

Trattamento del carcinoma cervicale

R. DE VINCENZO, C. RICCI

Polo Salute della Donna e del Bambino, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

INTRODUZIONE

L'incidenza del cancro durante la gravidanza è pari a 1:1000 nei paesi industrializzati. La stima può variare nelle diverse casistiche anche in considerazione dell'inclusione dei tumori *in situ* e delle donne nell'immediato *post partum*. In particolare, il tumore della cervice uterina rappresenta il tumore più frequente tra quelli ginecologici in gravidanza (Morice, 2012). L'incidenza sta aumentando negli ultimi anni, anche in considerazione dell'aumento dell'età media delle donne alla loro prima gravidanza. Si tratta di una situazione complessa e delicata sia per la paziente, che è doppiamente spaventata per la sua salute e per quella del suo bambino, sia per il clinico, che si trova a gestire un *counselling* particolarmente impegnativo.

TRATTAMENTO DEL CERVICOCARCINOMA NEI DIVERSI STADI

Fortunatamente, per la maggior parte dei casi di cervicocarcinoma diagnosticato in gravidanza si tratta di tumori in fase iniziale (stadi microinvasivi – IA1 e IA2 – e stadi IB 1) (Hunter, 2008).

Nei casi di tumori microinvasivi confermati istologicamente in gravidanza, dopo adeguato *counselling* con la paziente, si può effettuare una conizzazione fino alla 18-20 settimane di gestazione. La conizzazione con ansa diatermica, LEEP (*Loop Electrosurgical Excisional Procedure*, secondo la terminologia americana) o LLETZ (*Large Loop Excision of the Transformation Zone*, secondo la terminologia anglosassone), è di solito più utilizzata, come riportato in alcune casistiche di letteratura (Schaefer 2012, Siegler 2014).

La LEEP nelle prime 18 settimane di gravidanza può essere eseguita senza significativo aumento del rischio di aborto, di incontinenza cervicale o di parto pretermine. Le lesioni sono generalmente localizzate sull'esocervice in gravidanza, per la fisiologica eversione dell'epitelio cilindrico, e un cono piatto (cd "*flat cone*") è appropriato. Tuttavia, complicazioni come emorragia e aborto spontaneo sono frequenti soprattutto nella conizzazione chirurgica a

lama fredda, e l'altezza del cono risulta direttamente proporzionale alle complicazioni (Kyrgiou, 2006, 2015).

Con un cono con margini negativi la paziente può affrontare un parto vaginale ed eseguire un controllo colpo-citologico a 40-60 gg *post partum*.

Dopo le 18-20 settimane di gestazione, considerando i rischi maggiori della conizzazione, si può demandare il trattamento al *post-partum*, senza compromettere la prognosi della paziente, visto che studi di letteratura hanno documentato che procrastinare anche di 16 settimane il trattamento negli stadi iniziali non peggiora la *safety* della paziente in termini di *outcome* oncologico.

In caso di tumori francamente invasivi un approccio multidisciplinare (con i diversi specialisti: ginecologo oncologo, ostetrico, neonatologo, radioterapista, psiconcologo) è obbligatorio per un adeguato *counselling* e un dettagliato consenso informato al trattamento. Lo stadio di malattia, l'età gestazionale, e il desiderio della paziente di continuare la gravidanza devono essere sempre considerati nel definire la migliore strategia di trattamento.

La stadiazione del tumore invasivo della cervice in gravidanza dev'essere eseguita come nella paziente non gravida. Si devono eseguire colposcopia e biopsia, ecografia con eventuale flussimetria, e si può effettuare la risonanza magnetica nucleare (RMN) (Balleyguier, 2013), fino ad una linfadenectomia pelvica, per una maggiore sicurezza nei casi di tumori localmente avanzati per una migliore definizione dello stato linfonodale, che cambia la prognosi della paziente. La TAC e la PET, ad oggi, sono sconsigliati in gravidanza.

Studi recenti hanno dimostrato che la linfadenectomia pelvica, laparoscopica o laparotomica, a seconda dell'esperienza dell'operatore, è fattibile anche in gravidanza tra la 13^a e 22^a settimana di gestazione (Amant, 2014). Dopo questo periodo, la linfadenectomia risulta non adeguata sia per le difficoltà nel raggiungimento del numero minimo di 10 linfonodi, come raccomandato dalla Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetrica (FIGO), sia per le complicanze intraoperatorie.

Nei casi microinvasivi IA2 e negli stadi IB1 piccolo volume (< 2 cm), dopo adeguata stadiazione, può essere proposta alla paziente una ampia conizzazione o una trachelectomia semplice.

La terapia del tumore della cervice localmente avanzata al di fuori della gravidanza prevede una radio-chemioterapia esclusiva o una chirurgia radicale preceduta da un trattamento con chemioterapia o radio-chemioterapia neoadiuvante (De Vincenzo, 2009). Negli ultimi anni stanno emergendo lavori scientifici sulla possibilità di effettuare chemioterapia anche in gravidanza, che hanno mostrato un buon *outcome* materno e neonatale (Peccatori 2013, Amant 2014, Ngu 2015, Hecking 2016). La scelta dipende dal desiderio della paziente di proseguire la gravidanza e dall'epoca gestazionale. Sebbene il trattamento del tumore sia prioritario nelle fasi iniziali delle gravidanze, procrastinarlo nel secondo/terzo trimestre di gravidanza di 6-12 settimane, per raggiungere la maturità fetale, è generalmente ritenuto oncologicamente sicuro. La possibilità di ricorrere alla NACT per procrastinare ulteriormente il trattamento andrebbe discussa in modo approfondito con la paziente.

Negli stadi IB1 (maggiore di 2 cm), IB2 e IIA può essere fatta una scelta tra la linfadenectomia pelvica e una chemioterapia neoadiuvante (NACT), seguita dalla linfadenectomia pelvica.

Negli stadi IIB e oltre, una NACT è l'unica opzione terapeutica nella paziente desiderosa di proseguire la gravidanza. La finalità della NACT è principalmente quella di stabilizzare la malattia, evitare la diffusione sistemica e permettere il raggiungimento di una buona maturità fetale (> 34 settimane).

MODALITÀ DEL PARTO

In generale, sembra che la modalità del parto non influenzi l'*outcome* delle pazienti con stadio IA1 che sono state sottoposte a conizzazione con margini negativi. Pertanto, in tali casi il taglio cesareo è generalmente riservato ad indicazione ostetrica.

Pazienti con stadio IA2, I B e IIA dovrebbero essere sottoposte a taglio cesareo perché un passaggio vaginale potrebbe risultare in una diffusione neoplastica, in maggior rischio di emorragia, sepsi, ostruzione cervicale e lacerazioni. L'impianto di cellule tumorali sul sito dell'episiotomia è raro, ma è difficile, anche da revisioni di letteratura, stabilire l'incidenza di eventuale recidiva in tale sito in caso di parto vaginale.

Nei casi di tumori avanzati, sottoposti a NACT, il taglio cesareo dovrebbe essere programmato preferibilmente

dopo la 34^a settimana, dopo adeguata maturazione polmonare fetale, ad almeno 3 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, possibilmente seguito da contestuale chirurgia radicale in centri di riferimento di alta specializzazione.

Ricapitolando nella Tabella 8-1, sono schematizzate le modalità di trattamento in gravidanza dei diversi stadi del carcinoma squamoso della cervice uterina.

CHEMIOTERAPIA NEL CERVICOCARCINOMA IN GRAVIDANZA

Poiché la chemioterapia interferisce con la crescita e la divisione delle cellule, il rischio di anomalie risulta maggiore durante il primo trimestre di gravidanza, in cui si formano la maggior parte degli organi del feto e la crescita cellulare è rapida. In questo periodo aumenta anche il rischio di aborto spontaneo. Per tutti questi motivi la chemioterapia deve essere evitata. Il rischio di anomalie da chemioterapia è minore nei due successivi trimestri di gravidanza, in quanto lo sviluppo della maggior parte degli organi del feto è completato all'inizio del secondo trimestre. Tuttavia, il trattamento chemioterapico durante il secondo e il terzo trimestre può aumentare il rischio di parti prematuri, di peso inferiore alla nascita e di mielotossicità, che può esporre il feto e la mamma a rischio di anemia, infezioni e sanguinamenti per piastrinopenia.

Sulla base dei dati di letteratura, pur considerando il limite della scarsa numerosità delle serie esaminate, emerge che, quando la chemioterapia viene somministrata durante il primo trimestre di gravidanza, c'è un elevato rischio di aborto e di malformazioni congenite (10%-20%).

Al contrario, nel secondo e terzo trimestre di gravidanza, quando l'organogenesi è completata, aborti e malformazioni sono improbabili (1,3%) e il rischio più frequente riguarda la possibilità di: ritardo di crescita intrauterino o basso peso alla nascita (10%), parto prematuro (50% entro la 34 settimana), anemia e piastrinopenia (Peccatori 2013, Amant 2014, Ngu 2015).

Inoltre, esiste una tossicità specifica d'organo tipica per ogni singolo chemioterapico: ad esempio, il cisplatino, tra i chemioterapici più utilizzati in ginecologia oncologica, può causare tossicità renale anche nel feto (con incremento transitorio della creatinina nel 6%) o sull'udito (ototossicità 5%).

Oltre allo specifico farmaco utilizzato e la sua capacità di superare la barriera placentare, ci sono altri fattori che possono influire sul rischio di anomalie. Tra questi

Tab. 8-1. Trattamento in gravidanza nei diversi stadi del carcinoma squamoso della cervice uterina.

- Stadio IA1: può essere effettuata una conizzazione, preferibilmente tra la 12° e la 20° settimana di gestazione.
- Stadio IA2 e IB1 (minore di 2 cm): possono essere effettuate conizzazione o trachelectomia semplice, eventualmente con linfadenectomia pelvica (questa entro la 22° settimana). La trachelectomia radicale vaginale o addominale è da prendere in considerazione solo in centri di alta specializzazione.
- Stadio IB1 (maggiore di 2 cm), IB2 e IIA: va fatta una scelta tra linfadenectomia pelvica (entro la 22° settimana) e chemioterapia neoadiuvante, seguita da linfadenectomia pelvica.
- Stadio IIB e oltre: può essere proposta una chemioterapia neoadiuvante fino al raggiungimento di una buona maturità fetale, con successivo taglio cesareo e contestuale chirurgia demolitiva radicale.

il numero di farmaci contemporaneamente utilizzati per ogni singolo trattamento, la frequenza di somministrazione, la durata complessiva del trattamento ed il periodo gestazionale. Per quanto concerne le dosi dei chemioterapici da utilizzare in gravidanza, va considerato che le note modificazioni gravidiche, più marcate nel terzo trimestre, impattano sulla farmacocinetica del chemioterapico, e interagiscono con i principali processi di assorbimento, distribuzione, metabolismo ed escrezione. Con il progredire della gravidanza, infatti, il volume plasmatico aumenta più velocemente rispetto all'aumento dell'albumina, determinando una ipoalbuminemia che potrebbe aumentare la quota di farmaco libero. Inoltre, l'aumentata secrezione degli estrogeni e del progesterone potrebbero indurre o inibire il metabolismo epatico, così come l'aumento del flusso renale e della filtrazione glomerulare potrebbero determinare un'aumentata escrezione. Tutto ciò **può portare a** emodiluizione, aumentata secrezione renale, alterato metabolismo epatico, con il potenziale rischio di un effetto minore delle dosi standard dei farmaci. Per questo, a maggior ragione, le dosi dei chemioterapici utilizzati in gravidanza non devono essere ridotte, ma adeguatamente calcolate in base all'aumento ponderale progressivo della madre.

USO DEL PLATINO E SUOI COMPOSTI E DEI TAXANI IN GRAVIDANZA

Diversi tipi di agenti chemioterapici sono stati usati in gravidanza anche a seconda dell'istotipo della neoplasia insorta. I farmaci usati per il tumore della cervice in passato includono il cisplatino, la vincristina e la bleomicina. Più di recente sono stati riportati casi di utilizzo di composti del platino e taxani in questo tipo di pazienti. Tra tutti, il cisplatino risulta il più utilizzato. Nonostante ci siano vari casi e dati sempre crescenti in letteratura sull'uso dei composti del platino, la sicurezza di tali molecole sul feto resta ancora non del tutto certa. La farmacocinetica dei farmaci in gravidanza non è del tutto chiara e le modificazioni corporee in gravidanza, come precedentemente descritto, possono alterare l'efficacia e anche la tossicità potenziale dei chemioterapici (Amant 2014).

La conoscenza del passaggio transplacentare dei farmaci chemioterapici nella specie umana è molto limitata. Nonostante, sulla base delle esperienze cliniche, il platino sia frequentemente utilizzato nelle donne con tumore cervicale in gravidanza, solo pochi studi hanno analizzato il passaggio materno-fetale del cisplatino.

Nel primo di questi studi, Marnitz et al hanno misurato le concentrazioni di cisplatino in 7 pazienti trattate per cervicocarcinoma in gravidanza, prelevando un campione sincrono del sangue materno, del sangue del cordone e del liquido amniotico. Tutti i bambini sono nati sani. Gli autori concludono che nel sangue cordonale e nel liquido amniotico c'era un livello di cisplatino molto più basso rispetto al sangue materno, dato che rassicura riguardo la sicurezza

dell'utilizzo di cisplatino in gravidanza come terapia neoadiuvante. Questi risultati sono stati confermati da uno studio più grande e più recente degli stessi autori (Kohler 2015), che tuttavia sottolineano come sia in ogni caso necessario un *follow-up* oncologico e pediatrico più a lungo termine per confermare l'effettiva sicurezza dell'approccio terapeutico.

L'esperienza con i taxani è ancora più limitata. In studi su modelli animali, è stato riscontrato un livello <2% di taxani nel plasma fetale rispetto al materno (Calsteren 2010). I dati di uno studio basato su registro di Cardonick et al e anche altri *case reports* sembrano rassicuranti sulla fattibilità e relativa sicurezza nell'uso dei taxani durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza, se indicato.

LA NOSTRA ESPERIENZA E LA NOSTRA CASISTICA NEI CERVICOCARCINOMI LOCALMENTE AVANZATI

Nella nostra esperienza degli ultimi 5 anni, nel centro di Ginecologia Oncologica (Fondazione Policlinico Universitario Gemelli, Roma), recentemente pubblicata (Ricci, 2016), abbiamo trattato 5 donne con chemioterapia per carcinoma cervicale localmente avanzato in gravidanza. L'età media delle pazienti alla diagnosi era 37 anni (34-42 anni). L'età gestazionale media alla diagnosi iniziale era 19,4 settimane (13-28 range). Tutte le pazienti, stadiate secondo stadiazione clinica FIGO, avevano avuto una colposcopia iniziale. Tutte erano state sottoposte a ecodopplometria TV e RMN. Prima di iniziare il trattamento, alle pazienti è stato condotto un attento e personalizzato *counselling* multidisciplinare estremamente delicato e complesso (in presenza di ginecologi oncologi, patologi ostetrici, neonatologi, psiconcologi e bioeticisti), con consenso informato appositamente redatto in base ai dati disponibili e all'epoca gestazionale. Le pazienti, adeguatamente informate dei rischi a cui si esponevano, hanno accettato il programma terapeutico di almeno 2 cicli di chemioterapia neoadiuvante, rivalutazione clinico-strumentale e programmazione di taglio cesareo con contestuale chirurgia radicale demolitiva, ed eventuale ulteriore trattamento adiuvante post-chirurgico, sulla base dei fattori prognostici del pezzo operatorio.

È stata quindi condotta una attenta sorveglianza del benessere materno e fetale con ecografie mensili per tutte le pazienti. Alla nascita, lo stato di salute dei neonati è stato valutato mediante indice di Apgar a 1 e 5 minuti. Dati di *follow-up* sono stati raccolti ogni 6 mesi riguardo sia le madri che i bambini. Tutti i casi trattati erano LACC (*Locally Advanced Cervical Cancers*) e hanno ricevuto chemioterapia a base di cisplatino e taxolo, secondo le linee guida disponibili e i dosaggi e schedule standard (Cisplatino (75 mg/mq) e Taxolo (135 mg/mq), schedule trisettimanale) (Tab. 8-2). Tutte le pazienti hanno mostrato una buona risposta alla chemioterapia e la chirurgia radicale è stata effettuata senza complicanze

Tab. 8-2. Proiezioni AP oblique del gomito.

Caso ed età	Età gestazionale ad inizio NACT	Istologia	Stadio	NACT	Timing chirurgia	Tipo di chirurgia	Risposta patologica	Trattamento adiuvante	Recidiva	Stato in vita	F-up Mesi
1 38 aa	18	Squamoso	IIA1	4 x Cisplatino 70 mg/mq, q 21	1 mese dopo cesareo (34 sett)	RAH+ BSO+ PLND	pR2 LVSI+ N – Margini +	RT-CT + HDR Brachi- terapia adiuvante	Si 12 mesi dopo ultimo ciclo di platino adiuvante	DOD	31
2 42 aa	13	Squamoso	IIA1 clinico II B radiologico	5 x Cisplatino 75 mg/mq + Paclitaxel 135 mg/mq, q 21	Al cesareo (31 sett)	RAH + BSO+ PLND	pR2 LVSI+ N – Margini –	RT	No	Viva	36
3 34 aa	18	Squamoso	IB2	4 x Cisplatino 75 mg/mq + Paclitaxel 135 mg/mq, q 21	Al cesareo (34 sett)	RAH+ BSO+ PLND	pR0 LVSI- N – Margini –	Nessuna	No	Viva	31
4 35 aa	28	Squamoso	IB2	2 x Cisplatino 75 mg/mq + Paclitaxel 135 mg/mq, q 21	Al cesareo (35 sett)	RAH+ BSO+ PLND	pR2 LVSI+ N – Margini –	RT-CT	No	Viva	19
5 36 aa	20	Squamoso	IB2	4 x Cisplatino 75 mg/mq + Paclitaxel 135 mg/mq, q 21	Al cesareo (34 sett)	RAH+ BSO+ PLND	pR2 LVSI+ N – Margini –	RT-CT	na	Viva	3

RAH +BSO+ PLND=isterectomia radicale addominale + annisectomia bilaterale + linfadenectomia pelvica. pR2= residuo patologico macroscopico. LVSI=interessamento degli spazi linfovaskolari. N=linfonodi. RT CT=radiochemioterapia concomitante

Tab. 8-3. Caratteristiche ostetriche e neonatali nei 5 casi trattati.

Caso	Storia ostetrica (gravidanza/para/abortus)	Età gestazionale al parto (sett.)	Modalità	Peso Neonatale (gr)	Peso (gr) e stato della placenta	Sesso	Score di Apgar	Stato in vita	F-up (mesi)
1	I/0/0	34	Cesareo	1950	380 M-	Femmina	8/9	Vivo	63
2	XI/4/4	31	Cesareo	1520	390 M-	Femmina	5/7	Vivo	31
3	IV/2/1	34	Cesareo	2485	637 M-	Maschio	4/8	Vivo	27
4	I/0/0	35	Cesareo	2450	555 M-	Maschio	8/9	Vivo	18
5	I/0/0	34	Cesareo	1995	412 M-	Femmina	9/10	Vivo	3

M=Metastasi

addizionali al cesareo in 4 casi su 5 (Fig. 8-1). Nel primo caso della nostra esperienza la chirurgia era stata pianificata ad un mese dal taglio cesareo e dopo un ulteriore ciclo di terapia, anch'essa senza complicanze. 4 casi su 5 avevano una malattia macroscopica cervicale residua all'esame istologico; in un caso era stata raggiunta una risposta patologica completa. In tutti i casi, l'esame istologico dei linfonodi era negativo (Tab. 8-2). La chemioterapia era stata ben tollerata senza alcun evento avverso serio. Solo un caso di epatotossicità di grado 3, risoltosi spontaneamente, con riduzione di dose del 20% conseguente. 4 delle 5 pazienti sono vive e al momento libere da malattia. Una paziente è morta per recidiva di malattia progressiva dopo due anni dal primo trattamento in gravidanza. Le caratteristiche ostetriche e neonatali dei casi clinici sono riportate in Tabella 8-3; tutti i bambini sono vivi e al momento stanno bene.

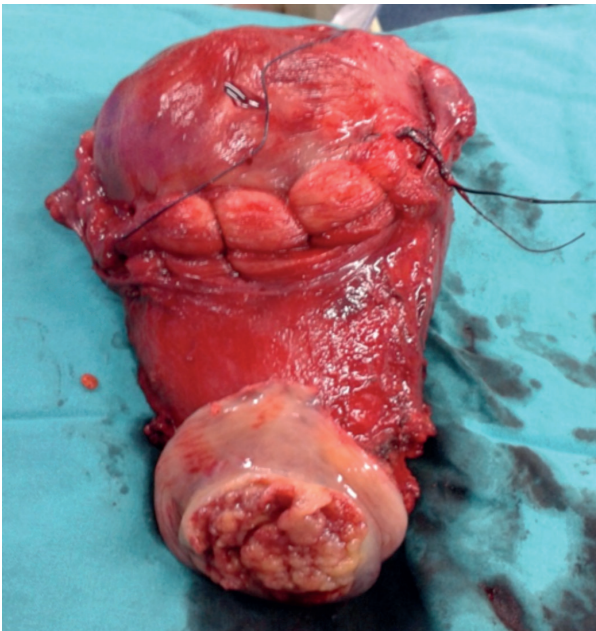


Fig. 8-1. Pezzo da isterectomia radicale eseguita dopo il cesareo a 35 settimane di gestazione nel quarto caso della nostra serie.

CONCLUSIONI

Prima di pianificare il piano di trattamento è necessario un attento e personalizzato *counselling*, con consenso informato appositamente redatto in base ai dati disponibili, all'epoca gestazionale e al desiderio della paziente.

I messaggi da tener presenti sono:

- Nei casi di diagnosi di tumore della cervice localmente avanzato e necessità di chemioterapia in gravidanza, un approccio multidisciplinare è obbligatorio per un adeguato *counselling* e consenso informato al trattamento e la paziente dev'essere riferita a centri di alta specializzazione.
- La stadiazione del tumore con risonanza magnetica si può effettuare in gravidanza
- La chemioterapia deve essere evitata nel primo trimestre.
- La chemioterapia può essere somministrata nel secondo e terzo trimestre, fino alla 35^a settimana.
- Devono essere utilizzati gli stessi dosaggi che si usano al di fuori della gravidanza.
- La gravidanza con feto esposto a chemioterapia deve essere comunque considerata a rischio e dev'essere effettuato uno stretto monitoraggio del benessere materno-fetale; ritardo di crescita intrauterino, basso peso alla nascita e parto prematuro sono gli effetti collaterali più frequentemente riportati.
- Il parto verrà programmato ad almeno 3 settimane dall'ultimo ciclo di chemioterapia, quando si considera esaurita la tossicità midollare.
- La chirurgia radicale, se possibile, dev'essere effettuata al momento del taglio cesareo da chirurghi esperti.
- La placenta dev'essere sempre sottoposta ad esame istologico.
- La prematurità rappresenta il maggior fattore di rischio fetale sull'*outcome* a lungo termine e ove possibile il parto pretermine dev'essere evitato.

Sebbene in linea teorica non si possa escludere una relazione tra l'esposizione ai chemioterapici "in utero" e possibili conseguenze a distanza di tempo sul bambino (anche in termini di effetti di cancerogenesi e tumori secondari indotti), in questo campo c'è bisogno di maggiori studi. Pertanto, è raccomandata un'attenta valutazione della crescita e dello sviluppo del neonato a lungo anche dopo il parto.

BIBLIOGRAFIA

1. Amant F, Halaska MJ, Fumagalli M, et al. Gynecological cancers in pregnancy: guidelines of a second international consensus meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(3):394-403.
2. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). *N Engl J Med*. 2015 5;373(19):1824-1834.
3. Balleyguier C, Fournet C, Ben Hassen W, et al. Management of cervical cancer detected during pregnancy: role of magnetic resonance imaging. *Clin Imaging*. 2013;37(1):70-76.
4. Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1456e64.
5. Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol*. 2012;23(12):3016-3023.
6. De Vincenzo R, Amadio G, Ricci C, et al. Treatment of cervical cancer in Italy: strategies and their impact on the women. *Vaccine*. 2009;27 Suppl 1:A39-45.
7. Hecking T, Abramian A, Domröse C, et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293(5):931-939.
8. Hunter MI, Tewari K, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2: current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(1):10-18.
9. Ilancheran A. Neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;33:102-107.
10. Köhler C, Oppelt P, Favero G, et al. How much platinum passes the placental barrier? Analysis of platinum applications in 21 patients with cervical cancer during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(2):206.e1-5.
11. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006;367(9509):489-498.
12. Kyrgiou M, Valasoulis G, Stasinou SM, et al. Proportion of cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia as a predictor of pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;128(2):141-147.
13. Marnitz S, Kohler C, Oppelt P, et al. Cisplatin application in pregnancy: first in vivo analysis of 7 patients. *Oncology* 2010; 79(1e2):72e7.
14. Morice P, Uzan C, Gouy S, Verschraegen C, Haie-Meder C. Gynaecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379(9815):558-569.
15. Ngu SF, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;33:86-101.
16. Peccatori FA, Azim HA JR, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70
17. Ricci C, Scambia G, De Vincenzo R. Locally Advanced Cervical Cancer in Pregnancy: Overcoming the Challenge. A Case Series and Review of the Literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Oct;26(8):1490-1496.
18. Schaefer K, Peters D, Aulmann S, et al. Value and feasibility of LLETZ procedures for pregnant women with suspected high-grade squamous intraepithelial lesions and microinvasive cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012;118(2):141-144.
19. Siegler E, Amit A, Lavie O, et al. Cervical intraepithelial neoplasia 2, 3 in pregnancy: time to consider loop cone excision in the first trimester of pregnancy? *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18(2):162-168.