



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Tailoring therapy in endometrial and cervical cancer

Gent, M.D.J.M. van

Citation

Gent, M. D. J. M. van. (2017, June 20). *Tailoring therapy in endometrial and cervical cancer*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/51101>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/51101>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/51101> holds various files of this Leiden University dissertation

Author: Gent, M.D.J.M. van

Title: Tailoring therapy in endometrial and cervical cancer

Issue Date: 2017-06-20



CHAPTER 8

Dutch summary (Nederlandse samenvatting)

Dit proefschrift heeft als doel de mogelijkheden en uitkomsten van ‘tailored therapy’ voor laaggradig, vroeg stadium baarmoederslijmvlieskanker (endometriumcarcinoom) en vroeg stadium baarmoederhalskanker (cervixcarcinoom) te evalueren. De gouden standaard is niet per definitie voor elk individu de beste behandelmethode en er zal bij het maken van een gezamenlijk behandelplan ook gekeken moeten worden naar welke doelen en wensen de patiënt heeft.

Het eerste deel van het proefschrift betreft onder andere een inventarisatie van de huidige (methodes voor) fertiliteitsparende behandelingen van endometriumcarcinoom. In het tweede deel worden de mogelijkheden om de behandeling van cervixcarcinoom aan te passen aan de wensen van het individu onderzocht. In het tijdperk van value-based healthcare wordt het naast het nastreven van genezing, topprioriteit om aandacht te hebben voor behoud van kwaliteit van leven van de patiënt.

Hoofdstuk 1 is een algemene inleiding over fertiliteitsparende behandeling binnen endometriumcarcinoom en cervixcarcinoom.

DEEL 1: ENDOMETRIUMCARCINOOM

Endometriumcarcinoom is de meest voorkomende kankersoort van de tractus genitalis van de vrouw in veel westerse landen. Het is de vierde meest voorkomende vorm van kanker bij vrouwen na borst-, long- en darmkanker.^{1,2} De incidentie van endometriumcarcinoom is 20 per 100.000 en 4% van de patiënten is jonger dan 40 jaar.³ Dat betekent dat in Nederland ongeveer 50 patiënten per jaar in de fertile levensfase worden gediagnosticeerd met endometriumcarcinoom.⁴ Hoge BMI en verminderde fysieke activiteit verhogen de kans op het ontstaan van endometriumcarcinoom.⁵ Aangezien de gemiddelde BMI de komende jaren zal stijgen, zal ook de incidentie van fertile vrouwen met endometriumcarcinoom stijgen.⁶ Overgewicht zorgt voor insulineresistentie, overmatige androgeenproductie door de ovaria, anovulatie en chronisch progesterontekort.⁷ De meeste vrouwen in de fertile levensfase presenteren zich met een laaggradig, endometrioïd type adenocarcinoom. Deze ontstaat vanuit de achtergrond van endometriumhyperplasie en langdurige oestrogeenstimulatie zonder tegenwerking van voldoende progestageen.⁸ Dit type gedraagt zich minder agressief dan andere types endometriumcarcinoom.⁹⁻¹¹ De standaardbehandeling van stadium I endometriumcarcinoom is uterusextirpatie met bilaterale adnexextirpatie.¹² Voor patiënten met kinderwens betekent dit definitieve sterilisatie. Een alternatief voor chirurgie zou hormonale behandeling met progestativa kunnen zijn.

Er zijn meerdere studies die hebben gekeken naar de effectiviteit en veiligheid van deze behandelmethode.^{10, 11, 13-19}

Hormonale therapie met behulp van progestativa heeft een goede initiële respons van 76,2%, maar er is een relatief hoge kans op een recidief (32-40,6%), zonder dat dit gevolgen heeft voor de langetermijnprognose.^{13, 19} Een strikte opvolging met behulp van hysteroscopie met bipten danwel afname van micro-curettement is noodzakelijk.²⁰

Voor het starten van de behandeling is het belangrijk de risico's zo goed mogelijk in te schatten. Dit kan gedaan worden met behulp van beeldvorming.

Hormonale therapie dient alleen te worden voorgesteld bij een laaggradig, laag stadium endometriumcarcinoom. Het endometriumcarcinoom wordt pathologisch gestadiseerd. Om pre-operatief een zo accuraat mogelijke inschatting te kunnen maken van het stadium waarin de ziekte zich bevindt, dienen een transvaginale echografie (TVE) en een MRI met contrast te worden verricht.²¹ Men kan overwegen een diagnostische laparoscopie te verrichten in verband met een kans van 4,3% op een simultaan optredend ovariumcarcinoom.²² De diagnostiek wordt verricht middels hysteroscopie. Een afwijkende lesie wordt gereceerd en er zal tevens een micro-curettement af worden genomen. Als er geen of juist diffuus afwijkingen te zien zijn, wordt geadviseerd een micro-curettement af te nemen. Wij adviseren twee afnamen met een tussenpose van 2 weken en centrale revisie van het preparaat.²⁰ In de literatuur is gekeken naar de meest effectieve dosering van progestativa. Over het algemeen wordt gebruik gemaakt van medroxyprogesteron. In een dosis-responsstudie van Thigpen²³ zijn doseringen tussen de 200 en 1000 mg per dag vergeleken en bleek de effectiviteit van 200 mg per dag superieur ten opzichte van 1000 mg per dag met minder bijwerkingen. Er is echter nog geen dosis-responsstudie gedaan met lagere doseringen progestativa danwel een vergelijkende studie tussen de effectiviteit van orale progestativa en een intra uterinen levonogestrel (LNG) houdend spiraal.²⁴

Aangezien endometriumcarcinoom weinig voorkomt in de fertiele levensfase en daardoor het aantal patiënten in Nederland beperkt is, hebben wij de beschikbare literatuur over het onderwerp verzameld en de resultaten vergeleken. Dit doen we in **hoofdstuk 2**. Het blijkt dat de literatuur over het onderwerp beperkt is. Er waren case reports en kleine cohortstudies, maar geen grote studies beschikbaar voor analyse. Op het moment van het uitvoeren van de review waren er in totaal 55 studies die 245 patiënten beschreven met een laaggradig, vroeg stadium endometriumcarcinoom. Inmiddels is er informatie over 600 patiënten. Opvallend was het verschillende behandel- en opvolgeregime. De gemiddelde behandelduur was 7 maanden. De gemiddelde follow-up duur 47 maanden. Er werden 127 zwangerschappen waarvan 109 levendgeborenen geregistreerd. De conclusie uit deze review was dat conservatieve behandeling van endometriumcarcinoom overwogen kan worden in een streng geselecteerde groep patiënten die een fertiliteitsparende behandeling wensen. Patiënten moeten behan-



deld worden volgens een goed afgebakend protocol en nauwe follow-up is een vereiste. De resultaten zullen goed geregistreerd moeten worden om het effect van deze behandelwijze te kunnen evalueren. Het grootste discussiepunt van deze review is het grote risico op publicatiebias.

Gezien het feit dat endometriumcarcinoom, wanneer behandeld met progestativa, in een relatief hoog percentage recidiveert, we nog niet goed kunnen voorspellen welke patiënten gaan reageren op de therapie en niet goed weten waarom sommigen recidiveren en anderen niet, zijn we op zoek gegaan naar precursors op moleculair en histologisch niveau. In **hoofdstuk 3** bespreken we onze hypothese dat mutaties in belangrijke moleculaire pathways die betrekking hebben op de ontwikkeling van endometriumcarcinoom uit precursor cellen, mogelijkterwijs voorspellend zijn voor hoe goed de patiënt gaat reageren op therapie.

Voorgaande studies hebben gesuggereerd dat progesteron effectief was doordat het anti-tumor effect ontstaat door de interactie met de Wingless (Wnt) en/of Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt pathways. Deze pathways induceren celproliferatie en worden aan en uit gezet tijdens een menstruatiedyclus onder invloed van progesteron en oestrogeen veranderingen. Daarnaast hebben we gekeken of er in morfologisch normaal ogend endometrium na therapie, de eerder aanwezige genetische afwijkingen nog terug te vinden waren. Om deze hypothese te bewijzen hebben we moleculaire veranderingen geanalyseerd in de Wnt en PI3K/Akt signaling in 84 seriële endometrium afnames van 11 premenopausale patiënten met laaggradig endometriumcarcinoom met een positieve progesteron receptor, die zijn behandeld met progestativa. Deze resultaten hebben we naast de histologische en klinische follow-up-resultaten gezet. Wij hebben gezien dat er in deze serie geen aanwijzingen zijn dat moleculaire veranderingen in Wnt danwel PI3K/Akt signaling voorspellend zijn voor wel of niet reageren op behandeling met progesteron. Het lijkt dat morfologische respons samengaat met het verdwijnen van eerder aanwezige mutaties. Een kanttekening op deze studie is dat het aantal curettementen dat in follow-up geanalyseerd is, uniek is in de literatuur. Echter, vanwege het heterogene doseringsbeleid van de progestativa en de verschillende follow-up regimes, is het niet mogelijk hier goed onderbouwde conclusies aan te verbinden.

Aangezien heterogeniteit en lage aantallen de twee grootste problemen zijn om de veiligheid van de fertiliteitsparende behandeling goed te kunnen analyseren en daarmee te kunnen verbeteren, is het van groot belang een internationaal samenwerkingsverband op te zetten. Dan kunnen met prospectieve dataverzameling en een gestandaardiseerd protocol resultaten worden gepoold. Naar aanleiding van dit pro-

motieonderzoek zal dit protocol worden geschreven, met als basis het reeds bestaande protocol dat tot op heden werd gehanteerd en het afgelopen jaar verschenen protocol gepresenteerd door de werkgroep fertiliteitsparende behandeling bij endometriumcarcinoom van de ESGO-ESMO-ESTRO task force.²⁵

DEEL 2: CERVIXCARCINOOM

Het tweede deel van het proefschrift handelt over cervixcarcinoom. Cervixcarcinoom is wereldwijd het derde meest voorkomende type kanker bij vrouwen. Daarnaast is het 4^e meest dodelijke type kanker na borst-, long- en darmkanker.²⁶ In 2010 werden wereldwijd 453.970 nieuwe patiënten gediagnostiseerd met cervixcarcinoom en 44 % van deze vrouwen was jonger dan 50 jaar. Behandeling van cervixcarcinoom hangt af van het stadium waarin de ziekte zich bevindt. Microscopische ziekte (FIGO IA1) wordt meestal behandeld met een conisatie dan wel een simpele baarmoederverwijdering (hysterectomie). Het zo genoemde 'vroeg stadium cervixcarcinoom' (FIGO IA2, IB, IIA en IIB) kan worden behandeld met een radicale hysterectomie. Met de bedoeling om lymfeklier-metastasen uit te sluiten wordt een pelviene lymfadenectomie verricht. Adjuvante (chemo-) radiatie wordt gegeven in het geval van positieve klieren, extra-cervicale groei en ongunstige tumorkarakteristieken. De prognose na een radicale hysterectomie hangt af van wel of geen aanwezigheid van de hiervoor genoemde ongunstige tumorkarakteristieken. De 5-jaars overlevingsgetallen variëren tussen de 88 en 97 %.²⁷²⁸ Met deze overlevingsgetallen wordt kwaliteit van leven extra belangrijk.

Een manier om deze kwaliteit van leven te verbeteren is door de morbiditeit die door de ingreep wordt geïnduceerd, te verminderen. Tot wel 25 % van de patiënten die een radicale hysterectomie ondergaan lijdt aan blaas-, darm- of seksuele dysfunctieklahten.^{29,30} Het idee is dat deze morbiditeit onder andere komt door per operatieve beschadiging van de autonome zenuwen die in het kleine bekken lopen. Maas et al. toonde aan dat de conventionele radicale hysterectomie (Piver III) onvermijdelijk schade aan de nervus hypogastrica en de nervus splanchnicus toebrengt door respectievelijk het doornemen van de sacro-uteriene ligamenten en het doornemen van het parametrium onder de diepe vena uterina.³¹ De autonome zenuwen innerveren de blaas en darm en zijn belangrijk voor de seksualiteit: ze reguleren de lubricatie-zwellingrespons van de genitalia van de vrouw tijdens seksuele opwinding.³² Het is bekend dat onbedoelde schade aan de autonome zenuwen kan leiden tot urine-incontinentie, diarree of obstipatie en seksuele problematiek.³³ Sinds 1960 is de zenuwparende radicale hysterectomie in opkomst. Echter, het blijft een onderwerp van discussie binnen de wereld van de gynaecologische oncologie. Voorstanders stellen dat de techniek veilig is, betere kwaliteit van leven geeft, in het licht van een even goede overlevingskans. Tegenstand-

ers zeggen dat de literatuur te heterogeen is om de oncologische veiligheid en het fysiologische voordeel met zekerheid vast te stellen.

Dit is de reden geweest voor de meta-analyse die in **hoofdstuk 4** is weergegeven. Het doel van het verrichten van de systematische review en meta-analyse was om het beste bewijs te geven waarbij naar zowel kwaliteit van leven als naar survival wordt gekeken bij patiënten die behandeld werden met een radicale hysterectomie voor vroeg-stadium cervixcarcinoom. We concludeerden dat de 2-,3- en 5-jaars (ziektevrije) overleving niet tussen de groepen verschilden. De postoperatieve tijd tot spontane mictie na chirurgie was significant korter voor de groep die zenuwsparend werd behandeld wat leidt tot kortere opnameduur en verminderde morbiditeit op het gebied van de mictie. De andere data over kwaliteit van leven zoals seksuele functie en darmfunctionaliteit waren te heterogeen om hierop een meta-analyse te verrichten. Deze data is verwerkt in supplemental figures bij hoofdstuk 4 en laat zien dat de kwaliteit van leven na een zenuwsparende ingreep over het algemeen beter is dan na een niet-zenuwsparende operatie. Concluderend kunnen we stellen dat een zenuwsparende hysterectomie een veilige optie is voor patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom, terwijl de morbiditeit minder is ten opzichte van de conventionele radicale hysterectomieën.

Het nastreven van betere kwaliteit van leven moet niet leiden tot het doen van concessies op het gebied van overleving. Die gedachte heeft geleid tot het evalueren van de resultaten van onze eigen kliniek. (**hoofdstuk 5**) Aanvankelijk werden patiënten met een vroeg stadium cervixcarcinoom behandeld met de conventionele radicale hysterectomie. In de jaren '90 werd de Leiden zenuwsparende radicale hysterectomie (LNSRH) ontwikkeld. Vanaf 2000 werd deze ingreep gemodificeerd naar de Swift-procedure waarbij beter rekening gehouden werd met de morfogenetische unit. We hebben de lokale recidief kansen en 5-jaars ziektevrije overleving tussen de 3 groepen vergeleken: conventionele radicale hysterectomie (CRH), Leiden zenuwsparende radicale hysterectomie (LNSRH) en de zenuwsparende Swift procedure. Er werd data van in totaal 362 patiënten geanalyseerd. In multivariate analyse was het type chirurgie geen voorspellende factor voor het krijgen van een lokaal recidief danwel 5-jaars ziektevrije overleving. Lymfeklierbetrokkenheid, vaso-invasie en tumorgrootte boven de 4 cm waren wel prognostische factoren voor een slechte uitkomst. Deze bevindingen bevestigen de resultaten uit de literatuur dat zenuwsparend opereren veilig is en geen slechtere overlevingsuitkomsten geeft.

Het laatste hoofdstuk, **hoofdstuk 6**, combineert het idee van een fertiliteitsparende behandeling, dat in deel een van dit proefschrift wordt behandeld, met het zenuwsparend opereren dat in deel 2 besproken wordt. Het gaat namelijk over de zenuwsparende

radicale trachelectomie voor patiënten met een vroeg-stadium cervixcarcinoom met wens tot behoud van fertiliteit.

Een trachelectomie kan via de abdominale danwel via de vaginale route plaats vinden. Het nadeel van de vaginale route is dat er geen mogelijkheid is tot zenuwsparend opereren en het niet mogelijk is tumoren van > 2 cm via deze route te benaderen. Vanwege de ervaring die er in Leiden is met het zenuwsparend opereren bij de radicale hysterectomie, is er besloten de zenuwsparende techniek ook in te voeren voor de abdominale radicale trachelectomie. Op deze manier kan er naast de mogelijkheid van behoud van fertiliteit, ook verbetering worden nagestreefd in de kwaliteit van leven. We hebben een case-control studie verricht waarbij we in detail de techniek van de zenuwsparende abdominale trachelectomie beschrijven, de klinische uitkomsten bekijken en deze vergelijken met de patiënten die een zenuwsparende radicale hysterectomie ondergingen in dezelfde periode. Daarnaast is er gekeken naar de zwangerschapsuitkomsten bij het cohort dat de fertiliteit sparende techniek onderging.

Deze studie toont aan dat het aantal recidieven en de overlevingsuitkomsten niet verschillen tussen de zenuwsparende radicale abdominale trachelectomie versus de zenuwsparende radicale hysterectomie. De kans op een zwangerschap was 53 %.

Daarnaast hebben we drie patiënten behandeld met neoadjuvante chemotherapie te neinde tumorload te laten doen afnemen, zodat een trachelectomie een behandeloptie werd. Wat opvalt aan de studie is dat de aantallen klein zijn en het daardoor nog onvoldoende bewezen is dat de trachelectomie als even veilig als de conventionele hysterectomie kan worden aangeboden. Ook in dit geval is het belangrijk dat er op nationaal en internationaal niveau samen gewerkt gaat worden en gezamenlijke databases zullen ervoor zorgen dat data uniformer kan worden geanalyseerd en bovendien het aantal patiënten fors zal toenemen waardoor de resultaten beter kunnen worden geëxtrapoleerd naar de patiënt als individu.

Samenvattend zijn er volop ontwikkelingen gaande om kwaliteit van leven van de patiënt met een vroeg-stadium oncologische aandoening te verbeteren met het oog op een even goede danwel betere overlevingsuitkomst. Overeenkomstig met de ontwikkelingen in de huidige geneeskunde waarbij patient related outcome measurements worden gebruikt om patiënttevredenheid vast te stellen ³⁴, zou het volgende doel van onderzoek moet zijn om deze factoren te overkomen zodat niet alleen de fysiologie wordt behouden maar ook de self-assessed functie en kwaliteit van leven. Met dit proefschrift is een kleine stap gemaakt, maar er is nog een lange weg te gaan.

REFERENTIES

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014;64(1):9-29.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
3. Lee NK, Cheung MK, Shin JY, Husain A, Teng NN, Berek JS, et al. Prognostic factors for uterine cancer in reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2007;109(3):655-62.
4. Treffers. *Obstetrie en gynaecologie.* 2e herziene druk ed1995. p. 672.
5. Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands cohort study. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 2:492.
6. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2581-92.
7. Amant F, Moerman P, Neven P, Timmerman D, Van LE, Vergote I. Endometrial cancer. *Lancet.* 2005;366(9484):491-505.
8. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
9. Boing C, Kimmig R. Fertility-preserving treatment in young women with endometrial cancer. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch.* 2006;46(1-2):25-33.
10. Ramirez PT, Frumovitz M, Bodurka DC, Sun CC, Levenback C. Hormonal therapy for the management of grade 1 endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):133-8.
11. Niwa K, Tagami K, Lian Z, Onogi K, Mori H, Tamaya T. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG.* 2005;112(3):317-20.
12. oncoline 2014 [updated 7/1/2014]. Available from: www.oncoline.nl.
13. Gallos ID, Yap J, Rajkhowa M, Luesley DM, Coomarasamy A, Gupta JK. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(4):266-12.

14. Yamazawa K, Hirai M, Fujito A, Nishi H, Terauchi F, Ishikura H, et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1953-8.
15. Simpson AN, Feigenberg T, Clarke BA, Gien LT, Ismiil N, Laframboise S, et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low-grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):229-33.
16. Gotlieb WH, Beiner ME, Shalmon B, Korach Y, Segal Y, Zmira N, et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;102(4):718-25.
17. Ota T, Yoshida M, Kimura M, Kinoshita K. Clinicopathologic study of uterine endometrial carcinoma in young women aged 40 years and younger. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(4):657-62.
18. Ushijima K, Yahata H, Yoshikawa H, Konishi I, Yasugi T, Saito T, et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2007;25(19):2798-803.
19. van Gent MDJM, Kagie MJ, Trimbos JB. No surgery for Low-Grade Endometrial Cancer in Women with a Desire to Preserve Fertility. *Journal of gynecologic Surgery.* 2012;28(6):389-98.
20. Larson DM, Johnson KK, Broste SK, Krawisz BR, Kresl JJ. Comparison of D&C and office endometrial biopsy in predicting final histopathologic grade in endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 1995;86(1):38-42.
21. Creasman WT, Morrow CP, Bundy BN, Homesley HD, Graham JE, Heller PB. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 1987;60(8 Suppl):2035-41.
22. Song T, Seong SJ, Bae DS, Suh DH, Kim DY, Lee KH, et al. Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary in young women: a Korean Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2013;131(3):624-8.
23. Thigpen JT, Brady MF, Alvarez RD, Adelson MD, Homesley HD, Manetta A, et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1999;17(6):1736-44.
24. Wheeler DT, Bristow RE, Kurman RJ. Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(7):988-98.

25. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, Gonzalez-Martin A, Ledermann J, et al. ES-MO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2-30.
26. Arbyn M, Castellsague X, de SS, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *AnnOncol*. 2011;22(12):2675-86.
27. Rob L, Halaska M, Robova H. Nerve-sparing and individually tailored surgery for cervical cancer. *Lancet Oncol*. 11(3):292-301.
28. Long Y, Yao DS, Pan XW, Ou TY. Clinical efficacy and safety of nerve-sparing radical hysterectomy for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(4):e94116.
29. Pieterse QD, Kenter GG, Maas CP, de Kroon CD, Creutzberg CL, Trimbos JB, et al. Self-reported sexual, bowel and bladder function in cervical cancer patients following different treatment modalities: longitudinal prospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(9):1717-25.
30. Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, Henningsohn L, Steineck G. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *The New England journal of medicine*. 1999;340(18):1383-9.
31. Maas CP, Trimbos JB, Deruiter MC, van de Velde CJ, Kenter GG. Nerve sparing radical hysterectomy: latest developments and historical perspective. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2003;48(3):271-9.
32. Trimbos JB, Maas CP, Deruiter MC, Peters AA, Kenter GG. A nerve-sparing radical hysterectomy: guidelines and feasibility in Western patients. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11(3):180-6.
33. Pieterse QD, Maas CP, Ter Kuile MM, Lowik M, van Eijkeren MA, Trimbos JB, et al. An observational longitudinal study to evaluate miction, defecation, and sexual function after radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy for early-stage cervical cancer. *IntJGynecolCancer*. 2006;16(3):1119-29.
34. Basch E, Torda P, Adams K. Standards for patient-reported outcome-based performance measures. *Jama*. 2013;310(2):139-40.



APPENDICES

Bibliography

References

Appendix 1. Flowchart

Appendix 2. Clinical data and follow-up of Dutch cohort

Curriculum Vitae

Acknowledgements