

CONSIDERAÇÕES SOBRE RECIDIVA DO CARCINOMA MICROINVASOR CERVICAL

Considerations concerning recurrence of microinvasive cervical carcinoma experience

MARIA SALETE COSTA GURGEL¹ ALOISIO JOSÉ BEDONE¹ LILIANA A. LUCCI DE ANGELO ANDRADE² KAZUE PANETTA¹

A conceituação do carcinoma microinvasivo do colo uterino tem sido muito polêmica, ocasionando controvérsias também quanto à sua melhor conduta terapêutica. No período de julho de 1967 a julho de 1994, 186 mulheres portadoras desta neoplasia foram tratadas no Ambulatório de Oncologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da FCM/Unicamp. Os casos foram submetidos à revisão anatomopatológica e reestadiados segundo a nova classificação da FIGO, proposta em 1994. Através do relato dos 7 (3,8%) casos que apresentaram recidiva, dos quais 3 (1,6%) foram a óbito, buscamos detalhar os possíveis fatores associados a um maior risco de recidiva da doença.

Unitermos: Carcinoma microinvasivo. Neoplasia cervical - Prognóstico.

Keywords: Microinvasive carcinoma. Cervical neoplasm - Prognosis.

Serviço: DTG - Faculdade de Ciências Médicas e Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas.

1 - Professores Doutores do Depto de Tocoginecologia (DTG) da FCM/Unicamp.

2 - Professora Doutora do Depto de Anatomia Patológica da FCM/Unicamp.

Endereço para correspondência: Prof^a Dr^a Maria Salete Costa Gurgel - Assessoria Técnica e Científica do CAISM - Unicamp - Cidade Universitária Zeferino Vaz - Rua Alexander Fleming, 101- Barão Geraldo - CEP 13083-970 - Fone: (019) 239-7620 - Fax: (019) 239-5935 - Campinas - SP.

Introdução

A mortalidade pelo câncer do colo uterino permanece elevada em todo o mundo, principalmente em países de nível sociocultural baixo (36). No Brasil, as taxas de mortalidade variam de acordo com a região, sendo a quarta causa de morte por neoplasia nas regiões Sul e Sudeste (5).

O carcinoma microinvasivo do colo uterino foi descrito pela primeira vez em 1947 por *Mestwerdt*, como sendo a neoplasia com invasão do estroma em até 5 mm de profundidade, a partir da membrana basal do epitélio (25). Desde então, sua conceituação e denominação têm sido controversas (1, 22). A mais recente modificação é a proposta pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) em 1994: Ia1 - invasão do estroma não superior a 3 mm de profundidade e 7 mm de extensão horizontal; Ia2 - invasão do estroma superior a 3 mm sem ultrapassar 5 mm de profundidade e 7 mm de extensão horizontal (12).

Tem uma frequência extremamente baixa, representando cerca de 4,5% a 9% do total de casos de neoplasia invasora

cervical (11, 26). Muitas avaliações foram realizadas sobre seu comportamento. As taxas de recidiva observadas na literatura variaram de 0% a 7,8% (em média 2,2%) e as taxas de mortalidade variaram de 0% a 6%, uma porcentagem de óbitos decorrentes da doença em média de 1,1% (3, 6, 8, 10, 11, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 29, 31, 32, 34, 35, 37).

Em recente publicação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, foram descritos 41 casos da neoplasia, com 6 (14%) recidivas e 3 (7%) óbitos pela doença (2).

Os aspectos prognósticos mais estudados são a profundidade da microinvasão, o padrão da microinvasão, as presenças de invasão vascular e de tumor residual na peça cirúrgica pós-cone, o comprometimento das margens cirúrgicas da conização, a presença de neoplasia residual na cirurgia complementar, e, mais recentemente, a concomitância de infecção pelo papilomavírus humano (HPV) (3, 6, 14, 21, 30).

A preocupação maior ao se estudar estes fatores é se estabelecer o melhor tratamento. A conização cirúrgica tem sido considerada o tratamento de eleição para uma paciente jovem e com desejo de gravidez futura (27). Atualmente, a proposta mais aceita para tratamento das lesões no estágio Ia1 é apenas a conização, desde que não exista invasão vascular e comprometimento das suas margens cirúrgicas (7, 11, 15, 16, 18, 19, 38).

Também nas pacientes com microinvasão entre 3 mm e 5 mm tem se observado, em casos com ausência de invasão vascular, a adoção de conduta conservadora (19, 37).

Historicamente, os critérios considerados para o tratamento e para a avaliação do prognóstico baseiam-se em parâmetros histológicos. Porém, não se conhece a influência destes fatores na evolução dos casos, principalmente a associação de mais de um deles.

Material e método

Este estudo foi baseado nas 208 pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino tratadas de julho de 1967 a julho de 1994 no Setor de Oncologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da FCM/Unicamp e acompanhadas até outubro de 1995.

Foram considerados somente os casos de carcinoma epidermóide que, após a revisão anatomopatológica, satisfizeram os critérios de inclusão no estágio Ia do carcinoma do colo uterino, segundo a FIGO. Nossa casuística, portanto, constituiu-se de 186 casos.

Resultados

A idade média das mulheres no momento do diagnós-

tico foi de $43,59 \pm 11,57$ anos, com uma variação de 21 a 76 anos. Várias foram as modalidades terapêuticas adotadas ao longo dos anos de atividade do Serviço. A histerectomia total extrafascicular foi a mais frequente, cerca de 80% das pacientes.

As 186 pacientes estudadas tiveram um tempo médio de acompanhamento no Serviço de 5 anos e meio, sendo que em 50% delas este tempo foi superior à média. Destes, 7 casos (3,8%) apresentaram recidiva da doença, sendo 4 delas local ou vaginal e não-invasivas, e 3 casos (1,6%) com recidiva pélvica que evoluíram a óbito pela neoplasia. A recorrência mais precoce observada foi aos 14 meses de acompanhamento pós-tratamento, e a mais tardia aos 175 meses. A seguir, estão descritos detalhadamente os casos com evolução desfavorável.

Caso 1 - paciente de 56 anos, que apresentou citologia oncológica cervical sugestiva de carcinoma epidermóide, porém as biópsias dirigidas por colposcopia revelaram apenas cervicite crônica erosiva. Submetida à conização, teve diagnóstico de carcinoma microinvasivo Ia1, com invasão focal inferior a 1 mm de profundidade e extensão horizontal, sem invasão vascular, porém com margens cirúrgicas comprometidas por neoplasia intra-epitelial. A peça da histerectomia complementar revelava um CIS residual com sinais de infecção por HPV. Após 14 meses de seguimento apresentou biópsia de cúpula vaginal compatível com CIS, tendo então sido tratada com colpectomia. Encontra-se livre de doença após 7 meses do tratamento final.

Caso 2 - 60 anos de idade, cujo diagnóstico de carcinoma microinvasivo Ia2 com 4 mm de profundidade e 5 mm de extensão horizontal foi realizado através de histerectomia simples, já que apresentava, à conização, apenas CIS com margem comprometida e evidências de infecção por HPV. Dezoito meses após a cirurgia apresentou citologia oncológica classe III de cúpula vaginal, tendo sido tratada com cauterização a laser. Após 6 meses ainda mantinha CO alterada, sendo então submetida à colpectomia, com a demonstração de CIS de vagina. Encontra-se em seguimento normal há 3 anos e 10 meses da cirurgia.

Caso 3 - paciente de 48 anos, que apresentava à conização um carcinoma microinvasivo extenso Ia1, com 2 mm de profundidade e 4,5 mm de extensão horizontal, margens cirúrgicas comprometidas, e ausência de invasão vascular. Na época, o tratamento recomendado era a histerectomia total com retirada de cúpula vaginal, porém a paciente era cardiopata e no momento do diagnóstico não se encontrava em condições clínicas para complementação cirúrgica. Foi então submetida a tratamento radioterápico externo. Após 24 meses de seguimento apresentou alteração de repetição na citologia de controle, tendo sido então submetida à histerectomia simples com diagnóstico de CIS residual. Neste caso também se observou

sinais histológicos de infecção pelo papilomavírus. Atualmente, encontra-se sem sinais de doença após 80 meses da cirurgia.

Caso 4 - paciente com 37 anos, teve um diagnóstico, por biópsia, sugestivo de carcinoma microinvasivo. Na peça de conização o diagnóstico definitivo foi de carcinoma microinvasivo focal E Ia1, com invasão menor de 1 mm de profundidade e de extensão horizontal, com margens livres, ausência de invasão vascular e de infecção por HPV. A paciente foi submetida à histerectomia simples que não demonstrou neoplasia residual. Três anos e sete meses após a cirurgia, a paciente apresentou recidiva pélvica invasora, falecendo um mês depois, tendo se recusado a fazer qualquer tipo de tratamento complementar.

Caso 5 - uma mulher de 59 anos, cujo diagnóstico, através de biópsia, foi de carcinoma microinvasivo Ia1 focal com menos de 1 mm de profundidade e de extensão horizontal. A conização revelou apenas um CIS e a histerectomia simples não continha tumor residual. Após 76 meses, a paciente apresentou recidiva (NIC II) em cúpula vaginal, tendo sido tratada com colpectomia. Após 99 meses apresentou nova recidiva vaginal, porém, desta vez, a biópsia revelou um carcinoma epidermóide superficialmente invasor de vagina, tendo sido submetida a radioterapia exclusiva. Nenhum dos espécimes histológicos apresentava alterações sugestivas de infecção por HPV. Encontra-se sem evidências da doença, após quatro meses do último procedimento.

Caso 6 - uma mulher de 45 anos apresentou biópsia de colo compatível com NIC III, cujo cone revelou carcinoma microinvasivo extenso E Ia1, com 2,6 mm de profundidade e 3 mm de extensão horizontal, com margens comprometidas, porém, sem invasão vascular e sem sinais de HPV. Conforme rotina do Serviço, foi realizada histerectomia simples que indicou a presença de NIC III residual. Após seis anos e oito meses da cirurgia, a paciente apresentou recorrência pélvica da neoplasia tendo sido submetida a radioterapia externa, porém evoluiu para óbito, decorrente da doença, após oito meses do tratamento da recidiva.

Caso 7 - uma mulher de 52 anos fez uma biópsia dirigida por colposcopia cujo diagnóstico era sugestivo de carcinoma microinvasivo. A conização revelou um carcinoma do colo uterino extenso com invasão estromal de 2 mm de profundidade e 7 mm de extensão horizontal, com êmbolos carcinomatosos em espaços vasculares e, ainda, margens cirúrgicas comprometidas. A paciente foi então submetida à cirurgia de Wertheim-Meigs, que demonstrou carcinoma microinvasivo residual e também metástases em linfonodos pélvicos, tendo recebido, portanto, tratamento radioterápico complementar. Após 90 meses de seguimento normal, apresentou recidiva pélvica e em linfonodos inguinais, vindo a falecer em 11 meses, apesar do tratamento quimioterápico

paliativo. Esta paciente também não apresentava evidências de infecção pelo HPV em nenhuma peça de biópsia ou cirurgia.

Discussão

O carcinoma microinvasor cervical é considerado uma neoplasia em fase inicial de invasão, com um comportamento favorável na maioria das vezes, fato este revelado pelas baixas taxas de recidiva e óbito observadas ao longo do tempo nos diversos Serviços do mundo (6, 10, 11, 15, 35). A identificação de sinais ou fatores que tornem possível a previsão dos casos com maior risco de recidiva talvez seja a principal preocupação de todo pesquisador que trabalha com carcinoma microinvasivo.

Historicamente, aspectos histológicos como o tamanho ou volume global da lesão neoplásica, a medida precisa da profundidade da lesão microinvasora, o aspecto ou padrão de invasão do estroma cervical, o comprometimento das margens cirúrgicas da conização e, principalmente, a presença de invasão dos espaços vasculares linfáticos ou venosos estiveram relacionados com uma maior possibilidade de envolvimento dos linfonodos pélvicos e, conseqüentemente, com o prognóstico da doença (4, 11, 19, 31).

A preocupação de se conhecer a influência que estes aspectos histológicos realmente têm na evolução dos casos, está em se estabelecer a melhor conduta terapêutica com o mínimo de prejuízo para a paciente. As propostas de tratamento têm sofrido mudanças ao longo do tempo e, principalmente, diferem de um centro para outro, o que torna praticamente impossível a comparação dos resultados.

Desde os primeiros relatos de casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino, na década de 50, encontra-se menção à realização de diferentes tratamentos dentro de um mesmo Serviço, denotando a dificuldade de padronização de condutas nestes casos e, conseqüentemente, a dificuldade de comparação de resultados. Utilizou-se várias combinações de tratamentos cirúrgico e radioterápico, caracterizando uma radicalidade de condutas muitas vezes acompanhadas de alta morbidade. Porém, desde essa época observa-se também sugestões de que, em determinados casos muito bem selecionados, uma conduta mais conservadora como histerectomia simples ou apenas a conização ou amputação de colo poderia ser uma alternativa para mulheres muito jovens e com desejo de gravidez futura (13).

Embora, no momento, a tendência mundial é de se tratar conservadoramente os casos com microinvasão não superior a 3 mm de profundidade e sem sinais de invasão vascular, existe ainda muita cautela na afirmação de que essa conduta realmente não interfere no prognóstico a longo prazo (7, 9, 11, 15, 16, 19, 27). Apenas após experiência de seguimento

de um número considerável de casos submetidos a esse tratamento, e por um período mínimo de 10 anos, é que se poderá obter segurança quanto aos resultados terapêuticos. Essa experiência ainda não se encontra disponível na literatura.

Desde o início de atuação do nosso Serviço de Oncologia Ginecológica em 1967, até o final do ano de 1990, o tratamento preconizado para o carcinoma microinvasivo da cérvix era a histerectomia total extrafascicular com retirada do 1/3 superior de cúpula vaginal. Apenas os casos com invasão vascular do estroma eram submetidos à cirurgia radical (Wertheim-Meigs ou HTA com biópsia seletiva de linfonodos pélvicos). Em 1991, foi instituída nova proposta de tratamento para as pacientes com diagnóstico de carcinoma microinvasor cervical atendidas no CAISM/Unicamp: casos com microinvasão até 3 mm de profundidade e sem invasão vascular são submetidos apenas à conização ou amputação de colo. Quando as margens cirúrgicas do cone estiverem comprometidas por epitélio atípico, deve-se complementar com histerectomia total e retirada de cúpula vaginal. Nos casos com microinvasão acima de 3 mm ou qualquer medida da profundidade, porém com a presença de invasão vascular, indica-se a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica, pela técnica de Wertheim-Meigs (28).

A forma de tratamento mais freqüentemente adotada para as pacientes deste estudo foi a histerectomia total extrafascicular com retirada de cúpula vaginal (139 casos). Em outros quatro casos este procedimento cirúrgico foi acompanhado de linfadenectomia pélvica seletiva devido à presença de invasão vascular na peça de conização. E, ainda, em três pacientes foi realizado tratamento radioterápico posterior à cirurgia devido à presença de adenocarcinoma de endométrio concomitante. Dezoito mulheres foram tratadas apenas com conização e 21 foram submetidas à cirurgia de Wertheim-Meigs. Das 186 pacientes, apenas 25 foram submetidas à investigação dos linfonodos regionais no momento da cirurgia complementar, sendo que em apenas um caso (4%) foi comprovada a existência de metástases de carcinoma epidermóide.

A escolha da conização como uma das opções terapêuticas para o carcinoma microinvasivo da cérvix representa um grande avanço e um ganho incalculável para um grupo de mulheres que seriam submetidas à histerectomia, acompanhada ou não de procedimentos mais radicais para tratamento de uma doença cujo comportamento, na maioria dos casos, está muito mais próximo do carcinoma "in situ" do que à neoplasia francamente invasora (8). Porém, um pequeno número de pacientes (cerca de 2%), apesar de aparentemente tratadas de forma adequada, apresentam recorrência da neoplasia anos após o tratamento, metade delas vindo a falecer em decorrência da doença, obrigando que o seu seguimento seja regular e prolongado (23).

Dos sete casos de evolução desfavorável, quatro deles apresentavam inicialmente lesões localmente extensas, com envolvimento das margens cirúrgicas da conização, e em seis casos havia ainda neoplasia residual na peça da cirurgia complementar pós-conização.

Quanto à presença de infecção pelo vírus do HPV, três dos quatro casos que apresentaram recidiva vaginal e que se encontraram livres de doença após o tratamento local da recidiva demonstravam sinais desta infecção viral em material de biópsia ou de conização. Das três pacientes que tiveram recidiva pélvica com evolução para óbito, nenhuma delas apresentou sinais histológicos de infecção pelo vírus do HPV. Este comportamento diferente está de acordo com os resultados observados por *Riou* e colaboradores, que encontraram um prognóstico significativamente desfavorável nos casos de carcinoma invasivo do colo uterino, onde não se detectou infecção concomitante pelo vírus do HPV, em comparação com aqueles onde foi possível a detecção do DNA-viral (30).

Estes achados nos fazem pensar que as recidivas vaginais de caráter intra-epitelial ou até mesmo inicialmente invasivas, podem representar não uma recorrência propriamente da lesão neoplásica tratada anteriormente, mas sim o aparecimento de novas manifestações da doença como um todo, que sabemos tem um comportamento multicêntrico, já que a exérese ou a destruição do epitélio atípico não tratam as demais áreas já afetadas pela infecção viral, porém sem manifestação clínica ou histológica. Sabe-se que entre o primeiro contato com o fator predisponente à carcinogênese, muito provavelmente a infecção pelo HPV, e o aparecimento de alterações diagnosticáveis como neoplasia intra-epitelial, são decorridos muitos anos, cerca de 15 a 20 anos, tempo este muito semelhante ao observado nas pacientes com recidiva vaginal (39).

Desta forma, parece-nos que novas alternativas devem ser pesquisadas, buscando informações mais conclusivas a respeito do comportamento biológico da neoplasia cervical na sua fase inicialmente invasora. Provavelmente estas respostas não serão encontradas nos estudos histológicos de rotina, já que décadas de avaliação dos aspectos anatomopatológicos citados anteriormente não obtiveram sucesso.

Acreditamos que a conduta conservadora deva ser aplicada, acompanhada de seguimento rigoroso e a longo prazo destas pacientes, e através de análise detalhada destas informações, no futuro poderemos estar plenamente seguros do benefício causado por esta conduta no carcinoma microinvasivo do colo uterino. Paralelamente, estudos devem ser realizados no sentido de se desenvolver métodos ou técnicas de avaliação de fatores de risco que sejam mais precisos e eficientes, já que apesar de muito baixa a taxa de mortalidade pelo carcinoma microinvasivo cervical, a meta é se alcançar o controle total da doença.

Summary

The concept of microinvasive carcinoma of the cervix still remains a major debate, leading to discussions about the best therapeutic management. From July 1967 to July 1994, a hundred and eighty-six women with this diagnosis were treated at the Oncology Clinic of the Gynecology and Obstetrics Department of FCM/Unicamp. The cases were submitted to histological revision and staged according to the new FIGO's classification, proposed in 1994. Through the description of seven (3,8%) recurrences (3 deaths), we tried to establish the possible factors associated to a high risk of recurrence of the neoplasm.

Referências bibliográficas

- 1 - ABRÃO, F. S. et al. - *Carcinoma microinvasivo do colo uterino*. J Bras Ginecol., 96:207-11, 1986.
- 2 - ANDRADE, J. M. et al. - *Carcinoma microinvasor de colo do útero: análise de fatores prognósticos*. Rev Bras Ginecol Obstetr., 17:407-16, 1995.
- 3 - BOHM, J. W. et al. - *Lymph node metastasis in microinvasive epidermoid cancer of the cervix*. Obstetr Gynecol., 48:65-7, 1976.
- 4 - BOYCE, J. G. et al. - *Vascular invasion in stage I carcinoma of the cervix*. Cancer, 53:1175-80, 1984.
- 5 - Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Coordenação de Informações Epidemiológicas. - *Estatísticas de mortalidade: Brasil, 1987*. Brasília, Ministério da Saúde, 1992. (Série G: Estatística e Informações em Saúde).
- 6 - BURGHARDT, E.; HOLZER, E. - *Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri*. Obstetr Gynecol., 49:641-53, 1977.
- 7 - BURGHARDT, E. - *Natural history, diagnosis and treatment of microinvasive cervical cancer*. Pathol Biol., 41:66, 1993.
- 8 - CHRISTOPHERSON, W. M.; GRAY, L. A.; PARKER, J. E. - *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a long term follow-up study of eighty cases*. Cancer, 38:629-32, 1976.
- 9 - COPELAND, L. J. et al. - *Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix*. Gynecol Oncol., 45:307-12, 1992.
- 10 - COPPLESON, M. - *Microinvasive carcinoma*. Obstetr Gynecol Surv., 34:840-1, 1979.
- 11 - CREASMAN, W. T. et al. - *Management of stage Ia carcinoma of the cervix*. Am J Obstetr Gynecol., 153:164-72, 1985.
- 12 - FIGO NEWS - *Modifications in the staging for stage I vulvar and stage I cervical cancer*. Int J Gynecol Obstetr., 50:215-6, 1995.
- 13 - FRIEDEL, G. H.; GRAHAM, J. B. - *Regional lymph node involvement in small carcinoma of the cervix*. Surg Gynecol Obstetr., 108:513-7, 1959.
- 14 - FU, Y. S.; BEREK, J. S. - *Minimal cervical cancer: definition and histology*. Recent Results Cancer Res., 106:47-56, 1988.
- 15 - GIRARDI, F.; BURGHARDT, E.; PICKEL, H. - *Small FIGO stage Ib cervical cancer*. Gynecol Oncol., 55:427-32, 1994.
- 16 - GREER, B. E. et al. - *Stage IA2 squamous carcinoma of the cervix: difficult diagnosis and therapeutic dilemma*. Am J Obstetr Gynecol., 162:1406-11, 1990.
- 17 - HOLZER, E. - *Microinvasive carcinoma of the cervix: clinical aspects, treatment and follow-up*. Clin Oncol., 1:315-22, 1982.
- 18 - IVERSEN, T.; ABELER, V.; KJØRSTAD, K.E. - *Factors influencing the treatment of patients with stage Ia carcinoma of the cervix*. New Series, 86:593-7, 1979.
- 19 - KOLSTAD, P. - *Follow-up study of 232 patients with stage Ia1 and 411 patients with stage Ia2 squamous cell carcinoma of the cervix (microinvasive carcinoma)*. Gynecol Oncol., 33:265-72, 1989.
- 20 - LARSSON, G. et al. - *Prognostic factors in early invasive carcinoma of the uterine cervix: a clinical, histologic and statistical analysis of 343 cases*. Am J Obstetr Gynecol., 146:145-53, 1983.
- 21 - LEMAN, M. H. et al. - *Microinvasive carcinoma of the cervix*. Obstetr Gynecol., 48:571-8, 1976.
- 22 - LOHE, K. J. - *Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix: I - definition and histology*. Gynecol Oncol., 6:10-30, 1978.
- 23 - LOHE, K. J. et al. - *Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix: II - clinical results of a cooperative study in the management of 419 patients with early stromal invasion and microcarcinoma*. Gynecol Oncol., 6:31-50, 1978.
- 24 - MAIMAN, M. A. et al. - *Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix*. Obstetr Gynecol., 72:399-403, 1988.
- 25 - MESTWERDT, G. - *Die fruhdiagnose des kolumkarzinoms*. Zentralbl Gynaekol., 69:198-202, 1947.
- 26 - NG, A. B. P.; REAGAN, J. W. - *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix*. Am J Clin Pathol., 52:511-29, 1969.
- 27 - ÖSTÖR, A. G. - *Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix*. Int J Gynecol Pathol., 12:193-207, 1993.
- 28 - PINOTTI, J. A. et al. - *Manual de oncologia genital e mamária*. São Paulo, Centro de Referência da Saúde da Mulher, 1992.
- 29 - POPKIN, D. R.; PILORGE, R.; LATOUR, J. P. A. - *The treatment of microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol., 8:84-6, 1979.
- 30 - RIOU, G. et al. - *Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA*. Lancet, 335:1171-4, 1990.
- 31 - SEDLIS, A. et al. - *Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a clinical-pathologic study*. Am J Obstetr Gynecol., 133:64-74, 1979.
- 32 - SIMON, N. L. et al. - *Study of superficially invasive carcinoma of the cervix*. Obstetr Gynecol., 68:19-23, 1986.
- 33 - SOUEN, J. S.; TOJO, S. - *Tratamento do carcinoma microinvasivo do colo do útero*. Femina, 10:1083-5, 1984.
- 34 - TSUKAMOTO, N. et al. - *The problem of stage Ia (FIGO, 1985) carcinoma of the uterine cervix*. Gynecol Oncol., 34:1-6, 1989.
- 35 - VAN NAGELL, JR., J. R. et al. - *Microinvasive carcinoma of the cervix*. Am J Obstetr Gynecol., 145:981-91, 1983.
- 36 - World Health Organization (WHO). *Cancer incidence in five continents IV*. Lyon, IARC, 1982. (Scientific Publication, nº 42).
- 37 - YAGASHI, N. et al. - *Conservative surgical treatment in cervical cancer with 3 to 5 mm stromal invasion in the absence of confluent invasion and lymph-vascular space involvement*. Gynecol Oncol., 54:333-7, 1994.
- 38 - YAJIMA, A.; NODA, K. - *The results of treatment of microinvasive carcinoma (stage Ia) of the uterine cervix by means of simple and extended hysterectomy*. Am J Obstetr Gynecol., 135:685-8, 1979.
- 39 - ZUR HAUSEN, H. - *Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer*. Virology, 184:9-13, 1991.