenoescamoso<sup>14</sup>. Por otra parte, queda excluida del posible tratamiento conservador la estirpe de carcinoma neuroendocrino de células pequeñas, dado que se relaciona con una alta tasa de afectación ganglionar, recidivas locales y metástasis a distancia<sup>13-15</sup>. En 2016, Thomakos et al. muestran la influencia del tamaño tumoral en el riesgo de recaída. Registrando un 12,5% de recaídas en tamaños tumorales  $> 2$  cm, frente al 1,2% en tumores  $< 2$  cm<sup>16</sup>. En cuanto a los resultados de la traquelectomía, Wethington et al. reportan datos pertenecientes a una muestra de 101 pacientes de tres instituciones diferentes, a las que se sometió a este procedimiento entre 1999 y 2011. Destaca cómo aproximadamente el 20% de las pacientes en las que se plantea esta técnica, tienen la necesidad de conversión a histerectomía radical modificada con linfadenectomía pélvica durante el acto quirúrgico. En un 10% se cambió de procedimiento por encontrar intraoperatoriamente enfermedad más avanzada de lo previsto, y en el otro 10% la necesidad de convertir se debió a la comprobación de márgenes afectados en la pieza quirúrgica. Asimismo, estas pacientes fueron subsidiarias de tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia. La tasa de recurrencia de la enfermedad fue del 4% en un periodo de vigilancia de 22-35 meses. Además, recogieron un 70% de pacientes a las que se pudo realizar el tratamiento quirúrgico mediante traquelectomía con éxito<sup>4,5</sup>. La tasa de supervivencia acumulada a los cinco años en pacientes a las que se realizó traquelectomía fue del 95%<sup>17</sup>. En 2020, una revisión sistemática realizada por Nezhad et al. muestra resultados reproductivos muy favorables. Incluye 65 estudios que acumulan 3.044 pacientes sometidas a cirugía conservadora en estadios iniciales de cáncer de cérvix, documentándose 1.047 embarazos. La tasa de embarazo promedio de las pacientes que intentaron concebir fue del 55,4%, necesitando el 20% de las mismas recurrir a alguna técnica de reproducción asistida. La traquelectomía radical vaginal fue el procedimiento quirúrgico que registró una tasa de embarazo más alta, 67,5%. En cuanto a resultados oncológicos, muestran una tasa media de recurrencia del 3,2%, con una tasa de mortalidad por cáncer del 0,6% después de un periodo de seguimiento medio de 39,7 meses, sin diferen-

cias estadísticamente significativas entre las diferentes vías de abordaje<sup>18</sup>.

## Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio en mujeres jóvenes tiene un fuerte componente endocrino, lo que hace posible la realización de tratamiento hormonal en estadios iniciales y pacientes seleccionadas<sup>19,20</sup>. El perfil de la paciente candidata a este tipo de tratamiento es una mujer joven con deseo genésico no cumplido y tumor localizado en endometrio (estadio IA) bien diferenciado (G1), y tipo histológico endometriode y de bajo grado en los resultados de anatomía patológica<sup>21,22</sup>. El tratamiento con progestágenos es el más utilizado, y aunque no hay una pauta unificada, las más usadas son las de acetato de medroxiprogesterona por vía oral en dosis de 100-800 mg/día o acetato de megestrol en dosis de 40-160 mg/día durante 4-14 meses<sup>23</sup>. Con estas pautas, Rackow et al. estiman un porcentaje de respuesta al tratamiento del 57-75% de las pacientes<sup>24</sup>. En cuanto al periodo de respuesta, Obermair et al. publicaron en 2020 los resultados de un metaanálisis de 24 estudios con 370 pacientes sometidas a tratamiento conservador con gestágenos, demostrando que la probabilidad de remisión después de seis meses de tratamiento es del 72%, en comparación con el 78% después de 12 meses, lo que sugiere un beneficio marginal más allá de los seis meses de terapia<sup>25</sup>. Por tanto, si no hubiera respuesta en seis meses habría indicación de realizar histerectomía<sup>23,26</sup>. Por su parte, el índice de recurrencia se estima en un 11-50%, y el riesgo de progresión de la enfermedad en torno a un 6%<sup>23,27</sup>. El seguimiento de estas pacientes debe realizarse cada tres meses mediante biopsia-legrado. Tras seis meses libre de enfermedad se podrá indicar a la paciente búsqueda de embarazo<sup>23,26,27</sup>. En cuanto a los resultados reproductivos, en 2019, Peiretti et al. realizaron un metaanálisis cuyos resultados reportan una tasa de embarazo del 73,4% (119 embarazos entre un total de 162 mujeres que intentaron concebir). De ellos, 54 embarazos fueron espontáneos y 65 mediante TRA<sup>28</sup>. En cuanto al seguimiento tras la gestación, estaría indicada a las seis semanas posparto la realización de una nueva biopsia<sup>29,30</sup>. Si el parto es mediante cesárea, es conveniente hacer biopsia de las posibles lesiones sospechosas<sup>29-31</sup>. La realización de histerectomía posparto es controvertida, y no hay unanimidad de opinión respecto a realizarla<sup>30,31</sup>. En cualquier caso, estaría recomendada en pacientes seleccionadas, para evitar un aumento de la mortalidad, al retrasar la tasa de detección de recurrencias<sup>29-32</sup>.

Por otra parte, los carcinomas endometriales de alto grado, entre los que se incluyen el carcinoma seroso papilar, carcinoma de células claras o el sarcoma, no son susceptibles de tratamiento farmacológico conservador dado que tienen mayor tasa de invasión local, afectación ganglionar y metástasis a distancia<sup>30,31</sup>. Por tanto, la técnica quirúrgica de elección en estas pacientes sería la histerectomía total con doble anexectomía y linfadenectomía pélvica y aortocava, si procede<sup>31-33</sup>. Está sería también de elección en estadios más avanzados o menos diferenciados del IAG1, existiendo (según la extensión de la enfermedad), la posibilidad de complementar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia<sup>32,33</sup>.

## Cáncer de ovario

La cirugía conservadora de la fertilidad en el cáncer de ovario, tiene como finalidad preservar tejido ovárico suficiente para permitir la ovulación cíclica o, al menos, conservar el útero para la realización posterior de TRA<sup>34,35</sup>. *A priori*, los tipos de tumores ováricos candidatos a estas técnicas se pueden resumir en tres grandes grupos: tumores con bajo potencial de malignidad (TBPM), también llamados *border-line*, tumores epiteliales malignos en estadios IA o IB bien diferenciados y otros tumores no epiteliales en estadio IA<sup>36</sup>.

En primer lugar, los TBPM suponen el 15% de los tumores epiteliales malignos de ovario, y el 25% de ellos se dan en pacientes menores de 40 años<sup>35-37</sup>. Entre los criterios comúnmente aceptados para la realización de cirugía conservadora en esta estirpe tumoral se encuentran: estadio IA (presencia de tumor unilateral), grado I de diferenciación, estadificación quirúrgica adecuada, capacidad de seguimiento cuidadoso y posibilidad, tras conseguir embarazo, de sopesar conveniencia de tratamiento quirúrgico completo<sup>34,36,37</sup>. La tasa de supervivencia en cinco años en TBPM tratados con cirugía conservadora oscila entre el 90-100%<sup>38</sup>. El procedimiento quirúrgico de elección en estos casos es la tumorectomía u ooforectomía vía laparoscópica, si la seguridad oncológica lo permite<sup>34-38</sup>. En 2015, Vasconcelos et al. realizaron un metaanálisis en el que se plantearon el riesgo de recurrencia según el procedimiento quirúrgico elegido. En 2503 pacientes con TBPM, se realizaron 1.686 salpingooforectomías unilaterales, frente a 817 tumorectomías. Las estimaciones de recurrencia agrupadas fueron respectivamente 25,3% en el grupo al que se realizó tumorectomía, frente a 12,5% de grupo de pacientes con salpingooforectomía unilateral. En el metaanálisis, la aneختomía se favoreció notablemente sobre la tumorectomía con una odds ratio (OR) para la reducción de recurrencia estadísticamente significativa<sup>39</sup>. La tumorectomía, por otra parte, debe reservarse en caso de recidivas contralaterales o pacientes seleccionadas con enfermedad bilateral<sup>40</sup>. Por otro lado, el porcentaje de embarazos exitosos tras la aneختomía unilateral fue del 50-80% de los casos<sup>41,42</sup>.

En segundo lugar, los tumores epiteliales en estadios iniciales IA (tumor limitado a un ovario o trompa de Falopio, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta) o IB (tumor limitado a ambos ovarios o trompas, sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta), bien diferenciados (G1) también serían subsidiarios de cirugía conservadora<sup>43,44</sup>. Además del estadio y de la diferenciación, se les presupone otras características para poder aplicar estos procedimientos, entre las que se encuentran: adecuada estadificación quirúrgica, consideración de las posibles recidivas de la enfermedad recogidas en el consentimiento informado, seguimiento estricto de la paciente, no demorarse en la búsqueda de embarazo y complementar posteriormente el tratamiento quirúrgico tras cumplir su deseo genésico<sup>43-45</sup>. En cuanto a los resultados, en 2016, Ghezzi et al. reportaron en una cohorte de 65 mujeres con tumores epiteliales de ovario a las que se realizó cirugía conservadora, una supervivencia global (SG) tras una mediana de seguimiento de 38 meses, del 95,4% y una supervivencia libre de enfermedad (SLE) del 84,6%. De las 64,8% que consiguieron embarazo, el 60% concibió espontáneamente<sup>46</sup>.

Un tema controvertido es la posibilidad de realización de cirugía conservadora en estadios IC (tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas, con alguno de los siguientes ítems: diseminación quirúrgica [IC1]; cápsula rota o con implantes en la superficie ovárica o trompas [IC2]; células neoplásicas en ascitis o lavados peritoneales [IC3], o en tumores con poco grado de diferenciación histológica [G2 o 3])<sup>47</sup>. En 2020, Watanabe et al. publicaron datos de una serie de 29 pacientes sometidas a cirugía conservadora en estadio I (14 en estadio IA, 6 en IC1 y 9 en IC3). Tras una mediana de seguimiento de 60,6 meses, 5 pacientes (17,2%), desarrollaron recurrencia tumoral. La SLE y SG en cinco años, fueron las mismas para el estadio IA y IC1, siendo respectivamente 90,9% y 100%, mientras que para el estadio IC3 la SLE fue del 43,8%, y la SG del 87,5%. Por tanto, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia entre el grupo con estadio IA y IC1, sí las hubo entre estos dos grupos respecto al estadio IC3. En conclusión, los resultados del trabajo confirmaron que el tratamiento conservador puede ser aceptable para el estadio IC1, obteniendo un resultado reproductivo favorable, sin embargo, la seguridad en el IC3 es incierta y requiere más estudios<sup>47</sup>.

Por último, entre las neoplasias no epiteliales en estadio IA encontramos el tumor de células germinales, el disgerminoma, los tumores del seno endodérmico y el teratoma inmaduro. Todos ellos son subsidiarios de realización de ooforectomía unilateral, ya que se han obtenido las mismas cifras de supervivencia tanto con tratamiento conservador como radical. En estos casos, la tasa de embarazo se sitúa en torno al 38%<sup>48,49</sup>.

## Conclusiones

El aumento de las tasas de curación y supervivencia de las pacientes con cáncer ginecológico ha producido un cambio en la concepción de su tratamiento hacia protocolos menos radicales y preocupados por las secuelas posteriores al mismo, como la preservación de la fertilidad, siendo uno de los aspectos que más puede afectar a la calidad de vida de las pacientes. Los procedimientos quirúrgicos conservadores son seguros desde el punto de vista oncológico, dado que no existe evidencia de que supongan una disminución en las tasas de curación; siempre y cuando cumplan los requisitos necesarios indicados en la literatura científica.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Rodriguez-Wahlberg KA, Anastacio A, Vonheim E, Deen S, Malmros J, Borgström B. Fertility preservation for young adults, adolescents and children with cancer. *Ups J Med Sci.* 2020;1:1–9, <http://dx.doi.org/10.1080/03009734.2020.1737601>.
- Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2019;155:522–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.012>.
- Vriens IJH, Ter Welle-Butalid EM, de Boer M, de Die-Smulders CEM, Derhaag JG, Geurts SME, et al. Preserving fertility in young women undergoing chemotherapy for early breast cancer; Maastricht experience. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181:77–86, <http://dx.doi.org/10.1007/s10549>.
- Chaput L, Grémeau AS, Vorilhon S, Pons H, Chabrot C, Grèze V, et al. Fertility preservation in oncology. *Bull Cancer.* 2018;105:99–110, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.001>.
- Taylan E, Oktay K. Fertility preservation in gynecologic cancers. *Gynecol Oncol.* 2019;155:522–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.012>.
- Fisch B, Abir R. Female fertility preservation: past, present and future. *Reproduction.* 2018;156:F11–27, <http://dx.doi.org/10.1530/REP-17-0483-020-05598-2>.
- Yamamoto R, Sekiyama K, Higuchi T, Ikeda M, Mikami M, Kobayashi Y, et al. Value and limitation of conization as a diagnostic procedure for cervical neoplasm. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019;45:2419–24, <http://dx.doi.org/10.1111/jog.14118>.
- Gatta LA, Kuller JA, Rhee EHJ. Pregnancy Outcomes Following Cervical Conization or Loop Electrosurgical Excision Procedures. *Obstet Gynecol Surv.* 2017;72:494–9, <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0000000000000468>.
- Santesso N, Mustafa RA, Wiercioch W, Kehar R, Gandhi S, Chen Y, et al. Systematic reviews and meta-analyses of benefits and harms of cryotherapy, LEEP, and cold knife conization to treat cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132:266–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.07.026>.
- Li X, Xia L, Chen X, Fu Y, Wu X. Simple conization and pelvic lymphadenectomy in early-stage cervical cancer: A retrospective analysis and review of the literature. *Gynecol Oncol.* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.035>.
- Pareja R, Rendón GJ, Vasquez M, Echeverri L, Sanz-Lomana CM, Ramírez PT. Immediate radical Trachelectomy versus neoadjuvant chemotherapy followed by conservative surgery for patients with stage IB1 cervical cancer with tumors 2 cm or larger: a literature review and analysis of oncological and obstetrical outcomes. *Gynecol Oncol.* 2015;137:574–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.03.051>.
- Shim SH, Lim MC, Kim HJ, Lee M, Nam EJ, Lee JY, et al. Can simple trachelectomy or conization show comparable survival rate compared with radical trachelectomy in IA1 cervical cancer patients with lymphovascular space invasion who wish to save fertility? A systematic review and guideline recommendation. *PLoS ONE.* 2018;13:e0189847, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0189847>.
- Plante M, Renaud MC, Sebastianelli A, Gregoire J. Simple Vaginal Trachelectomy: A Valuable Fertility-Preserving Option in Early-Stage Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:1021–7, <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000000989>.
- Martel-Billard C, Faller E, Delaine M, Boisramé T, Baldauf JJ, Akladios CY, et al. Laparoscopic Radical Trachelectomy With Pelvic Lymphadenectomy for Early Cervical Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2017;24:14–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2016.06.004>.
- Isla Ortiz D, Montalvo-Esquivel G, Chanona-Vilchis JG, Herrera Gómez Á, Namendys Silva SA, Pareja Franco LR. Laparoscopic radical trachelectomy for preservation of fertility in early cervical cancer. A case report. *Cir Cir.* 2016;84:329–35, <http://dx.doi.org/10.1016/j.circir.2015.04.035>.
- Thomakos N, Trachana S, Davidovic-Grigoraki M, Rodolakis A. Less radical surgery for early-stage cervical cancer: To what extent do we justify it? - Our belief. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2016;55:495–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2016.01.004>.
- Wethington SL, Cibula D, Duska LR, Garrett L, Kim CH, Dennis S, et al. An international series on abdominal radical trachelectomy: 101 patients and 28 pregnancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2012;22:1251–7, <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0b013e318263eee2>.
- Nezhat C, Roman RA, Rambhatla A, Nezhat F. Reproductive and oncologic outcomes after fertility-sparing surgery for early stage cervical cancer: a systematic review. *Fertile Steril.* 2020;113:685–703, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.02.003>.
- Park JY, Nam JH. Progestins in the fertility-sparing treatment and retreatment of patients with primary and recurrent endometrial cancer. *Oncologist.* 2015;20:270–8, <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2013-0445>.
- Chen M, Jin Y, Li Y, Bi Y, Shan Y, Pan L. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132:34–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.046>.
- Ohyagi-Hara C, Sawada K, Aki I, Mabuchi S, Kobayashi E, Ueda Y, et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291:151–7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-014-3417-z>.
- Trojano G, Olivieri C, Tinelli R, Damiani GR, Pellegrino A, Cicinelli E. Conservative treatment in early stage endometrial cancer: a review. *Acta Biomed.* 2019;90:405–10, <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v90i4.7800>.
- Aguilar Romero M, Martínez Navarro L, Fernández Parra J, Gallo Vallejo JL, Rodríguez Oliver A, Fontes Jiménez J. Tratamiento conservador del cáncer de endometrio en una pareja estéril. *Prog Obstet Ginecol.* 2009;52:520–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013\(09\)72332-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5013(09)72332-5).
- Obermair A, Baxter E, Brennan DJ, McAlpine JN, Amant F, Gent MD, et al. Fertility-sparing treatment in early endometrial cancer: current state and future strategies. *Obstet Gynecol Sci.* 2020;63:417–31, <http://dx.doi.org/10.5468/ogs.19169>.
- Rackow BW, Arici A. Endometrial cancer and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18:245–52, <http://dx.doi.org/10.1097/01.gco.0000193012.11523.c5>.
- Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martin A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2016;27:16–41, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv484>.
- Corzo C, Barrientos Santillan N, Westin SN, Ramirez PT. Updates on Conservative Management of Endometrial Cancer. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25:308–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.07.022>.

28. Peiretti M, Congiu F, Ricciardi E, Maniglio P, Mais V, Angioni S. Conservative treatment for well-differentiated endometrial cancer: when and why it should be considered in young women. *Ecancermedalscience*. 2019;13:892, <http://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2019.892>.
29. Koskas M, Uzan J, Luton D, Rouzier R, Daraï E. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2014;101:785–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.11.028>.
30. Wang Y, Yang JX. Fertility-preserving treatment in women with early endometrial cancer: the Chinese experience. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6803–13, <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S188087>.
31. Wang Y, Yu M, Yang JX. Prolonged conservative treatment in patients with recurrent endometrial cancer after primary fertility-sparing therapy: 15-year experience. *Int J Clin Oncol*. 2019;24:712–20, <http://dx.doi.org/10.1007/s10147-019-01404-2>.
32. La Russa M, Zapardiel I, Halaska MJ, Zalewski K, Laky R, Dursun P, et al. Conservative management of endometrial cancer: a survey amongst European clinicians. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298:373–80, <http://dx.doi.org/10.1007/s00404-018-4820-7>.
33. Park JY, Kim DY, Kim TJ, Kim JW, Kim JH, Kim YM, et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol*. 2013;122:7–14, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3182964ce3>.
34. Gershenson DM. Management of borderline ovarian tumours. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;41:49–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2016.09.012>.
35. Delle Marchette M, Ceppi L, Andreano A, Bonazzi CM, Buda A, Grassi T, et al. Oncologic and fertility impact of surgical approach for borderline ovarian tumours treated with fertility sparing surgery. *Eur J Cancer*. 2019;111:61–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2019.01.021>.
36. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti GW. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:387–93, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2013.11.028>.
37. Chen RF, Li J, Zhu TT, Yu HL, Lu X. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res*. 2016;9:16, <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-016-0226-y>.
38. Chen X, Fang C, Zhu T, Zhang P, Yu A, Wang S. Identification of factors that impact recurrence in patients with borderline ovarian tumors. *J Ovarian Res*. 2017;10:23, <http://dx.doi.org/10.1186/s13048-017-0316-5>.
39. Vasconcelos I, de Sousa Mendes M. Conservative surgery in ovarian borderline tumours: a meta-analysis with emphasis on recurrence risk. *Eur J Cancer*. 2015;51:620–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.004>.
40. Lou T, Yuan F, Feng Y, Wang S, Bai H, Zhang Z. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. *Oncotarget*. 2017;8:115718–29, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.23021>.
41. Fang C, Zhao L, Chen X, Yu A, Xia L, Zhang P. The impact of clinicopathologic and surgical factors on relapse and pregnancy in young patients ( $\leq 40$  years old) with borderline ovarian tumors. *BMC Cancer*. 2018;18:1147, <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-018-4932-2>.
42. Plett H, Ricciardi E, Harter P, Ataseven B, Heitz F, Prader S, et al. Dataset on patients with Recurrent Borderline Ovarian Tumors and Table with Review of Literature on Fertility and Oncologic Outcomes of patients with Borderline Ovarian Tumors. *Data Brief*. 2020;30:105653, <http://dx.doi.org/10.1016/j.dib.2020.105653>.
43. Jiang X, Yang J, Yu M, Xie W, Can D, Wu M, et al. Oncofertility in patients with stage I epithelial ovarian cancer: fertility-sparing surgery in young women of reproductive age. *World J Surg Oncol*. 2017;15:154, <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-017-1222-4>.
44. Hedbäck NE, Karlsen MA, Høgdall CK, Rosendahl M. Survival of selected patients with ovarian cancer treated with fertility-sparing surgery. *Reprod Biomed Online*. 2018;37:71–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2018.03.018>.
45. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol*. 2016;27:1994–2004, <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw311>.
46. Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F, Manzoni M, Ditto A, De Iaco P, et al. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: A multi-institutional experience. *Gynecol Oncol*. 2016;141:461–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.03.030>.
47. Watanabe T, Soeda S, Nishiyama H, Kiko Y, Tokunaga H, Shigeta S, et al. Clinical and reproductive outcomes of fertility-sparing surgery in stage I epithelial ovarian cancer. *Mol Clin Oncol*. 2020;12:44–50, <http://dx.doi.org/10.3892/mco.2019.1954>.
48. Nasioudis D, Frey MK, Chapman-Davis E, Witkin SS, Holcomb K. Safety of Fertility-Sparing Surgery for Premenopausal Women With Sex Cord-Stromal Tumors Confined to the Ovary. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1826–32, <http://dx.doi.org/10.1097/IGC.0000000000001110>.
49. Ghaleb M, Bouzaïene H, Sghaier S. Fertility sparing surgery for ovarian sex cord stromal tumors: a nine case series. *Pan Afr Med J*. 2018;31:221, <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2018.31.221.1553>.