

CÂNCER GINECOLÓGICO: PERSPECTIVAS

Gynecologic cancer: perspectives

FAUZER SIMÃO ABRÃO¹

O autor revisa os dados mais recentes de epidemiologia descritiva e analítica sobre câncer ginecológico, avanços nos meios de diagnóstico e resultados do tratamento. Enfatiza-se o grande impacto do diagnóstico mais precoce nos resultados do tratamento. O planejamento terapêutico e o monitoramento dos resultados atualmente baseia-se não somente nos dados clínicos, mas também nos dados obtidos através de métodos de diagnóstico por imagem e marcadores tumorais.

Unitermos: Câncer ginecológico. Fatores de risco. Tratamento.
Keywords: Gynecologic cancer. Risk factors. Treatment.

*1 - Diretor do Departamento de Ginecologia do Hospital
A. C. Camargo.*

Introdução

Até pouco tempo o diagnóstico precoce do câncer genital não era tão freqüente como na atualidade. Conseqüentemente os resultados da terapêutica não eram bons. Muitos avanços foram obtidos, principalmente na última década, nas diferentes áreas do conhecimento. O diagnóstico precoce e a utilização de métodos de tratamento mais eficazes levaram a um aumento nas taxas de sobrevivência, bem como na qualidade de vida das pacientes.

Epidemiologia descritiva

Tanto a prevenção como a detecção precoce apresentam peculiaridades concernentes à época. Os recursos socioeconômicos e culturais entre nós evoluíram, porém muito aquém do observado em países desenvolvidos. Nestes países a incidência de tumores nos diferentes segmentos do aparelho genital feminino sofreu uma mudança significativa. Nos Estados Unidos da América, com as campanhas

Endereço para correspondência: Departamento de Ginecologia
Hospital A. C. Camargo - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 -
CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

dirigidas ao câncer genital feminino, houve um decréscimo acentuado na incidência do câncer do colo do útero e aumento do número de diagnósticos de suas lesões precursoras. Foi estimada a ocorrência neste país de 13 mil novos casos em 1991 (7). A taxa de mortalidade neste mesmo ano foi de 3,1:100.000 mulheres. A sobrevida a cinco anos para todos os estádios clínicos era de 67% e de 88% para os estádios iniciais. Em 1987, a incidência era de 8,2 por 100 mil mulheres por ano. Observou-se um declínio da incidência da doença tanto na população branca como na negra. Fato notório é a incidência de câncer do colo do útero nas negras em idade mais avançada, sendo comum ocorrer após os 60 anos de idade, 20 anos mais que nas brancas. Existe uma diferença marcante na incidência deste tipo de câncer na América Latina ocorrendo seis vezes mais que nos Estados Unidos (78). Entre nós a maior taxa de incidência verificou-se em Recife (96:100.000 mulheres) (76).

O câncer do endométrio é a neoplasia ginecológica maligna mais comum nos Estados Unidos, estimando-se em 33 mil o número de novos casos diagnosticados em 1991 (7). Em 1987 ocorreram 21,2 casos para cada 100 mil mulheres e a taxa de mortalidade ajustada a idade foi de 1,9 por 100.000 mulheres. A sobrevida aos cinco anos era de 85% (95% nos estádios iniciais). Calcula-se que ocorreram a morte de 4 mil mulheres em 1991 por câncer do endométrio.

No Hospital A. C. Camargo da Fundação Antonio Prudente ocorre uma desproporção acentuada do câncer do colo do útero e do endométrio, sendo que o primeiro é 12 vezes mais frequente. Decorre provavelmente do fato deste Hospital ser centro de referência e o tratamento do câncer do colo do útero requerer um planejamento terapêutico multidisciplinar, recursos inexistentes em centros não especializados.

Segundo Barber (11) uma em cada 74 mulheres nascidas nos Estados Unidos terão câncer do ovário. Constitue 4% dos tumores na mulher e sua incidência estimada em 1987 foi de 13,7 : 100.000 mulheres. Em 1991 foram diagnosticados 20.700 novos casos (7). A sobrevida global foi de aproximadamente 38% e a mortalidade ajustada por idade foi de 7,7 : 100.000 mulheres. Estima-se 12.400 mortes de pacientes portadoras de câncer do ovário em 1990. O câncer do ovário também é muito comum nos países do norte da Europa e pouco frequente no Japão (78). A incidência do câncer do ovário nas mulheres brancas é muito maior que nas negras (33).

O câncer da vulva é o quarto tumor em ordem de incidência dos localizados na genitália feminina (4 a 5%). No Hospital A. C. Camargo corresponde a 4,4%. Nos Estados Unidos de 1985 a 1987 foi observada a incidência de 1,5:100.000. No Brasil, em Recife verifica-se a maior incidência mundial

(6,9:100.000). Em 90% das vezes ocorre em pacientes acima dos 50 anos, sendo considerada doença da mulher idosa.

Existe uma alta incidência de tumores multicêntricos em vulva e colo do útero. Em pacientes com carcinoma invasivo de vulva, carcinoma "in situ" do colo do útero está presente de 15 a 20% dos casos (56, 84).

O câncer da vagina é mais raro e sua ocorrência é de 0,7:100.000. Incide três vezes mais nas negras, sem que haja uma causa definida. Ocorrem cerca de mil novos casos por ano nos Estados Unidos da América com 350 óbitos. A sobrevida média é de 46%.

O coriocarcinoma é um tumor maligno frequente nos países de baixo nível socioeconômico, ocorrendo um caso para 22 mil gestações (19). A mola hidatiforme ocorre em um caso para mil gestações nos Estados Unidos. No Brasil a incidência é de um para 300 gestações.

Fatores de risco

1 - Colo uterino

Os fatores de risco para a eclosão do câncer apresentam determinadas características em cada local do aparelho genital feminino. Assim, sabe-se que a iniciação sexual precoce determina um aumento da incidência do câncer do colo do útero. Porém estudos demonstraram que não havendo uma variação de parceiros sexuais, o fator coito precoce não deve ser valorizado (20, 47, 50, 67). Em contrapartida outros estudos mostraram não haver influência no risco da doença, relacionado a frequência de atos sexuais após considerar outros fatores de risco (20, 85, 92).

Um estudo na América Latina sobre paridade, mostrou um risco quatro vezes maior nas múltiparas com mais de 12 partos. Talvez o trauma cervical do parto e fatores nutricionais e hormonais da gestação tenham alguma influência.

Parece haver participação do parceiro sexual na gênese do câncer do colo do útero. Estudos de coortes demonstraram que mulheres casadas com homens previamente casados com parceira que apresentou câncer do colo do útero, apresentaram maiores riscos de ocorrência da doença comparadas com mulheres controle (61). Outra evidência pode ser obtida de estudos da história sexual de maridos de pacientes com câncer de colo do útero comparando com maridos controles (21, 24, 104).

Quanto ao estado nutricional e aumento do risco para câncer do colo do útero, foram efetuadas várias pesquisas sugerindo o efeito protetor de frutas e alimentos ricos em caroteno (69, 74). Um estudo multicêntrico recente, efetuado nos Estados Unidos, estabeleceu não haver associação entre risco e vitamina A, carotenóides e níveis de vitamina C (103). Ainda serão necessárias mais investigações para

elucidarem as implicações da dieta no desenvolvimento do câncer do colo do útero.

Não existem evidências de aumento de risco em mulheres da mesma família (60). A imunossupressão tem um papel de risco importante, pois pacientes transplantadas apresentam maior risco da doença. Apresentam variedade maior de infecções genitais, inclusive o HPV e HSV (53, 88). Uma outra associação foi relatada entre, a presença do HPV tipo 16 e 18 e a redução das células de Langerhans. Esta suscetibilidade imunológica deve receber grande atenção pelo papel desempenhado pelo HPV e outras viroses (88).

O cigarro tem sido citado como um importante fator na etiologia do câncer do colo do útero (risco relativo=2). (99, 18). Outros autores demonstraram altos níveis de nicotina e cotidiana no muco cervical de fumantes, embora também agentes infecciosos tenham sido encontrados, incluindo o HPV (13, 87).

O uso de anovulatórios orais teriam relação com o aparecimento do câncer do colo do útero, principalmente com uso prolongado (83). Avaliando vários fatores foi demonstrado um risco duas vezes maior nas usuárias por cinco ou mais anos (14, 98). Muitos trabalhos publicados mostraram alto risco para o adenocarcinoma de colo do útero em jovens (18, 22, 31, 89). O uso de métodos de barreira mostraram uma redução no risco para o câncer do colo do útero, provavelmente pela menor exposição às infecções (17, 75, 100). Sugere-se utilizar junto com o diafragma, gel espermaticida com propriedades antivirais (51).

Nos últimos anos significativas contribuições têm sido relatados a respeito da biologia molecular, epidemiologia e história natural da infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV) e sua relação com os tumores epiteliais. São membros do grupo Papova e são vírus intranucleares de DNA. Até o presente, foram identificados 67 genótipos de HPV, grande parte deles derivados de pacientes com alterações epiteliais verrucosas (34, 82). Os principais tipos de HPV com baixo risco oncogênico são os tipos 6 e 11. Geralmente estão associados a pequenos tumores acuminados, porém observados também em lesões planas na mucosa cervical. Os tipos considerados como de alto risco oncogênico são o 16 e o 18. O primeiro é o vírus mais importante associado à neoplasia do trato genital inferior, porém o tipo 18 parece ter o maior potencial oncogênico. Para um mesmo tipo e extensão histológica, pacientes infectadas com HPV tipo 18 apresentam uma neoplasia com maior agressividade que aquelas com HPV tipo 16 (84).

A infecção pelo HPV talvez não determinaria a carcinogênese. Porém cerca de 90% dos carcinomas apresentam algum tipo de HPV. Este fato não foi observado em tecidos normais. Encontrou-se HPV 16 em 60% dos carci-

nomas invasivos e HPV 18 em 80% dos adenocarcinomas. Provavelmente existam outros fatores de risco e alguns deles atuariam a ação viral. É evidente que para se atribuir ao HPV alguma relação como fator causal, serão necessários mais estudos tanto descritivos quanto analíticos antes que se possa chegar a uma conclusão definitiva (89).

2 - Endométrio

É bem conhecido o risco das pacientes nulíparas para contraírem um carcinoma do endométrio. Muitos destes estudos mostraram diminuição das taxas com o aumento da paridade (69, 96). A hipótese da infertilidade ser um risco para desenvolver o câncer do endométrio é baseada em estudos mostrando maior risco em mulheres casadas que nas solteiras (36, 59). Em dois estudos mostrou-se que a infertilidade não foi fator significativo na elevação da taxa de risco para câncer do endométrio e outros achados mostraram um risco de três a cinco vezes maior quando a infertilidade foi de três ou mais anos.

A menarca precoce constitui outro fator de risco, porém com achados inconsistentes (69, 96). Por outro lado, a menopausa tardia aumentaria a incidência da doença (36, 49, 93). Cerca de 70% das pacientes com câncer do endométrio são menopausadas.

Outro estudo (7) mostrou um aumento de risco de 2,4 vezes quando a menopausa ocorreu acima dos 52 anos em comparação com os casos em que ocorreu antes dos 49 anos. *Elwood et al.* (36) sugerem que a idade maior estava relacionada com mulheres sujeitas à exposição de estrogênio de anovulatório com fraca oposição à progesterona.

Em duas condições o estrogênio endógeno pode aumentar o risco do carcinoma de endométrio: na síndrome de Stein - Leventhal e nos tumores produtores de estrogênio (37, 38, 46). Nestas eventualidades os níveis séricos de estrona e androstenediona estão elevados.

A relação entre o uso de estrogênio e o risco do aparecimento do câncer do endométrio tem sido objeto de vários relatos. Estes estudos mostraram uma elevação de duas a 12 vezes no risco para câncer do endométrio (45, 54, 60, 95).

Relatos demonstraram o papel do hormônio exógeno na patogênese do carcinoma do endométrio em estudos que avaliaram os efeitos dos contraceptivos orais. Demonstraram alto risco para o carcinoma do endométrio nas usuárias de anovulatórios orais sequenciais (49, 96), que apresentavam alta dose de estrogênio, baixa dose de progesterona e significativo baixo risco para o carcinoma do endométrio quando se usou anovulatórios combinados (29, 55, 58, 60, 96).

A obesidade constitui fator de risco, estando presente em 30% das pacientes, afetando as mulheres pré ou pós-menopausadas (60,65). *Wynder et al.* (102) encontraram ris-

co aumentado nas obesas de grupo etário acima dos 50 anos comparadas com as de idade entre 20 e 29 anos. Alguns autores (8, 46) demonstraram relação entre a dieta rica em gorduras e o risco para o câncer do endométrio. *La Vecchia et al.* (67) observaram uma possível tendência aumentada com o consumo de gorduras. A dieta vegetariana traria modificações no metabolismo dos esteróides. Assim pacientes pós-menopausadas, vegetarianas, mostraram níveis baixos de estriol e estradiol na urina e, baixos níveis de hormônios sanguíneos (9,10). O uso regular de bebidas alcoólicas reduz em 45% o risco do câncer do endométrio com efeito mais acentuado nas pacientes de grande massa corporal sugerindo que o álcool atenua os níveis de estrogênios (94).

Pacientes diabéticas têm elevado risco para o câncer endometrial, porém não está claro sua correlação com a idade e a obesidade. (36, 66) Da mesma maneira, a hipertensão não apresenta uma relação taxativamente confirmada (36, 67, 73, 102). A hipertensão estaria relacionada com o alto peso corporal (36). Muitos estudos também procuraram relacionar as desordens da função tireoideana com o risco do câncer do endométrio (54, 73, 102).

Pacientes de nível socioeconômico elevado teriam alto risco para o câncer do endométrio (36, 60). Possivelmente este fator estaria relacionado com a nutrição e reposição hormonal. O consumo de cigarros reduziria o risco em 50% em relação às não fumantes (12, 70, 71, 93). A diminuição do risco seria mais acentuada nas pacientes pós-menopausadas (72). Muitos estudos mostraram que a redução do risco determinada pelo tabagismo é mais aparente em pacientes de alto risco, incluindo pacientes obesas e aquelas expostas a estrogênio exógeno (70, 91).

3 - Câncer do ovário

O câncer do ovário incide mais nas nulíparas, sendo que uma simples gestação decresce o risco relativo em cerca de 10 a 15% (16, 48).

Referente a fator menstrual, parece que a idade da menarca não tem relação com o risco do aparecimento do câncer do ovário (16, 30, 75, 101). Outros estudos mostraram uma diminuição do risco em pacientes histerectomizadas (16, 32, 43, 72, 101). A proteção seria em torno de 30 a 40% e estaria aumentada devido a retirada de um ou dois ovários durante a cirurgia do útero. A proteção também poderia ocorrer pela avaliação dos ovários durante a cirurgia. *Weiss e Harlow* (97) não acharam decréscimo do risco em pacientes operadas em cinco ou mais anos. Outra possibilidade é da função estar comprometida devido à diminuição do aporte sanguíneo (36). Outrossim, a menopausa natural tardia estaria relacionada com aumento do risco (16, 101).

O uso de anovulatórios diminui o risco do câncer do ovário (16, 28, 30, 101). O efeito de proteção com o uso de dez ou mais anos foi demonstrado embora o número de casos envolvidos fosse pequeno (28).

O uso de estrogênio na menopausa não mostrou ser um fator de risco (16, 32, 43, 101). Entretanto, um estudo mostrou um risco aumentado em três vezes em câncer epitelial de ovário com o uso de estrogênio na menopausa (97).

O fator dieta relacionado ao câncer do ovário foi avaliado pela incidência aumentada dos migrantes japoneses aos EUA (8, 24). As pacientes obesas teriam risco aumentado pelo hiperestrogenismo determinado pela conversão periférica da androstenediona em estrona (30). *La Vecchia et al.* (68) demonstraram um elevado risco em pacientes italianas com consumo elevado de carne, presunto, gordura e especialmente manteiga. O baixo risco estava relacionado com consumo de peixes, vegetais, pão de centeio e macarrão. Recentemente *Cramer et al.* (32) referem alto risco nas consumidoras de iogurte, requeijão e outros derivados do leite rico em lactose. A herança familiar sugere componente genético: um risco relativo de 3.6 e 2.9 na primeira e segunda geração (62).

4 - Câncer de vulva

A causa sexual tem sido postulada como fator de risco e alguns estudos mostraram a presença do HSV 2 no tecido tumoral (58). Mais recentemente, correlaciona-se com o achado de HPV 16 e 18, freqüentemente associados ou pré-existent nas lesões de condiloma acuminado (63). O câncer da vulva nas jovens estão mais associados ao HPV. O número de parceiros sexuais, cinco ou mais, aumentam de duas a cinco vezes o risco comparado às mulheres de parceiro único (22). O excesso de risco das pacientes com verruga genital é em torno de 15 a 23 vezes (22). Este fator estaria relacionado com o estado imunológico das pacientes (22). Das fumantes com história de verrugas genitais, parte alarmante apresenta risco elevado, como sugere *Zur Hansen* (105). Outros estudos não confirmam a importância do diabetes, obesidade, hipertensão ou uso de anovulatórios como fatores importantes (22, 79).

Diagnóstico por imagem

A utilização da imagem para complemento do exame ginecológico tendo sido usada freqüentemente. Até a introdução dos métodos de imagem com cortes transversais como a tomografia computadorizada (CT) e a ressonância magnética (RM), eram utilizados somente a ultra-sonografia, a urografia excretora e o enema baritado. O ultra-som tem sua

maior aplicação na avaliação de pacientes com doenças pélvicas benignas e algumas situações nas neoplasias ginecológicas conforme será frisado a seguir.

Nenhuma técnica de imagem pode distinguir seguramente um tumor benigno de um maligno. A tomografia computadorizada devido sua alta resolução, é o método recomendado para o estadiamento de tumores de ovário, tumores avançados de colo uterino e de endométrio, doença trofoblástica gestacional e avaliação de recorrências dos tumores ginecológicos. A CT é particularmente vantajosa na detecção e para dirigir biópsias de metástases linfonodais e tumores recorrentes.

A RM está emergindo como método diagnóstico importante na avaliação da pelve feminina devido à sua alta resolução e habilidade em obter imagens em múltiplos planos. A RM parece ter vantagem significativa sobre a CT no estadiamento local de câncer do colo uterino e endométrio dos estádios clínicos I e II e na habilidade em diferenciar leiomioma de câncer de endométrio. As informações obtidas com CT e RM, especialmente a detecção de linfonodos metastáticos podem ser hoje incorporadas ao sistema de estadiamento da FIGO.

A introdução do ultra-som na aplicação médica na década de 50 por *Ian Donald* representa um marco no diagnóstico médico em obstetrícia e ginecologia. Os equipamentos inicialmente utilizados, estáticos e desajeitados demandavam grande perícia e paciência no seu manuseio mas já proporcionavam informações com utilidade clínica, porém ainda insuficientes. A evolução veio com o advento da ultra-sonografia em tempo real, pois encurtou o tempo de exame e permitiu a obtenção de maior número de planos anatômicos com maior rapidez e melhor resolução. A ultra-sonografia em tempo real permitiu a visualização e acompanhamento da movimentação de estruturas vasculares, órgãos e ponta de agulhas durante as punções diagnósticas, permitindo localizar com fidelidade o local para colheita de amostras. A qualidade das informações ultra-sonográficas aumentou progressivamente, pois a constante melhoria da qualidade das imagens com o desenvolvimento de transdutores de maior resolução, possibilitou a ampliação de sua aplicação. Mais informações podem ser obtidas com esta tecnologia. As informações obtidas com a ultra-sonografia endovaginal, possibilitam ainda maior fidelidade de imagem, pois utiliza transdutores de alta frequência (7mHz).

A avaliação ultra-sonográfica seriada em ginecologia, acompanhou ainda as transformações fisiológicas que ocorrem nos órgãos genitais internos femininos. Hoje, o desenvolvimento fisiológico do útero, ovários e endométrio podem ter a sua transformação morfológica e morfométrica controladas pela ultra-sonografia, permitindo o diagnóstico

de doenças insuspeitadas e a pesquisa das repercussões orgânicas dos distúrbios hormonais.

A avaliação das massas ginecológicas é feita em detalhe pela ultra-sonografia com demonstração anatômica fina de sinais indicativos da natureza das massas, bem como a monitorização de sua evolução e sua relação com as estruturas vizinhas. Também nas mulheres no climatério, que atualmente são monitorizadas não só para o diagnóstico ginecológico, mas também no acompanhamento da reposição hormonal, o ultra-som endovaginal detecta precocemente espessamento endometrial ou incidência de cistos ovarianos. Vale ressaltar que a avaliação do conteúdo endometrial deve obrigatoriamente ser realizada pela via transvaginal pois, a abordagem pela ultra-sonografia transabdominal não é sensível para esta informação.

A avaliação funcional da vascularização de massas, útero e ovários, proporcionada pela dopplerfluxometria é melhor obtida com a dopplerfluxometria colorida que parece complementar de forma significativa à informação bidimensional obtida na ultra-sonografia. É preciso salientar que a avaliação ultra-sonográfica depende da resolução dos equipamentos e do treinamento adequado dos especialistas para interpretação dos exames. Não se concebem em nossos dias, abrir mão das informações que uma ultra-sonografia adequada pode proporcionar.

No Departamento de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo a ultra-sonografia, com suas várias modalidades têm sido usada como rotina em todas as pacientes para complemento diagnóstico.

Marcadores tumorais

Em 1977, *Kato e Torigoe* isolaram um antígeno chamado de TA-4 presente no câncer do colo do útero, não detectado em casos com colo normal. Recentemente uma subfração do TA-4 foi isolada, estando presente em 60% das pacientes com câncer do colo do útero (30% no ECI e 90% no EC IV).

O antígeno associado ao carcinoma do ovário (OCA) geralmente apresenta reação cruzada com o CEA. O ácido siálico associado aos lipídes (LSA) apresenta-se elevado em vários tipos de câncer ginecológico. Está elevado em 70% no câncer do ovário, 43% no câncer do endométrio e 63% no câncer do colo do útero. O LSA associado ao CA-125 mostrou uma sensibilidade de 93% e especificidade de 100% em pacientes submetidas a "second look".

O CA-125 é um anticorpo monoclonal utilizado no carcinoma do ovário. Pode auxiliar na discriminação entre tumor benigno e tumor maligno do ovário e também na monitorização pós tratamento. Quanto à utilidade do CA-125

no acompanhamento de pacientes portadoras de carcinoma ovariano, existe correlação de aproximadamente 90% entre a regressão ou progressão do tumor com os níveis de CA-125.

Situações em que o CA-125 sérico pode apresentar-se elevado: adenocarcinomas da trompa de Falópio, endométrio, endocervix, pâncreas, pulmão, mama e cólon. Também em algumas condições benignas pode haver elevação do CA-125: endometriose, adenomiose, leiomioma, gravidez (normal e ectópica), doença inflamatória pélvica, ciclo menstrual, pancreatite, cirrose, laparotomia e peritonites.

Para o carcinoma do endométrio o marcador mais importante para esta variedade neoplásica parece ser o CA-125. Estudos mostram incidência de 12% em tumores restritos ao útero e 65% naquelas portadoras de metástases, sendo sua especificidade no último grupo de 88%.

Para o câncer do colo do útero podem ser utilizado o SCC que aparece em 18% das portadoras de neoplasia e em 3% das mulheres normais. Parece ter importância nos estádios clínicos avançados da doença, chegando a ter uma sensibilidade de 100% nos casos de tumores de estágio clínico IV. Nas recidivas acha-se elevado em 50% das vezes. Um segundo marcador é o fragmento de gonadotrofina urinária (UGF) que apresenta uma seqüência homóloga à segmentos do beta HCG. Apresenta-se elevado em 8% das pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical ou vulvar e em 47% das pacientes com câncer invasor. A incidência de falso-positivo é de 7%.

Tratamento

1 - Câncer de vulva

Seu tratamento de eleição é a cirurgia. Na neoplasia intra-epitelial vulvar (NIV), a tendência atual é realizar-se somente exérese ampla da lesão nos casos em que se pode fazer seguimento adequado. No NIV III também podemos fazer cirurgias mais restritas, com ressecção parcial da vulva e raramente efetuamos a vulvectomia.

No carcinoma invasor, vários fatores prognósticos devem ser levados em conta para planejamento terapêutico: tamanho do tumor; localização; dados histopatológicos com espessura, envolvimento linfovascular e neural, grau de diferenciação, infiltrado linfoplasmocitário e número de mitoses (4). Em lesões unilaterais pequenas, indica-se hemivulvectomia com esvaziamento linfonodal homolateral. Nos tumores maiores e centrais, vulvectomia ampliada com linfadenectomia inguinal superficial e profunda bilateral. Não indicamos a linfadenectomia pélvica e a tendência atual é efetuar a quimioterapia adjuvante nos casos com possibilidade de metastatização pélvica.

2 - Câncer do colo do útero

No câncer do colo do útero existem três escolhas que norteiam o seu tratamento: o cirúrgico, o radioterápico e o combinado. Na neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), o tratamento de escolha é o conservador.

No NIC I e II os métodos conservadores são eletrocauterização, criocauterização e laserterapia. No NIC III a nossa conduta é a amputação cônica do colo uterino. Poderá ser feita através da cirurgia convencional ou através de ressecções com alça diatérmica. Atualmente efetuamos o "loop excision" com resultados iniciais muito bons. A histerectomia total somente está indicada para as pacientes com doenças uterinas ou anexiais benignas associadas. Efetuamos, no entanto, a conização prévia.

No câncer microinvasor a conduta está relacionada ao nível da invasão. No estágio Ia com invasão estromal mínima a terapêutica se restringe à amputação cônica do colo uterino. Recomenda-se os mesmos cuidados com a peça operatória efetuadas para NIC III.

No estadiamento clínico I e II indicamos a histerectomia total abdominal com ressecção do terço superior da vagina e parametrectomia parcial (nível II de *Piver e Rutledge*). No ato cirúrgico faz-se a exploração dos linfonodos pélvicos e estudo anatomopatológico de congelação. Havendo linfonodos faz-se a cirurgia de *Wertheim-Meigs*. Somos da escola eclética: nos estádios iniciais Ib e IIa, com pequeno comprometimento da vagina, tratamos inicialmente com a cirurgia. Havendo comprometimento vascular linfático e linfonodal, completamos com radioterapia.

No estágio IIb, preconizamos a radioterapia externa antes da cirurgia. A soma dos dois recursos terapêuticos é vantajosa, mormente quando a radioterapia e a cirurgia são de menor amplitude, o que reduz o risco de complicações. Assim, preconizamos a radioterapia externa na dose de 4.000 a 4.500 cGy. Três a quatro semanas após o término da mesma, realizamos a histerectomia ampliada (nível II de *Piver e Rutledge*) com linfadenectomia seletiva pélvica. A partir do estadiamento IIIa, a conduta é exclusivamente radioterápica.

Em tumores avançados, estágio IVa, sem fixação parametrial à parede pélvica, a cirurgia pode ser indicada (esvaziamento pélvico parcial ou total). Esvaziamento pélvico parcial anterior ou posterior, significa a ressecção uterina associada a bexiga ou reto. No esvaziamento pélvico total resseca-se a bexiga e o reto juntamente com a histerectomia total e parametrectomia.

3 - Câncer do endométrio

Em relação ao câncer do endométrio, a tendência mundial é efetuar a cirurgia como procedimento inicial. Assim, indicamos a histerectomia total abdominal, salpingooforec-

tomia bilateral e colheita do líquido peritoneal para estudo citológico. Após a abertura do útero avalia-se o tamanho do tumor, sua localização (comprometimento do colo) e a penetração do miométrio. Havendo metástase linfonodal pélvica recomendamos a radioterapia interna e externa e no comprometimento paraórtico esta radioterapia deve se estender a nível paraórtico. A progesterona também tem sido utilizada como tratamento adjuvante. A quimioterapia é utilizada somente em estádios avançados.

4 - Câncer do ovário

O tratamento inicial do câncer do ovário continua sendo cirúrgico, pois através deste procedimento é que podemos fazer o diagnóstico definitivo e estadiar a doença. Assim nos tumores epiteliais, que representam 70 a 80% dos cânceres ovarianos, a conduta é a histerectomia total com salpingooforectomia bilateral e omentectomia, biópsias múltiplas e linfadectomia seletiva. Com exceção do ECIIa, segue-se o tratamento quimioterápico com esquemas variados. O esquema padrão é feito com os derivados da platina e ciclofosfamida. Após seis ciclos de quimioterapia sempre indica-se a lapartomia de revisão. Este procedimento tem sido questionado, existindo serviços que somente o fazem na presença de marcadores tumorais positivos ou massas tumorais persistentes.

Os tumores malignos das células germinativas geralmente são agressivos. Após a cirurgia o tratamento deve ser complementado com a quimioterapia. Em relação aos tumores dos cordões sexuais, devem ser avaliados o seu potencial de malignidade, idade da paciente e futuro obstétrico.

Quanto aos raros tumores do estroma conjuntivo, deve ser realizada cirurgia radical. Por último, os tumores metastáticos que constituem na nossa casuística 22%, devem ser minuciosamente avaliados para diagnóstico da lesão primária. Sua terapêutica sempre que possível é a cirurgia.

5 - Neoplasia trofoblástica gestacional

Quanto a neoplasia trofoblástica gestacional, atingimos altos índices de cura graças à quimioterapia. Utilizamos vários esquemas, fazendo parte deles, sempre as drogas de eleição que são o metotrexate, a actinomicina e o etoposide. Obtivemos controle completo na neoplasia metastática de baixo risco em 100%, na de médio risco em 75% e na de alto risco em 20%. Salientamos que a cirurgia e a radioterapia tem seu papel no tratamento desta neoplasia.

Havendo infecção concomitante por HPV é necessário tratá-lo, o que fazemos com o uso de quimioterápicos locais (5FU) evitando-se as recidivas.

Avanços em radioterapia

Uma das grandes evoluções da braquiterapia constitui a braquiterapia de alta taxa de dose ("High dose" - HDR). Este tipo de irradiação permite a liberação de dose adequada num espaço de tempo muito curto. A fonte radioativa, utilizada neste tipo de irradiação é movida por controle remoto, utilizando programas de computador. Este recurso permite que a dose de irradiação seja adequada em cada ponto. Este processo é denominado otimização de dose. A morfologia da curva de dose terapêutica ideal é adequada à morfologia tumoral.

Apesar dos resultados comparativos entre "High dose" e "Slow dose" não mostrarem diferenças estaticamente significantes, sem dúvida alguma o novo método traz muitos benefícios a saber: possibilidade de terapêutica ambulatorial; não há necessidade de internação da paciente; a anestesia torna-se desnecessária para o procedimento e diminuição da dose de irradiação recebida pelo Staff médico e paramédico. É também provável que o índice de complicações possa decrescer.

Resultados gerais do tratamento

Os resultados da terapêutica do câncer ginecológico evoluíram de uma maneira marcante nos últimos anos. Na década passada a FIGO publicou, em 1982, os resultados da terapêutica dos anos 1973 a 1975 em seu volume 18 do Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer do carcinoma da vulva (tabela 1).

Nesta década, em seu volume 21, em 1991, a FIGO mostrou os resultados mundiais com aumento de sobrevida acentuada (tabela 2).

Tabela 1 - Resultados de sobrevida do câncer de vulva de acordo com a FIGO (anos de 1973 a 1975).

EC	Nº Casos examinados	Sobrevida 5 anos%
I	1.382	70.0
II	1.367	49.1
III	1.361	29.8
IV	388	8.2
Não estadiado	33	30.3
Total	4.531	46.0

Tabela 2: Sobrevida de pacientes com câncer de vulva de acordo com a FIGO (1991)

EC	Casos Examinados		Sobrevida 5 anos
	Nº	(%)	
I	762	(29.3)	71.9
II	786	(30.3)	54.3
III	766	(29.5)	36.6
IV	273	(10.5)	21.0
Não estadiado	11	(0.4)	37.1
Total	2598	100.0	523

Da mesma maneira, os resultados do tratamento do câncer do colo do útero evoluíram de maneira extremamente satisfatória. Assim, em 1982 no seu 18º volume, o Annual Report mostrava os resultados do tratamento de 719 pacientes no Hospital A. C. Camargo com sobrevida a cinco anos de 34,4%. Em 1991, no seu 21º volume, o Annual Report referiu os resultados do tratamento de 1.213 pacientes com câncer do colo do útero, observando-se notável modificação nas taxas de sobrevida. A sobrevida atuarial a três e cinco anos foi respectivamente de 66,4 e 62,6% para todos os estádios clínicos considerados globalmente.

Tabela 3 - Resultados do tratamento do câncer do endométrio de acordo com a FIGO.

Volume	Ano	Nº Casos	Sobrevida a 5 anos (%)
16	1962-68	14.506	63.0
17	1969-72	10.720	65.4
18	1973-75	11.501	66.4
19	1976-78	13.581	67.7
20	1978-81	14.906	65.1
21	1982-86	19.402	69.7
		86.616	

Os resultados do tratamento do câncer do endométrio mudaram consideravelmente ao longo dos últimos anos (tabela 3). Os nossos resultados do tratamento do câncer do endométrio mostraram sobrevida a três anos de 71,6% e cinco anos de 66,6%.

Para finalizar, resultados altamente satisfatórios foram obtidos no tratamento do carcinoma do ovário conforme relatos do volume 21 do Annual Report. Considerando-se globalmente todos os estádios clínico-cirúrgicos, obtivemos sobrevida atuarial de três a cinco anos de 47,0 e 41,8% respectivamente.

Symmary

The author review the most updated epidemiologic data on gynecologic cancer, advances in diagnostic methods and treatment results. It is emphasised the great impact of early detection. Treatment planning and follow-up are now based not only on clinical information, but also on image methods and tumor markers.

Referências Bibliográficas

1. ABRÃO, F. S. et al. - Carcinoma microinvasor do colo uterino. J. Bras. Ginecol. 96:207-11, 1986.
2. ABRÃO, F. S. - Associações terapêuticas no câncer do colo uterino. In: PINOTTI J. A.; TEIXEIRA, L. C. - Oncologia ginecológica e mamária. Campinas, Unicamp, 1988, p.
3. ABRÃO, F. S. et al. - Tratamento poli-quimioterápico com alternância de drogas da neoplasia trofoblástica gestacional metastática. Acta Oncol. Bras.; 9:21-30, 1989.
4. ABRÃO, F. S. et al. - Carcinoma of the vulva clinicopathologic factors involved in inguinal and pelvic lymph node metastases. J. Reprod. Med, 35:113-6, 1990.
5. ABRÃO, F. S. et al. - Departamento de Ginecologia do Hospital A. C. Camargo. São Paulo, Fundação Antonio Prudente, 1992.
6. ABRÃO, F. S.; ABRÃO, M. S. - Aspectos atuais do tratamento do câncer do colo do útero. G. O. Atual, 2:21-26, 1992.
7. American Cancer Society: Cancer Statistics 1991.
8. ARMSTRONG, B; DOLL, R. - Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. Int. J. Cancer, 15:617,1975.
9. ARMSTRONG, B. K. - Diet and hormones in the epidemiology of breast and endometrial cancers. Nutr. Cancer, 90,1979.
10. ARMSTRONG, B. K. et al. - Diet and reproductive hormones: a study of vegetarian and nonvegetarian postmenopausal women. JNCI, 67:761-1981.
11. BARBER, M.R.K. - Câncer do ovário. In: Manual de Oncologia Ginecológica. 2ª ed. São Paulo, Santos, 1992, p. 261-8.
12. BARON, J. A. et al. - Cigarette smoking in women with cancers of the breast and reproductive organs. JNCI, 77:677, 1986.
13. BARTON, S. E. et al. - Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change? Lancet, 2:252,1988.
14. BERAL, V.; HANNAFORD, P.; KAY, C. - Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract: results from the Royal College of General practitioners' Oral contraception study. Lancet, 2:1331,1988.
15. BOORNE, T.; CAMPBELL, S.; STEER, C. - Transvaginal color flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer.

- Br.J. Med., 299:1367-70, 1989.
16. BOOTH, M.; BERAL, V.; SKMITH, P. - Risk factors for ovarian cancer: a case control study. Br. J. Cancer, 60:592, 1989.
 17. BOYD, J. T. & DOLL, R. - A study of the aetiology of carcinoma of the cervix uteri. Br.J. Cancer, 18:419, 1964.
 18. BRINTON, L. A. et al. - Long-term use of oral contraceptives and risk of invasive cervical cancer. Int.J. Cancer, 38:339, 1986.
 19. BRINTON, L. A.; BRACKEN, M. B.; CONNELLY, R. R. - Choriocarcinoma incidence in the United States. Am.J. Epidemiol., 123:1.094, 1986.
 20. BRINTON, L. A. et al. - Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. JNCI, 79:23, 1987.
 21. BRINTON, L. A. et al. - The male factor in the cytology of cervical cancer among sexually monogamous women. Int. J. Cancer, 44:199, 1989
 22. BRINTON, L. A. et al. - Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer. Int. J. Epidemiol, 19:4, 1990.
 23. BRINTON, L. A. et al. - Case-control study of cancer of the vulva. Obstet. Gynecol., 75:859, 1990.
 24. BROCK, K. E. et al. - Nutrients in diet and plasma and risk of in situ cervical cancer. JNCI, 80:580, 1988.
 25. BUCKLEY, J. D. et al. - Case-control study of the husbands of women with dysplasia or carcinoma of the cervix uteri. Lancet, 2:1010, 1981.
 26. CAMPBELL, S. - The assesment of fetal development by diagnosis ultrasound. Clin. Perinatol., 1:507, 1974.
 27. CAMPBELL, S.; GOSAMY, R. - Screening for ovarian carcinoma with ultrasound. Clin. Obstet. Gynecol., 10:621-43, 1984.
 28. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer. JAMA, 257:796, 1987.
 29. Cancer and Steroid Hormone Study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development: The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. N. Engl. J. Med., 316:650, 1987.
 30. CASAGRANDE, J. T. et al. - "Incessant ovulation" and ovarian cancer. Lancet, 2:170, 1979.
 31. CHILVERS, C.; MANT, D.; PIKE, M. C. - cervical adenocarcinoma and oral contraceptives. Br. Med. J., 295:1.446, 1987.
 32. CRAMER, D. W. et al. - Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. Lancet, 2:66, 1989.
 33. DEVESSA, S. S.; SILVERMAN, D. T. - Cancer incidence and mortality trends in the United States:1935-74. JNCI, 60:545, 1978.
 34. DE VILLIERS EM - "Heterogenicity of the H. P. V. group" J. Virol., 63,4.898-903, 1989.
 35. DONALD, I. - Ultrasonic echo sounding in obstetrical and gynecological diagnosis. Am. J. Obstet. Gynecol., 93:935-41, 1965.
 36. ELWOOD, J.M. et al. - Epidemiology of endometrial cancer. JNCI, 59:1055, 1977.
 37. FARHI, D. C.; NOSANCHUK, J.; SILVERBERG, S.G. - Endometrial adenocarcinoma in women under 25 yeras of age. Obstet. Gynecol. 61:966, 1986.
 38. FECHNER, R. E.; KAUFMAN, R. H. - Endometrial adenocarcinoma in Stein-Leventhal syndrome. Cancer, 34:444, 1974.
 39. FLEISCHER, A. C.; JAMES A. E.; MILLIS, J. - Diferential diagnosis of pelvic masses by gray-scale sonography. AJR, 131:469-74, 1978.
 40. FLEISCHER, A. C. et al. - Sonographic monitoring of ovarian follicular development J. Clin. Ultrasound, 9:275-80, 1981.
 41. FLEISCHER, A. C. et al. - The uses of sonography for monitoring ovarian follicular development. In: SANDERS R. C.; HILL, M. (ed) - Ultrasound annual. New York, Raven Press, 1983. p.
 42. FORREST, T. S. et al. - Cyclic endometrial changes: US assesment with histologic correlation. Radiology 167:223-37, 1988.
 43. FRANCHESCHI, S. et al. - Risk factors for epithelial ovarian cancer in Italy Am. J. Epidemiol, 115:714, 1982.
 44. GARZETTI, G. C. et al. - Tumor markers in the early diagnosis of recurrence in gynecologic neoplasms: combined determination of CA-125, CA-15-4, CA-72.4, SCC and 90k. Ann. Obstet. Gynecol. Med. Perinatol, 112:320-3, 1993.
 45. GRAY, L. A.; Christopherson, W.M.; Hoover, R. N. - Estrogens and endometrial carcinoma. Obstet. Gynecol; 49:385, 1977.
 46. GUSBERG, S. B. - The changing nature of endometrial cancer. N. Engl. J. Med.;302:729, 1980.
 47. HARRIS, R.W.C. et al. - Characteristics of women with dysplasia or carcinoma in situ of the cervix uteri. Br. J. Cancer,42:359, 1980.
 48. HARTGE, P. et al. - Menopause and ovarian cancer. Am. J. Epidemiol., 127:1990, 1988.
 49. HENDERSON, B. E. et al. - The epidemiology of endometrial cancer in young women. Br. J. Cancer, 47:749, 1983.
 50. HERRERO, R. et al. - Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk population. Cancer, 65:380, 1990.
 51. HILDESCHHEIM, A. et al. - Barrier and spermicidal contraceptive methods and risk of invasive cervical cancer. Epidemiology, 1:266, 1990.
 52. HERRERO, R. et al. - Sexual behavior venereal disease, hygiene practices, and invasive cervical cancer in a high-risk, population. Cancer, 65:380, 1990.
 53. HOOVER, R. - Effects to drugs-immunosuppression. In: HIATT H.H; WATSON, J. D.; WINSTEN, J. A. (eds) Origins of human cancer: Cold Spring Harbor Conferences on cell proliferation 4. New York, Cold Spring Harbos Laboratory, 1977, p.369-79.
 54. HULKA, B. S. et al. - Estrogen and endometrial cancer: cases and two control groups from North Carolina. J. Obstet. Gynecol., 137:92, 1980.
 55. HULKA, B. S. et al. - Protection against endometrial carcinoma by combination-product oral contraceptives. JAMA, 247:475, 1982.
 56. JIMERSON, G. K.; Merril, J. A. - Multicentric squamous malignancy involving both cervix and vulva. Cancer, 26:150, 1970.
 57. KAUFMAN, D. W. et al. - Decreased risk of endometrial cancer among oral-contraceptive users. N. Engl. J. Med., 303:1.045, 1980.
 58. KAUFMAN, R. H. et al. - Herpesvirus - induced antigens in squamous-cell carcinoma in situ of the vulva. N. Engl. J. Med.; 305:483, 1981.
 59. KELSEY, J. L. et al. - A case-control study of cancer of the endometrium. J. Epidemiol. 116:333-1982.
 60. KELSEY, J. L.; HILDRETH, N. G. (eds) - Breast and gynecologic cancer epidemiology. Florida, CRC Press, 1983.
 61. KESSLER, II - Veneral factors in human cervical cancer: evidence from marital cluster. Cancer, 39:1912, 1977.
 62. KOCK, M.; GAEDKE, H.; JENKINS, H. - Family history of ovarian cancer patients: a case-control study. Int. J. Epidemiol., 18:782, 1989.
 63. KOVI, J.; TILLMAN, R.L.; LEE, S. M. - Malignant transformation of condiloma acuminatum a light microscopic and ultrastructural study. J. Clin. Pathol, 61:702, 1974.
 64. QUEENAN, J. T. et al. - Ultrasound seaning of ovaries do detect ovulation in women. Fertil. Steril., 34:99-105, 1980.
 65. LAVECCHIA, C. et al. - Risk factors for endometrial cancer at different ages. JNCI, 73:667, 1984.
 66. LAVECCHIA, C. et al. - Nutrition and diet in the etiology of endometrial cancer. Cancer, 57:1248, 1986.
 67. LAVECCHIA, C. et al. - Sexual factors, venereal diseases and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. Cancer, 58:935, 1986.
 68. LAVECCHIA, C. et al. - Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. JNCI, 79:663, 1987.
 69. LAVECCHIA, C. et al. - Dietary vitamin.: A and the risk of intraepithelial and invasive neoplasia. Gynecol. Oncol., 30:187, 1988.
 70. LAWRENCE, C. et al. - Smoking, body weight, and early-stage endometrial cancer. Cancer, 49:1665, 1987.
 71. LESKO, S. M. et al. - Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer. N. Engl. J. Med., 313:593, 1985.
 72. MACGOWAN, L. et al. - The woman at risk for developing ovarian cancer. Gynecol. Oncol., 7:325, 1979.
 73. MACK, T. M. et al. - Estrogens and endometrial cancer in a retirement community. N. Engl. J. Med, 294:1262, 1976.
 74. MARSHALL, J. R. et al. - Diet and smoking in the epidemiology of cancer of the cervix. JNCI, 70:847, 1983.
 75. MARTIN, C. E. - Marital and coital factors in cervical cancer. J. Public Health, 57:803, 1967.
 76. MIRRA, A. P.; Franco, E. L. - Incidência do câncer no município de São Paulo, Brasil. São Paulo, Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o câncer, 1985.
 77. MOYLE, J. et al. - Sonography of ovarian tumors: Predicability of tumor type. AJR, 141:985-91, 1983.
 78. MUIR, C. et al. - (eds): Cancer incidence in five continents. Lyon, IARC, (Scientific Publication 88), 1987.

79. NEWCOMB, P. A. et al. - Incidence of vulvar carcinoma in relation to menstrual, reproductive, and medical factors. *JNCI*, 73:391, 1984.
80. O'HERLIHY, C.; DE CRESPIGNY, L. J.; ROBINSON, H. P. - Monitoring ovarian follicular development with real time ultrasound. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 87:613-18, 1980.
81. PETERSON, F. (ed). Carcinoma of the cervix uteri. In: Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Stockholm, International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1990 p. 27-131.
82. PFISTER, H. - HPV General description taxonomy and classification. In: SALZMAN, H. P.; HOWLEY, P. M. - The papovaviridae. New York, Plenum, 1987.
83. PIPER, J. M. - Oral contraceptives and cervical cancer. *Gynecol. Oncol.*, 22:1, 1985.
84. ROSE, P. G. et al. - Multiple primary gynecologic neoplasms. *J. Obstet. Gynecol.*, 157:261, 1987.
85. ROTKIN, I. D. - Adolescent coitus and cervical cancer: associations of related events with increased risk. *Cancer Res.*, 27:603, 1967.
86. SANCHEZ-MENDEZ, J.; TELLO, A.; MOYA, A. - "Los papillomavirus como agentes etiologicos de la carcinogenesis del reanogenital". *Actualidade obsttrico Ginecol.*, 2:259, 1990.
87. SCHIFFMAN M.H. et al. - Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Res.*; 47:3886, 1987.
88. SCHNEIDER, V.; KAY, S.; LEE, H. M. - Immunosuppression as a high-risk factor in the development of condyloma acuminatum and squamous neoplasia of the cervix. *Acta Cytol.*, 27:220, 1983.
89. SCHWARTZ, S. M.; WEISS N. S. - Increased incidence of adenocarcinoma of the cervix in young women in the United States. *J. Epidemiol.*, 124:1045, 1986.
90. SINGERA - "Epidemiological feature of lower genital tract neoplasia. In: Von Krogh, Rylander, E. Genitoanal papillomavirus infection. Suvedon, Compharm A. B., 1989.
91. SMITH, E. M.; SOWERS, M. F.; BURNS, T. L. - Effects of smoking on the development of female reproductive cancers. *JNCI*, 73:371, 1984.
92. TERRIS, M. et al. - The relationship of coitus to carcinoma of the cervix. *J. Public Health*, 57:840, 1967.
93. TYLER Jr., C. W. et al. - Endometrial cancer: How does cigarette smoking influence the risk of women under age 55 years having this tumor? *J. Obstet. Gynecol.*, 151:899, 1985.
94. WEBSTER, L. A.; WEISS, N. S. - The cancer and steroid hormone study group: alcoholic beverage consumption and the risk of endometrial cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 18:186, 1989.
95. WEISS, N. S. et al. - Endometrial cancer in relation to patterns of menopausal estrogen use. *JAMA*, 242:261, 1979.
96. WEISS, N. S.; SAYVETZ, T. A. - Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. *N. Engl. J. Med.*, 302:551, 1980.
97. WEISS, N. S.; HARLOW, B. L. - Why does hysterectomy without bilateral oophorectomy influence the subsequent incidence of ovarian cancer? *J. Epidemiol.*, 124:856, 1986.
98. Who Collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives: invasive cervical cancer and combined oral contraceptives. *Br. Med. J.*, 290:961, 1985.
99. WINKELSTEIN Jr., W. - Smoking and cervical cancer - current status: a review. *J. Epidemiol.*, 131:945, 1990.
100. WRIGHT, N. H. et al. - Neoplasia and dysplasia of the cervix uteri and contraception: a possible protective effect of the diaphragm. *Br. J. Cancer*, 38:273, 1978.
101. WU, M. L. et al. - Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *J. Epidemiol.*, 128:1.216, 1988.
102. WYNDER, E. L.; ESCHER, G. C.; MANTEL, N. - An epidemiological investigation of cancer of the endometrium. *Cancer*, 19:489, 1966.
103. ZIEGLER R. G. et al. - Diet and the risk of invasive cervical cancer among white women in the United States. *J. Epidemiol.*, 132:432, 1990.
104. ZUNZUNEGHI, M. V. et al., - Male influences on cervical cancer risk. *J. Epidemiol.* 123:302, 1986.
105. ZUR HAUSEN, H. - Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating event? *Lancet*, 2:1370, 1982.