

Maciej Bodzek<sup>1</sup>, Wiktor Szatkowski<sup>2</sup>, Marek Jasiówka<sup>2</sup>,  
Kazimierz Karolewski<sup>2</sup>, Małgorzata Klimek<sup>2</sup>, Paweł Blecharz<sup>2</sup>

Received: 25.01.2017  
Accepted: 06.05.2017  
Published: 31.05.2017

## Gruzołowy rak szyjki macicy leczony operacyjnie – czynniki prognostyczne i wyniki leczenia

### Cervical adenocarcinoma managed with surgery – prognostic factors and treatment outcomes

<sup>1</sup> Oddział Położniczo-Ginekologiczny, Szpital Powiatowy w Chrzanowie, Chrzanów, Polska

<sup>2</sup> Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr n. med. Marek Jasiówka, Klinika Ginekologii Onkologicznej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział w Krakowie, ul. Garcarska 11, 31-115 Kraków, tel.: +48 668 641 133, e-mail: mj35@onet.eu

<sup>1</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, District Hospital in Chrzanów, Chrzanów, Poland

<sup>2</sup> Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Marek Jasiówka, MD, PhD, Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow, Garcarska 11, 31-115 Kraków, Poland, tel.: +48 668 641 133, e-mail: mj35@onet.eu

#### Streszczenie

**Cel pracy:** Analiza czynników prognostycznych oraz wyników leczenia chorych z gruczołowym rakiem szyjki macicy leczonych operacyjnie. **Materiał i metody:** Szczegółowej analizie poddano grupę 120 pacjentek z gruczołowym rakiem szyjki macicy leczonych w latach 1985–2007 w Klinice Ginekologii Onkologicznej Centrum Onkologii, Oddział w Krakowie. Wszystkie chore poddano pierwotnie leczeniu operacyjnemu. Wyniki leczenia skojarzonego oceniano podczas pierwszej kontroli (od 6 tygodni do 3 miesięcy) po zakończeniu uzupełniającej radioterapii na podstawie badania klinicznego i badań obrazowych. Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto czas do progresji choroby oraz przeżycia 5-letnie. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera. W celu oceny wpływu statystycznej prezentowanych w wynikach różnic posłużono się testem log-rank według Peto, a w celu oceny wpływu czynników na ryzyko zgonu – modelem hazardu Coxa. **Wyniki:** Odsetek przeżyć całkowitych 5-letnich w grupie 120 chorych z gruczołowym rakiem szyjki macicy wyniósł 74,3%. U 32 pacjentek (26,6%) wystąpił nawrót choroby nowotworowej. Średni czas do progresji wyniósł 24,6 miesiąca, a mediana czasu do progresji – 27 miesięcy. Analiza wielocieczowa wykazała znamienne statystycznie negatywny wpływ menopauzy, chorób współistniejących, zajęcia naczyń limfatycznych i krwionośnych oraz przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych na czas przeżycia całkowitego. **Wnioski:** Pierwotne leczenie chirurgiczne jest skuteczną metodą leczenia chorych z gruczołowym rakiem szyjki macicy w stopniach IA i IB. W analizie wieloczynnikowej niekorzystny wpływ na przeżycia mają: obecność menopauzy, choroby współistniejące, zatętnienie naczyń limfatycznych oraz przerzuty w węzłach chłonnych miednicy mniejszej.

**Słowa kluczowe:** rak szyjki macicy, radioterapia, operacja

#### Abstract

**Aim of the study:** Analysis of prognostic factors and treatment outcomes in patients with adenocarcinoma of the cervix treated by surgery. **Material and methods:** Data of 120 cervical adenocarcinoma patients treated in years 1985–2007 at the Department of Gynecologic Oncology of the Cancer Center, Division in Krakow were analyzed in detail. All patients were treated with primary surgery. The results of combination therapy were evaluated at the first follow-up appointment (6 weeks – 3 months) after completing adjuvant radiotherapy, based on a clinical examination and imaging tests. Progression-free survival and the 5-year survival rate were assumed as the criteria to evaluate the effectiveness of therapy. Survival probability was calculated with Kaplan–Meier estimate. Peto's log-rank test was used to determine the statistic significance of the obtained differences, and the Cox hazard model was applied to assess the impact of given risk factors on patient mortality. **Results:** The 5-year survival rate in the group of 120 cervical adenocarcinoma patients was 74.3%. Thirty-two patients (26.6%) suffered a relapse. The average progression-free survival was 24.6 months, and median progression-free survival – 27 months. Multivariate analysis demonstrated a statistically significant detrimental effect of menopause, comorbidities,

lymphovascular space invasion, and metastasis to pelvic lymph nodes on overall survival. **Conclusions:** Primary surgery is an effective method of treatment for patients with stage IA and IB cervical adenocarcinoma. Multivariate analysis showed a negative impact on overall survival of the following factors: menopause, comorbidities, lymphovascular space invasion, and metastasis to pelvic lymph nodes.

**Keywords:** cervical cancer, radiotherapy, surgery

## WSTĘP

Postać gruczołowa stanowi według piśmiennictwa około 15–25% wszystkich przypadków raka szyjki macicy (RSM)<sup>(1)</sup>. Metody leczenia postaci gruczołowej (GRSM) i płaskonabłonkowej (PRSM) są takie same. W przeciwieństwie do PRSM, w którym spadkowi zachorowalności na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci towarzyszy spadek umieralności, umieralność w GRSM pozostaje bez zmian, co może przemawiać za bardziej agresywnym przebiegiem tej choroby<sup>(2)</sup>.

Wydaje się, że odsetek postaci gruczołowych na świecie wzrasta w ostatnich dekadach, szczególnie u młodszych kobiet<sup>(3–5)</sup>. Między rokiem 1973 a 1996 odsetek GRSM wzrósł w Stanach Zjednoczonych do około 29%<sup>(6)</sup>. Ma to zapewne związek z coraz częstszym wykrywaniem stanów przedrakowych PRSM, a co za tym idzie – zmniejszeniem odsetka raków płaskonabłonkowych.

Zakres leczenia operacyjnego GRSM we wczesnych stopniach zaawansowania, zakres limfadenektomii oraz wskazania do leczenia uzupełniającego budzą kontrowersje<sup>(7–11)</sup>. Celem pracy była analiza skuteczności leczenia operacyjnego i ocena czynników prognostycznych u chorych z niezaawansowanym GRSM (nGRSM) leczonych pierwotnie operacyjnie.

## MATERIAŁ I METODY

W latach 1985–2007 w Klinice Ginekologii Onkologicznej krakowskiego oddziału Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie leczono 195 pacjentek z GRSM. Stopień zaawansowania oceniano zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa (International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO), tj. poprzez badanie *in speculum*, a także badanie dwuręczne. Weryfikacja histopatologiczna polegała na pobraniu wycinków oraz lżeczkowaniu kanału szyjki i jamy macicy. Przerzuty odległe wykluczono za pomocą badania tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy lub badania ultrasonograficznego (USG) jamy brzusznej i badania radiologicznego klatki piersiowej. Pierwotnemu leczeniu operacyjnemu poddano 120 chorych z nGRSM. Do uzupełniającej teleradioterapii pacjentki były kwalifikowane według tzw. kryteriów Sedlisa oraz w przypadku przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, dodatniego marginesu operacyjnego i obecności przerzutu w przymacicach. Wyłącznie brachyterapią leczone były tylko chore

## INTRODUCTION

According to the literature, adenocarcinoma accounts for 15–25% of all cervical cancers<sup>(1)</sup>. Treatment modalities for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma are the same. In opposition to the decreasing squamous cell carcinoma incidence accompanied by a reduced mortality rate, cervical adenocarcinoma death rate has been stable, possibly indicating greater aggressiveness of this cancer type<sup>(2)</sup>.

It seems the percentage of cervical adenocarcinoma worldwide has increased over the recent decades, particularly in younger women<sup>(3–5)</sup>. Between 1973 and 1996, the percentage of cervical adenocarcinoma went up to approximately 29%<sup>(6)</sup>. This is likely associated with the increasingly common identification of precancerous squamous carcinoma lesions, and hence the decreased number of patients with squamous cell disease.

The extent of surgical therapy performed in early stage cervical adenocarcinoma, the extent of necessary lymphadenectomy and the indications for adjuvant therapy remain a topic of controversy<sup>(7–11)</sup>. This study was aimed at analyzing the effectiveness of treatment with surgery, and evaluating prognostic factors in patients with early cervical adenocarcinoma treated with primary surgery.

## MATERIAL AND METHODS

In years 1985–2007, a total of 195 patients were treated for cervical adenocarcinoma at the Department of Gynecologic Oncology of the Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, Division in Krakow. The patients were staged according to International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) classification, using a speculum and bimanual exam. Histopathological confirmation of the diagnosis comprised biopsies and curettage of the cervical canal and uterine cavity. Distant metastases were ruled out with abdominal and pelvic computed tomography (CT) or abdominal ultrasound (US) and chest X-ray. One hundred and twenty patients with cervical adenocarcinoma were treated with primary surgery. The patients were then referred for adjuvant radiotherapy according to the so-called Sedlis criteria, or if regional nodal involvement, positive surgical margins and parametrial spread were present. Patients with just one risk factor, such as lymphovascular space invasion (LVSI), stromal infiltration <2/3,

z pojedynczym czynnikiem ryzyka, takim jak zajęcie przestrzeni limfatyczno-naczyniowej (*lymphovascular space invasion*, LVSI), naciek podścieliska  $<2/3$ , guz o średnicy  $>2$  cm. Wymienione kryteria stosowane były od około 1990 roku. Wszystkie pacjentki z badanej grupy obserwowano co najmniej 3 lata, o ile wcześniej nie nastąpił zgon.

Wyniki leczenia skojarzonego (chirurgia + radioterapia) oceniano podczas pierwszej kontroli (od 6 tygodni do 3 miesięcy) po zakończeniu uzupełniającej radioterapii na podstawie badania klinicznego oraz badań obrazowych (tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, badania radiologiczne klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i miednicy). Progresję lub nawrót choroby nowotworowej zdefiniowano jako obecność zmian mierzalnych w badaniu klinicznym (badanie przedmiotowe, szczególnie ginekologiczne) lub obrazowym (tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy, badania radiologiczne klatki piersiowej, USG). Jako kryterium oceny skuteczności leczenia przyjęto czas do progresji choroby, rozumiany jako okres od rozpoczęcia leczenia (data zabiegu operacyjnego) do klinicznego bądź obrazowego stwierdzenia nawrotu raka, oraz całkowite przeżycia 5-letnie, liczone od daty rozpoczęcia leczenia do zgonu. Prawdopodobieństwo przeżycia oszacowano metodą Kaplana–Meiera.

W celu oceny istotności statystycznej prezentowanych w wynikach różnic posłużono się testem log-rank według Peto. Za poziom istotności statystycznej przyjęto  $p \leq 0,05$ .

W ocenie wpływu wybranych czynników na ryzyko zgonu posłużono się modelem proporcjonalnego hazardu Coxa. W pierwszym etapie wpływ czynników oceniono modelem jednowymiarowym. W drugiej kolejności dla czynników mających więcej niż dwie klasy i naturalny porządek (np. stopień zaawansowania według FIGO lub zróżnicowanie histologiczne) przeanalizowano istotność trendu ryzyka względnego. W trzecim etapie przeprowadzono analizę wieloczynnikową w odniesieniu do przeżyć bezobjawowych i całkowitych. Analizie poddano czynniki populacyjne, mikroskopowe i kliniczne oraz te związane z leczeniem. Wpływ badanych czynników rokowniczych przedstawiono w postaci wskaźnika względnego ryzyka (*relative hazard ratio*). Wartości zostały wystandaryzowane pod względem wszystkich pozostałych zmiennych modelu.

Zmienne o charakterze ciągłym, takie jak wiek albo czas do progresji choroby, przeanalizowano na dwa sposoby. W pierwszym zbudowano modele Coxa uwzględniające zmienną w ujęciu ciągłym, w drugim poszukiwano optymalnych potencjalnych punktów odcięcia. W tym celu porównywano dwie krzywe przeżyć odpowiadające wartościami poniżej i powyżej wybranego punktu odcięcia, poszukując punktu dającego możliwie najniższe prawdopodobieństwo testowe  $p$  według testu log-rank.

## WYNIKI

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne badanej grupy 120 chorych z nGRSM przedstawiono w tab. 1.

or tumor diameter  $>2$  cm, were treated with brachytherapy alone. This set of criteria was introduced in circa 1990. All the patients covered by the study were followed up for a minimum of 3 years, unless death occurred earlier.

The response to combination therapy (surgery + radiotherapy) was evaluated at the first follow-up appointment (at 6 weeks up to 3 months) after completing adjuvant radiotherapy, based on a clinical examination and imaging tests (abdominal and pelvic CT, chest X-ray, abdominal and pelvic US). Progression or recurrence were defined as the presence of lesions measurable in a clinical examination (physical examination, particularly gynecological exam) or imaging exam (abdominal and pelvic CT, chest X-ray, abdominal and pelvic US). The assumed criteria of efficient treatment included progression-free survival (PFS), measured as time from initiating therapy (date of surgery) to clinical or radiological symptoms of disease progression, and 5-year survival calculated from the date of initiating therapy to death. Survival probability was calculated with Kaplan–Meier estimator.

To assess the statistical significance of the obtained differences, Peto's long-rank test was used, with  $p \leq 0.05$  assumed as statistically significant.

To investigate the prognostic factors, Cox proportional hazards model was applied. In step 1, univariate analysis was performed. Next, for factors with more than 2 classes and a natural history (such as FIGO stage or histological grade), the significance of trend in relative risk estimates was analysed. In step 3, multivariate analysis of PFS and overall survival (OS) was performed. Population-related, microscopic, clinical and treatment-related factors were analysed. The effect of the prognostic factors was expressed as the relative hazard ratio (HR). All variables were normalized.

Continuous variables, such as age or PFS, were analyzed in two ways. First, Cox models incorporating a continuous variable were constructed, then optimal potential cut-off points were identified. To do this, two survival curves with values above and below a selected cutoff point were compared in search of a point with the lowest  $p$ -value in the log-rank test.

## RESULTS

Population-related, microscopic and clinical characteristics of the studied group comprising 120 early-stage cervical adenocarcinoma patients have been presented in Tab. 1. The patients were aged 30–80 years old, the mean age was 50 years old, and the age median – 58 years old. One hundred and five patients received adjuvant radiotherapy; 70 patients were treated with adjuvant brachytherapy alone, and 35 with a combination of brachytherapy and teletherapy.

Five-year OS rate, estimated with Kaplan–Meier method, was 74.3%. Thirty-two patients (26.6%) suffered a relapse, either a local recurrence (9 patients), spread (23 patients), or both (3 patients). The average time to progression was

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
<b>Menopauza</b> <i>Menopause</i>	
Tak <i>Yes</i>	55
Nie <i>No</i>	65
<b>Liczba porodów</b> <i>Parity</i>	
≤2	86
>2	34
<b>Wartość wskaźnika masy ciała</b> <i>BMI</i>	
<25	49
25–30	38
>30	33
<b>Choroby współistniejące</b> <i>Comorbidities</i>	
Tak <i>Yes</i>	34
Nie <i>No</i>	86
<b>Stopień zaawansowania według FIGO 2009</b> <i>FIGO stage (2009)</i>	
IA	14
IB	88
IIA	18
<b>Rodzaj zabiegu operacyjnego</b> <i>Type of surgery</i>	
Prosta histerektomia <i>Hysterectomy</i>	48
Prosta histerektomia + węzły chłonne <i>Hysterectomy + lymphadenectomy</i>	17
Radykalna histerektomia <i>Radical hysterectomy</i>	55
<b>Stopień zróżnicowania GRSM</b> <i>Grade</i>	
G1	44
G2	51
G3	25

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Liczba chorych <i>Number of patients</i>
<b>Margines operacyjny</b> <i>Surgical margin</i>	
Wolny <i>Negative</i>	100
Zajęty <i>Positive</i>	20
<b>Naciek przymacic</b> <i>Parametrial infiltration</i>	
Tak <i>Yes</i>	19
Nie <i>No</i>	101
<b>Przejęcie nacieku na trzon</b> <i>Infiltration of the uterine corpus</i>	
Tak <i>Yes</i>	25
Nie <i>No</i>	95
<b>Przerzut do jajnika</b> <i>Ovarian metastasis</i>	
Tak <i>Yes</i>	8
Nie <i>No</i>	112
<b>Zatory z komórek raka w naczyniach (LVSI)</b> <i>LVSI</i>	
Tak <i>Yes</i>	11
Nie <i>No</i>	109
<b>Przerzuty do węzłów chłonnych</b> <i>Spread to lymph nodes</i>	
Tak <i>Yes</i>	14
Nie <i>No</i>	56

Tab. 1. Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne 120 chorych z GRSM

Tab. 1. Population, microscopic and clinical characteristics of 120 cervical adenocarcinoma patients

Wiek pacjentek wahał się od 30 do 80 lat, średni wiek wyniósł 50 lat, a mediana wieku – 58 lat. Leczenie uzupełniające promieniowaniem jonizującym zastosowano u 105 chorych. Uzupełniającej samodzielnej brachyterapii poddano 70 osób, a uzupełniającej brachyterapii w połączeniu z tele-radioterapią – 35.

Odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych, estymowany metodą Kaplana–Meiera, wyniósł w badanej grupie 74,3%. U 32 pacjentek (26,6%) wystąpił nawrót choroby nowotworowej w postaci wznowy miejscowej (9 chorych), przerzutu (23) oraz wznowy miejscowej i przerzutu (3). Średni czas do progresji wyniósł 24,6 miesiąca (od 19 do 84 miesięcy), a mediana czasu do progresji – 27 miesięcy. Wyniki leczenia w zależności od cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych zaprezentowano w tab. 2.

24.6 months (19–84 months), and the median time to progression was 27 months. The outcomes according to population, microscopic and clinical data have been presented in Tab. 2.

Multivariate analysis of 120 cervical carcinoma patients showed a statistically significant adverse effect of menopause, comorbidities, LVSI and metastasis to pelvic lymph nodes on OS (Tab. 3).

## DISCUSSION

### Adenocarcinoma as a prognostic factor

As stated earlier, most authors confirm adenocarcinoma, mixed and adenosquamous carcinoma to be associated

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Przeżycia 5-letnie <i>5-year survival</i>		p
	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	%	
<b>Menopauza</b> <i>Menopause</i>			
Tak <i>Yes</i>	32	58,2	<0,05
Nie <i>No</i>	56	86,2	
<b>Choroby współistniejące</b> <i>Comorbidities</i>			
Tak <i>Yes</i>	18	52,9	<0,05
Nie <i>No</i>	69	80,2	
<b>Stopień zaawansowania według FIGO 2009</b> <i>FIGO stage (2009)</i>			
IA	13	92,9	<0,05
IB	68	77,3	
IIA	7	38,9	
<b>Stopień zróżnicowania GRSM</b> <i>Grade</i>			
G1	39	88,6	<0,05
G2	35	68,6	
G3	14	56,0	
<b>Margines operacyjny</b> <i>Surgical margin</i>			
Wolny <i>Negative</i>	81	81,0	<0,05
Zajęty <i>Positive</i>	7	35,0	

Cechy populacyjne, mikroskopowe i kliniczne <i>Population, microscopic and clinical characteristics</i>	Przeżycia 5-letnie <i>5-year survival</i>		p
	Liczba chorych <i>Number of patients</i>	%	
<b>Naciek przymacic</b> <i>Parametrial infiltration</i>			
Tak <i>Yes</i>	6	31,6	<0,05
Nie <i>No</i>	82	81,2	
<b>Przejęcie nacieku na trzon</b> <i>Infiltration of the uterine corpus</i>			
Tak <i>Yes</i>	12	48,0	<0,05
Nie <i>No</i>	76	80,0	
<b>Przerzut do jajnika</b> <i>Ovarian metastasis</i>			
Tak <i>Yes</i>	2	25,0	<0,05
Nie <i>No</i>	79	70,5	
<b>Zatory z komórek raka w naczyniach (LVSI)</b> <i>LVSI</i>			
Tak <i>Yes</i>	5	45,5	<0,05
Nie <i>No</i>	83	76,1	
<b>Przerzuty do węzłów chłonnych</b> <i>Spread to lymph nodes</i>			
Tak <i>Yes</i>	6	42,9	<0,05
Nie <i>No</i>	44	78,6	

Tab. 2. Wyniki leczenia w zależności od cech populacyjnych, mikroskopowych i klinicznych 120 chorych z GRSM

Tab. 2. Treatment outcomes according to population, microscopic and clinical characteristics of 120 cervical adenocarcinoma patients

Analiza wielocechowa 120 chorych z GRSM wykazała znamienny statystycznie negatywny wpływ menopauzy, chorób współistniejących, LVSI oraz przerzutów do węzłów chłonnych miednicznych na przeżycia całkowite (tab. 3).

## OMÓWIENIE

### Postać gruczołowa RSM jako czynnik prognostyczny

Jak wspomniano we wstępie, większość autorów potwierdza, że podtypy gruczołowy, mieszany i gruczołowo-płaskonabłonkowy rokują gorzej niż PRSM<sup>(12-15)</sup>. Niepowodzenia dotyczą zarówno częstszych nawrotów lokoregionalnych, jak i przerzutów odległych. Liczni autorzy sugerują także mniejszą radiowrażliwość tego nowotworu i wskazują leczenie chirurgiczne jako preferowane, oczywiście w zależności od operacyjności guza<sup>(12-15)</sup>. Nie brakuje jednak doniesień o braku wpływu typu histologicznego RSM na przeżycie<sup>(16)</sup>. Całkowite 5-letnie przeżycia w opisywanej grupie chorych z nGRSM wyniosły 74,3%.

with a worse prognosis than squamous carcinoma<sup>(12-15)</sup>. Treatment failure is associated both with more common locoregional recurrence and distant metastases. Numerous authors have also suggested a lower radiosensitivity of this type of cancer, indicating surgery as the method of choice (depending on the tumor's resectability)<sup>(12-15)</sup>. However, other studies have reported this type of histology not to affect OS<sup>(16)</sup>. The OS rate in this group of early-stage cervical adenocarcinoma patients was 74.3%.

### Patients' age and menopausal status

Patients' age is commonly presumed to constitute an important prognostic factor in cervical adenocarcinoma. Cervical adenocarcinoma patients tend to be several years younger than squamous cell carcinoma patients. In our study, 54.2% of patients were premenopausal, and younger women demonstrated longer survivals than patients >48 years old and menopausal ones. Also multivariate analysis showed the risk for death in postmenopausal women to be four times higher. This is certainly affected



Zmienna <i>Variable</i>	Wariant <i>Variant</i>	Ryzyko względne RR <i>Relative risk (RR)</i>	95-procentowy przedział ufności dla RR <i>95% confidence interval dla RR</i>	<i>p</i>
Menopauza <i>Menopause</i>	Tak <i>Yes</i>	3,95	1,3–11,96	0,015
	Nie <i>No</i>	1		
Choroby współistniejące <i>Comorbidities</i>	Tak <i>Yes</i>	9,85	1,5–64,71	0,017
	Nie <i>No</i>	1		
Zatory z komórek raka w naczyniach (LVSI) <i>LVSI</i>	Tak <i>Yes</i>	8,55	2,14–34,1	0,002
	Nie <i>No</i>	1		
Nacieki przymacic <i>Parametrial infiltration</i>	Tak <i>Yes</i>	4,03	1,28–12,69	0,017
	Nie <i>No</i>	1		
Dodatnie węzły chłonne miedniczne <i>Positive pelvic lymph nodes</i>	Tak <i>Yes</i>	10,28	2,89–36,6	<0,001

Tab. 3. Wyniki analizy wieloczechowej czynników prognostycznych w grupie 120 chorych z GRSM

Tab. 3. The results of multivariate analysis of prognostic factors in the group of 120 cervical adenocarcinoma patients

### Wiek chorych i status menopausalny

Powszechny jest pogląd, że wiek pacjentek z RSM to ważny czynnik prognostyczny. Jak wspomniano wcześniej, chore z GRSM są o kilka lat młodsze od chorych z PRSM. W naszym materiale przed menopauzą było 54,2% pacjentek, a osoby młodsze przeżywały dłużej niż te powyżej 48. roku życia i będące w okresie menopauzy. Także w analizie wieloczechowej chore po menopauzie miały czterokrotnie większe ryzyko zgonu. Z pewnością wpływa na to fakt, że wśród młodszych pacjentek było istotnie mniej chorych w stopniu zaawansowania IIA (4 przypadki) i rzadziej – co zrozumiale – występowały u nich choroby współistniejące, które w dalszych analizach okazały się niezależnym czynnikiem prognostycznym. Podobne wyniki, potwierdzające lepsze rokowanie u młodszych chorych, przedstawiło wielu autorów<sup>(13,17,18)</sup>. Różnicy przeżyć zależnej od wieku nie stwierdzili z kolei Chen i wsp. oraz Kato i wsp.<sup>(19,20)</sup>

### Choroby współistniejące

W piśmiennictwie dotyczącym pacjentek z nGRSM rzadko spotyka się ocenę występowania chorób współistniejących w tej grupie. W materiale Chena i wsp. 19,5% chorych cierpiało na cukrzycę lub nadciśnienie, które jednak nie miały wpływu na przeżycie<sup>(19)</sup>. W analizowanej przez nas grupie 28,3% pacjentek cierpiało na co najmniej jedną chorobę układu krążenia, układu pokarmowego lub tarczycy bądź cukrzycę. Występowanie tych schorzeń niewątpliwie mogło mieć wpływ na całkowite przeżycia, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku. Obecność chorób współistniejących okazała się istotnym

by the fact that fewer younger patients had cervical adenocarcinoma stage IIA (4 patients) or comorbidities, with the latter further demonstrated to constitute an independent prognostic factor. Similar results, confirming younger age to be associated with a better prognosis, have been published by many authors<sup>(13,17,18)</sup>. Chen *et al.* and Kato *et al.*, however, did not find age-dependent differences<sup>(19,20)</sup>.

### Comorbidities

The incidence of comorbidities in the group of patients with early-stage cervical adenocarcinoma is scarcely addressed in the literature. Chen *et al.* found 19.5% patients to suffer from diabetes or hypertension, which, however, did not affect survival<sup>(19)</sup>. In our study, 28.3% of patients had at least one cardiovascular or gastrointestinal disease or diabetes, their presence no doubt potentially affecting OS, especially in geriatric patients. Multivariate analysis showed the presence of comorbidities to be a significant prognostic factor that increased the risk for death by 10 times.

### FIGO stage

FIGO stage was the single most important and indisputable prognostic factor in cervical adenocarcinoma patients, a fact that has been confirmed by the bulk of research so far<sup>(20–22)</sup>. Most cervical adenocarcinoma diagnoses worldwide are made in early stages of the disease (FIGO stage I or II), and these cases comprise the majority of groups studied. Univariate analysis demonstrated FIGO stage to constitute a prognostic factor for 5-year survival in our study, with prognosis adversely affected by the tumor's

czynnikiem prognostycznym w analizie wielocechowej i prawie 10-krotnie zwiększała ryzyko zgonu.

### Stopień zaawansowania GRSM według FIGO

Najważniejszym i niepodważalnym czynnikiem prognostycznym w GRSM jest stopień zaawansowania według FIGO, co potwierdzają wyniki ogromnej większości badań<sup>(20–22)</sup>. Większość przypadków tej choroby rozpoznaje się na świecie we wczesnym stopniu – FIGO I lub II – i taki jest zazwyczaj skład prezentowanych grup chorych z GRSM. W badanej przez nas grupie stopień zaawansowania według FIGO okazał się czynnikiem prognostycznym dla 5-letnich przeżyć całkowitych w analizie jednocechowej – im wyższy stopień, tym gorsze rokowanie. Znaczenie tego czynnika nie potwierdziło się jednak w analizie wielocechowej, co może wynikać z faktu, że zdecydowana większość (ponad 75%) pacjentek była w stopniu zaawansowania IB, co zresztą wydaje się zgodne z piśmiennictwem.

### Stopień zróżnicowania raka (G)

Stopień zróżnicowania histologicznego G (*grade*) jest w literaturze uznanym czynnikiem prognostycznym w GRSM, choć w większości prac w analizie jednoczynnikowej. Raki gorzej zróżnicowane częściej nawracają, zwłaszcza w postaci przerzutów odległych. W naszym materiale potwierdziło się prognostyczne znaczenie tej cechy. Im mniej zróżnicowany był nowotwór, tym gorsze były przeżycia chorych. Jednak – podobnie jak u innych autorów – statystyczna istotność tej cechy została wykazana wyłącznie w analizie jednoczynnikowej<sup>(23,24)</sup>.

### Dodatni margines operacyjny

Nieradykalność zabiegu operacyjnego jest niepodważalnym czynnikiem prognostycznym we wszystkich podgrupach i typach histologicznych RSM, w tym w nGRSM. Oznacza ona bowiem pozostawienie w miednicy mniejszej nacieku nowotworowego, zazwyczaj w rejonie przymaciczbocznych lub pochwy, którego uzupełniająca radioterapia często nie jest w stanie wyleczyć (ze względu na brak możliwości dostarczenia optymalnej dawki promieniowania w miejsce po guzie nowotworowym). Ponadto nieoptymalna histerektomia nierzadko oznacza nieoptymalną limfadenektomię, prowadzącą do usunięcia mniejszej liczby węzłów chłonnych, co również jest niezależnym czynnikiem prognostycznym w RSM<sup>(25–27)</sup>.

Pozostawienie marginesu operacyjnego <5 mm jest według wielu zaleceń, m.in. European Society for Medical Oncology (ESMO) i National Comprehensive Cancer Network (NCCN), wskazaniem do uzupełniającej radioterapii. Jak wiadomo, wymagana dawka radykalna w RSM wynosi 80–100 Gy, natomiast w leczeniu pooperacyjnym, ze względu na brak możliwości podwyższenia dawki (tzw. *boost*) metodą brachyterapii, teleradioterapia pozostaje

progressing stage. However, multivariate analysis did not confirm the significance, possibly because a large majority of patients (over 75%) had FIGO stage IB, corresponding with the results published in other studies.

### Cancer grade (G)

Histological differentiation grade is a well-established prognostic factor in cervical adenocarcinoma, even though its status is based on univariate analysis in most studies. Poorly differentiated cancers are more prone to recur, especially as distant metastases. Our study confirmed the prognostic significance of this characteristic. The less differentiated the malignant cells, the greater was the impact on OS. However, just like in other studies, the statistical significance of this feature was demonstrated solely in multivariate analysis<sup>(23,24)</sup>.

### Positive surgical margins

Non-radical surgery is an indisputable prognostic factor in all subgroups and histological types of cervical cancer, including early-stage cervical adenocarcinoma, as this means that malignant infiltration within the lesser pelvis is spared, typically within the parametrium or vagina, that tends not to be curable by adjuvant radiotherapy (it is impossible to deliver optimal radiation dose to the affected site). Also, suboptimal hysterectomy frequently results in suboptimal lymphadenectomy, where fewer lymph nodes are excised, which, in turn, is an independent prognostic factor in cervical cancer<sup>(25–27)</sup>.

According to many recommendations, including those by European Society for Medical Oncology (ESMO) and National Comprehensive Cancer Network (NCCN), a surgical margin <5 mm is an indication for adjuvant radiotherapy. The required radical dose in cervical cancer is known to be 80–100 Gy, whilst in adjuvant therapy, as dose boost with the use of brachytherapy is impossible, teleradiotherapy remains the main method of delivering the radiation dose to the parametrium, limited by the maximum doses of the critical pelvic organs. Hence, patients with residual disease in the pelvis have shorter survival times and are more prone to locoregional recurrences<sup>(17,18,28,29)</sup>. Nonetheless, there have also been opinions saying that a positive surgical margin is not a significant prognostic factor in cervical cancer<sup>(30)</sup>.

### Parametrial infiltration

There have been relatively few reports of parametrial involvement in patients treated with primary surgery, especially patients with stage IA and IB cervical cancer. The presence of malignant infiltration in the parametrium means that the tumor has crossed the anatomical barrier of the cervical fascia, invading the surrounding structures. This causes more frequent lymphatic spread, greater

najważniejszą metodą dostarczenia dawki na przymacicza, ograniczonej wydawności przez dawki graniczne narządów krytycznych miednicy mniejszej. Głównie z tego powodu chore z pozostawionym w miednicy mniejszej naciekiem nowotworowym żyją krócej i częściej mają nawroty lokalne (17,18,28,29). Nie brakuje jednak głosów mówiących o tym, że dodatni margines operacyjny nie jest istotnym czynnikiem prognostycznym w RSM<sup>(30)</sup>.

### Nacieki przymacicza

Zajęcie przymacicza u pacjentek pierwotnie operowanych jest opisywane w piśmiennictwie dość rzadko, zwłaszcza u chorych we wczesnych stadiach – FIGO IA i IB. Obecność nacieku nowotworowego w przymaciczach oznacza przekroczenie przez nowotwór bariery anatomicznej, jaką jest powięź szyjki macicy, oraz inwazję otaczających ją struktur. Z tego faktu mogą wynikać częstsza obecność przerzutów do węzłów chłonnych, większa objętość guza nowotworowego czy potencjalne naciekanie bogatej siatki naczyń krwionośnych przymacicza.

Według danych z piśmiennictwa rokowanie w tej grupie chorych z RSM (również z GRSM) jest gorsze. Takie wyniki przedstawia w swoich pracach wielu autorów<sup>(17,18,20,23)</sup>. W naszym materiale nacieki przymacicza wpływały istotnie na przeżycia 5-letnie, ale tylko w analizie jednoczynnikowej.

### Przejście nacieku szyjki na trzon macicy

Przejście nacieku szyjki macicy na trzon macicy wydaje się występować częściej w GRSM niż w PRSM<sup>(31,32)</sup>. Może to wynikać z miejsca rozwoju GRSM, znajdującego się głębiej niż – jak w przypadku PRSM – strefa przekształceń nabłonka tarczy szyjki macicy. Niewielu autorów analizuje wpływ tego czynnika na przeżycia, wszyscy oni uważają jednak, że taki wpływ istnieje, przynajmniej w analizie jednoczynnikowej, podobnie jak w naszej pracy<sup>(20,21,31,32)</sup>. Nacieki na trzon oznaczają może większe rozmiary guza, który to czynnik jest według części autorów niezależnym niekorzystnym prognostykiem w odniesieniu do przeżyć całkowitych w nGRSM<sup>(21,23,31)</sup>.

### Przerzuty do jajników

Obecność przerzutu do jajnika świadczy o rozprzestrzenianiu się GRSM drogą krwionośną i oznacza przekroczenie przez nowotwór bariery rozwoju miejscowego, co w oczywisty sposób powinno pogarszać rokowanie i wymagać leczenia uzupełniającego. Odsetek przerzutów do jajników w nGRSM podawany w literaturze jest nieco większy niż w PRSM – wynosi odpowiednio do 1,9% i do 0,5% operowanych chorych. Ryzyko przerzutów do jajników rośnie wraz ze stopniem zaawansowania według FIGO, w przypadku występowania nacieku przymacicza, nacieku trzonu macicy i przerzutów do lokalnych węzłów chłonnych. Poglądy przedstawiane

disease volume and the potential infiltration of the rich parametrial vascular network.

According to numerous studies<sup>(17,18,20,23)</sup>, the prognosis in this group of cervical cancer (including cervical adenocarcinoma) patients is less favorable. In our study, the impact of parametrial infiltration was significant, but only according to univariate analysis.

### Spread to the uterine corpus

Cervical adenocarcinoma tends to spread to the uterine corpus more frequently than squamous cell carcinoma<sup>(31,32)</sup>. This can be due to the depth at which the malignancy develops, deeper than the epithelial transformation zone where squamous cell carcinoma forms. Few authors have attempted to analyse the effect of this factor on OS, yet all have suggested such an effect to exist, at least in univariate analysis, which is consistent with the results of our study<sup>(20,21,31,32)</sup>. Infiltration of the uterine body may lead to a larger tumor volume, which, according to some authors, is in itself an independent adverse prognostic factor in patients with cervical adenocarcinoma<sup>(21,23,31)</sup>.

### Ovarian metastasis

Cervical adenocarcinoma spreads to ovaries by the haematogenous route whereupon the tumor is no longer confined to primary site, adversely affecting the prognosis and calling for adjuvant treatment. The ovarian metastasis incidence in cervical adenocarcinoma is slightly higher than in squamous cell carcinoma, accounting respectively for 1.9% and 0.5% of patients treated with surgery. The risk of metastasis to ovaries increases with FIGO stage, parametrial involvement, infiltration of the uterine corpus and locoregional metastasis. Authors of various publications tend to share the opinion that ovarian involvement in cervical cancer is associated with a worse prognosis<sup>(20,23,31,33,34)</sup>. Shimada *et al.* have directly advised against ovary-sparing therapy in stage IB–IIA cervical adenocarcinoma patients<sup>(35)</sup>. In our study, the incidence of patients with ovarian metastases was 6.6%, and univariate analysis showed their prognosis to be significantly worse. All patients with ovarian metastasis had FIGO IB or IIA cervical adenocarcinoma, seemingly confirming ovary-sparing treatment to be a valid management option only in the case of stage IA cervical adenocarcinoma.

### LVSI

Lymphovascular space invasion is a well-documented risk factor in many gynecologic cancers, including cervical tumors. LVSI also correlates with metastases to pelvic nodes<sup>(36–38)</sup>. Also in our study, both univariate and multivariate analysis showed LVSI to have a negative impact on prognosis. Patients with this characteristic were 8.5 times more likely to die than other patients.



w piśmiennictwie w większości są zgodne z tezą, że chore z zajętej przez raka jajnikami rokują gorzej niż pozostałe<sup>(20,23,31,33,34)</sup>. Shimada i wsp. sugerują wprost, iż nie powinno się oszczędzać jajników u pacjentek z nGRSM w stopniu IB–IIA<sup>(35)</sup>. W naszym materiale odsetek chorych z przerzutami wyniósł 6,6%, a ich rokowanie okazało się istotnie gorsze w analizie jednoczynnikowej. Wszystkie pacjentki z przerzutami do jajników były w stopniach IB i IIA, co wydaje się potwierdzać tezę o bezpieczeństwie zachowania jajników podczas leczenia GRSM jedynie w stopniu IA.

## LVSI

Zajęcie przestrzeni chłonnych i krwionośnych jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka w wielu guzach narządu rodowego, w tym szyjki macicy. Obecność LVSI koreluje także z przerzutami do węzłów chłonnych miednicy<sup>(36–38)</sup>. Również w naszym materiale chore z LVSI rokowały gorzej – w analizie zarówno jedno-, jak i wielocennej. Ryzyko zgonu u pacjentek z tą cechą było 8,5 razy większe.

## Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych

Podobnie jak stopień zaawansowania według FIGO, obecność przerzutów do lokoregionalnych węzłów chłonnych jest niepodważalnym czynnikiem prognostycznym w GRSM praktycznie u wszystkich wymienionych wcześniej autorów analizujących serie chorych z tym nowotworem. Jest też czynnikiem predykcyjnym i wskazaniem do leczenia uzupełniającego. W naszej analizie 5-letnie przeżycia u pacjentek z przerzutami i bez nich wynosiły odpowiednio 40% i 80,6%. Cecha ta okazała się najsilniejszym negatywnym czynnikiem prognostycznym w analizie jedno- i wielocennej, a także negatywnym czynnikiem prognostycznym dla wznowy miejscowej.

## WNIOSKI

Pierwotne leczenie chirurgiczne jest skuteczną metodą leczenia GRSM w stopniach IA i IB; w stopniu IIA wyniki takiego postępowania wydają się niezadowolające. W analizie wielocennej niekorzystny wpływ na przeżycie chorych z GRSM mają: obecność menopauzy, choroby współistniejące, zatęsknienie z komórek raka w naczyniach limfatycznych oraz przerzuty w węzłach chłonnych miednicy mniejszej.

### Konflikt interesów

*Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Locoregional metastasis

Virtually all published studies have found spread to locoregional lymph nodes to be a firm prognostic factor in cervical adenocarcinoma, just like FIGO stage. It is also a predictive factor and an indication for adjuvant therapy. In our analysis, the 5-year survival rate for patients with and without metastases to regional lymph nodes was 40% and 80.6%, respectively. This was the feature that was demonstrated as the strongest adverse prognostic factor in both univariate and multivariate analysis as well as a negative prognostic factor for a local recurrence.

## CONCLUSIONS

Primary surgery is an effective method of management of stage IA and IB cervical adenocarcinoma. In stage IIA, patient outcomes seem unsatisfactory. Multivariate analysis showed the following factors to have a detrimental impact on the survival of cervical adenocarcinoma patients: menopause, comorbidities, lymphovascular space invasion, and metastases to pelvic lymph nodes.

### Conflict of interest

*The authors do not report any financial or personal affiliations to persons or organizations that could negatively affect the content of or claim to have rights to this publication.*

## Piśmiennictwo / References

1. Wright TC, Ferenczy A, Kurman RJ: Carcinoma and other tumors of the cervix. In: Kurman RJ (ed.): *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. 4th ed., Springer-Verlag, New York 1994: 279–326.
2. Sherman ME, Wang SS, Carreon J *et al.*: Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States. Relation to incidence and survival. *Cancer* 2005; 103: 1258–1264.
3. Anton-Culver H, Bloss JD, Bringman D *et al.*: Comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a population-based epidemiologic study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1507–1514.
4. Hopkins MP, Morley GW: A comparison of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 912–917.
5. Platz CE, Benda JA: Female genital tract cancer. *Cancer* 1995; 75 (Suppl): 270–294.
6. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR *et al.*: The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States – a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 97–105.
7. Iversen T, Abeler V, Kjørstad KE: Factors influencing the treatment of patients with stage IA carcinoma of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 593–597.
8. Schorge JO, Lee KR, Flynn CE *et al.*: Stage IA1 cervical adenocarcinoma: definition and treatment. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 219–222.
9. Kaku T, Kamura T, Sakai K *et al.*: Early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 281–285.
10. Hopkins MP, Peters WA 3<sup>rd</sup>, Andersen W *et al.*: Invasive cervical cancer treated initially by standard hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 7–12.

11. Kaspar HG, Dinh TV, Doherty MG *et al.*: Clinical implications of tumor volume measurement in stage I adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 296–300.
12. Irie T, Kigawa J, Minagawa Y *et al.*: Prognosis and clinicopathological characteristics of Ib–IIb adenocarcinoma of the uterine cervix in patients who have had radical hysterectomy. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26: 464–467.
13. Baalbergen A, Veenstra Y, Stalpers L: Primary surgery versus primary radiotherapy with or without chemotherapy for early adenocarcinoma of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (1): CD006248.
14. Huang YT, Wang CC, Tsai CS *et al.*: Clinical behaviors and outcomes for adenocarcinoma or adenosquamous carcinoma of cervix treated by radical hysterectomy and adjuvant radiotherapy or chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 420–427.
15. Nakanishi T, Ishikawa H, Suzuki Y *et al.*: A comparison of prognoses of pathologic stage Ib adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2000; 79: 289–293.
16. Katanyoo K, Sanguanrungrsirikul S, Manusirivithaya S: Comparison of treatment outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in locally advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2012; 125: 292–296.
17. Teke F, Yoney A, Teke M *et al.*: Lack of any impact of histopathology type on prognosis in patients with early-stage adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 2815–2819.
18. Park JY, Kim DY, Kim JH *et al.*: Outcomes after radical hysterectomy in patients with early-stage adenocarcinoma of uterine cervix. *Br J Cancer* 2010; 102: 1692–1698.
19. Chen RJ, Chang DY, Yen ML *et al.*: Prognostic factors of primary adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 1998; 69: 157–164.
20. Kato T, Watari H, Takeda M *et al.*: Multivariate prognostic analysis of adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 222–228.
21. Alfsen GC, Kristensen GB, Skovlund E *et al.*: Histologic subtype has minor importance for overall survival in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix: a population-based study of prognostic factors in 505 patients with nonsquamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* 2001; 92: 2471–2483.
22. Erzen M, Mozina A, Bertole J *et al.*: Factors predicting disease outcome in early stage adenocarcinoma of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101: 185–191.
23. Kasamatsu T, Onda T, Sawada M *et al.*: Radical hysterectomy for FIGO stage I–IIB adenocarcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 2009; 100: 1400–1405.
24. Baalbergen A, Ewing-Graham PC, Hop WC *et al.*: Prognostic factors in adenocarcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 262–267.
25. Zaal A, Zweemer RP, Zikán M *et al.*: Pelvic lymphadenectomy improves survival in patients with cervical cancer with low-volume disease in the sentinel node: a retrospective multicenter cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 303–311.
26. Ditto A, Martinelli F, Lo Vullo S *et al.*: The role of lymphadenectomy in cervical cancer patients: the significance of the number and the status of lymph nodes removed in 526 cases treated in a single institution. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3948–3954.
27. Hosaka M, Watari H, Mitamura T *et al.*: Survival and prognosticators of node-positive cervical cancer patients treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 33–38.
28. Webb JC, Key CR, Qualls CR *et al.*: Population-based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 701–706.
29. McCann GA, Taeye SK, Boutsicaris CE *et al.*: The impact of close surgical margins after radical hysterectomy for early-stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2013; 128: 44–48.
30. Sehouli J, Runnebaum IB, Fotopoulou C *et al.*: A randomized phase III adjuvant study in high-risk cervical cancer: simultaneous radiochemotherapy with cisplatin (S-RC) versus systemic paclitaxel and carboplatin followed by percutaneous radiation (PC-R): a NOGGO-AGO Intergroup Study. *Ann Oncol* 2012; 23: 2259–2264.
31. Yamauchi M, Fukuda T, Wada T *et al.*: Comparison of outcomes between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma in patients with surgically treated stage I–II cervical cancer. *Mol Clin Oncol* 2014; 2: 518–524.
32. Hu T, Wu L, Xing H *et al.*: Development of criteria for ovarian preservation in cervical cancer patients treated with radical surgery with or without neoadjuvant chemotherapy: a multicenter retrospective study and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 881–890.
33. Singleton HM, Orr JW: Primary surgical treatment of invasive cancer. In: Singleton HM, Orr JW (eds.): *Cancer of the Cervix*. JB Lippincott Company, Philadelphia 1995: 174.
34. Natsume N, Aoki Y, Kase H *et al.*: Ovarian metastasis in stage IB and II cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 255–258.
35. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R *et al.*: Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 234–237.
36. Weinberg LE, Kunos CA, Zanotti KM: Lymphovascular space invasion (LVSI) is an isolated poor prognostic factor for recurrence and survival among women with intermediate- to high-risk early-stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23: 1438–1445.
37. Dewdney SB, Jiao Z, Roma AA *et al.*: The prognostic significance of lymphovascular space invasion in laparoscopic versus abdominal hysterectomy for endometrioid endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35: 7–10.
38. Matsuo K, Yoshino K, Hiramatsu K *et al.*: Effect of lymphovascular space invasion on survival of stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 957–965.