



UNIDADE	BC
N.º CHAMADA:	UNICAMP
	G962a
V.	Ex
TÍTULO B.	28571
PRG.	667/96
	C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	13/05/96
N.º CPD	R.M.0052048-5

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

G962a	<p>Gurgel, Maria Salete Costa</p> <p>Aspectos epidemiológicos, histológicos e terapêuticos associados à evolução do carcinoma microinvasivo do colo uterino / Maria Salete Costa Gurgel. Campinas, SP : [s.n.], 1996.</p> <p align="center">Orientador: Aloísio José Bedone</p> <p align="center">Tese (Doutorado) - Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.</p> <p align="center">1. Neoplasias. 2. Colo uterino. 3. Carcinoma epidermóide. 4. Carcinoma Microinvasivo. I. Aloísio José Bedone. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.</p>
-------	---

**Banca Examinadora da Tese de Doutorado**


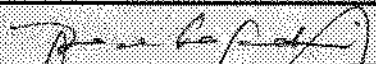


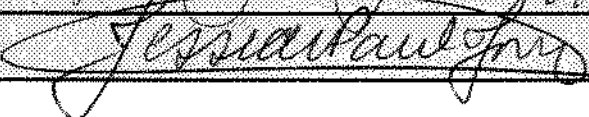
**Aluna: Maria Salete Costa Gurgel**

---

**Orientador: Prof. Dr. Aloísio José Bedone**

---

**Membros:**

1.	
2.	
3.	
4.	
5.	

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências**

**Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

**Data:**

---

## DEDICATÓRIA

Por mais estranho que possa parecer, ao final deste caminho estreito, sinuoso e opressivo, o sentimento maior que domina a mente e a alma não é a falsa euforia da vitória, mas sim a serenidade da paz e do alívio alcançados.

Ao meu marido Lúcio e ao meu filho Arthur, que tiveram forças para suportar alguns momentos de indiferença, egoísmo e desapego. E ao que se perdeu no caminho.

Aos meus pais, José e Guiomar, pela presteza em atender aos menores chamados.

A minha irmã Rosa, para que este momento sirva de estímulo e alento na sua trajetória.

A toda minha família, pelo estímulo nos momentos mais difíceis.

Aos amigos, em especial àqueles que ainda estão vivenciando sua própria caminhada.

A grande amiga e "irmã" Agnes, que teve seu caminho bruscamente interrompido, antes mesmo de vislumbrar sua recompensa final.

*Compartilho com todos este momento!*

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Aloísio José Bedone

A Profa. Dra. Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade

Ao Prof. Dr. Jessé de Paula Neves-Jorge

A Profa. Dra. Kazue Panetta

Ao Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti

Aos amigos Dra. Júlia Yoriko Shinzato, Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli, Prof. Dr. Luiz Carlos Teixeira, Dra. Aurea Akemi Abe Cairo, Dra. Maria Lúcia de Paula Leite Kraft, Dra. Jolanda Sobral Pacheco, Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain e demais colegas da Área de Oncologia

Aos amigos Dra. Angela Maria Bacha, Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, Prof. Dr. José Guilherme Cecatti e demais colegas do Departamento

Às amigas Ângela, Sônia, Wilma e demais colegas dos Ambulatórios da Área de Oncologia

Aos amigos e colaboradores, Sueli Regina, Lúcia, Mariana, Margareth, Fernanda Atibaia, Marcos, Nilvana, Maria do Rosário, Márcia, Dulcinéia e demais colegas do CAISM

À Sandra Regina Malagutti, pelo trabalho estatístico

Aos amigos e colaboradores da ASTEC: Sueli Chaves, Isabel Gardenal, William Alexandre de Oliveira, Maria do Rosário G. R. Zullo e Neder Piagentini do Prado

***“Meus sinceros agradecimentos pela colaboração em muitos momentos importantes da minha formação e realização profissionais”***

# SUMÁRIO

	<b>Página</b>
<b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b>	
<b>RESUMO</b>	
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>2. OBJETIVOS</b> .....	26
2.1. Objetivo Geral .....	26
2.2. Objetivos Específicos .....	26
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODO</b> .....	28
3.1. Casuística .....	28
3.1.1. Critérios de Seleção dos Casos .....	30
3.1.2. Revisão Histológica .....	31
3.1.3. Critérios de Exclusão dos Casos .....	33
3.2. Variáveis Estudadas .....	34
3.2.1. Variáveis Independentes .....	34
3.2.2. Variáveis Dependentes .....	40
3.3. Processamento e Análise Estatística dos Dados .....	41
<b>4. RESULTADOS</b> .....	43
4.1. Características Epidemiológicas .....	43
4.2. Características Histológicas .....	47
4.3. Tratamento e Seguimento .....	51
4.4. Avaliação das Recidivas .....	54
4.5. Sobrevida Livre de Doença .....	63
<b>5. DISCUSSÃO</b> .....	78
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	100
<b>7. ANEXOS</b> .....	102
<b>8. SUMMARY</b> .....	125
<b>9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	126

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CIS	Carcinoma "in situ"
CO	Citologia Oncótica
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DP	Desvio-Padrão
E	Estádio
FCM	Faculdade de Ciências Médicas
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetria
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
HC/FMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HPV	Papiloma Vírus Humano
HSV-2	Vírus do Herpes Simples Tipo 2
HTA	Histerectomia Total Abdominal
IV	Invasão Vascular
LINF	Linfadenectomia
mm	Milímetros
N	Número de casos
N	Não
N <sup>o</sup>	Número
NIC	Neoplasia Intra-Epitelial Cervical
NS	Não-Significativo
P	Número de Partos
p	Valor de Significância Estatística
Prob.	Probabilidade
PS	Parceiros Sexuais
RB	Retinoblastoma
RT	Radioterapia
S	Sim
SGO	Society of Gynecologic Oncologists
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SPSS/PC+	Statistical Package for Social Sciences for Personal Computers



TR	Tumor Residual
TRAT	Tratamento
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VCD	Viva com Doença
VSD	Viva sem Doença
WHO	World Health Organization
WM	Wertheim-Meigs
$\chi^2$	Qui-Quadrado
%	Porcentagem
$\geq$	Maior ou igual a
<	Menor que
>	Maior que
z	Log-Rank

## RESUMO

---

## RESUMO

A conceituação do carcinoma microinvasivo do colo uterino tem sido muito polêmica, ocasionando controvérsias também quanto à sua melhor conduta terapêutica. Através de análise retrospectiva das 186 mulheres portadoras desta neoplasia, tratadas no Setor de Oncologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP no período de julho de 1967 a julho de 1994, buscamos estabelecer os fatores epidemiológicos e histológicos associados a um maior risco de recidiva e óbito pela doença, bem como avaliar a proposição terapêutica utilizada no Serviço ao longo do tempo. Os casos foram submetidos à revisão anatomopatológica e reestadiados segundo a nova classificação da FIGO, proposta em 1994, no Congresso Mundial do Canadá. Não foi observada influência da idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual, número de parceiros sexuais e número de partos na frequência de recidivas e na sobrevida livre de doença. As mulheres cujo diagnóstico de microinvasão ocorreu com 50 anos ou mais de idade tiveram uma sobrevida livre de doença significativamente menor que o grupo com idade ao diagnóstico inferior a 50 anos. Em relação aos aspectos histológicos, não foi encontrada influência do estadiamento, das medidas da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão, de seu aspecto focal ou extenso, da presença ou não de invasão vascular do estroma e de sinais de infecção pelo HPV e, também, do comprometimento das margens cirúrgicas da conização na ocorrência de recidivas e na sobrevida livre de doença. Porém, as pacientes que apresentaram tumor residual na cirurgia complementar pós-conização tiveram uma sobrevida

livre de doença significativamente menor em comparação com o grupo cuja neoplasia foi totalmente retirada na conização. Finalmente, ao se avaliar a adequação do tratamento realizado em comparação com a proposta terapêutica atual, não observou-se alteração significativa na sobrevida livre de doença quando os casos foram considerados tratados de forma correta, excessiva ou incompleta.

# INTRODUÇÃO



## 1. INTRODUÇÃO

Apesar dos esforços para diminuir a mortalidade pelo câncer do colo uterino, a sua incidência e prevalência permanecem elevadas em todo o mundo, principalmente em países de nível sociocultural baixo, como nos Continentes Africano, Asiático e América Latina (WHO, 1982). Nos Estados Unidos, continua sendo a quarta neoplasia mais freqüente entre as mulheres, superada apenas pelos tumores de mama, cólon e endométrio (PEREZ et al., 1992).

No Brasil, segundo informações do Ministério da Saúde, referentes a 1989, as taxas de mortalidade pelo câncer cervical variaram de acordo com cada região do País, sendo a causa de morte por neoplasia mais freqüente na região norte e a quarta na região sul e na sudeste, perdendo apenas para os cânceres de mama, estômago e pulmão (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

No Estado de São Paulo, as neoplasias, em geral, corresponderam a 12,26% do total de óbitos, sendo a terceira causa de morte mais freqüente

em 1989. Entre as mulheres, em quarto lugar apareceu o câncer do colo do útero, com um coeficiente de mortalidade de quatro óbitos por 100 mil mulheres (FONSECA, 1992).

Dados do Registro de Câncer de Base Populacional de Campinas, de novembro de 1993, apontam o câncer do colo uterino como a segunda neoplasia maligna mais freqüente no sexo feminino, com 20,1 casos novos por 100 mil mulheres diagnosticados ao ano na cidade (BRITTO, 1993).

Cerca de 90% a 95% das neoplasias malignas cervicais correspondem ao tipo histológico denominado carcinoma epidermóide ou de células escamosas, definido como um tumor que apresenta evidências de diferenciação escamosa, ou seja, queratinização e/ou formação de pontes intercelulares e, ainda, ausência de sinais de diferenciação glandular ou produção de muco (BUCKLEY & FOX, 1992).

O carcinoma microinvasivo cervical corresponde à forma mais inicial da neoplasia, com capacidade de invadir o estroma subjacente. É definido como uma lesão predominantemente intra-epitelial na qual encontram-se focos de ruptura, borramento ou descontinuidade da membrana basal do epitélio cervical, acompanhada de identificação de blocos celulares neoplásicos que penetram no estroma. Alguns estudos têm relatado que este tipo de alteração levaria de três a quatro anos para se tornar francamente invasora (DUNN JR., 1953; BARUFFI &

PHILBERT, 1978; SCHINK & LURAIN, 1991). Ao analisar as faixas etárias de maior incidência do câncer cervical nas suas várias etapas evolutivas, alguns autores demonstraram uma diferença de cerca de 10 a 20 anos entre a lesão ainda na fase intra-epitelial e o carcinoma já clinicamente invasivo (WAY, HENNIGAN, WRIGHT, 1968; CREASMAN & PARKER, 1973; PARASKEVAIDIS et al., 1992).

Foram descritas algumas alterações histológicas características da invasão tumoral inicial, porém os seus fatores determinantes ou desencadeantes são totalmente desconhecidos. Várias hipóteses foram aventadas para explicar o fenômeno, tais como a capacitação das células neoplásicas de se tornarem móveis e de produzirem enzimas proteolíticas, associadas a alterações de fenômenos de membrana (BARUFFI & FREITAS, 1986).

O diagnóstico microscópico da invasão inicial requer acurácia e experiência. A lesão invasora apresenta-se como brotos ou proeminências celulares, com os bordos irregulares e com perda do arranjo em paliçada. As células tumorais suprajacentes à área de microinvasão apresentam maior diferenciação em relação à lesão intra-epitelial adjacente, caracterizada por células gigantes e bizarras, intensa eosinofilia citoplasmática e queratinização freqüente, chegando à formação de pérolas córneas. A membrana basal do epitélio pode estar ausente, porém apresenta-se, geralmente, pouco definida. É característica a presença de necrose e reação estromal do tipo linfoplasmocitária,



com edema e neoformação vascular interpretada por alguns autores como um sinal de angiogênese tumoral (SEDLIS et al., 1979; LEUNG, CHAN, HUI, 1994).

A microscopia eletrônica das células tumorais do carcinoma microinvasivo revela protruções citoplasmáticas semelhantes a pseudópodes invadindo o estroma cervical e microfilamentos correndo paralelamente a eles, sugerindo que a invasão celular se dá por movimentos amebóides do citoplasma. Encontram-se também pequenas vesículas citoplasmáticas, ausentes no carcinoma "in situ", supondo-se que secretam ou armazenam enzimas proteolíticas com a função de destruir os componentes da membrana basal do epitélio, permitindo a migração das células tumorais para o estroma (KUDO, SATO, MIZUUCHI, 1990; LIOTTA & KOHN, 1990).

Vários estudos, comparando a constituição da membrana basal do epitélio cervical normal e nos diferentes graus de NIC e carcinoma microinvasor, têm demonstrado alterações importantes no padrão de distribuição dos seus componentes intrínsecos, a laminina e o colágeno tipo IV, nos casos de microinvasão, apresentando áreas com descontinuidade ou ruptura e, até mesmo, ausência total da membrana basal epitelial (FAVRET et al., 1990). Em recente estudo desenvolvido em nosso Serviço, a respeito do padrão imunohistoquímico do colágeno IV da membrana basal no carcinoma do colo uterino, observou-se que 13% dos casos de carcinoma microinvasivo apresentavam continuidade da membrana basal, 40% apenas áreas de adelgaçamento e em

47% dos casos havia áreas de descontinuidade da membrana basal do epitélio. Este padrão de distribuição foi nitidamente distinto dos casos de carcinoma francamente invasor, com 83% deles apresentando extensas áreas de interrupção ou descontinuidade da membrana basal epitelial (PINTO, 1994).

A importância clínica de se conhecer estas alterações microscópicas é que elas fundamentam a observação de que a grande maioria dos casos de carcinoma microinvasivo são assintomáticos, ou levam a queixas extremamente vagas e inespecíficas (ULLERY, BOUTSELIS, BOTSCHNER, 1965; BOUTSELIS, ULLERY, CHARME, 1971; LARSSON et al., 1983), fazendo com que o seu diagnóstico seja obtido quase que exclusivamente através de ações preventivas, como a citologia oncológica cervical e a colposcopia, de preferência a associação das duas técnicas, complementadas pela conização cirúrgica (MOORE et al., 1961; CREASMAN & PARKER, 1973; ABRÃO et al., 1986; PARASKEVAIDIS et al., 1992). A acurácia isolada da colpocitologia para o diagnóstico de microinvasão varia muito de um estudo para outro, da ordem de 50%, observando-se cifras de 29% até 87% (SUGIMORI et al., 1987). No caso da colposcopia, a acuracidade do exame observada na literatura é de cerca de 73% (BENEDET, ANDERSON, BOYES, 1985).

A forma microinvasiva da doença tem uma freqüência extremamente baixa, representando cerca de 4,5% a 9% do total de casos de neoplasia invasora cervical (NG & REAGAN, 1969; MESTWERDT, 1979; CREASMAN et

al., 1985). Apenas um estudo francês relata incidência maior, da ordem de 19% do total de formas invasoras diagnosticadas no Serviço (BRÉMOND, FRAPPART, MIGAUD, 1985).

A experiência de 25 anos de um renomado centro de prevenção e tratamento da neoplasia cervical revelou que, em quase 169 mil mulheres examinadas, foram diagnosticados 98 casos de carcinoma microinvasivo, que corresponderam a 4% do total de cânceres invasores e 7% das denominadas lesões iniciais, que englobavam também as alterações intra-epiteliais (CREASMAN & PARKER, 1973).

Em recente publicação do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Graz, Áustria, em 33 anos de atuação, foram descritos 487 casos de carcinoma microinvasivo diagnosticados, correspondendo a 7,7% do total de conizações realizadas (GIRARDI, BURGHARDT, PICKEL, 1994).

Estudos epidemiológicos demonstraram um aumento na frequência relativa da neoplasia cervical "in situ" e microinvasora a partir da década de 60, quando se iniciaram, em diversos países da Europa e da América do Norte, os programas de prevenção da neoplasia do colo uterino, baseados na realização principalmente da citologia oncótica cervical em nível populacional, com uma queda proporcional na incidência das formas francamente invasoras e na mortalidade decorrente da doença (NG & REAGAN, 1969; DISAIA & CREASMAN,

1989). Na Noruega, entre 1960 e 1969, 7% dos cânceres invasivos de colo foram diagnosticados na fase microinvasora. Já no período de 1970 a 1980, esta proporção aumentou para 15%, chegando a 20% no final da década de 80 (KOLSTAD, 1989). O mesmo fato foi observado em nosso Serviço, onde foi implantado, no início da década de 70, um programa de prevenção da neoplasia, inicialmente em nível municipal e que se expandiu posteriormente para outras cidades do Estado de São Paulo. No período de 1971 a 1980, a frequência de diagnósticos de carcinoma microinvasivo no Serviço era de 1,5 casos/ano, subindo para 9,4 casos/ano na década seguinte e para 15,4 casos/ano nos anos de 1991 a 1994 (GURGEL, 1994).

Poucos são os trabalhos na literatura brasileira que relatam a experiência própria dos Serviços no diagnóstico e no tratamento do carcinoma microinvasivo, e mesmo assim com casuísticas muito pequenas. Em uma avaliação realizada no Serviço de Ginecologia do HC/FMUSP, foram descritos apenas 26 casos tratados, o que correspondeu a 4,7% do total de pacientes com neoplasia cervical e a 6,6% dos casos invasivos (TOJO, 1982; SOUEN & TOJO, 1984).

Em recente publicação que relata a experiência do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP, na abordagem diagnóstica e terapêutica do carcinoma microinvasivo cervical, foram descritos 41 casos da neoplasia no período de 1978 a 1992, sendo 34 deles (83%) diagnosticados por

citologia oncótica de rotina (ANDRADE et al., 1995).

O carcinoma microinvasivo do colo uterino foi descrito pela primeira vez em 1947, por Mestwerdt, como sendo a neoplasia que invadia o estroma em 5mm de profundidade, medida a partir da membrana basal do epitélio cervical (MESTWERDT, 1947). Desde então, sua conceituação e denominação têm sido controversas (FIDLER & BOYES, 1959; DILWORTH & MAXWELL, 1962; MARGULIS, ELY JR., LADD, 1967; BORONOW, 1977; LOHE, 1978; ABRÃO et al., 1986).

Em 1961, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) definiu o estadiamento do câncer cervical e propôs o nome de Estádio Ia para a lesão carcinomatosa da cérvix somente diagnosticada microscopicamente e conhecida como invasão estromal inicial ou pré-clínica (LATOURET, 1961; FRICK et al., 1963;<sup>1</sup> KOTTMEIER, 1967).

No início da década de 70, a FIGO alterou sua classificação para o Estádio Ia do câncer cervical e adotou o conceito proposto por Mestwerdt, dividindo-o em invasão estromal inicial e câncer oculto do colo uterino (SAVAGE, 1972; BENSON & NORRIS, 1977). Concomitantemente, surgiu nos Estados Unidos nova proposta de definição para a doença. Em 1973, o "Committee on Nomenclature of the Society of Gynecologic Oncologists" (SGO) propôs a

---

<sup>1</sup> KOTTMEIER, H.L. apud 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.

classificação de microinvasão como sendo a presença de um ou mais focos de invasão estromal, com profundidade máxima de 3mm, medida a partir da membrana basal do epitélio cervical e sem evidências de invasão dos espaços vasculares (CREASMAN & PARKER, 1973; DISAIA & CREASMAN, 1989; DEPRIEST, VAN NAGELL JR., POWELL, 1990). Tal critério é adotado até os dias de hoje, pela maioria dos serviços norte-americanos (BORONOW, 1990). A mesma classificação foi posteriormente adotada no Japão, em 1979, após reunião de consenso do "The Joint Study Committee on Stage Ia Cancer in the Uterine Cervix" (JAPANESE JOINT STUDY COMMITTEE, 1979; NODA, 1992).

Até então, o principal parâmetro para o diagnóstico de carcinoma microinvasivo era a medida da profundidade da invasão. Entretanto, Burghardt e Holzer, em 1977, introduziram o conceito de mensuração do volume total da lesão, obtido através da medida em três dimensões, com o intuito de definir fatores prognósticos mais sensíveis. Estes autores dividiram os tumores em invasão estromal inicial, quando existe um pequeno foco de células invadindo o estroma e que, geralmente, não chega a 1mm de profundidade; e microcarcinoma, quando o volume tumoral não ultrapassa 500mm<sup>3</sup>. Seus resultados indicaram que os casos com volume total inferior a 500mm<sup>3</sup> apresentam prognóstico favorável, com baixos índices de disseminação da doença (BURGHARDT & HOLZER, 1977; LOHE, 1978; LOHE et al., 1978; BURGHARDT, 1982; HOLZER, 1982).

Para alguns autores, este limite era ainda menor, sugerindo o nome de carcinoma microinvasivo "borderline" para a infiltração de células epiteliais neoplásicas no estroma cervical até 1mm de profundidade da membrana basal e com comprovada ausência de invasão dos espaços vasculares (WILKINSON & KOMOROWSKI, 1978).

Com a intenção de definir mais claramente o estadiamento do carcinoma microinvasivo da cérvix, em 1985 a FIGO propôs alteração na classificação:

**Estádio Ia<sub>1</sub>:** invasão estromal mínima, detectada microscopicamente.

**Estádio Ia<sub>2</sub>:** lesões detectáveis microscopicamente e passíveis de serem mensuradas. A invasão não ultrapassa 5mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.

**Observação:** *Essa nova classificação determina que a presença de invasão vascular não altera o estadiamento, mas deve ser considerada na proposição terapêutica (FIGO CANCER COMMITTEE, 1986).*

Muitos estudos retrospectivos foram realizados sobre o comportamento desta neoplasia, avaliando as taxas de mortalidade, recidiva local e a distância e, ainda, o risco de metástases em linfonodos pélvicos, na tentativa de correlacionar

os principais fatores de risco determinantes do prognóstico. Foram revistos vários estudos desde o ano de 1969, até 1994 (ANEXO 1). Embora haja diferença significativa quanto ao número de casos avaliados individualmente e também certa discrepância nos critérios de definição da microinvasão, o que dificulta a comparação dos resultados, as taxas de recidiva da doença observadas na literatura variaram de 0% a 7,8%.

De um total de mais de 3.800 mulheres portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino, tratadas em diversos Serviços de todo o mundo, cerca de 2,2% tiveram recidiva da doença após tratamento considerado adequado. As taxas de mortalidade observadas variaram de 0% a 6%, conferindo uma porcentagem de óbitos decorrentes da doença em média de 1,1% (FOUSHEE, GREISS JR., LOCK, 1969; BOHM et al., 1976; CHRISTOPHERSON, GRAY, PARKER, 1976; LEMAN et al., 1976; BURGHARDT & HOLZER, 1977; LOHE et al., 1978; COPPLESON, 1979; IVERSEN, ABELER, KJORSTAD, 1979; MESTWERDT, 1979; POPKIN, PILORGE, LATOUR, 1979; SEDLIS et al., 1979; HOLZER, 1982; LARSSON et al., 1983; VAN NAGELL JR. et al., 1983; CREASMAN et al., 1985; IVERSEN, 1985; SIMON et al., 1986; MAIMAN et al., 1988; TSUKAMOTO et al., 1989; GREER et al., 1990; GIRARDI et al., 1994; YAEGASHI et al., 1994).

A maioria dos fatores de risco associados ao desenvolvimento do câncer do colo uterino estão relacionados à atividade sexual. São eles: idade ao



diagnóstico, idade ao início da atividade sexual, número de parceiros sexuais (da mulher e do homem), idade ao primeiro parto, número de partos, uso de métodos anticoncepcionais, história prévia de doenças sexualmente transmissíveis e outros (FUJIMOTO et al., 1985; CLARKE et al., 1985; LA VECCHIA et al., 1986; BRINTON et al., 1987; BRINTON et al., 1989; PARAZZINI et al., 1989; SLATTERY et al., 1989; HERRERO et al., 1990; PARAZZINI et al., 1992).

Os aspectos ligados à atividade sexual mais correlacionados à neoplasia cervical são a idade ao seu início e o tempo de atividade sexual, este melhor entendido como o intervalo entre a idade ao início e a idade ao diagnóstico, denominado por alguns autores de período de latência da neoplasia (HERRERO et al., 1990).

Os estudos atuais apontam para uma influência muito maior do tempo de atividade sexual no desenvolvimento da neoplasia, independentemente da idade ao início da atividade sexual ou da idade ao diagnóstico (LA VECCHIA et al., 1986; HERRERO et al., 1990). Estes resultados foram também observados em recente estudo desenvolvido em nosso Serviço, a respeito da influência da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais da mulher na história natural da neoplasia cervical. O tempo de atividade sexual esteve associado com a fase evolutiva da doença, ou seja, quanto maior o tempo de atividade sexual, mais tardio o diagnóstico. Também, quanto maior a idade ao início da atividade sexual, maior a idade ao diagnóstico. O número de parceiros

sexuais da mulher não esteve associado com a idade ao diagnóstico, nem com a fase evolutiva da doença (ZEFERINO, 1994).

Esses parâmetros têm sido muito estudados como fatores de risco para o desenvolvimento da neoplasia cervical, porém nada se sabe sobre sua influência na evolução da doença já instalada. Em se tratando de neoplasia que acomete principalmente mulheres com menos de 45 anos, além do controle da doença é importante, sempre que possível, a manutenção de suas funções sexual e reprodutiva. É vital a preocupação de se preservarem as possibilidades de uma gravidez futura, já que se tem observado uma tendência à postergação das gestações, além de redução da faixa etária de incidência da neoplasia (LA VECCHIA et al., 1984). Em estudo retrospectivo de 180 casos de carcinoma microinvasivo diagnosticados entre 1959 e 1985, observou-se que, dos casos tratados antes de 1977, 29% tinham idade inferior a 35 anos, enquanto que, após 1977, 55% das pacientes estavam nesta faixa etária (COPELAND et al., 1992).

Os aspectos mais estudados em relação ao prognóstico da doença são os histológicos e, dentre eles, a profundidade da microinvasão parece o principal para a maioria dos autores. Os resultados indicam que o prognóstico é tanto melhor quanto menor a profundidade da invasão (LEMAN et al., 1976; BURGHARDT & HOLZER, 1977; MESTWERDT, 1979). Considera-se muito pouco provável a ocorrência de envolvimento de linfonodos pélvicos em pacientes com microinvasão de até 1mm de profundidade, assim como recidivas

ou óbitos pela doença nestas mesmas condições (AVERETTE et al., 1976; HASUMI, SAKAMOTO, SUGANO, 1980). Também nos casos com invasão de até 3mm de profundidade, a frequência de metástases linfonodais é muito baixa, cerca de 1% a 2% (SIMON et al., 1986; MAIMAN et al., 1988). Entretanto, encontra-se relato de até 7,1% de envolvimento das cadeias linfonodais pélvicas em lesões com até 3mm de profundidade (BOHM et al., 1976). Já nas pacientes com microinvasão entre 3mm e 5mm, observam-se taxas de invasão de linfonodos pélvicos da ordem de 8% a 13% (SIMON et al., 1986; MAIMAN et al., 1988). Extremamente rara também é a descrição de comprometimento parametrial nestas pacientes, tendo sido encontrados apenas dois casos relatados em toda a literatura revisada (SIMON et al., 1986; TSUKAMOTO et al., 1989).

Outros fatores prognósticos têm sido considerados importantes em conjunto com o tamanho da lesão. Seriam eles o padrão ou o aspecto da invasão, a presença de invasão vascular do estroma, o comprometimento das margens cirúrgicas da conização, a presença de neoplasia residual na cirurgia complementar e, mais recentemente, a concomitância de infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV).

Nas décadas passadas, dava-se muita importância ao padrão de invasão das células cancerosas no estroma cervical. Foram definidos vários padrões de crescimento da lesão tumoral (PHILIPPE, RITTER, STARKOVA,

1982). Dentre os mais conhecidos, estão os padrões em broto, digitiforme e confluyente, sendo os dois últimos correlacionados durante muito tempo com um prognóstico desfavorável da doença (ROCHE & NORRIS, 1975). Hoje, considera-se importante apenas se a lesão apresenta-se de forma focal ou extensa, considerando-se o prognóstico pior das lesões digitiformes ou confluentes como conseqüente de microinvasões de caráter extenso (FU & BEREK, 1988).

Tem sido proposto que, quanto maior o tamanho da lesão tumoral, maior seria a possibilidade de invasão dos espaços vasculares pelas células neoplásicas (RUCH, PITCOCK, RUCH JR., 1976). Encontrou-se relato de cerca de 8% de invasão vascular quando a microinvasão não ultrapassava 1mm de profundidade; de 3% a 29% quando a microinvasão era de até 3mm, contra 11% a 43% quando a profundidade da lesão era entre 3 e 5mm (SEDLIS et al., 1979; BOYCE et al., 1984; CREASMAN et al., 1985). Contudo, dados mais recentes demonstraram invasão vascular em 40%, 41% e 25% dos casos de carcinoma microinvasor, quando a profundidade da lesão era respectivamente menor que 1mm, entre 1,1 e 3mm e entre 3,1 e 5mm, criando dúvidas em relação ao verdadeiro papel da invasão vascular na evolução dos casos (BURGHARDT et al., 1991). Na mesma linha, foram relatados os resultados de um estudo em que não se observou associação significativa entre a medida da profundidade da microinvasão e a presença de invasão vascular. No entanto, esta associação foi observada em relação à medida da extensão horizontal da lesão, em que 37% dos casos com extensão horizontal entre 3 e 7mm apresentavam tal alteração

histológica (GIRARDI et al., 1994).

Em recente estudo onde se realizou extensa revisão de literatura, calculou-se o risco de metastatização a distância do carcinoma microinvasivo, de acordo com a profundidade da microinvasão e a presença de invasão vascular. Nos casos com invasão até 1mm de profundidade, a probabilidade de disseminação da doença foi de 0% quando não havia invasão vascular e de 0,7% quando havia. Quando a profundidade da invasão era de até 3mm, as probabilidades eram de 0% e 2%, segundo invasão vascular ausente ou presente respectivamente. Quando a profundidade da microinvasão esteve entre 3mm e 5mm, as probabilidades aumentaram para 2% e 10%, conforme a ausência ou presença de invasão vascular (JOHNSON et al., 1992).

A importância de se avaliar a invasão vascular nos casos de carcinoma microinvasivo está na possibilidade maior de metástases linfonodais nestes casos. Em três importantes estudos realizados com um total de mais de 500 casos de carcinoma microinvasivo submetidos à linfadenectomia pélvica, observou-se que 54,5%, 33% e 21% dos casos com invasão vascular apresentavam metástases ganglionares contra 15,9%, 2% e 3% das pacientes sem invasão vascular (BURGHARDT, 1982; BOYCE et al., 1984; CREASMAN et al., 1985). Em outro estudo realizado na mesma época, encontrou-se uma taxa de recidiva de 3% no grupo de mulheres sem invasão vascular, o que foi significativamente menor que a de 12% observada no grupo de pacientes com

invasão vascular (VAN NAGELL JR. et al., 1983).

O não envolvimento das margens cirúrgicas da conização é fundamental no tratamento do carcinoma microinvasivo. Em um trabalho que analisou as curvas de sobrevida de 343 pacientes portadoras da doença, através de análise multivariada, observou-se um aumento significativo do risco de recidiva e morte pela doença quando as margens da conização eram consideradas duvidosas, em comparação com os casos com margens seguramente livres ou comprometidas (LARSSON et al., 1983). Mais do que no prognóstico, o envolvimento das margens cirúrgicas da conização está relacionado a uma maior frequência de neoplasia residual na cirurgia complementar.

Segundo alguns autores, esse fator é ainda mais importante quando se trata de carcinoma microinvasivo, tendo sido observado 42% de tumor residual entre as pacientes com carcinoma "in situ" e margens cirúrgicas da conização comprometidas, contra 57% quando o diagnóstico era de carcinoma microinvasivo (BUXTON et al., 1987). O mesmo fato foi observado em estudo realizado em 1980, tendo sido relatada uma proporção significativamente maior de envolvimento das margens, de acordo com a gravidade da lesão, correspondendo a 20% dos casos de NIC I contra 38% nos carcinomas microinvasivos (OSTERGARD, 1980).

A presença na peça cirúrgica de histerectomia, de neoplasia microinvasora ou mesmo intra-epitelial residual após conização nos casos de carcinoma microinvasivo cervical, pode indicar um maior risco de evolução desfavorável destes casos, porém é difícil prever tal situação (CREASMAN et al., 1985). Alguns trabalhos foram realizados com esta intenção. No estudo de LEMAN et al. (1976), observou-se que o padrão digitiforme da microinvasão e o comprometimento das margens cirúrgicas apresentaram significância estatística como fatores preditivos de tumor residual. Não se observou correlação com a medida da profundidade, presença de invasão vascular e grau histológico. No estudo de SEDLIS et al. (1979), foram incluídos apenas casos com margens cirúrgicas da conização consideradas livres de neoplasia. Observou-se que o risco de carcinoma microinvasivo residual na histerectomia era 0% quando a profundidade da invasão era menor que 1mm, subindo para 61% quando a profundidade da microinvasão era maior que 3mm. Quanto ao outro aspecto estudado, 52% das pacientes com invasão vascular tinham tumor residual na histerectomia, contra cerca de 4% nos casos onde a invasão vascular estava ausente. No entanto, em nenhum dos estudos citados, encontrou-se menção a uma influência destes achados no prognóstico da neoplasia.

Em recente estudo realizado em nosso Serviço, com o objetivo de avaliar os fatores associados à presença de neoplasia residual após conização em pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino, observou-se que a profundidade, a extensão horizontal, o aspecto da microinvasão e a presença de

invasão vascular não estiveram associados a tal ocorrência. Estiveram relacionados: o comprometimento das margens cirúrgicas da conização e a presença de sinais de infecção pelo HPV, sendo que a influência da infecção viral está condicionada ao comprometimento das margens (GURGEL, 1994).

Por fim, muitos têm sido os estudos que correlacionam a importância da infecção pelo Papiloma Vírus Humano na patogênese do câncer do trato genital inferior feminino. A infecção viral parece ser necessária, porém não o fator único desencadeante da neoplasia (ZUR HAUSEN, 1991). Os tipos de HPV mais freqüentemente estudados em relação ao carcinoma do colo uterino são os 16 e 18 (FUKUSHIMA et al., 1990; WAGATSUMA, HASHIMOTO, MATSUKURA, 1990; SEBBELOV et al., 1991), mas outros tipos também têm sido relacionados à carcinogênese da neoplasia (tipos 31, 33, 35, 39). O mais agressivo deles parece ser o HPV tipo 18 (RIOU et al., 1990).

Além disso, existem evidências de uma possível interação sinérgica entre o HPV e o vírus do herpes genital (HSV-2) na carcinogênese cervical (DISAIA & CREASMAN, 1989). Em estudos clínico-epidemiológicos, observou-se um aumento no risco relativo para o desenvolvimento da neoplasia quando a infecção pelos dois vírus esteve presente (HILDESHEIM et al., 1991).

Os estudos têm sido bem controversos quanto ao papel da infecção por HPV no prognóstico da neoplasia cervical já instalada. Há relatos de



comportamento clínico mais agressivo em tumores onde se detectou a presença do DNA do HPV 18 (WALKER et al., 1989). Em outros estudos, não se encontrou diferença na evolução clínica das pacientes com câncer do colo uterino invasor com relação à presença ou não de DNA de HPV no tumor (KING et al., 1989), ou até mesmo um pior prognóstico nos casos sem evidências de infecção pelo vírus, com uma frequência maior de comprometimento ganglionar nestes casos, apresentando também um aumento do risco relativo (RR) tanto para recidiva local como para metástases a distância (RIOU et al., 1990).

A preocupação maior ao se discutir o estadiamento e os fatores prognósticos para o carcinoma microinvasivo é estabelecer o melhor tratamento para essas mulheres. Por se tratar de uma neoplasia com um componente invasor, a tendência inicial, nos diferentes Serviços do mundo, foi submeter estas pacientes à abordagem terapêutica semelhante à do carcinoma francamente invasivo restrito à cérvix, sendo realizados procedimentos radicais como linfadenectomia pélvica e histerectomia radical ou alargada, seguidas ou não de radioterapia (MARGULIS et al., 1967; MUSSEY, SOULE, WELCH, 1969; SESKI, ABELL, MORLEY, 1977; BOYCE et al., 1981; ABRÃO et al., 1986). Em 1956, publicou-se o primeiro relato de caso com metástase linfonodal pélvica em carcinoma com invasão inicial, com a recomendação de realizar linfadenectomia nos casos semelhantes (DECKER, 1956).

No entanto, desde a década de 50, encontram-se estudos

recomendando tratamentos menos radicais, sugerindo que o carcinoma microinvasivo, na maioria dos casos, tem um comportamento biológico muito mais semelhante à lesão "in situ" que à neoplasia invasora propriamente dita. Porém, estas suposições baseavam-se na observação de um número muito reduzido de casos, impossibilitando uma análise mais detalhada.

Outro ponto levantado por esses estudiosos era a dúvida quanto ao real benefício da paciente, já que estes procedimentos eram acompanhados de altos índices de morbidade cirúrgica (FENNEL JR., 1955; DILWORTH & MAXWELL, 1962; TARKINGTON, TWEEDDALE, RODDICK, 1969). Encontraram-se relatos de até 20% de complicações pós-histerectomia radical de grau moderado a severo, principalmente alterações urinárias como fístula ureterovaginal (FRIEDEL & GRAHAM, 1959). Quando se associou a radioterapia prévia ao tratamento cirúrgico radical, houve um acréscimo considerável na morbidade, tanto imediata quanto tardia, com 55% dos casos apresentando complicações como retite actínica, fístulas urinárias e outras (DILWORTH & MAXWELL, 1962). São descritas também disfunções sexuais graves entre mulheres submetidas a tratamento radical por neoplasia cervical inicial, tais como: diminuição da frequência de relações sexuais, diminuição da excitação e dificuldades para obtenção de orgasmo (ANDERSEN, 1987).

Em 1976, encontraram-se os dados referentes aos resultados da realização de tratamento conservador (histerectomia simples ou amputação de

colo) de acordo com a profundidade da microinvasão. Entre os casos com invasão de até 1mm de profundidade, observou-se 1,4% de recidivas e nenhum óbito decorrente da neoplasia. Já nos casos com microinvasão entre 2mm e 5mm, as taxas foram de 4,5% e 2,3%, respectivamente, em comparação com os 31% de óbitos quando a profundidade da microinvasão era entre 6 e 10mm (RUCH et al., 1976).

Mais recentemente, observa-se uma tendência à utilização de procedimentos mais conservadores no tratamento do câncer microinvasor da cérvix (CREASMAN et al., 1985; KOLSTAD, 1989). A conização cirúrgica do colo uterino, há muito utilizada na propedêutica das neoplasias cervicais, tem sido mais recentemente considerada o tratamento de eleição ao se tratar de paciente ainda jovem e com desejo de gravidez futura (AHLGREN et al., 1975; SOLDÀ et al., 1989; ÖSTÖR, 1993). Atualmente, a proposta mais aceita para tratamento das lesões no estágio Ia<sub>1</sub> da FIGO é apenas a conização, desde que não exista invasão vascular e comprometimento das suas margens cirúrgicas (IVERSEN, 1985; CREASMAN et al., 1985; GREER et al., 1990; BURGHARDT et al., 1991; BURGHARDT, 1993; GIRARDI, BURGHARDT, PICKEL, 1994). Alguns estudos demonstraram diferenças significativas quanto à evolução da doença quando se compararam lesões com até 3mm de profundidade de microinvasão e sem invasão vascular com os casos de invasão acima de 3mm de profundidade (VAN NAGELL JR. et al., 1983; SIMON et al., 1986; COPELAND et al., 1992; SEVIN et al., 1992, ÖSTÖR, 1993).

Até 1990, o tratamento de eleição em nosso Serviço, para o carcinoma microinvasivo do colo uterino, era a histerectomia total extrafascicular com retirada de cúpula vaginal. Apenas os casos com invasão vascular eram submetidos à histerectomia radical com linfadenectomia pélvica. Em 1991, foi instituída nova proposta de tratamento, que prevê apenas a conização para os casos de carcinoma microinvasivo E Ia<sub>1</sub>, desde que não haja invasão vascular. Quando as margens da conização estiverem próximas ou comprometidas, indica-se histerectomia total. Nos casos E Ia<sub>2</sub> ou em qualquer estágio com invasão vascular, está indicada a cirurgia de Wertheim-Meigs (PINOTTI et al., 1992).

Existem estudos comparando a eficácia dos tratamentos radical e conservador, já que a mortalidade cirúrgica conseqüente à cirurgia radical é, em média, de 0,5% nos diferentes Serviços (JOHNSON et al., 1992). Em estudo comparativo entre a histerectomia total alargada e a histerectomia total simples, no tratamento das lesões microinvasoras com até 3mm de profundidade e sem invasão vascular, não houve diferença nas taxas de sobrevida em cinco anos, sendo a morbidade pela primeira significativamente maior (YAJIMA & NODA, 1979).

Também nas pacientes com microinvasão entre 3mm e 5mm é verificada, em casos com os demais fatores prognósticos favoráveis - principalmente ausência de invasão vascular - a adoção de conduta conservadora para o seu tratamento, sem prejuízo na evolução da doença

(KOLSTAD, 1989). Os mesmos resultados foram obtidos em estudo recente realizado no Japão. Nenhuma das 22 mulheres tratadas conservadoramente apresentou recidiva da doença após um seguimento médio de 65,2 meses (YAEGASHI et al., 1994).

Estas observações clínicas levaram a FIGO a alterar, mais uma vez, os critérios de definição para o carcinoma microinvasivo, e em reunião de consenso do seu Comitê de Oncologia Ginecológica, realizado em outubro de 1994, no Canadá, propôs a seguinte modificação no estadiamento:

**la<sub>1</sub>:** medida da invasão do estroma não superior a 3mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.

**la<sub>2</sub>:** medida da invasão do estroma superior a 3mm sem ultrapassar 5mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal (FIGO NEWS, 1995).

Em suma, a neoplasia cervical, tanto na forma "in situ" como na fase francamente invasora, não se constitui, hoje, objeto de polêmica, apresentando critérios bem estabelecidos para sua caracterização e seu tratamento. O mesmo não ocorre em relação ao carcinoma microinvasivo, o qual tem sido motivo de muita controvérsia, tanto em relação à sua conceituação quanto à melhor conduta terapêutica. Desde a sua primeira descrição, em 1947, várias foram as modificações na definição e classificação de microinvasão, mas nenhuma ainda satisfaz integralmente.

Historicamente, os critérios considerados para o diagnóstico, estadiamento, tratamento e principalmente para a avaliação do prognóstico baseiam-se apenas em alguns parâmetros histológicos já exaustivamente citados, tais como as medidas da profundidade da microinvasão, o caráter extenso ou focal da lesão, a presença de invasão dos espaços vasculares e, sobretudo, a presença de metástases em linfonodos pélvicos. Porém, não se conhece verdadeiramente a real influência destes fatores na evolução dos casos, sobretudo a associação de mais de um deles.

Muitas são as formas de tratamento descritas na literatura, com uma tendência, ao longo do tempo, de se adotar condutas cada vez menos radicais. Este fato torna quase impossível a comparação adequada dos resultados terapêuticos.

A baixa incidência da neoplasia, aliada à baixa frequência de recidivas e óbitos em sua decorrência e principalmente a observação de que estas taxas de recidiva e óbito não se alteraram ao longo do tempo, apesar da adoção de variadas modalidades terapêuticas (WM e/ou radioterapia, conização cirúrgica), levaram a propor, através deste estudo, uma análise retrospectiva dos casos tratados e acompanhados no Serviço, com a intenção de avaliar criticamente a conduta terapêutica no carcinoma microinvasivo da cérvix, bem como os critérios até hoje considerados fundamentais para norteá-la.

## **OBJETIVOS**

---

---

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. Objetivo Geral**

Avaliar os aspectos epidemiológicos, histológicos e terapêuticos associados à evolução dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino tratados no Setor de Oncologia Ginecológica do CAISM/UNICAMP.

### **2.2. Objetivos Específicos**

**2.2.1.** Correlacionar algumas características epidemiológicas das pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino, tais como idade ao diagnóstico, idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual, número de parceiros sexuais e número de partos com a ocorrência de recidivas da neoplasia e com a sobrevida livre de doença.



**2.2.2.** Correlacionar algumas características histológicas relacionadas à lesão, tais como estadiamento, medidas da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão, aspecto focal ou extenso da microinvasão, presença de invasão vascular do estroma, sinais compatíveis com infecção pelo papiloma vírus humano, comprometimento das margens cirúrgicas da conização e presença de neoplasia residual na peça de cirurgia complementar com a ocorrência de recidivas da neoplasia e com a sobrevida livre de doença.

**2.2.3.** Avaliar a proposição terapêutica atual para os casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino no que diz respeito à ocorrência de recidivas da neoplasia e à sobrevida livre de doença.

## **CASUÍSTICA E MÉTODO**

---

---

## 3. CASUÍSTICA E MÉTODO

### 3.1. Casuística

Este estudo clínico retrospectivo e analítico foi baseado em 208 pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino, tratadas no período de julho de 1967 a julho de 1994, no Setor de Oncologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas. Este número correspondeu a cerca de 11% de todos os casos de câncer invasor da cérvix atendidos no Setor.

Os casos foram acompanhados até outubro de 1995, no Ambulatório de Oncologia Ginecológica e Patologia Cervical da Divisão de Oncologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM), segundo as normas vigentes. Durante o primeiro ano de seguimento, após tratamento considerado completo, as pacientes foram submetidas a controle trimestral com exames completos, físico e ginecológico, acompanhados de citologia oncológica e

colposcopia, e, ainda, exame radiológico de tórax e ultra-sonografias semestrais, pélvica e abdominal. Ao término do primeiro ano sem evidências de doença recidivada até completar cinco anos de acompanhamento normal, os controles, com os mesmos exames, tornavam-se semestrais. Após cinco anos de acompanhamento normal, as pacientes eram orientadas a retornar anualmente para exames.

Todos os prontuários foram revistos para preenchimento da ficha de coleta de dados. As pacientes que obtiveram alta ou que abandonaram o seguimento tiveram seus prontuários encaminhados ao Serviço Social, na tentativa de alcançar informações acerca do seu estado atual ou convocá-las a retomarem seus controles.

Os casos foram previamente submetidos à rigorosa revisão histológica das biópsias e peças cirúrgicas pelo anatomopatologista do Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP, responsável pelos exames provenientes do CAISM, procedendo-se à revisão detalhada dos principais aspectos histológicos relacionados ao prognóstico da doença. Tal revisão ocorreu quando da realização de estudo anterior, que culminou em tese defendida em dezembro de 1994.

Finalmente, a adequação do tratamento foi avaliada através da comparação entre o tratamento realizado na ocasião do diagnóstico com o

tratamento preconizado hoje, segundo as normas de conduta vigentes no Serviço:

- microinvasão até 3mm de profundidade, sem invasão vascular e com margens cirúrgicas da conização livres - apenas conização cirúrgica.
- microinvasão até 3mm de profundidade, sem invasão vascular e com margens cirúrgicas da conização comprometidas ou próximas - histerectomia total extrafascicular.
- microinvasão acima de 3mm de profundidade ou qualquer profundidade de microinvasão, porém com invasão vascular do estroma - histerectomia radical com linfadenectomia pélvica pela técnica de Wertheim-Meigs.

### **3.1.1. Critérios de Seleção dos Casos**

Foram considerados para o estudo somente os casos de carcinoma epidermóide microinvasivo da cérvix que, após a revisão anatomopatológica, satisfizeram os critérios de inclusão no estágio Ia do carcinoma do colo uterino, segundo a classificação adotada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), proposta em 1994 (FIGO NEWS, 1995):

- Ia** - Carcinoma invasivo detectado apenas microscopicamente, cujo limite superior não deve ultrapassar 5mm de profundidade a partir da membrana basal do epitélio ou da glândula da qual se origina, e a segunda dimensão, a extensão horizontal, não deve exceder

7mm. Todas lesões detectáveis clinicamente, ainda que superficialmente invasoras, são consideradas estágio Ib.

**Ia<sub>1</sub>** - Invasão do estroma não superior a 3mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.

**Ia<sub>2</sub>** - Invasão do estroma superior a 3mm e que não ultrapasse 5mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.

### **3.1.2. Revisão histológica**

As lâminas referentes às biópsias e peças cirúrgicas de conização dos casos em estudo foram revisadas para confirmação ou retificação do diagnóstico. Quando estas lâminas preexistentes não foram suficientes para o diagnóstico preciso, procedeu-se à localização dos blocos de parafina e preparação de novas lâminas.

Os critérios considerados para o diagnóstico de microinvasão foram: o encontro de focos de ruptura, borramento ou descontinuidade da membrana basal do epitélio escamoso cervical e a identificação de blocos celulares que penetram no estroma. A observação de intenso infiltrado linfoplasmocitário ou resposta desmoplásica no estroma subjacente a uma lesão intra-epitelial do tipo carcinoma "in situ", sugerindo a presença de invasão incipiente, foram indicativas de

ampliação do número de cortes seriados na peça de conização, para procura de eventuais focos de microinvasão do estroma.

As medidas da profundidade e extensão horizontal dos focos de microinvasão foram realizadas através de microscópio com ocular de escala calibrada, sendo a profundidade da invasão medida a partir da membrana basal do epitélio até o ponto de maior penetração do estroma pelas células tumorais, em milímetros (mm), e a extensão horizontal medida no ponto de maior diâmetro, também em milímetros.

Foi determinado o aspecto das áreas de microinvasão, sendo denominadas de lesões focais e lesões extensas, correspondendo este último a áreas com múltiplos focos isolados de microinvasão ou com blocos celulares maciços e coalescentes.

Outro parâmetro avaliado na revisão foi a condição de comprometimento das margens cirúrgicas das conizações, com a mensuração precisa em milímetros da distância entre o epitélio atípico e as margens endocervical, ectocervical e profunda do cone.

Procedeu-se também à procura de êmbolos carcinomatosos em espaços vasculares linfáticos e venosos do estroma cervical, determinando a presença ou não de invasão vascular. Avaliou-se a presença de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV. A principal característica

considerada para tal diagnóstico foi a presença de atipias colicitóticas no epitélio, caracterizadas por núcleos atípicos, hipercromáticos, binucleação freqüente, halo claro perinuclear e contorno citoplasmático nítido. Estas atipias podem ou não estar associadas a outras alterações histológicas como disqueratose, acantose e hiperplasia da camada basal do epitélio escamoso.

Por fim, foram revistas todas as lâminas referentes às peças cirúrgicas de histerectomia e Wertheim-Meigs, para identificação da presença de neoplasia residual na cirurgia complementar, seja lesão microinvasora persistente ou apenas neoplasia do tipo intra-epitelial.

### **3.1.3. Critérios de exclusão dos casos**

Foram excluídos do estudo todos os casos de tumores de tipo histológico não epidermóide puro como adenocarcinoma ou carcinoma adenoescamoso e os casos cuja condução do diagnóstico e da terapêutica não tenham se dado no Serviço, num total de 22 pacientes. Nossa casuística, portanto, constituiu-se de 186 casos de carcinoma microinvasivo da cérvix, diagnosticados, tratados e acompanhados no Serviço.



## **3.2. Variáveis Estudadas**

### **3.2.1. Variáveis independentes**

- **Idade ao diagnóstico**

Definida como a idade em anos completos no momento do diagnóstico.

Seus valores foram agrupados para a análise estatística em duas categorias:

- inferior a 50 anos de idade
- igual ou superior a 50 anos de idade

- **Idade ao início da atividade sexual**

Definida como a idade em anos completos da primeira relação sexual referida pela paciente. Seus valores foram agrupados nas seguintes categorias:

- entre 10 e 14 anos de idade
- entre 15 e 17 anos de idade
- entre 18 e 19 anos de idade
- 20 ou mais anos de idade

- **Tempo de atividade sexual**

Definido como o intervalo em anos entre o início da atividade sexual e

a idade da paciente ao diagnóstico. Seus valores foram agrupados em categorias:

- menor que 10 anos
- entre 10 e 20 anos
- maior que 20 anos

- **Número de parceiros sexuais**

Definido como o número total de parceiros sexuais referidos pela paciente desde a primeira relação sexual até o momento do diagnóstico. Seus valores foram agrupados nas seguintes categorias:

- 1 parceiro
- 2 a 3 parceiros
- 4 ou mais parceiros

- **Número de partos**

Definido como o número total de partos decorrentes de gestações compatíveis com a viabilidade fetal referidas pela paciente até o momento do diagnóstico. Seus valores foram agrupados nas seguintes categorias:

- zero
- 1 a 2 partos
- 3 a 5 partos
- mais que 5 partos

- **Estadiamento**

Definido segundo os critérios de estadiamento do câncer do colo uterino proposto pela FIGO em 1994 e publicado em 1995 (FIGO NEWS, 1995):

- Ia<sub>1</sub>: medida da invasão do estroma não superior a 3mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.
- Ia<sub>2</sub>: medida da invasão do estroma superior a 3mm sem ultrapassar 5mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.

- **Profundidade da microinvasão**

Denominou-se profundidade da microinvasão a medida em milímetros da distância de penetração das células neoplásicas no estroma cervical, obtida através da mensuração do ponto de maior penetração do broto celular, a partir da membrana basal do epitélio escamoso ou da glândula endocervical comprometida. Seus valores foram agrupados da seguinte forma:

- profundidade menor que 1mm.
- profundidade entre 1mm e 3mm.
- profundidade maior que 3mm.

- **Extensão horizontal da microinvasão**

Definiu-se extensão horizontal da lesão como sendo a medida em

milímetros do maior diâmetro da lesão que invade o estroma, medido no sentido horizontal, tanto de um foco único como múltiplo de microinvasão. Seus valores foram agrupados para melhor análise nas seguintes categorias:

- extensão horizontal menor que 1mm.
- extensão horizontal entre 1mm e 3mm.
- extensão horizontal maior que 3mm.

#### • **Aspecto da microinvasão**

Definido como sendo a forma uni ou multifocal pela qual as células tumorais penetram no estroma cervical, provocando a formação de blocos de tecido neoplásico. Esta variável foi dividida em duas categorias:

- Focal: quando o epitélio apresenta um foco único e pontual de microinvasão do estroma.
- Extenso: quando a lesão microinvasora apresenta-se em múltiplos focos, coalescentes ou não.

#### • **Invasão vascular**

Definiu-se como o encontro de células neoplásicas no interior de espaços vasculares tanto venosos como linfáticos do estroma cervical adjacente à microinvasão. Só foram considerados como espaços vasculares quando foi

possível a identificação de células endoteliais recobrando o seu interior.

Consideraram-se duas categorias:

- Presente
- Ausente

- **Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV)**

Definiu-se como a presença de alterações histológicas na biópsia ou nas peças cirúrgicas compatíveis com lesão condilomatosa, podendo ser na forma acuminada, com a presença de papilas conjuntivas recobertas por epitélio escamoso, ou na forma plana, em que se observa espessamento do epitélio escamoso e principalmente atipias colicitóticas. Consideraram-se duas categorias:

- Presente
- Ausente

- **Margens cirúrgicas da conização**

Definidas como o encontro de atipias celulares compatíveis com carcinoma microinvasivo ou NIC, nos diversos graus, NIC I, II ou III na superfície de corte da peça cirúrgica de conização, quando analisadas suas margens endocervical, ectocervical e profunda. Foi determinado seu grau de comprometimento segundo a classificação:

- Margem Livre - quando a distância entre a borda do corte e a lesão é superior a 5mm.
- Margem Comprometida - quando há secção de tecido atípico na superfície do corte de qualquer das margens cirúrgicas ou a distância entre a lesão e a margem de secção é inferior ou igual a 5mm.

- **Tumor residual na cirurgia complementar**

Definido pela confirmação histológica da presença de lesão neoplásica do tipo microinvasora ou intra-epitelial residual na peça cirúrgica complementar.

Foram consideradas duas categorias:

- Presente
- Ausente

- **Adequação do tratamento**

Definida através da comparação entre a conduta terapêutica adotada no momento do diagnóstico de cada caso e a conduta atual proposta para o tratamento das neoplasias cervicais no Serviço. Foram consideradas três categorias:

- Adequado: quando o tratamento realizado coincidiu com o

tratamento preconizado atualmente.

- Excessivo - quando o tratamento realizado foi excessivo segundo o tratamento preconizado atualmente.
- Incompleto: quando o tratamento realizado foi insuficiente segundo o preconizado atualmente.

### **3.2.2. Variáveis dependentes**

- **Recidiva da doença**

Definida como o aparecimento de lesão do tipo intra-epitelial ou invasora no colo restante pós-conização, cúpula vaginal ou ainda intra-abdominal, após um seguimento mínimo sem doença de 12 meses e confirmado histologicamente. Foram consideradas duas categorias:

- Presente
- Ausente

- **Sobrevida Livre de Doença (SLD)**

Definida como o intervalo de tempo, em meses, transcorrido entre o

final do tratamento e o aparecimento da recidiva da doença.

### **3.3. Processamento e Análise Estatística dos Dados**

As informações foram obtidas através do preenchimento de uma ficha pré-codificada (ANEXO 2), e um banco de dados específico foi elaborado através do software DBASE 4.0, sendo as inconsistências corrigidas através de revisão detalhada das fichas em conjunto com os prontuários.

Para a análise estatística, foram utilizadas variáveis qualitativas (não-numéricas) e ainda variáveis inicialmente contínuas (numéricas), procedendo-se ao agrupamento em categorias. A princípio, foram determinadas as frequências individuais das variáveis na população estudada, sendo considerado o total de 186 casos.

Na primeira abordagem, procurou-se detectar as possíveis associações individuais entre as variáveis independentes definidas e a variável dependente, recidiva da neoplasia, através do teste estatístico do Qui-Quadrado, com correção de Yates (BEIGUELMAN, 1991). As funções de sobrevida livre de doença, de acordo com cada variável independente, foram calculadas pelo método atuarial, considerando-se o intervalo de um ano e a comparação entre as curvas de sobrevida pelos testes de Log-Rank e Wilcoxon generalizado (LEE, 1980). Para a análise das recidivas e da sobrevida, utilizaram-se apenas os casos com um



período de seguimento mínimo de 12 meses (N=179).

Os programas estatísticos utilizados foram o software Epi Info versão 5.01b, para obtenção das frequências e análises univariadas preliminares, e o Statistical Package for Social Sciences for Personal Computer Plus (SPSS/PC+), para análise das funções de sobrevivência. As tabelas e gráficos foram elaborados através dos softwares Harvard Graphics 3.0, Microsoft Word 6.0 for Windows e Microsoft PowerPoint 4.0 (DEAN et al., 1990; NORUSIS, 1990; MICROSOFT WORD, 1993).

## RESULTADOS

---

---

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Características Epidemiológicas

Através da análise das informações obtidas, observou-se que a idade média das mulheres, no momento do diagnóstico de carcinoma microinvasivo do colo uterino, foi de 43,59 anos (DP = 11,57 anos), variando de 21 a 76 anos. Na Figura 1 representa-se a distribuição dos casos segundo a idade ao diagnóstico, na qual nota-se uma concentração dos casos na faixa de 28 a 48 anos.

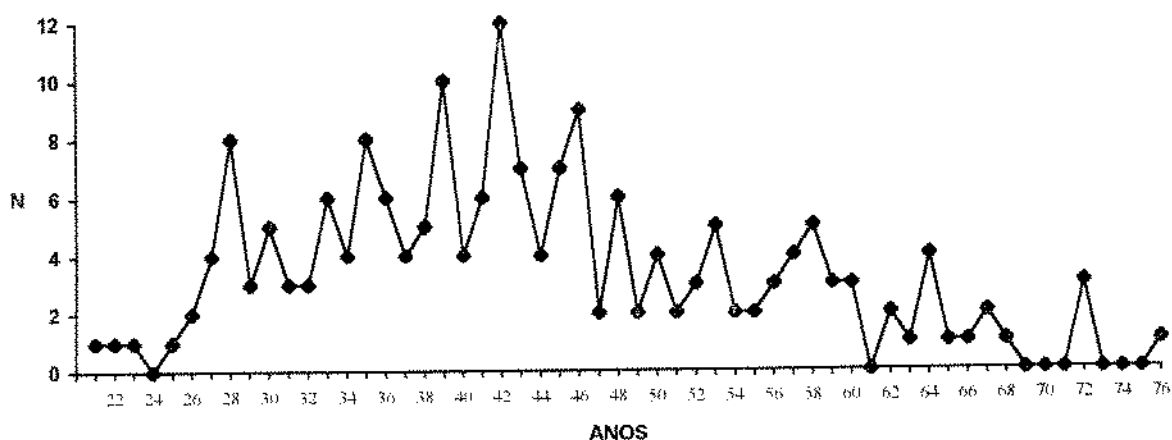


Figura 1. Distribuição das mulheres portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a idade ao diagnóstico

A idade média ao início da atividade sexual das mulheres estudadas foi de 17,7 anos (DP = 3,35 anos), com variação de 12 a 32 anos. Conforme demonstrado na Figura 2, que representa a distribuição dos casos segundo esta variável, a maioria deles iniciou sua atividade sexual antes dos 18 anos, representados por 57% das pacientes.

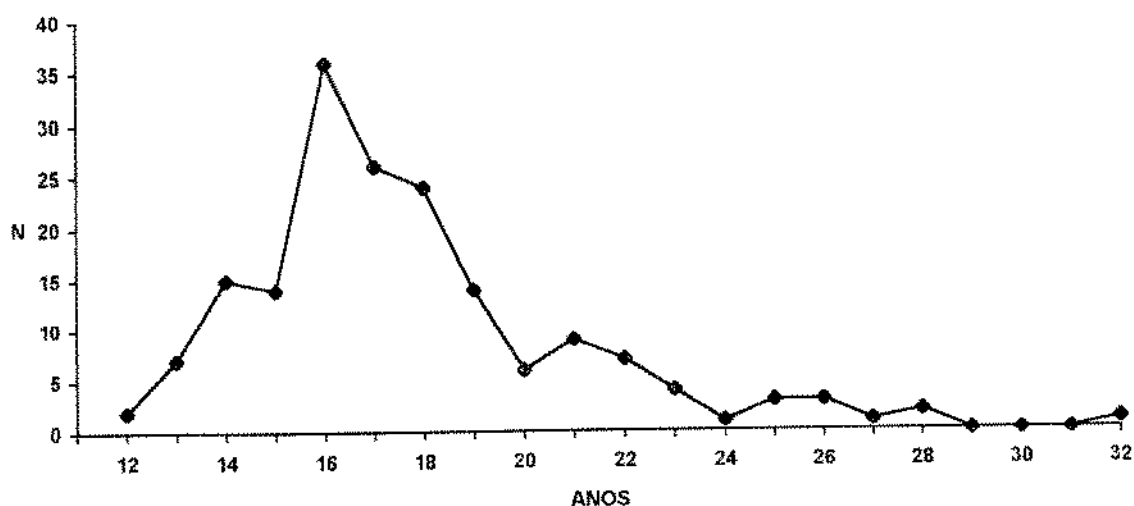


Figura 2. Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a idade ao início da atividade sexual

O tempo médio de atividade sexual, ou seja, o intervalo médio de tempo decorrido entre a idade ao início da atividade sexual e a idade ao diagnóstico de carcinoma microinvasivo, entre os casos em estudo, foi de 25,56 anos (DP = 11,4 anos), com variação de 6 a 58 anos. Na Figura 3 está

representada a distribuição dos casos segundo o tempo de atividade sexual. Na maioria deles (65%) este tempo foi superior a 20 anos.

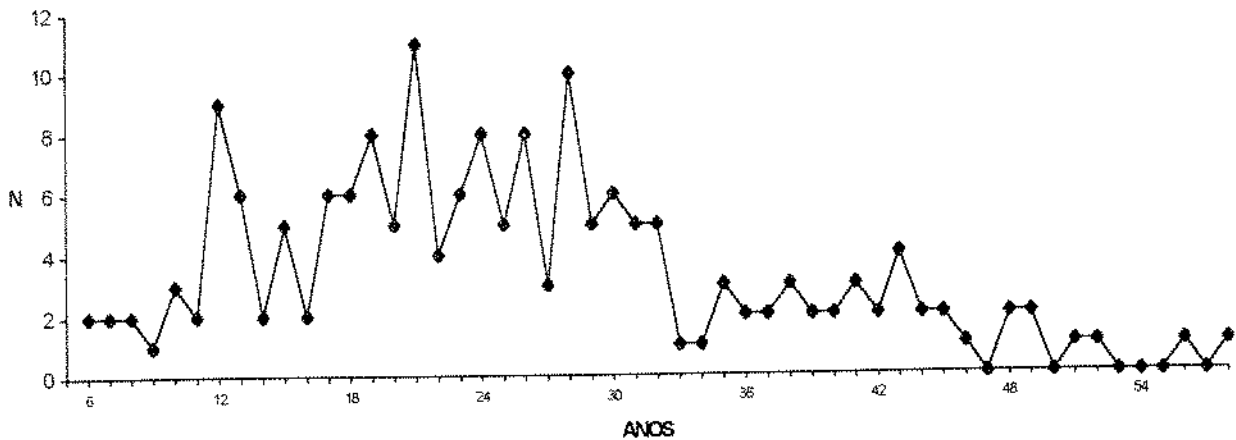


Figura 3. Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo o tempo de atividade sexual

O número total de parceiros sexuais até o momento do diagnóstico de carcinoma microinvasivo relatado pelas pacientes estudadas variou de 1 a 20, com uma média de 1,99 (DP = 2,45). Na TABELA 1 é apresentada a distribuição dos casos segundo esta variável, onde pode ser observado que a maioria dos casos (62%) teve apenas um parceiro sexual durante todo o período de latência da doença.

**TABELA 1**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO O NÚMERO DE PARCEIROS SEXUAIS (PS)**

PS	N	%
1	96	62,3
2 a 3	41	26,6
≥ 4	17	11,1
<i>Total</i>	<i>154</i>	<i>100</i>

32 casos ignorados

O número médio de partos das pacientes em estudo até o momento do diagnóstico foi de 4,68 (DP = 3,05), com uma variação de 0 a 17. Na TABELA 2 está representada a distribuição dos casos segundo o número total de partos, onde se observa um percentual muito baixo de mulheres nulíparas (4%), tendo a grande maioria delas mais de três partos.

**TABELA 2**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO O NÚMERO DE PARTOS (P)**

P	N	%
0	7	3,9
1 a 2	36	19,9
3 a 5	80	44,2
> 5	58	32
<i>Total</i>	<i>181</i>	<i>100</i>

5 casos ignorados

## 4.2. Características Histológicas

Na TABELA 3 está representada a distribuição dos casos segundo a classificação adotada pela FIGO, em 1994 e publicada em 1995, para estadiamento do câncer cervical. A grande maioria das pacientes foram estadiadas como Ia<sub>1</sub>.

**TABELA 3**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO O ESTADIAMENTO DA FIGO (1994) (E)**

<b>E</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Ia <sub>1</sub>	175	94
Ia <sub>2</sub>	11	6
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

A distribuição dos casos de acordo com as medidas (em milímetros) da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão encontra-se respectivamente representada na TABELA 4 e TABELA 5. Observou-se que em mais de 60% dos casos a lesão microinvasora foi menor que 1mm, tanto na profundidade como na extensão horizontal.

**TABELA 4**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO A MEDIDA DA PROFUNDIDADE DA MICROINVASÃO**

mm	N	%
< 1	120	64,5
1 a 3	55	29,6
> 3	11	5,9
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

**TABELA 5**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO A MEDIDA DA EXTENSÃO HORIZONTAL DA MICROINVASÃO**

mm	N	%
< 1	114	61,3
1 a 3	28	15,0
> 3	44	23,7
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

A TABELA 6 representa a distribuição dos casos segundo o aspecto histológico da microinvasão. Notou-se uma maior frequência de lesões focais entre as pacientes estudadas.



**TABELA 6****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO O ASPECTO DA MICROINVASÃO**

ASPECTO	N	%
Focal	112	60,2
Extenso	74	39,8
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

Na TABELA 7 está demonstrada a distribuição dos casos com invasão vascular do estroma entre as pacientes do estudo. Em apenas 7,5% delas, tal achado foi confirmado histologicamente.

**TABELA 7****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE INVASÃO VASCULAR DO ESTROMA (IV)**

IV	N	%
Presente	14	7,5
Ausente	172	92,5
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

A distribuição dos casos com infecção pelo papiloma vírus humano na população estudada encontra-se representada na TABELA 8. Cerca de 45% dos

casos apresentaram sinais histológicos compatíveis com a infecção viral.

**TABELA 8**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE SINAIS HISTOLÓGICOS DE INFECÇÃO PELO HPV**

<b>HPV</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Presente	83	44,6
Ausente	103	55,4
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

As condições de envolvimento ou não das margens cirúrgicas da conização estão representadas na TABELA 9, onde se observou que metade dos casos apresentavam margens comprometidas.

**TABELA 9**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO O COMPROMETIMENTO DAS MARGENS CIRÚRGICAS DA CONIZAÇÃO**

<b>MARGENS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Livres	90	49,7
Comprometidas	91	50,3
<i>Total</i>	<i>181</i>	<i>100</i>

5 casos não fizeram cone

Encontrou-se lesão neoplásica residual, tanto invasora quanto intra-epitelial, após a conização uterina em cerca de 35% das pacientes submetidas à histerectomia total ou Wertheim-Meigs. Na TABELA 10 está representada a distribuição dos casos segundo esta variável.

**TABELA 10**

**DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE TUMOR RESIDUAL NA CIRURGIA COMPLEMENTAR (TR)**

TR	N	%
Presente	58	34,5
Ausente	110	65,5
<i>Total</i>	<i>168</i>	<i>100</i>

#### **4.3. Tratamento e Seguimento**

Várias foram as modalidades terapêuticas adotadas para o tratamento do carcinoma microinvasivo do colo uterino ao longo destes anos de atividade do Serviço. Na TABELA 11 está representada a distribuição dos casos em estudo segundo o tipo de tratamento realizado, sendo a histerectomia total extrafascicular o mais freqüente, cerca de 80% das pacientes.

**TABELA 11****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO O TIPO DE TRATAMENTO REALIZADO**

<b>TRATAMENTO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Conização	18	9,7
HTA	139	74,8
HTA + LINF	4	2,2
HTA + RT	4	2,2
WM	20	10,7
WM + RT	1	0,5
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

HTA - Histerectomia Total Abdominal  
LINF - Linfadenectomia pélvica seletiva

WM - Wertheim-Meigs  
RT - Radioterapia

Ao se proceder à comparação entre o tratamento realizado por ocasião do diagnóstico com o tratamento preconizado no momento, para cada caso individualmente, observou-se que cerca de 45% dos casos poderiam ser considerados como tratados inadequadamente, tendo sido submetidos a uma abordagem terapêutica insuficiente ou exagerada para este tipo de lesão (TABELA 12).

**TABELA 12****ADEQUAÇÃO DO TRATAMENTO REALIZADO EM COMPARAÇÃO COM O TRATAMENTO PRECONIZADO ATUALMENTE**

<b>TRATAMENTO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Adequado	102	54,8
Excessivo	69	37,1
Incompleto	15	8,1
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

Os casos em estudo apresentaram um tempo médio de acompanhamento de 67,88 meses, com variação de 1 a 251 meses. A distribuição das pacientes, de acordo com o tempo de seguimento, encontra-se representada na TABELA 13. Cerca de metade dos casos apresentaram um período mínimo de acompanhamento de cinco anos.

**TABELA 13****DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS DE CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO SEGUNDO TEMPO DE SEGUIMENTO**

<b>ANOS</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
< 1	7	3,7
1 a 5	87	46,8
5 a 10	71	38,2
> 10	21	11,3
<i>Total</i>	<i>186</i>	<i>100</i>

O tempo médio de seguimento (em meses) das pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino, segundo a adequação do tratamento realizado, está representado na TABELA 14. Apenas os casos com seguimento mínimo de um ano foram incluídos nesta análise.

**TABELA 14**

**TEMPO DE SEGUIMENTO EM MESES SEGUNDO A ADEQUAÇÃO DO TRATAMENTO**

<b>TRATAMENTO</b>	<b>TEMPO MÉDIO</b>	<b>VARIAÇÃO</b>
Adequado	59,69	15 a 246
Excessivo	87,96	16 a 251
Incompleto	70,40	25 a 150

#### **4.4. Avaliação das Recidivas**

Das 186 pacientes estudadas, observaram-se sete casos de recidiva, com três mortes decorrentes de neoplasia em atividade. A taxa de recidiva, portanto, foi de 3,8% e a de mortalidade pela doença foi de 1,6%.

Na TABELA 15 encontra-se a descrição detalhada dos casos que apresentaram recorrência da doença, bem como sua evolução após o tratamento.

**TABELA 15**

**DESCRIÇÃO DOS CASOS COM RECIDIVAS E ÓBITOS PELA DOENÇA**

CASO	IDADE	E	TRAT	T.R.	RECIDIVA (MESES)	TIPO DE RECIDIVA	SITUAÇÃO ATUAL	TEMPO TOTAL (MESES)
1	56	Ia <sub>1</sub>	HTA	S	14	Vaginal (NIC III)	VSD	21
2	60	Ia <sub>2</sub>	HTA	S	17	Vaginal (NIC III)	VSD	65
3	48	Ia <sub>1</sub>	RT	S	24	Vaginal (NIC III) HTA	VSD	104
4	37	Ia <sub>1</sub>	HTA	N	43	PÉLVICA	ÓBITO	44
5	59	Ia <sub>1</sub>	HTA	N	76	Vaginal (NIC II)	VSD	179
					175	Vaginal (invasor)		
6	45	Ia <sub>1</sub>	HTA	S	80	PÉLVICA	ÓBITO	88
7	52	Ia <sub>1</sub>	WM +	S	90	PÉLVICA	ÓBITO	101

RT

HTA - Histerectomia Total Abdominal  
 RT - Radioterapia  
 NIC III - Neoplasia Intra-Epitelial Cervical grau 3  
 TR - Tumor Residual  
 N - Não

WM - Wertheim-Meigs  
 VSD - Viva sem Doença  
 E - Estádio  
 S - Sim

Analisando-se individualmente cada fator epidemiológico considerado de risco para a ocorrência de recidivas no carcinoma microinvasor cervical, observa-se, respectivamente, nas TABELAS 16 a 20, a distribuição do número deste evento segundo a idade ao diagnóstico, a idade ao início da atividade sexual, o tempo de atividade sexual, o número de parceiros sexuais, e o número de partos até o momento do diagnóstico. Nenhuma destas variáveis esteve associada à recidiva da neoplasia.

**TABELA 16**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A IDADE AO DIAGNÓSTICO**

ANOS	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
< 50	126	3
≥ 50	46	4
<i>Total</i>	172	7

$\chi^2 = 1,76$  N.S.

**TABELA 17**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A IDADE AO INÍCIO DA ATIVIDADE SEXUAL**

ANOS	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
10 a 14	21	1
15 a 17	72	2
18 a 19	34	3
≥ 20	37	0
<i>Total</i>	164	6

$\chi^2 = 1,67$  N.S.

9 casos ignorados



**TABELA 18**

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO O TEMPO DE ATIVIDADE SEXUAL

ANOS	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
< 10	7	0
10 a 20	52	1
> 20	105	5
<i>Total</i>	<i>164</i>	<i>6</i>
$\chi^2 = 0,16$ N.S. 9 casos ignorados		

**TABELA 19**

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO O NÚMERO TOTAL DE PARCEIROS SEXUAIS (PS)

PS	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
1	90	4
2 a 3	38	2
$\geq 4$	17	0
<i>Total</i>	<i>145</i>	<i>6</i>
$\chi^2 = 0,07$ N.S. 28 casos ignorados		

**TABELA 20****DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO O NÚMERO TOTAL DE PARTOS (P)**

P	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
0	11	-
1 a 2	35	-
3 a 5	73	4
> 5	53	3
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

 $\chi^2 = 0,12$  N.S.

Em relação aos aspectos anatomopatológicos, pode-se observar, entre as TABELAS 21 a 27, que não ocorreu associação entre recidiva do carcinoma microinvasor e os fatores: estadiamento, medida da profundidade da microinvasão, extensão horizontal da lesão, aspecto focal ou extenso da microinvasão, presença ou não de invasão vascular do estroma e de sinais histológicos de infecção pelo HPV e, ainda, do comprometimento das margens cirúrgicas da conização.

**TABELA 21**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO O ESTADIAMENTO DA FIGO (1994) (E)**

E	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
la <sub>1</sub>	162	6
la <sub>2</sub>	10	1
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 0,01$  N.S.

**TABELA 22**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A MEDIDA DA PROFUNDIDADE DA MICROINVASÃO**

mm	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
< 1	111	3
1 a 3	51	3
> 3	10	1
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 1,67$  N.S.

**TABELA 23**

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A MEDIDA DA EXTENSÃO HORIZONTAL DA MICROINVASÃO

mm	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
< 1	105	3
1 a 3	26	1
> 3	41	3
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 1,36$  N.S.

**TABELA 24**

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO O ASPECTO DA MICROINVASÃO

ASPECTO	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
Focal	103	3
Extenso	69	4
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 0,26$  N.S.

**TABELA 25**

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE INVASÃO VASCULAR DO ESTROMA CERVICAL (IV)

IV	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
Presente	12	1
Ausente	160	6
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 0,70$  N.S.

**TABELA 26**

DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE SINAIS HISTOLÓGICOS DE INFECÇÃO POR HPV

HPV	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
Presente	77	3
Ausente	95	4
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 0,08$  N.S.

**TABELA 27**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO O COMPROMETIMENTO DAS MARGENS CIRÚRGICAS DA CONIZAÇÃO**

MARGENS	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
Livres	83	2
Comprometidas	85	5
<i>Total</i>	<i>168</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 0,48$  N.S. 4 casos não fizeram conização

Entretanto, observou-se uma tendência a uma frequência maior de recidivas da doença nos casos em que se encontrou lesão neoplásica residual na peça de cirurgia complementar após a conização, conforme demonstrado na TABELA 28.

**TABELA 28**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A PRESENÇA OU NÃO DE TUMOR RESIDUAL NA CIRURGIA COMPLEMENTAR PÓS-CONIZAÇÃO (TR)**

TR	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
Presente	51	5
Ausente	103	2
<i>Total</i>	<i>154</i>	<i>7</i>

$\chi^2 = 2,81$   $p = 0,05025$  18 casos não fizeram cirurgia pós-conização

Em relação à adequação do tratamento realizado por ocasião do diagnóstico em comparação com a conduta atual, não se notou influência desta variável na ocorrência de recidivas nos casos de carcinoma microinvasivo estudados, conforme demonstra a TABELA 29.

**TABELA 29**

**DISTRIBUIÇÃO DO NÚMERO DE RECIDIVAS SEGUNDO A ADEQUAÇÃO DO TRATAMENTO REALIZADO EM COMPARAÇÃO COM O TRATAMENTO PRECONIZADO**

TRATAMENTO	RECIDIVAS	
	NÃO	SIM
Adequado	96	4
Excessivo	62	2
Incompleto	14	1
<i>Total</i>	<i>172</i>	<i>7</i>

$X^2 = 0,41$  N.S.

#### **4.5. Sobrevida Livre de Doença**

Foram avaliadas as funções de sobrevida livre de doença de acordo com cada variável independente, iniciando-se com as características epidemiológicas. As figuras a seguir expressam as curvas de probabilidade de

sobrevida livre de doença, que foram elaboradas a partir das tabelas contidas no ANEXO 3, seguindo a ordem determinada para o estudo.

Conforme demonstrado na Figura 4, observou-se uma probabilidade maior de sobrevivência livre de neoplasia no grupo de mulheres cuja idade no momento do diagnóstico de carcinoma microinvasivo era inferior a 50 anos, em comparação com os casos com idade ao diagnóstico igual ou superior a 50 anos.

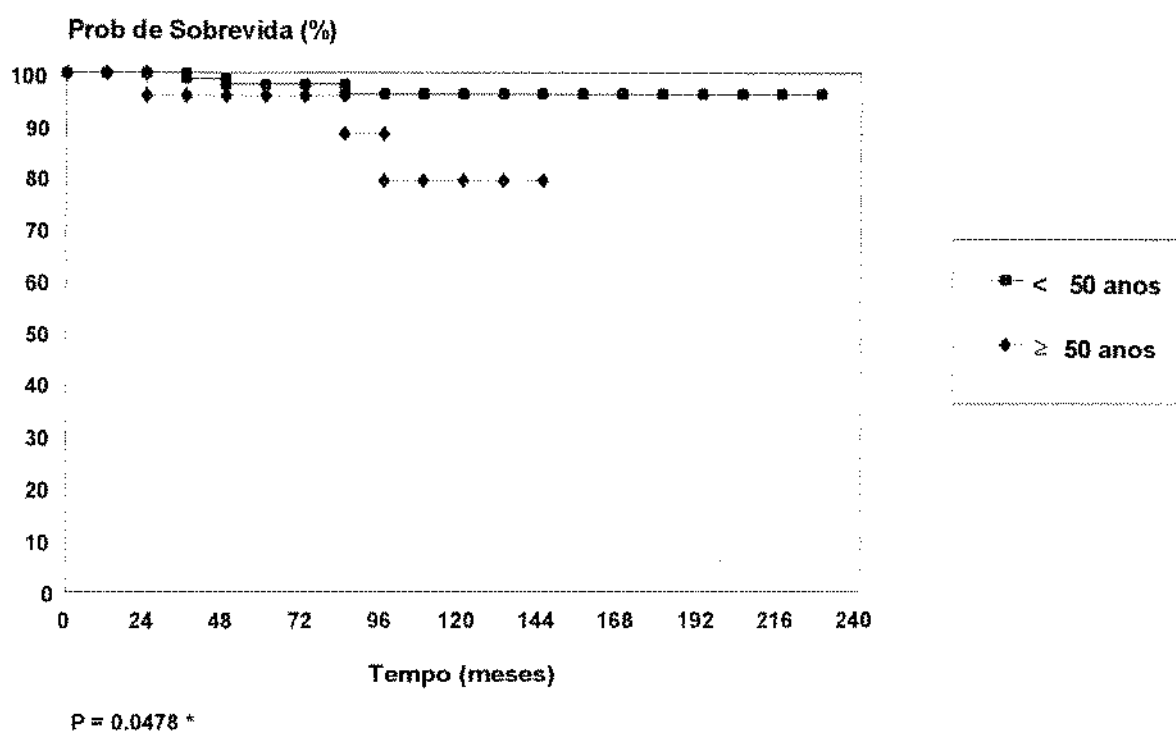


Figura 4. Sobrevida livre de doença de acordo com a idade ao diagnóstico de carcinoma microinvasivo



Em relação às demais características epidemiológicas que foram estudadas, não se observou correlação entre idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual, número de parceiros sexuais e número de partos e a probabilidade de sobrevida livre de doença, conforme demonstrado entre as Figuras 5 a 8, respectivamente.

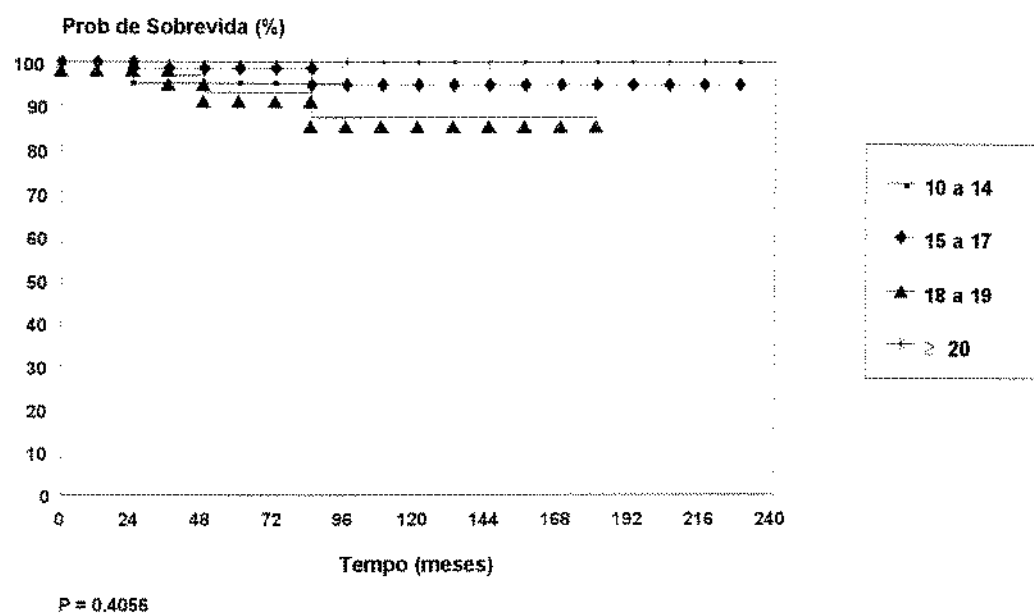


Figura 5. Sobrevida livre de doença de acordo com a idade ao início da atividade sexual

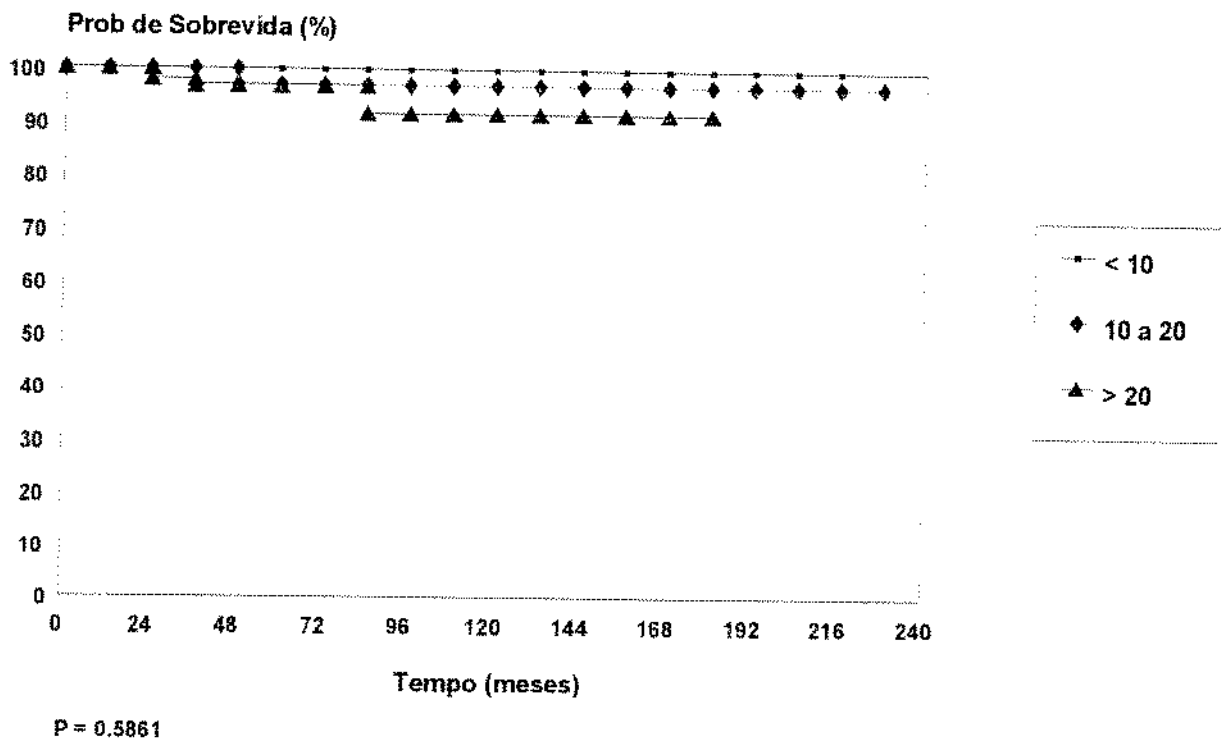


Figura 6. Sobrevida livre de doença de acordo com o tempo de atividade sexual

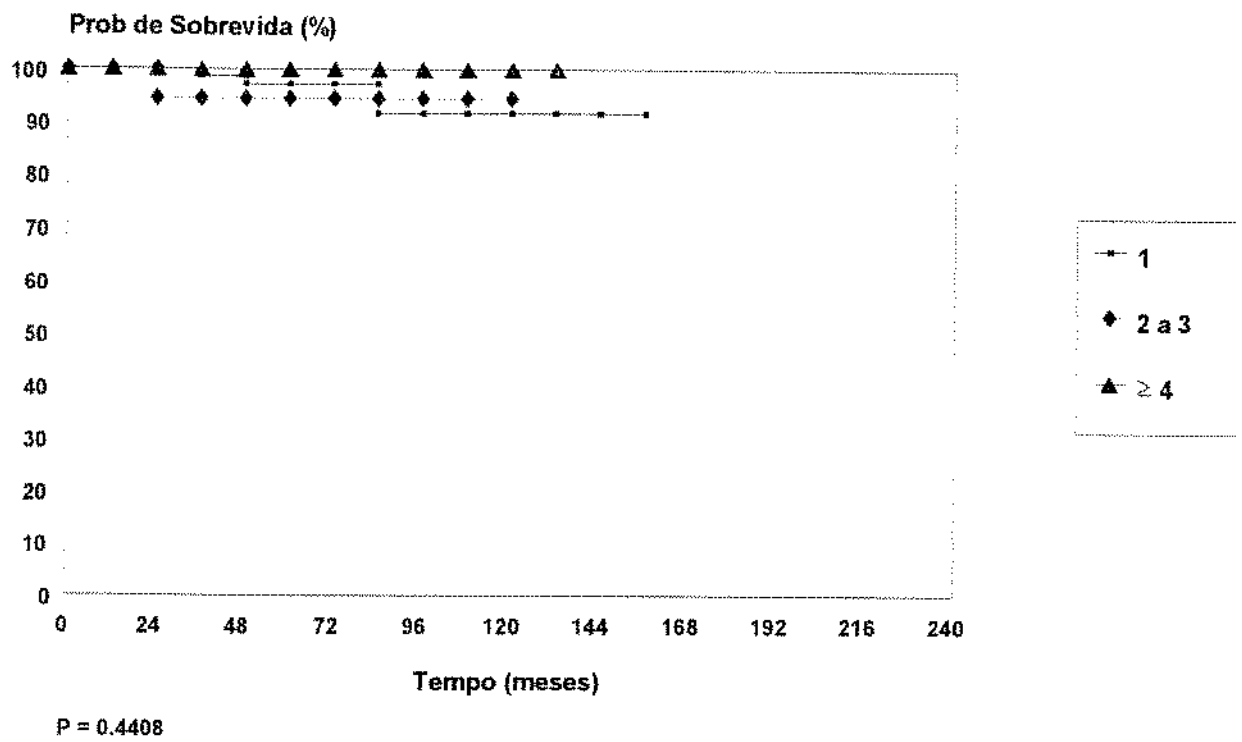


Figura 7. Sobrevida livre de doença de acordo com o número total de parceiros sexuais

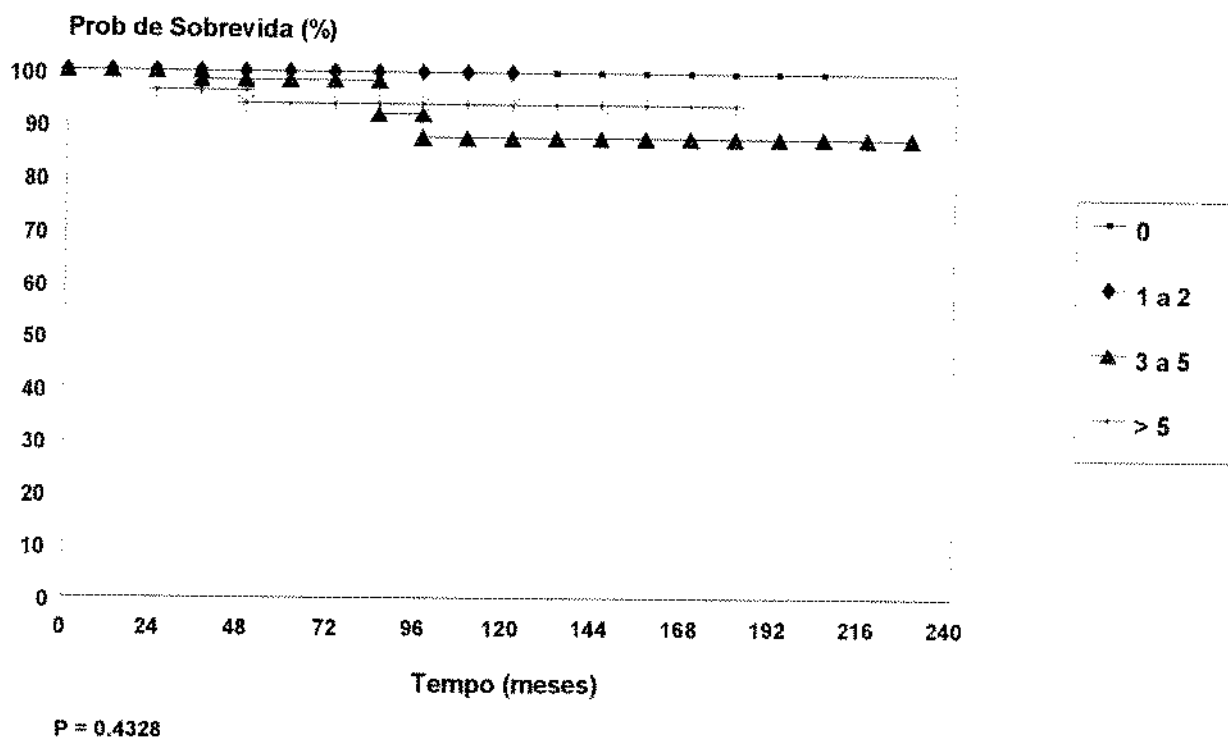


Figura 8. Sobrevida livre de doença de acordo com o número total de partos

A análise da probabilidade de sobrevida livre de doença das pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino, de acordo com os parâmetros histológicos estudados, revelou que as dimensões da microinvasão, expressas pelo estadiamento segundo os critérios atuais propostos pela FIGO e pelas medidas da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão, não interferiram na sobrevida livre de doença destas mulheres (Figuras 9 a 11). O

mesmo ocorreu em relação às outras variáveis histológicas (aspecto focal ou extenso da microinvasão, presença ou não de invasão vascular do estroma e de sinais de infecção pelo HPV, e, ainda, comprometimento das margens cirúrgicas da conização), que não demonstraram estar relacionadas a uma menor probabilidade de sobrevida livre de doença (Figuras 12 a 15).

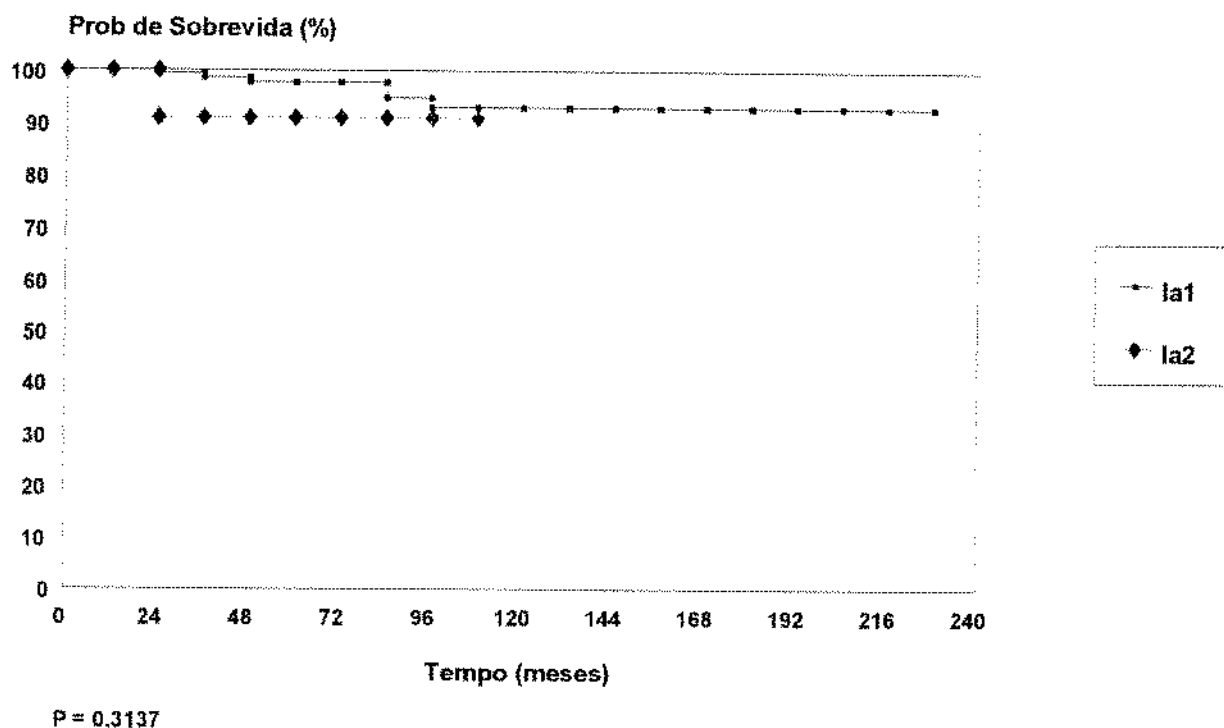


Figura 9. Sobrevida livre de doença de acordo com o estadiamento da FIGO, 1994

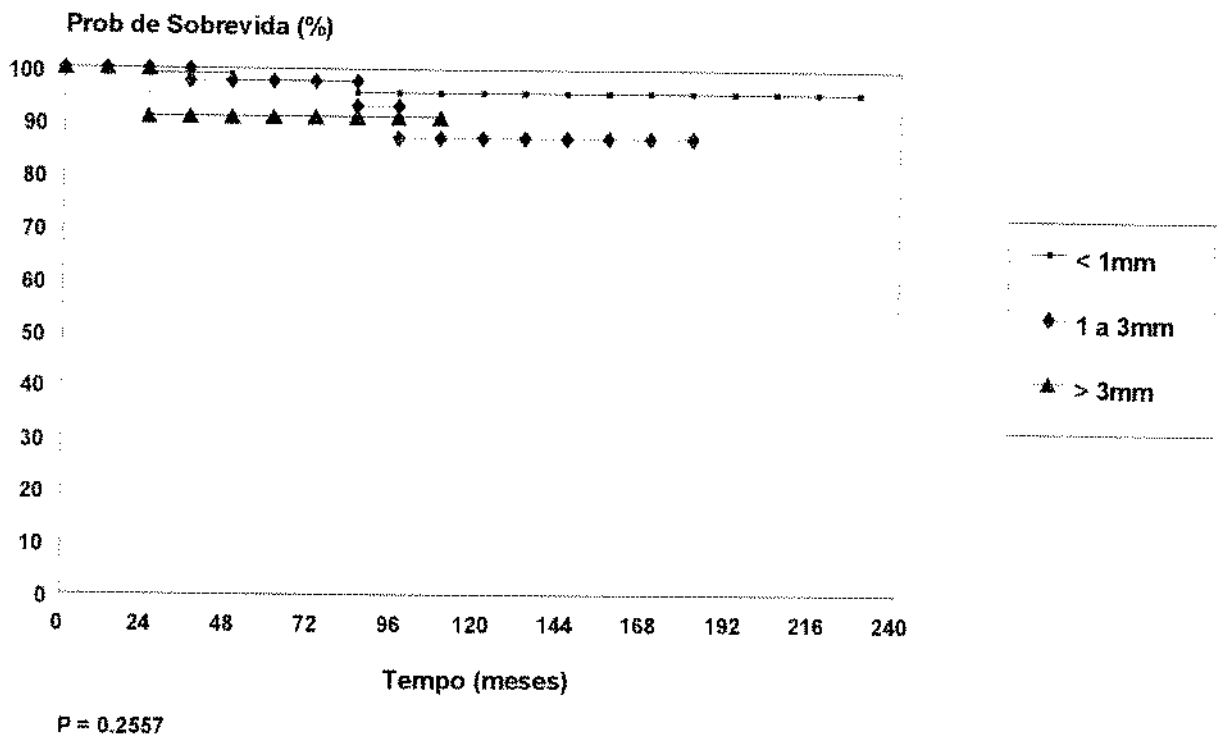


Figura 10. Sobrevida livre de doença de acordo com a medida da profundidade de microinvasão

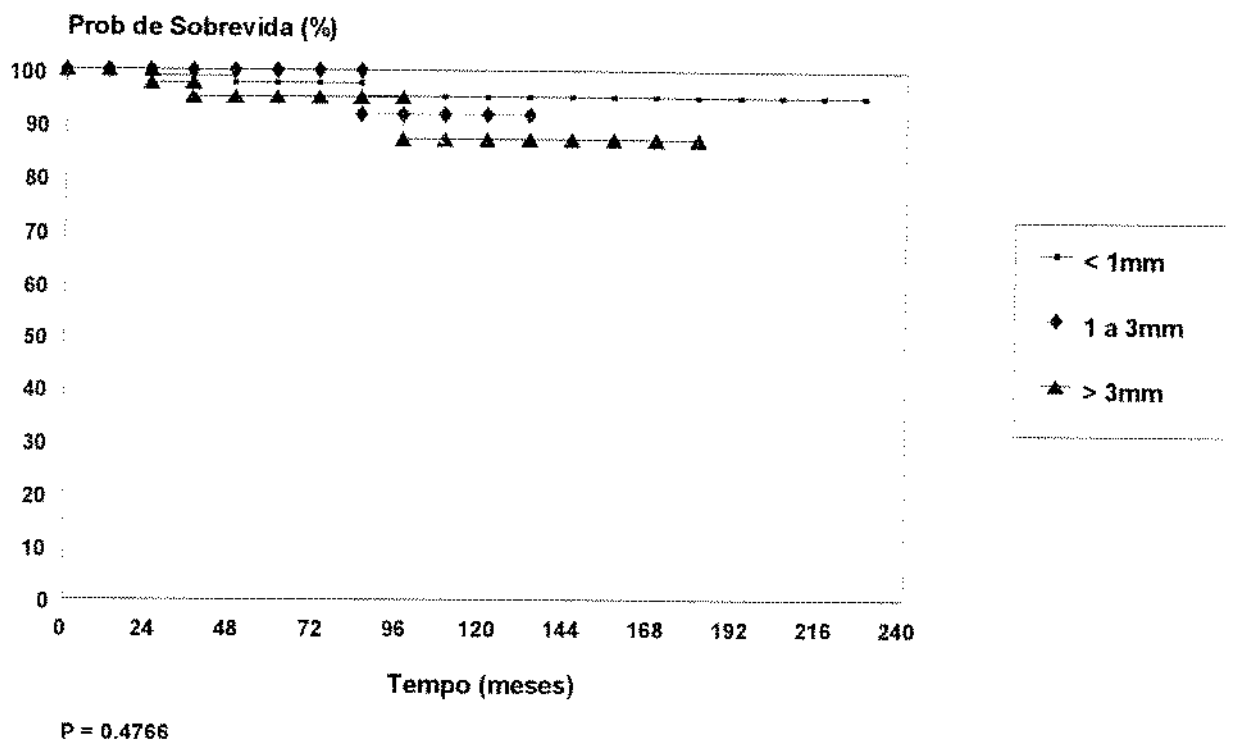


Figura 11. Sobrevida livre de doença de acordo com a medida da extensão horizontal da microinvasão

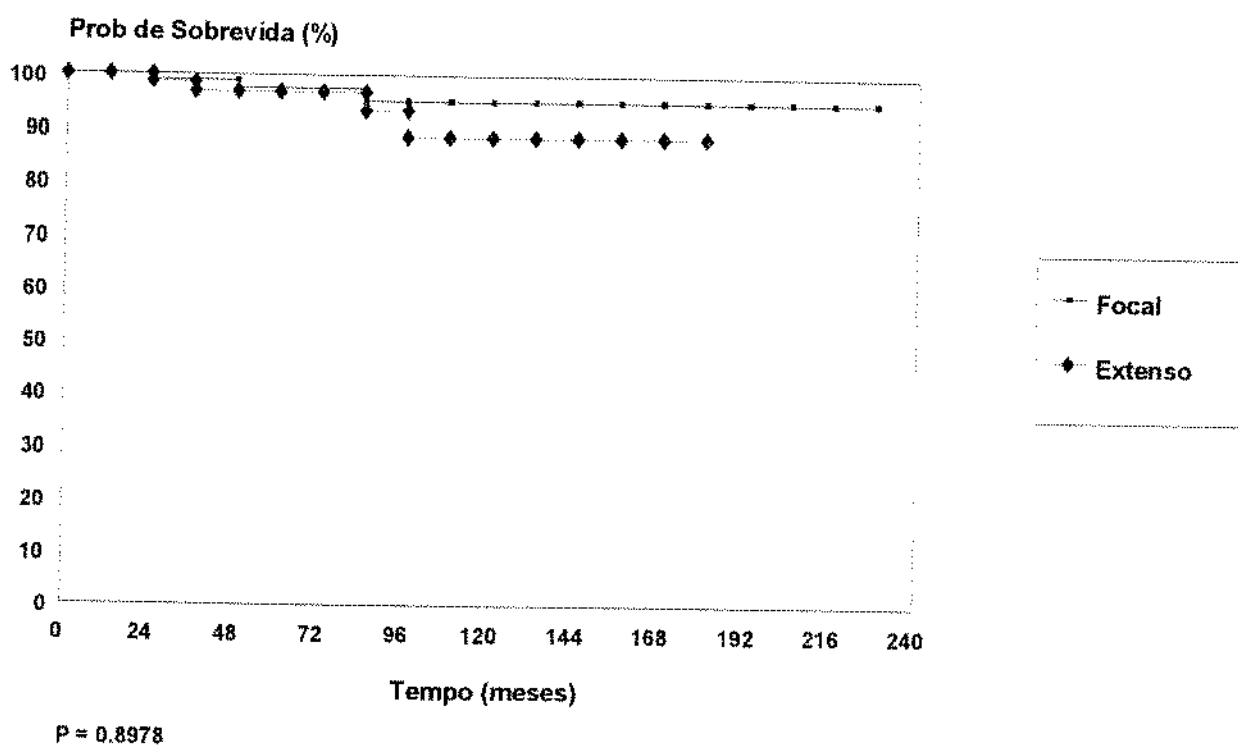


Figura 12. Sobrevida livre de doença de acordo com o aspecto da microinvasão



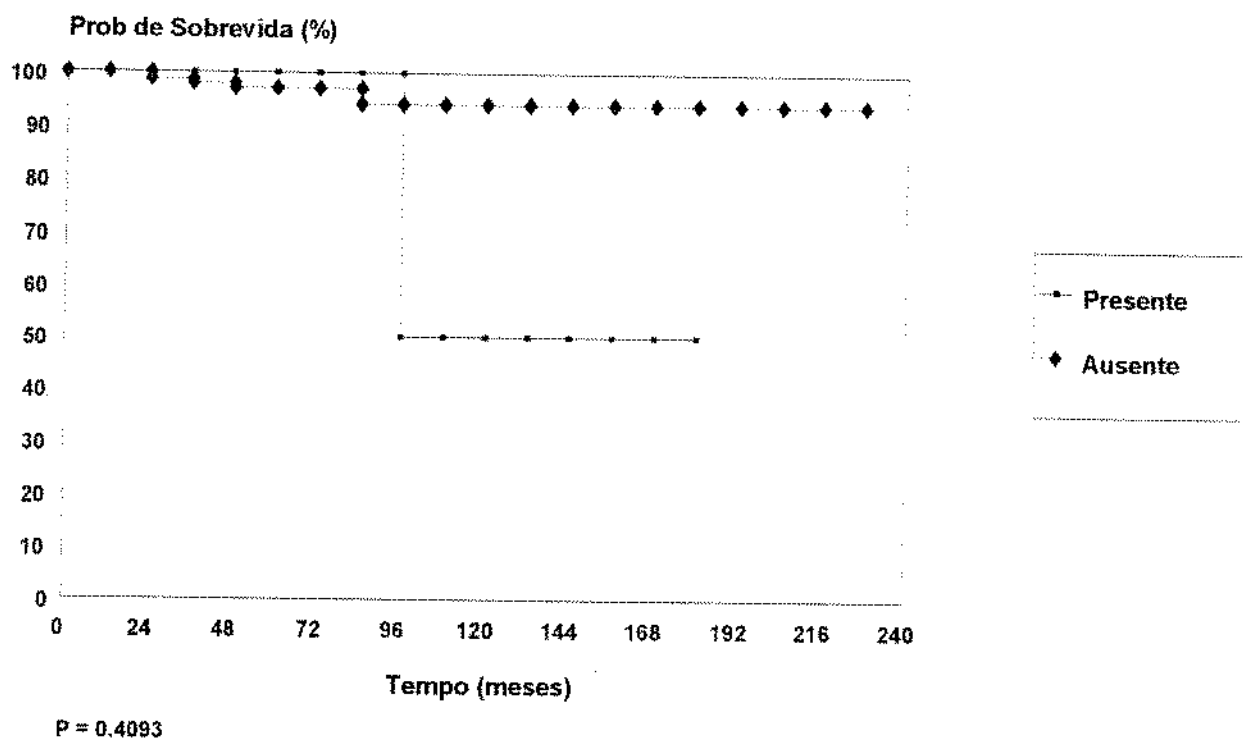


Figura 13. Sobrevida livre de doença de acordo com a presença ou não de invasão vascular do estroma cervical

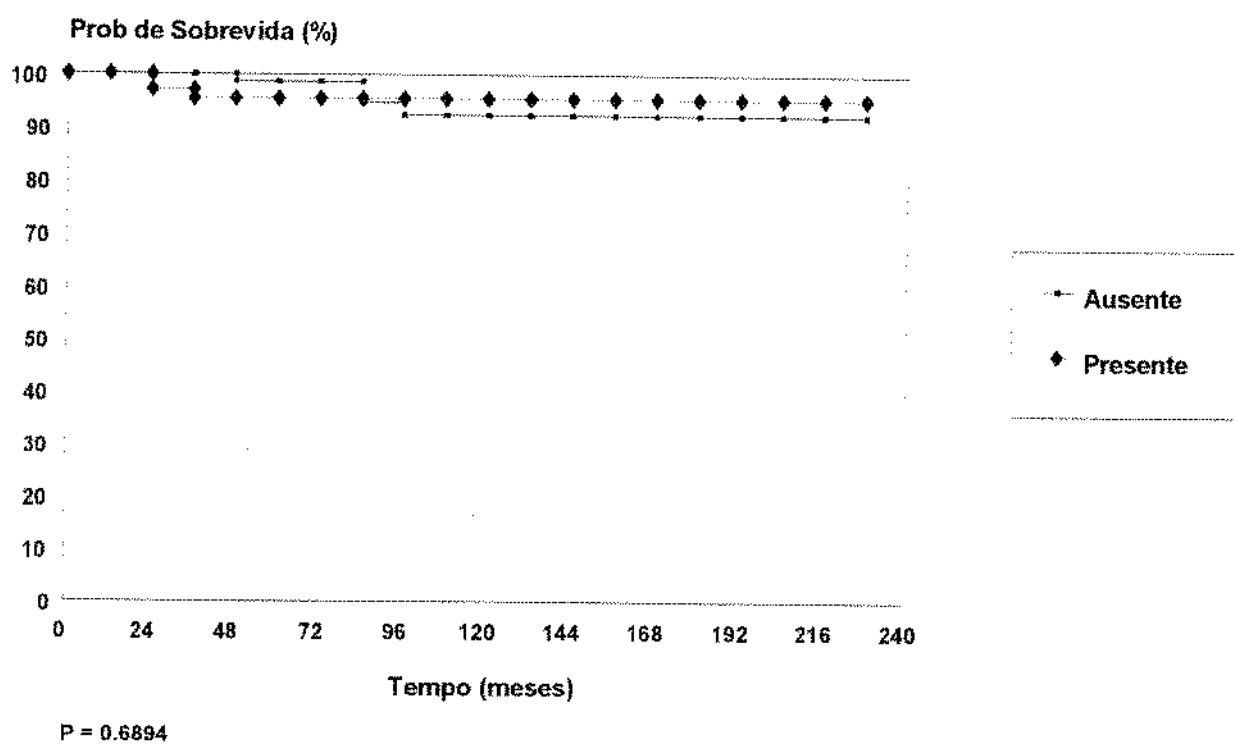


Figura 14. Sobrevida livre de doença de acordo com a presença ou não de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV

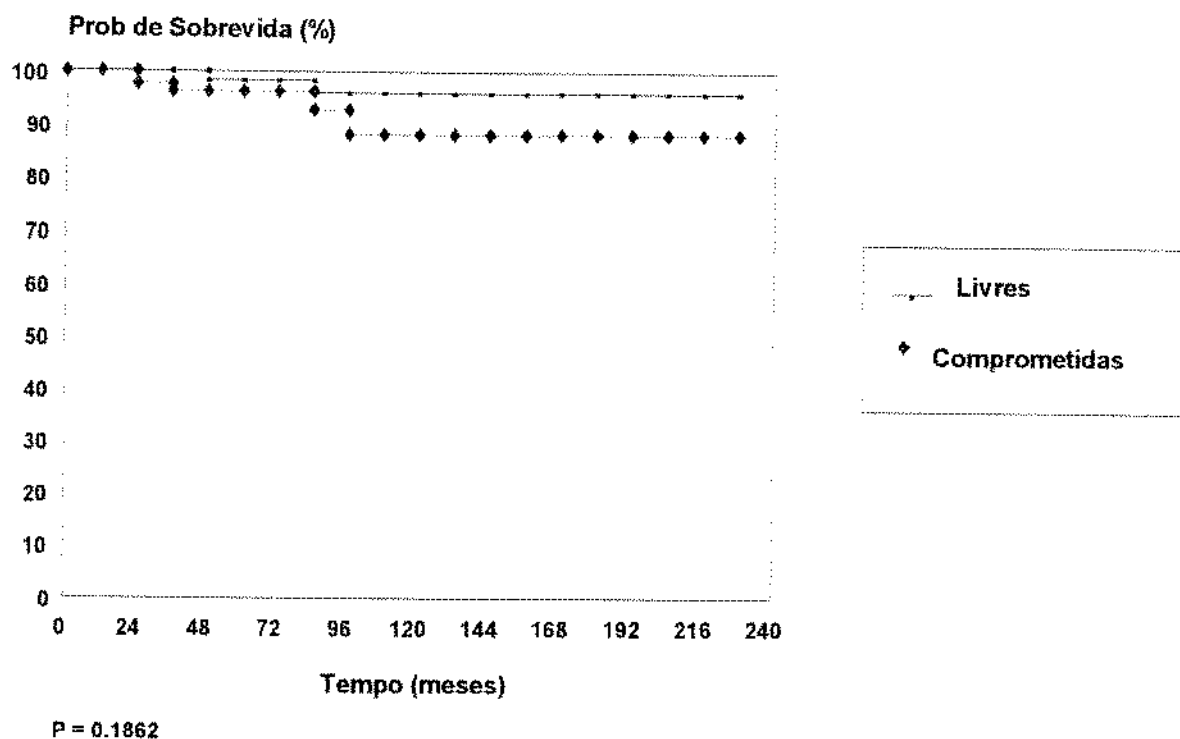


Figura 15. Sobrevida livre de doença de acordo com o comprometimento das margens cirúrgicas da conização

Um único fator histológico esteve relacionado a uma menor probabilidade de sobrevida livre de doença nos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino. As pacientes que apresentaram tumor residual na cirurgia complementar após conização tiveram uma probabilidade de sobrevida livre de doença significativamente menor que as mulheres que tiveram sua neoplasia totalmente retirada na cirurgia de conização (Figura 16).

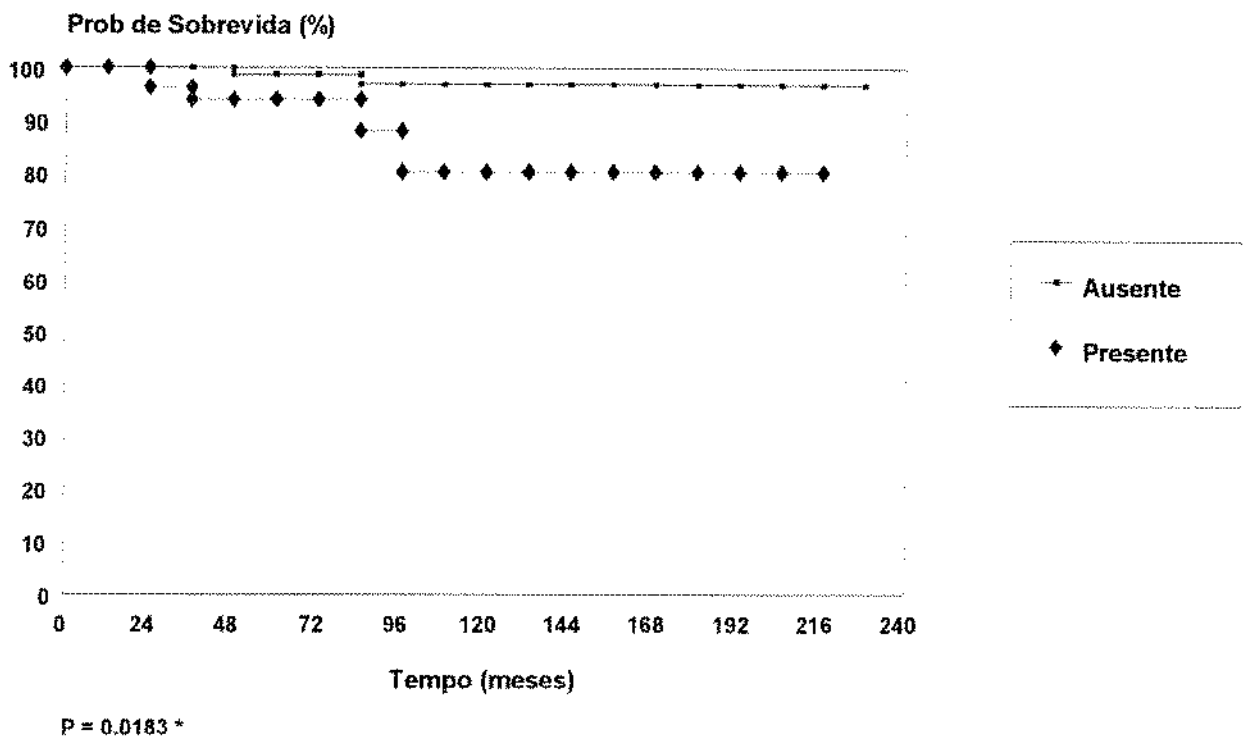


Figura 16. Sobrevida livre de doença de acordo com a presença ou não de tumor residual na peça de cirurgia complementar após conização

Por fim, a análise da adequação do tratamento realizado por ocasião do diagnóstico, quando comparado com a conduta terapêutica preconizada atualmente no Serviço, e que está fundamentada nos critérios atuais de estadiamento propostos pela FIGO, não revelou alteração na probabilidade de sobrevida livre de doença quando os casos foram considerados tratados adequadamente ou não, conforme demonstra a Figura 17.

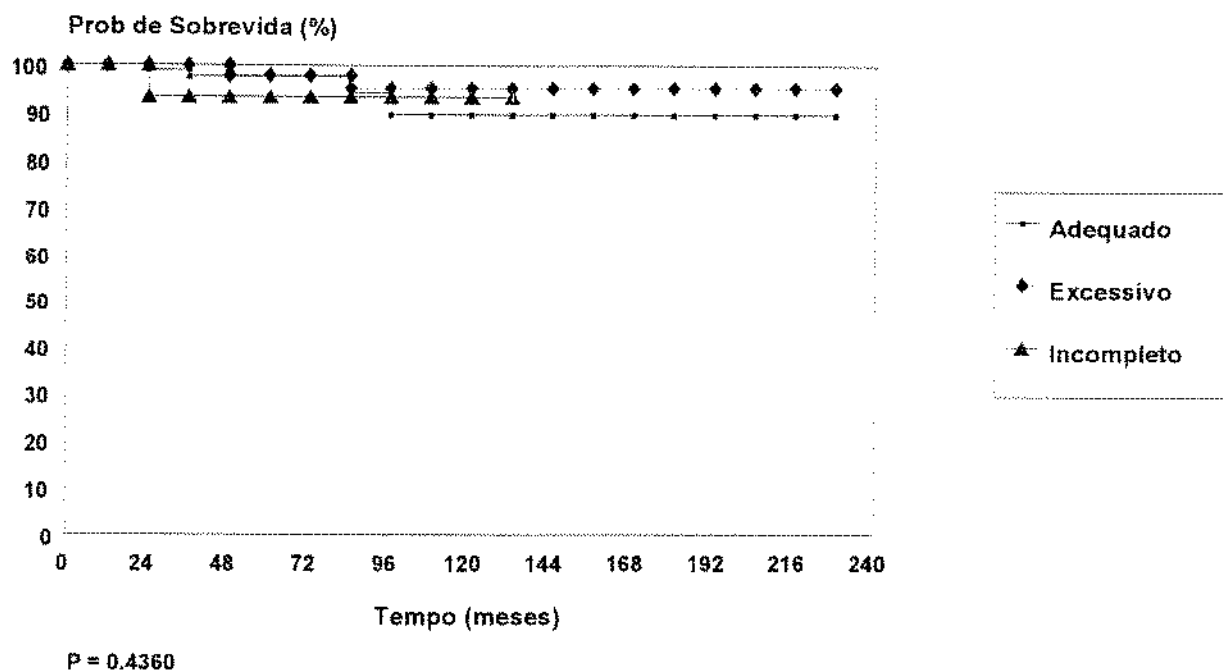


Figura 17. Sobrevida livre de doença de acordo com a adequação do tratamento realizado em comparação ao tratamento preconizado atualmente

## **DISCUSSÃO**

---

---

## 5. DISCUSSÃO

Ao contrário das expectativas, nossos resultados demonstraram que, entre as pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino, tratadas em nosso Serviço, muitos, senão a maioria, dos aspectos considerados pela literatura como importantes fatores de risco para a recidiva da neoplasia não interferiram na evolução dos casos.

Trata-se de uma neoplasia em fase inicial, 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 (BURGHARDT & HOLZER, 1977; COPPLESON, 1979; VAN NAGELL JR. et al., 1983; CREASMAN et al., 1985; GIRARDI et al., 1994).

Por ser totalmente assintomático na maioria dos casos e desta forma seu diagnóstico só ser possível através de ações preventivas de saúde (citologia oncológica cervical e/ou colposcopia), sua incidência é bastante baixa, embora

esteja aumentando com a implantação de programas de prevenção do câncer cervical através dos diferentes países (NG & REAGAN, 1969; KOLSTAD, 1989). Pode-se observar, ao longo dos anos de atividade do Serviço, uma elevação significativa na incidência do carcinoma microinvasivo do colo uterino, passando de 1,5 casos/ano no período de 1971 a 1980 para 9,4 casos/ano e 15,4 casos/ano de 1981 a 1990 e de 1991 a 1994 respectivamente, denotando, provavelmente, uma eficácia maior das ações preventivas do Serviço de Saúde na região de Campinas (GURGEL, 1994).

Este perfil epidemiológico torna bastante reduzida a experiência individual dos diferentes centros no tratamento desta neoplasia ginecológica, e isto se traduz por estudos retrospectivos com casuísticas pequenas e períodos de avaliação muito longos. Na maioria deles, o número total de casos não atinge 200, e o tempo total de observação é de 20 a 30 anos. Desta forma, e aliada à baixa taxa de recidiva, que é característica da doença (cerca de 2,5%), torna-se muito prejudicada qualquer tentativa de definição dos reais fatores de risco para a evolução desfavorável da neoplasia.

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. Muitos têm sido os aspectos estudados, principalmente características histológicas, tais como: dimensões e padrão da lesão microinvasiva, invasão dos espaços vasculares e



comprometimento linfonodal e parametrial. Alguns destes fatores, entretanto, somente podem ser observados após a histerectomia ou um procedimento ainda mais radical, como a linfadenectomia pélvica.

Dentre os aspectos epidemiológicos analisados, algumas características do grupo estudado, tais como idade ao diagnóstico e paridade tiveram um comportamento muito similar a maioria dos trabalhos pesquisados, ou seja, idade média em torno de 40 anos e predominância de mulheres multíparas. Em relação aos aspectos sexuais, estiveram de acordo com os fatores de risco classicamente descritos para a neoplasia cervical: atividade sexual iniciada antes dos 18 anos, tempo de atividade sexual superior a 20 anos e dois ou mais parceiros sexuais antes do diagnóstico.

Não foi encontrada, porém, na literatura revista menção a estudos relacionados a características do comportamento sexual, tais como a idade ao início da atividade sexual, ao tempo de atividade sexual e ao número de parceiros sexuais, especificamente em pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino.

Quanto à interferência desses fatores na evolução da neoplasia, não foi encontrada associação entre idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual, número de parceiros sexuais e paridade, tanto na frequência das recidivas como na sobrevida livre de doença. No entanto, ao se dividirem os

casos em dois subgrupos, com idade ao diagnóstico inferior a 50 anos e igual ou superior a 50 anos, observou-se uma sobrevida livre de doença significativamente menor entre as mulheres do segundo grupo. Este fato talvez se explique pela maior concentração de lesões endocervicais em mulheres mais idosas e, conseqüentemente, com maior chance de se encontrar neoplasia residual na cirurgia complementar após a conização.

Historicamente, aspectos histológicos como o tamanho ou o 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 (SEDLIS et al., 1979; BOYCE et al., 1984; CREASMAN et al., 1985; KOLSTAD, 1989).

Em relação às características histológicas da lesão microinvasora, observou-se que a maioria dos casos correspondiam a neoplasias focais, com menos de 1mm tanto de profundidade quanto de extensão horizontal, estando a grande maioria deles, 94%, no  $EIa_1$  da doença, segundo os critérios atuais da FIGO. Em cerca da metade dos casos havia comprometimento das margens cirúrgicas da conização, assim como evidências histológicas de infecção por HPV.

Segundo os critérios descritos anteriormente, encontrou-se neoplasia residual no útero pós-conização em 35% das pacientes, sendo considerado como doença persistente tanto a presença de tecido atípico de natureza intra-epitelial (50% dos casos) como com características invasivas (50%).

Ao contrário da maioria dos trabalhos analisados, os aspectos classicamente relacionados com um pior prognóstico da doença, ou seja, profundidade e extensão horizontal da microinvasão superior a 3mm, lesão histologicamente extensa e presença de invasão dos espaços vasculares, no presente estudo não apresentaram este comportamento à análise estatística tanto da frequência de recidivas como em relação à sobrevida livre de doença. O mesmo ocorreu em relação à presença de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV e ao comprometimento das margens cirúrgicas da conização, que não estiveram associados a uma maior taxa de recidivas nem a uma menor sobrevida livre de doença. Ainda que o número total de recidivas e de óbitos observados no estudo seja muito pequeno e prejudique uma avaliação mais precisa, observou-se uma tendência estatística a uma maior incidência de recidivas da doença entre as pacientes com persistência de neoplasia residual na cirurgia complementar pós-conização, variável esta que esteve associada a uma sobrevida livre de doença significativamente menor do que nas mulheres que tiveram sua neoplasia totalmente tratada já na conização.

Uma característica extremamente importante, mas que teve sua avaliação bastante prejudicada, foi o componente de invasão dos espaços vasculares, cujo número muito pequeno de casos com esta característica presente (14) impossibilitou conclusões definitivas.

Por fim, um outro aspecto considerado como diretamente relacionado ao prognóstico da doença e que não pode ser estudado foi a frequência de comprometimento de linfonodos pélvicos e seus fatores associados, já que em apenas 25 casos foi realizada linfadenectomia pélvica.

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 durante o tempo de atuação dos Serviços, e principalmente diferem de um centro para outro, o que torna praticamente impossível a comparação dos resultados, e conseqüentemente uma avaliação adequada da melhor conduta.

Desde os primeiros relatos de casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino, no início da 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 decorrente dificuldade de comparação de resultados. Utilizaram-se várias combinações de tratamento cirúrgico e

radioterápico, caracterizando uma radicalidade de condutas muitas vezes acompanhadas de alta morbidade. Porém, também desde esta época observam-se 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 (FENNELL JR., 1955; FRIEDEL & GRAHAM, 1959; DILWORTH & MAXWELL, 1962; MARGULIS, ELY JR., LADD, 1967; TARKINGTON et al., 1969).

Embora no momento a tendência mundial seja de se tratar conservadoramente os casos com microinvasão não superior a 3mm de profundidade e sem sinais de invasão vascular, existe ainda muita cautela na afirmação de que essa conduta realmente não interfere no prognóstico em longo prazo (IVERSEN, 1985; CREASMAN et al., 1985; KOLSTAD, 1989; GREER et al., 1990; BURGHARDT et al., 1991; BURGHARDT, 1993; ÖSTÖR, 1993; GIRARDI, BURGHARDT, PICKEL, 1994). Apenas após a experiência de seguimento de um número considerável de casos submetidos a este tratamento e por um período mínimo de dez anos é que se poderá obter segurança quanto aos resultados terapêuticos. Esta 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 da cúpula vaginal. Apenas os casos com comprovada 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 neoplasias malignas do trato genital feminino atendidas no CAISM/UNICAMP, que prevê a seguinte conduta nos carcinomas epidermóides microinvasivos do colo uterino (PINOTTI et al., 1992):

- microinvasão até 3mm de profundidade e sem invasão vascular - conização ou amputação do colo. Quando as margens cirúrgicas da conização estiverem comprometidas por epitélio atípico, deve-se complementar com histerectomia total e retirada de cúpula vaginal.
- microinvasão acima de 3mm ou qualquer medida da profundidade, porém com a presença de invasão vascular - histerectomia radical com linfadenectomia pélvica, pela técnica de Wertheim-Meigs.

O diagnóstico definitivo do grau de microinvasão afastando a possibilidade de carcinoma francamente invasor, e da presença ou não de invasão vascular linfática ou venosa, como na maioria dos Serviços especializados em Oncologia Ginecológica, deve se basear no resultado histológico final da conização cirúrgica (LOHE, 1978; BURGHARDT, 1979; MATSEOANE et al., 1992).

Em nosso estudo, apesar de cerca de 40% das pacientes apresentarem biópsias prévias à conização com suspeita ou até mesmo diagnóstico de microinvasão, foram detectadas lesões microinvasivas em cerca de 85% das conizações. No entanto, em nove casos o diagnóstico definitivo de microinvasão só se deu após a realização da histerectomia. Uma paciente de 58 anos apresentava no cone CIS extenso com margens cirúrgicas comprometidas. Na peça de histerectomia havia ainda CIS extenso com foco inicial de microinvasão Ia<sub>1</sub> e com margens também comprometidas. Submetida à colpectomia, possuía ainda NIC III residual. Todas as peças cirúrgicas mostravam sinais de infecção por HPV. Esta paciente encontra-se em controle citológico e colposcópico normal há cinco anos.

A forma de tratamento mais 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. Em três pacientes foi ainda 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. Apesar da grande importância do comprometimento de linfonodos no prognóstico da neoplasia, o pequeno número de casos com esta avaliação impossibilitou a inclusão deste parâmetro entre as variáveis do estudo.

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 ao carcinoma "in situ" do que à neoplasia francamente invasora (MARGULIS et al., 1967; ROCHE & NORRIS, 1975; CHRISTOPHERSON et al., 1976). Contudo, um pequeno número de pacientes (cerca de 2,5%), apesar de aparentemente tratadas de forma adequada, apresentam recorrência da neoplasia anos após o tratamento, obrigando que o seu seguimento seja regular e prolongado (LOHE et al., 1978).

As 186 pacientes estudadas tiveram um tempo médio de seguimento no Serviço de cerca de cinco anos e meio, sendo que em 50% dos casos foi superior à média. Dentre elas, sete casos apresentaram recidiva da doença, sendo quatro locais ou vaginais e não-invasivas, e três casos com recidiva pélvica que evoluíram com óbito pela neoplasia. A recorrência mais precoce observada foi aos 14 meses de acompanhamento pós-tratamento, e a mais tardia foi aos 175



meses. A seguir, estão descritos detalhadamente os casos com evolução desfavorável.

**Caso 1:** paciente de 56 anos que apresentou citologia oncótica cervical sugestiva de carcinoma epidermóide, porém as biópsias dirigidas por colposcopia revelaram apenas cervicite crônica erosiva. Submetida à conização, teve diagnóstico de carcinoma microinvasivo Ia<sub>1</sub>, com invasão focal inferior a 1mm de profundidade e extensão, 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 sido tratada com colpectomia. Encontra-se livre de doença após sete meses do tratamento final.

**Caso 2:** 60 anos de idade, cujo diagnóstico de carcinoma microinvasivo Ia<sub>2</sub> com 4mm de profundidade e 5mm de extensão horizontal foi realizado através da histerectomia simples, já que esta apresentava à conização apenas CIS com margem comprometida, com evidências de infecção por HPV. Dezesete meses após a cirurgia, apresentou citologia oncótica (CO) classe III de cúpula vaginal, tendo sido tratada com cauterização à laser. Após seis meses, ainda mantinha CO alterada, sendo então submetida à colpectomia, com a demonstração de CIS de vagina. Encontra-se em seguimento normal há três anos e dez meses da cirurgia.

**Caso 3:** paciente de 48 anos que apresentava à conização um carcinoma microinvasivo extenso Ia1, com 2mm de profundidade e 4,5mm de extensão horizontal, margens cirúrgicas comprometidas e ausência de invasão vascular. A paciente era cardiopata e, no momento, do diagnóstico não se encontrava em condições clínicas para uma complementação cirúrgica, sendo, 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 observaram sinais histológicos de infecção pelo papiloma vírus. Atualmente, encontra-se sem sinais de doença, após 80 meses da cirurgia.

**Caso 4:** paciente de 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 1mm de profundidade e de extensão horizontal, com margens livres e 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 1 mês depois, tendo se recusado a fazer qualquer tipo de tratamento.

**Caso 5:** uma mulher de 59 anos, cujo diagnóstico através de biópsia foi de carcinoma microinvasivo Ia1 focal com menos de 1mm de profundidade de invasão. 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 à radioterapia exclusiva. Nenhum dos espécimes histológicos apresentava alterações sugestivas de infecção por HPV. Após quatro meses do último procedimento, encontra-se sem evidências da doença.

**Caso 6:** uma mulher de 45 anos apresentou biópsia de colo compatível com NIC III, cujo cone revelou carcinoma microinvasivo extenso E Ia1, com 2,6mm de profundidade e 3mm 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 à radioterapia externa, todavia evoluiu com óbito decorrente da doença em oito meses.

**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 cuja invasão estromal era de 2mm de profundidade e 7mm 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.

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 de 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, demonstraram 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 (com um maior número de casos), 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 (RIOU et al., 1990).

Esses 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, já que a retirada total ou a destruição do epitélio atípico não tratam as outras 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 como neoplasia intra-epitelial, são decorridos muitos anos, cerca de 15 a 20 anos, tempo muito semelhante ao observado nas pacientes com recidiva vaginal.

Na verdade, ao se diagnosticar uma área com atipia epitelial e submetê-la à retirada total ou destruição com margem de segurança, muito provavelmente este procedimento estará sendo suficiente para tratá-la adequadamente, porém não se conhece qual a extensão do epitélio do trato genital inferior em cujas células já ocorreu a incorporação de DNA-HPV em seu genoma, e portanto já está desencadeado o processo de carcinogênese.

Este raciocínio leva à hipótese de que apenas os três casos que apresentaram recorrência pélvica da doença representariam falha do tratamento original, o qual teria permitido a permanência de células carcinomatosas latentes provavelmente em nível de sistema linfático e que após anos teriam adquirido a capacidade de se multiplicar e de se disseminar. Se assim o for, fica impossível

estabelecer qualquer padrão que indique os fatores predisponentes da recidiva, já que houve: 1) caso com lesão microinvasora extensa, com invasão vascular e correspondente metástase linfonodal que recidivou após sete anos de tratamento radical; 2) caso com microinvasão focal menor que 1mm de profundidade, sem tumor residual na histerectomia e sem invasão vascular e que também recidivou após três anos e meio.

Partindo do pressuposto de que a conduta terapêutica adotada em nosso Serviço na atualidade, estando de acordo com a maioria dos grandes centros de tratamento de neoplasias ginecológicas, seria a mais adequada, comparou-se o tratamento realizado durante todo o período ora analisado com a proposta atual, classificando-se as pacientes como tratadas de forma adequada, excessiva ou incompleta. Apenas 55% dos casos poderiam ser considerados adequadamente tratados. O tempo médio de seguimento dos três grupos foi de pelo menos cinco anos.

A análise estatística feita quanto à eficácia ou adequação do tratamento realizado no passado, comparando-o com o tratamento proposto no presente, revelou não haver diferença significativa tanto na freqüência de recidivas como na sobrevida livre de doença, quando consideradas as pacientes como tratadas de forma excessiva, adequada ou insuficiente. Deve-se levar em consideração que o grupo tratado de forma incompleta teve um tempo médio de seguimento de 70 meses, com alguns casos acompanhados por mais de dez

anos, sendo que apenas uma paciente apresentou recorrência da doença. Desta forma, pode-se supor que as recidivas ocorreram independentemente do tipo de tratamento realizado.

Se os parâmetros utilizados para ditar a proposta terapêutica nestas mulheres são os conhecidos fatores histológicos exaustivamente comentados neste estudo, é de se supor que não estejam sendo suficientemente sensíveis para detectar as mulheres que realmente têm maior risco de apresentarem uma recidiva pélvica de difícil controle. Apenas a presença de neoplasia residual no útero após conização esteve relacionada a uma sobrevida livre de doença menor. Talvez este fato indique que se possa estar diante de casos com múltiplos focos da doença, alguns deles ultrapassando os limites anatômicos do útero, e que a terapia realizada possa não ter retirado todo o tecido neoplásico.

Neste contexto, talvez o principal aspecto que deva ser totalmente revisto é justamente a definição ou conceituação do carcinoma microinvasivo. Desde a sua primeira descrição até a mais recente modificação, proposta em 1994, sempre se tentou descobrir a medida máxima da profundidade de penetração do estroma pelas células neoplásicas, a qual poderia ser considerada como o limite entre uma neoplasia totalmente curável, com métodos terapêuticos não-agressivos, e aquela com um comportamento francamente invasivo, que necessitaria ser abordada de forma radical. Infelizmente ainda não se conseguiu tal feito.

Todas as propostas da literatura, para definir uma lesão como microinvasora, seja 1mm, 3mm ou até mesmo os atuais 5mm de profundidade da lesão, considerando-se ou não a presença de invasão vascular como critério de estadiamento, conseguem abranger cerca de 98% dos casos, prevendo uma evolução favorável para eles. No entanto, os 2% de mulheres que irão recidivar e morrer em decorrência da progressão da neoplasia, não se tem a possibilidade de detectar através dos fatores prognósticos histológicos conhecidos até o presente momento.

Isto talvez se deva principalmente ao fato de que as tendências de mudanças de conduta, buscando-se uma abordagem cada vez mais conservadora para o tratamento destas mulheres, sempre precederam as mudanças no estadiamento e de que, quando estas ocorriam, eram no sentido de adaptar a classificação à nova proposta terapêutica. Este fato ficou claramente perceptível na última alteração da classificação definida pela FIGO. Em 1985, dividiam-se as lesões microinvasivas em E Ia<sub>1</sub> quando a profundidade da lesão era muito incipiente, não atingindo 1mm, e E Ia<sub>2</sub> quando a profundidade da microinvasão era mais evidente, porém sem ultrapassar 5mm de profundidade medidas a partir da membrana basal do epitélio. Já na década de 80 surgem estudos propondo que mesmo as lesões consideradas como E Ia<sub>2</sub>, porém com invasão até 3mm de profundidade, poderiam ter abordagem terapêutica similar ao E Ia<sub>1</sub> sem alterar o prognóstico destas mulheres. Foi então que, em 1994, a FIGO propôs a nova classificação vigente e que se adapta melhor à proposta atual de tratamento.



Outro ponto discutível é o limite de 7mm de extensão horizontal para caracterizar uma lesão como ainda microinvasora. Persiste em dúvida se uma neoplasia cujas medidas da microinvasão são de 3mm de profundidade por 7mm de extensão horizontal, sem invasão vascular e com margens cirúrgicas da conização seguramente livres de neoplasia, têm um comportamento muito mais favorável que uma outra, nas mesmas condições, porém medindo 1mm de profundidade por 8mm de extensão horizontal. Não se pode afirmar com segurança que estes parâmetros estão suficientemente esclarecidos para justificar apenas a conização como tratamento no primeiro caso e que a cirurgia radical é a melhor opção na segunda situação.

Estudos recentes, desenvolvidos em Serviços extremamente respeitáveis, sugerem, mediante resultados terapêuticos animadores, que a conduta conservadora poderia também se estender aos casos de E Ib iniciais. Além do mais, propõem mudanças urgentes nos critérios de estadiamento do câncer do colo, principalmente para os E Ia e Ib (GIRARDI, BURGHARDT, PICKEL, 1994).

Em resumo, a caracterização adequada da neoplasia cervical na sua fase inicialmente invasora, com capacidade de orientar com precisão o tratamento e o prognóstico destes casos, permanece como objeto de estudo e discussão, com as mesmas dúvidas, talvez de quando foi descrita pela primeira vez em 1947.

Recentemente, têm surgido tentativas de desenvolvimento de técnicas que identifiquem com segurança os casos de câncer cervical inicial que poderiam ser submetidos a condutas mais conservadoras daqueles que seriam considerados mais agressivos e com maior risco de disseminação e recidiva e que, portanto, deveriam ser abordados de forma mais radical. Estas técnicas incluem basicamente a análise do grau de proliferação tumoral através do estudo do DNA celular por citometria de fluxo, porém têm sido estudadas particularmente em mulheres com E Ib e E IIa da neoplasia. No entanto, os resultados têm sido controversos quanto ao valor prognóstico deste tipo de análise.

Nos estudos de KENTER et al. (1990), na Holanda, e de CONNOR et al. (1993), nos Estados Unidos, realizados através da determinação da ploidia e do índice de proliferação das células tumorais pela técnica de citometria de fluxo em pacientes com carcinoma epidermóide do colo uterino E Ib e IIa tratadas previamente, os resultados obtidos não demonstraram o valor prognóstico desta técnica, não refletindo o comportamento biológico dos tumores estudados, em termos de sobrevida e recorrência da doença.

Entretanto, em outro estudo contemporâneo, realizado na Dinamarca, ao se associar a análise do índice de DNA por citometria de fluxo com o grau de diferenciação histológica do tumor, em casos de carcinoma epidermóide da cérvix E Ib e IIa submetidos à histerectomia radical, observou-se que os casos com baixo índice de proliferação e alto grau de diferenciação tinham uma frequência

de envolvimento linfonodal significativamente inferior aos casos com alto índice proliferativo e mais indiferenciados (JAKOBSEN et al., 1990).

TANAKA (1986) realizou um estudo com o intuito de definir as diferenças na atividade proliferativa das células nos diversos graus de displasia, carcinoma "in situ" e carcinoma microinvasivo do colo uterino através da determinação da proporção de células em mitose e da quantidade de DNA por microespectrofotometria. Os resultados obtidos para a displasia grave foram em nada distintos do CIS e do carcinoma microinvasivo, sugerindo que a displasia grave, e não as displasias leve e moderada, são lesões precursoras diretas do carcinoma invasor.

Uma outra linha de pesquisa atualmente desenvolvida relaciona as alterações em nível genético provocadas pela infecção viral nas células cervicais, especialmente o HPV. Já é conhecido o papel das alterações de supressão dos genes p53 e pRB (retinoblastoma) na tumorigênese de uma forma geral. Os estudos atuais suportam a hipótese de que a inativação da função supressora dos genes p53 e pRB é fundamental na carcinogênese cervical, o que poderia ocorrer tanto por mutação como por incorporação de partículas virais, especialmente HPV (CROOK, WREDE, VOUSDEN, 1991; SCHEFFNER et al., 1991).

Desta forma, parece-nos que novas alternativas devem ser pesquisadas, buscando informações mais conclusivas sobre o comportamento

biológico da neoplasia cervical, principalmente 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.

Em relação à abordagem prática nestes casos e, diante do exposto, pode-se dizer que a retirada do útero para tratamento do carcinoma microinvasivo do colo talvez tenha um papel secundário, já que a exérese adequada da lesão, através da conização com margens de segurança, parece suficiente para o controle local da doença, independentemente das dimensões da lesão, do seu padrão e da presença ou não de invasão vascular.

Acreditamos que a conduta conservadora deva ser aplicada, mas com acompanhamento rigoroso e em longo prazo destas pacientes. Através de análise detalhada destas informações, poderemos estar plenamente seguros do benefício causado por esta conduta no carcinoma microinvasivo do colo uterino. Paralelamente, estudos devem ser realizados para 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 alcançar o controle total da doença.

## CONCLUSÕES

---

---

## 6. CONCLUSÕES

6.1. Dentre as características epidemiológicas estudadas, não se encontrou associação entre a idade ao início da atividade sexual, tempo de atividade sexual, número de parceiros sexuais e número de partos e uma maior probabilidade de recidivas da neoplasia. A sobrevida livre de doença foi menor quando a idade da mulher no momento do diagnóstico era igual ou superior a 50 anos.

6.2. Dentre as características histológicas estudadas, não se encontrou associação entre o estadiamento, as medidas da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão, seu aspecto focal ou extenso, a presença de invasão vascular do estroma cervical, a presença de sinais compatíveis com infecção por HPV e o comprometimento das margens cirúrgicas da conização e uma maior probabilidade de recidivas da

neoplasia. A sobrevida livre de doença foi menor nas mulheres que apresentaram tumor residual na peça da cirurgia complementar após conização.

**6.3.** A proposição terapêutica atual para os casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino, em comparação com a conduta realizada por ocasião do diagnóstico, não proporcionou diferença significativa na ocorrência de recidivas e na sobrevida livre de doença das pacientes estudadas.

## **ANEXOS**

---

---



## 7. ANEXOS

### ANEXO 1 RECIDIVAS E ÓBITOS EM CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO - REVISÃO DE LITERATURA

AUTOR	DEFINIÇÃO	CASOS	RECIDIVAS (%)	ÓBITOS (%)
Foushee et al., 1969	até 5mm	51	0	0
Bohn et al., 1976	até 3mm	69	2 (2,9)	2 (2,9)
Christopherson et al., 1976	até 5mm	111	2 (1,8)	2 (1,8)
Leman, 1976	até 5mm	51	0	0
Burghardt & Holzer, 1977	até 500mm <sup>3</sup>	283	2 (0,7)	1 (0,4)
Lohe et al., 1978	até 500mm <sup>3</sup>	419	7 (1,7)	3 (0,7)
Coppleson, 1979	até 5mm	252	3 (1,2)	2 (0,8)
Mestwerdt, 1979	até 5mm	174	3 (1,7)	3 (1,7)
Popkin et al., 1979	até 5mm	254	2 (0,8)	2 (0,8)
Sedlis et al., 1979	até 5mm	133	2 (1,5)	2 (1,5)
Holzer, 1982	até 500mm <sup>3</sup>	353	8 (2,3)	1 (0,3)
Larsson et al., 1983	até 9mm	343	27 (7,8)	11 (4,2)
Van Nagell Jr. et al., 1983	até 5mm	177	8 (4,5)	2 (1,1)
Creasman et al., 1985	até 5mm	114	3 (2,6)	3 (2,6)
Iversen et al., 1985	até 5mm	122	8 (6,4)	4 (3,2)
Simon et al., 1986	até 5mm	125	1 (0,8)	0
Maiman et al., 1988	até 5mm	117	0	0
Tsukamoto et al., 1988	até 5mm	118	3 (2,5)	1 (0,8)
Greer et al., 1990	até 5mm	50	3 (6)	3 (6)
Girardi et al., 1994	até 5mm	487	0	0
Yaegashi et al., 1994	3-5mm	22	0	0



## ANEXO 3

### 1 - Idade ao Diagnóstico

Idade < 50 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	129	0	0	100,00	----
12 a 24	129	0	21	100,00	----
24 a 36	108	1	13	99,01	0.01
36 a 48	94	1	13	97,88	0.01
48 a 60	80	0	12	97,88	0.01
60 a 72	68	0	7	97,88	0.01
72 a 84	61	1	9	96,15	0.02
84 a 96	51	0	14	96,15	0.02
96 a 108	37	0	10	96,15	0.02
108 a 120	27	0	10	96,15	0.02
120 a 132	17	0	4	96,15	0.02
132 a 144	13	0	2	96,15	0.02
144 a 156	11	0	5	96,15	0.02
156 a 168	6	0	0	96,15	0.02
168 a 180	6	0	2	96,15	0.02
180 a 192	4	0	0	96,15	0.02
192 a 204	4	0	0	96,15	0.02
204 a 216	4	0	1	96,15	0.02
216 a 228	3	0	0	96,15	0.02
228 a 240	3	0	3	96,15	0.02

Idade ≥ 50 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	50	0	0	100,00	----
12 a 24	50	2	4	95,83	0.03
24 a 36	44	0	10	95,83	0.03
36 a 48	34	0	8	95,83	0.03
48 a 60	26	0	4	95,83	0.03
60 a 72	22	0	8	95,83	0.03
72 a 84	14	1	2	88,46	0.07
84 a 96	11	1	3	79,15	0.11
96 a 108	7	0	3	79,15	0.11
108 a 120	4	0	1	79,15	0.11
120 a 132	3	0	1	79,15	0.11
132 a 144	2	0	1	79,15	0.11
144 a 156	1	0	1	79,15	0.11

Idade ao Diagnóstico:  
 < 50 anos x ≥ 50 anos:  $z = 1.98$   $P = 0.0478$  \*

## 2 - Idade ao Início da Atividade Sexual

10 a 14 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	22	0	0	100,00	---
12 a 24	22	1	3	95,12	0.05
24 a 36	18	0	2	95,12	0.05
36 a 48	16	0	0	95,12	0.05
48 a 60	16	0	1	95,12	0.05
60 a 72	15	0	6	95,12	0.05
72 a 84	9	0	1	95,12	0.05
84 a 96	8	0	1	95,12	0.05
96 a 108	7	0	7	95,12	0.05

15 a 17 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	74	0	0	100,00	---
12 a 24	74	1	12	98,53	0.01
24 a 36	61	0	10	98,53	0.01
36 a 48	51	0	11	98,53	0.01
48 a 60	40	0	9	98,53	0.01
60 a 72	31	0	3	98,53	0.01
72 a 84	28	1	4	94,74	0.04
84 a 96	23	0	7	94,74	0.04
96 a 108	16	0	2	94,74	0.04
108 a 120	14	0	4	94,74	0.04
120 a 132	10	0	4	94,74	0.04
132 a 144	6	0	1	94,74	0.04
144 a 156	5	0	2	94,74	0.04
156 a 168	3	0	0	94,74	0.04
168 a 180	3	0	1	94,74	0.04
180 a 192	2	0	0	94,74	0.04
192 a 204	2	0	0	94,74	0.04
204 a 216	2	0	0	94,74	0.04
216 a 228	2	0	0	94,74	0.04
228 a 240	2	0	2	94,74	0.04

18 a 19 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	37	0	0	100,00	---
12 a 24	37	0	4	100,00	---
24 a 36	33	1	4	96,77	0.03
36 a 48	28	1	6	92,90	0.05
48 a 60	21	0	1	92,90	0.05
60 a 72	20	0	2	92,90	0.05
72 a 84	18	1	4	87,10	0.07
84 a 96	13	0	5	87,10	0.07
96 a 108	8	0	3	87,10	0.07
108 a 120	5	0	3	87,10	0.07
120 a 132	2	0	0	87,10	0.07
132 a 144	2	0	1	87,10	0.07
144 a 156	1	0	0	87,10	0.07
156 a 168	1	0	0	87,10	0.07
168 a 180	1	0	0	87,10	0.07
180 a 192	1	0	1	87,10	0.07

20 anos ou mais

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	37	0	0	100,00	---
12 a 24	37	0	5	100,00	---
24 a 36	32	0	6	100,00	---
36 a 48	26	0	4	100,00	---
48 a 60	22	0	5	100,00	---
60 a 72	17	0	4	100,00	---
72 a 84	13	0	1	100,00	---
84 a 96	12	0	4	100,00	---
96 a 108	8	0	3	100,00	---
108 a 120	5	0	2	100,00	---
120 a 132	3	0	0	100,00	---
132 a 144	3	0	1	100,00	---
144 a 156	2	0	1	100,00	---
156 a 168	1	0	0	100,00	---
168 a 180	1	0	0	100,00	---
180 a 192	1	0	0	100,00	---
192 a 204	1	0	0	100,00	---
204 a 216	1	0	0	100,00	---
216 a 228	1	0	0	100,00	---
228 a 240	1	0	1	100,00	---

Idade ao Início da Atividade Sexual:

10 a 14 x 15 a 17 x 18 a 19 x  $\geq$  20:  $\chi^2 = 2.91$  P = 0.4056

### 3 - Tempo de Atividade Sexual

< 10 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	7	0	0	100,00	----
12 a 24	7	0	1	100,00	----
24 a 36	6	0	0	100,00	----
36 a 48	6	0	1	100,00	----
48 a 60	5	0	0	100,00	----
60 a 72	5	0	1	100,00	----
72 a 84	4	0	0	100,00	----
84 a 96	4	0	1	100,00	----
96 a 108	3	0	0	100,00	----
108 a 120	3	0	1	100,00	----
120 a 132	2	0	0	100,00	----
132 a 144	2	0	0	100,00	----
144 a 156	2	0	0	100,00	----
156 a 168	2	0	0	100,00	----
168 a 180	2	0	0	100,00	----
180 a 192	2	0	0	100,00	----
192 a 204	2	0	0	100,00	----
204 a 216	2	0	0	100,00	----
216 a 228	2	0	2	100,00	----

10 a 20 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	53	0	0	100,00	----
12 a 24	53	0	10	100,00	----
24 a 36	43	0	7	100,00	----
36 a 48	36	1	5	97,01	0.03
48 a 60	30	0	4	97,01	0.03
60 a 72	26	0	3	97,01	0.03
72 a 84	23	0	3	97,01	0.03
84 a 96	20	0	7	97,01	0.03
96 a 108	13	0	4	97,01	0.03
108 a 120	9	0	4	97,01	0.03
120 a 132	5	0	2	97,01	0.03
132 a 144	3	0	1	97,01	0.03
144 a 156	2	0	1	97,01	0.03
156 a 168	1	0	0	97,01	0.03
168 a 180	1	0	0	97,01	0.03
180 a 192	1	0	0	97,01	0.03
192 a 204	1	0	0	97,01	0.03
204 a 216	1	0	0	97,01	0.03
216 a 228	1	0	0	97,01	0.03
228 a 240	1	0	1	97,01	0.03

> 20 anos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	110	0	0	100,00	---
12 a 24	110	2	13	98,07	0.01
24 a 36	95	1	15	96,95	0.02
36 a 48	79	0	15	96,95	0.02
48 a 60	64	0	12	96,95	0.02
60 a 72	52	0	11	96,95	0.02
72 a 84	41	2	7	91,78	0.04
84 a 96	32	0	9	91,78	0.04
96 a 108	23	0	9	91,78	0.04
108 a 120	14	0	6	91,78	0.04
120 a 132	8	0	2	91,78	0.04
132 a 144	6	0	2	91,78	0.04
144 a 156	4	0	2	91,78	0.04
156 a 168	2	0	0	91,78	0.04
168 a 180	2	0	1	91,78	0.04
180 a 192	1	0	1	91,78	0.04

Tempo de Atividade Sexual:  
< 10 x 10 a 20 x > 20:  $\chi^2 = 1.07$  P = 0.5861

#### 4 - Número de Parceiros Sexuais

##### 1 Parceiro

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	94	0	0	100,00	----
12 a 24	94	0	9	100,00	----
24 a 36	85	1	13	98,73	0.01
36 a 48	71	1	14	97,18	0.02
48 a 60	56	0	10	97,18	0.02
60 a 72	46	0	7	97,18	0.02
72 a 84	39	2	8	91,63	0.04
84 a 96	29	0	13	91,63	0.04
96 a 108	16	0	4	91,63	0.04
108 a 120	12	0	7	91,63	0.04
120 a 132	5	0	1	91,63	0.04
132 a 144	4	0	2	91,63	0.04
144 a 156	2	0	1	91,63	0.04
156 a 168	1	0	1	91,63	0.04

##### 2 a 3 Parceiros

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	40	0	0	100,00	----
12 a 24	40	2	8	94,44	0.04
24 a 36	30	0	8	94,44	0.04
36 a 48	22	0	3	94,44	0.04
48 a 60	19	0	2	94,44	0.04
60 a 72	17	0	4	94,44	0.04
72 a 84	13	0	1	94,44	0.04
84 a 96	12	0	3	94,44	0.04
96 a 108	9	0	7	94,44	0.04
108 a 120	2	0	1	94,44	0.04
120 a 132	1	0	1	94,44	0.04



4 ou mais Parceiros

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	17	0	0	100,00	----
12 a 24	17	0	6	100,00	----
24 a 36	11	0	1	100,00	----
36 a 48	10	0	3	100,00	----
48 a 60	7	0	0	100,00	----
60 a 72	7	0	3	100,00	----
72 a 84	4	0	1	100,00	----
84 a 96	3	0	1	100,00	----
96 a 108	2	0	1	100,00	----
108 a 120	1	0	0	100,00	----
120 a 132	1	0	0	100,00	----
132 a 144	1	0	1	100,00	----

Número de Parceiros Sexuais:

1 x 2 a 3 x 4 ou mais:  $\chi^2 = 1.64$  P = 0.4408

## 5 - Número de Partos

Zero

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	11	0	0	100,00	----
12 a 24	11	0	0	100,00	----
24 a 36	11	0	2	100,00	----
36 a 48	9	0	1	100,00	----
48 a 60	8	0	0	100,00	----
60 a 72	8	0	2	100,00	----
72 a 84	6	0	0	100,00	----
84 a 96	6	0	1	100,00	----
96 a 108	5	0	1	100,00	----
108 a 120	4	0	0	100,00	----
120 a 132	4	0	0	100,00	----
132 a 144	4	0	0	100,00	----
144 a 156	4	0	1	100,00	----
156 a 168	3	0	0	100,00	----
168 a 180	3	0	2	100,00	----
180 a 192	1	0	0	100,00	----
192 a 204	1	0	0	100,00	----
204 a 216	1	0	1	100,00	----

1 a 2 Partos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	35	0	0	100,00	----
12 a 24	35	0	10	100,00	----
24 a 36	25	0	6	100,00	----
36 a 48	19	0	3	100,00	----
48 a 60	16	0	1	100,00	----
60 a 72	15	0	2	100,00	----
72 a 84	13	0	2	100,00	----
84 a 96	11	0	2	100,00	----
96 a 108	9	0	4	100,00	----
108 a 120	5	0	3	100,00	----
120 a 132	2	0	2	100,00	----

### 3 a 5 Partos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	77	0	0	100,00	---
12 a 24	77	0	11	100,00	---
24 a 36	66	1	8	98,39	0.02
36 a 48	57	0	9	98,39	0.02
48 a 60	48	0	11	98,39	0.02
60 a 72	37	0	4	98,39	0.02
72 a 84	33	2	5	91,94	0.05
84 a 96	26	1	9	87,66	0.06
96 a 108	16	0	4	87,66	0.06
108 a 120	12	0	5	87,66	0.06
120 a 132	7	0	2	87,66	0.06
132 a 144	5	0	1	87,66	0.06
144 a 156	4	0	2	87,66	0.06
156 a 168	2	0	0	87,66	0.06
168 a 180	2	0	0	87,66	0.06
180 a 192	2	0	0	87,66	0.06
192 a 204	2	0	0	87,66	0.06
204 a 216	2	0	0	87,66	0.06
216 a 228	2	0	0	87,66	0.06
228 a 240	2	0	2	87,66	0.06

### Mais de 5 Partos

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	56	0	0	100,00	---
12 a 24	56	2	4	100,00	---
24 a 36	50	0	7	96,30	0.02
36 a 48	43	1	8	96,30	0.02
48 a 60	34	0	4	93,83	0.03
60 a 72	30	0	7	93,83	0.03
72 a 84	23	0	4	93,83	0.03
84 a 96	19	0	5	93,83	0.03
96 a 108	14	0	4	93,83	0.03
108 a 120	10	0	3	93,83	0.03
120 a 132	7	0	2	93,83	0.03
132 a 144	5	0	1	93,83	0.03
144 a 156	4	0	2	93,83	0.03
156 a 168	2	0	0	93,83	0.03
168 a 180	2	0	1	93,83	0.03
180 a 192	1	0	1	93,83	0.03

**Número de Partos:**

**0 x 1 a 2 x 3 a 5 x > 5:  $\chi^2 = 2.74$  P = 0.4328**

## 6 - Estadiamento segundo os Critérios da FIGO (1994)

E la<sub>1</sub>

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	168	0	0	100,00	----
12 a 24	168	1	25	99,36	0.01
24 a 36	142	1	22	98,60	0.01
36 a 48	119	1	17	97,71	0.01
48 a 60	101	0	15	97,71	0.01
60 a 72	86	0	15	97,71	0.01
72 a 84	71	2	9	94,77	0.02
84 a 96	60	1	16	92,95	0.03
96 a 108	43	0	13	92,95	0.03
108 a 120	30	0	11	92,95	0.03
120 a 132	19	0	4	92,95	0.03
132 a 144	15	0	3	92,95	0.03
144 a 156	12	0	5	92,95	0.03
156 a 168	7	0	0	92,95	0.03
168 a 180	7	0	3	92,95	0.03
180 a 192	4	0	0	92,95	0.03
192 a 204	4	0	0	92,95	0.03
204 a 216	4	0	1	92,95	0.03
216 a 228	3	0	0	92,95	0.03
228 a 240	3	0	3	92,95	0.03

E la<sub>2</sub>

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	11	0	0	100,00	----
12 a 24	11	1	0	90,91	0.09
24 a 36	10	0	1	90,91	0.09
36 a 48	9	0	4	90,91	0.09
48 a 60	5	0	1	90,91	0.09
60 a 72	4	0	0	90,91	0.09
72 a 84	4	0	2	90,91	0.09
84 a 96	2	0	1	90,91	0.09
96 a 108	1	0	0	90,91	0.09
108 a 120	1	0	1	90,91	0.09

Estadiamento segundo critérios da FIGO (1994):

la<sub>1</sub> x la<sub>2</sub>: z = 1.01 P = 0.3137

## 7 - Profundidade da Microinvasão

< 1mm

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	114	0	0	100,00	---
12 a 24	114	1	18	99,05	0.01
24 a 36	95	0	16	99,05	0.01
36 a 48	79	1	11	97,70	0.02
48 a 60	67	0	11	97,70	0.02
60 a 72	56	0	8	97,70	0.02
72 a 84	48	1	4	95,58	0.03
84 a 96	43	0	13	95,58	0.03
96 a 108	30	0	10	95,58	0.03
108 a 120	20	0	6	95,58	0.03
120 a 132	14	0	3	95,58	0.03
132 a 144	11	0	1	95,58	0.03
144 a 156	10	0	4	95,58	0.03
156 a 168	6	0	0	95,58	0.03
168 a 180	6	0	3	95,58	0.03
180 a 192	3	0	0	95,58	0.03
192 a 204	3	0	0	95,58	0.03
204 a 216	3	0	0	95,58	0.03
216 a 228	3	0	0	95,58	0.03
228 a 240	3	0	3	95,58	0.03

1 a 3mm

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	54	0	0	100,00	---
12 a 24	54	0	7	100,00	---
24 a 36	47	1	6	97,73	0.02
36 a 48	40	0	6	97,73	0.02
48 a 60	34	0	4	97,73	0.02
60 a 72	30	0	7	97,73	0.02
72 a 84	23	1	5	92,96	0.05
84 a 96	17	1	3	86,96	0.07
96 a 108	13	0	3	86,96	0.07
108 a 120	10	0	5	86,96	0.07
120 a 132	5	0	1	86,96	0.07
132 a 144	4	0	2	86,96	0.07
144 a 156	2	0	1	86,96	0.07
156 a 168	1	0	0	86,96	0.07
168 a 180	1	0	0	86,96	0.07
180 a 192	1	0	1	86,96	0.07

> 3mm

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	11	0	0	100,00	----
12 a 24	11	1	0	100,00	----
24 a 36	10	0	1	90,91	0.09
36 a 48	9	0	4	90,91	0.09
48 a 60	5	0	1	90,91	0.09
60 a 72	4	0	0	90,91	0.09
72 a 84	4	0	2	90,91	0.09
84 a 96	2	0	1	90,91	0.09
96 a 108	1	0	0	90,91	0.09
108 a 120	1	0	1	90,91	0.09

Profundidade da Microinvasão:

< 1mm x 1 a 3mm x > 3mm:  $\chi^2 = 2.73$  P = 0.2557

## 8 - Extensão Horizontal da Microinvasão

< 1mm

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	108	0	0	100,00	----
12 a 24	108	1	17	98,99	0.01
24 a 36	90	0	17	98,99	0.01
36 a 48	73	1	11	97,53	0.02
48 a 60	61	0	11	97,53	0.02
60 a 72	50	0	9	97,53	0.02
72 a 84	41	1	3	95,06	0.03
84 a 96	37	0	12	95,06	0.03
96 a 108	25	0	8	95,06	0.03
108 a 120	17	0	4	95,06	0.03
120 a 132	13	0	3	95,06	0.03
132 a 144	10	0	1	95,06	0.03
144 a 156	9	0	3	95,06	0.03
156 a 168	6	0	0	95,06	0.03
168 a 180	6	0	3	95,06	0.03
180 a 192	3	0	0	95,06	0.03
192 a 204	3	0	0	95,06	0.03
204 a 216	3	0	0	95,06	0.03
216 a 228	3	0	0	95,06	0.03
228 a 240	3	0	3	95,06	0.03

1 a 3mm

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de Sobrevida (%)	Erro Padrão
0 a 12	27	0	0	100,00	----
12 a 24	27	0	3	100,00	----
24 a 36	24	0	3	100,00	----
36 a 48	21	0	4	100,00	----
48 a 60	17	0	3	100,00	----
60 a 72	14	0	2	100,00	----
72 a 84	12	1	0	91,67	0.08
84 a 96	11	0	1	91,67	0.08
96 a 108	10	0	5	91,67	0.08
108 a 120	5	0	3	91,67	0.08
120 a 132	2	0	0	91,67	0.08
132 a 144	2	0	2	91,67	0.08

> 3mm

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	44	0	0	100,00	----
12 a 24	44	1	5	97,59	0.02
24 a 36	38	1	3	94,92	0.03
36 a 48	34	0	6	94,92	0.03
48 a 60	28	0	2	94,92	0.03
60 a 72	26	0	4	94,92	0.03
72 a 84	22	0	8	94,92	0.03
84 a 96	14	1	4	87,01	0.08
96 a 108	9	0	0	87,01	0.08
108 a 120	9	0	4	87,01	0.08
120 a 132	5	0	2	87,01	0.08
132 a 144	3	0	1	87,01	0.08
144 a 156	2	0	1	87,01	0.08
156 a 168	1	0	0	87,01	0.08
168 a 180	1	0	0	87,01	0.08
180 a 192	1	0	1	87,01	0.08

Extensão Horizontal da Microinvasão:  
< 1mm x 1 a 3mm x > 3mm:  $\chi^2 = 1.48$  P = 0.4766



## 9 - Aspecto da Microinvasão

### Focal

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	106	0	0	100,00	---
12 a 24	106	1	16	98,98	0.01
24 a 36	89	0	13	98,98	0.01
36 a 48	76	1	10	97,59	0.02
48 a 60	65	0	14	97,59	0.02
60 a 72	51	0	8	97,59	0.02
72 a 84	43	1	3	95,23	0.03
84 a 96	39	0	9	95,23	0.03
96 a 108	30	0	8	95,23	0.03
108 a 120	22	0	6	95,23	0.03
120 a 132	16	0	3	95,23	0.03
132 a 144	13	0	3	95,23	0.03
144 a 156	10	0	4	95,23	0.03
156 a 168	6	0	0	95,23	0.03
168 a 180	6	0	3	95,23	0.03
180 a 192	3	0	0	95,23	0.03
192 a 204	3	0	0	95,23	0.03
204 a 216	3	0	0	95,23	0.03
216 a 228	3	0	0	95,23	0.03
228 a 228	3	0	3	95,23	0.03

### Extenso

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	73	0	0	100,00	---
12 a 24	73	1	9	98,54	0.01
24 a 36	63	1	10	96,84	0.02
36 a 48	52	0	11	96,84	0.02
48 a 60	41	0	2	96,84	0.02
60 a 72	39	0	7	96,84	0.02
72 a 84	32	1	8	93,38	0.04
84 a 96	23	1	8	88,47	0.06
96 a 108	14	0	5	88,47	0.06
108 a 120	9	0	5	88,47	0.06
120 a 132	4	0	2	88,47	0.06
132 a 144	2	0	0	88,47	0.06
144 a 156	2	0	1	88,47	0.06
156 a 168	1	0	0	88,47	0.06
168 a 180	1	0	0	88,47	0.06
180 a 192	1	0	1	88,47	0.06

Aspecto da Microinvasão:  
Focal x Extenso:  $z = 0.90$   $P = 0.3693$

## 10 - Invasão Vascular do Estroma

Presente

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	13	0	0	100,00	----
12 a 24	13	0	1	100,00	----
24 a 36	12	0	2	100,00	----
36 a 48	10	0	3	100,00	----
48 a 60	7	0	2	100,00	----
60 a 72	5	0	1	100,00	----
72 a 84	4	0	2	100,00	----
84 a 96	2	1	0	50,00	0.35
96 a 108	1	0	0	50,00	0.35
108 a 120	1	0	0	50,00	0.35
120 a 132	1	0	0	50,00	0.35
132 a 144	1	0	0	50,00	0.35
144 a 156	1	0	0	50,00	0.35
156 a 168	1	0	0	50,00	0.35
168 a 180	1	0	0	50,00	0.35
180 a 192	1	0	1	50,00	0.35

Ausente

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	166	0	0	100,00	----
12 a 24	166	2	24	98,70	0.01
24 a 36	140	1	21	97,94	0.01
36 a 48	118	1	18	97,04	0.01
48 a 60	99	0	14	97,04	0.01
60 a 72	85	0	14	97,04	0.01
72 a 84	71	2	9	94,12	0.02
84 a 96	60	0	17	94,12	0.02
96 a 108	43	0	13	94,12	0.02
108 a 120	30	0	11	94,12	0.02
120 a 132	19	0	5	94,12	0.02
132 a 144	14	0	3	94,12	0.02
144 a 156	11	0	5	94,12	0.02
156 a 168	6	0	0	94,12	0.02
168 a 180	6	0	0	94,12	0.02
180 a 192	3	0	0	94,12	0.02
192 a 204	3	0	0	94,12	0.02
204 a 216	3	0	0	94,12	0.02
216 a 228	3	0	0	94,12	0.02
228 a 240	3	0	3	94,12	0.02

Invasão Vascular do Estroma:  
Presente x Ausente:  $z = 0.82$   $P = 0.4093$

## 11 - Sinais Histológicos de Infecção por HPV

### Presente

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	80	0	0	100,00	----
12 a 24	80	2	16	97,22	0.02
24 a 36	62	1	11	95,50	0.03
36 a 48	50	0	14	95,50	0.03
48 a 60	36	0	6	95,50	0.03
60 a 72	30	0	8	95,50	0.03
72 a 84	22	0	6	95,50	0.03
84 a 96	16	0	4	95,50	0.03
96 a 108	12	0	3	95,50	0.03
108 a 120	9	0	2	95,50	0.03
120 a 132	7	0	2	95,50	0.03
132 a 144	5	0	0	95,50	0.03
144 a 156	5	0	1	95,50	0.03
156 a 168	4	0	0	95,50	0.03
168 a 180	4	0	1	95,50	0.03
180 a 192	3	0	0	95,50	0.03
192 a 204	3	0	0	95,50	0.03
204 a 216	3	0	1	95,50	0.03
216 a 228	2	0	0	95,50	0.03
228 a 240	2	0	2	95,50	0.03

### Ausente

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	99	0	0	100,00	----
12 a 24	99	0	9	100,00	----
24 a 36	90	0	12	100,00	----
36 a 48	78	1	7	98,66	0.01
48 a 60	70	0	10	98,66	0.01
60 a 72	60	0	7	98,66	0.01
72 a 84	53	2	5	94,75	0.03
84 a 96	46	1	13	92,35	0.04
96 a 108	32	0	10	92,35	0.04
108 a 120	22	0	9	92,35	0.04
120 a 132	13	0	3	92,35	0.04
132 a 144	10	0	3	92,35	0.04
144 a 156	7	0	4	92,35	0.04
156 a 168	3	0	0	92,35	0.04
168 a 180	3	0	2	92,35	0.04
180 a 192	1	0	0	92,35	0.04
192 a 204	1	0	0	92,35	0.04
204 a 216	1	0	0	92,35	0.04
216 a 228	1	0	0	92,35	0.04
228 a 240	1	0	1	92,35	0.04

Sinais Histológicos de Infecção por HPV:  
Presente x Ausente:  $z = 0.40$   $P = 0.6894$

## 12 - Comprometimento das Margens Cirúrgicas da Conização

Livres

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	85	0	0	100,00	----
12 a 24	85	0	13	100,00	----
24 a 36	72	0	9	100,00	----
36 a 48	63	1	9	98,29	0.02
48 a 60	53	0	6	98,29	0.02
60 a 72	47	0	4	98,29	0.02
72 a 84	43	1	3	95,92	0.03
84 a 96	39	0	11	95,92	0.03
96 a 108	28	0	6	95,92	0.03
108 a 120	22	0	7	95,92	0.03
120 a 132	15	0	1	95,92	0.03
132 a 144	14	0	3	95,92	0.03
144 a 156	11	0	5	95,92	0.03
156 a 168	6	0	0	95,92	0.03
168 a 180	6	0	3	95,92	0.03
180 a 192	3	0	0	95,92	0.03
192 a 204	3	0	0	95,92	0.03
204 a 216	3	0	1	95,92	0.03
216 a 228	2	0	0	95,92	0.03
228 a 240	2	0	2	95,92	0.03

Comprometidas

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	90	0	0	100,00	----
12 a 24	90	2	11	97,63	0.02
24 a 36	77	1	13	96,25	0.02
36 a 48	63	0	12	96,25	0.02
48 a 60	51	0	8	96,25	0.02
60 a 72	43	0	11	96,25	0.02
72 a 84	32	1	8	92,81	0.04
84 a 96	23	1	6	88,17	0.06
96 a 108	16	0	7	88,17	0.06
108 a 120	9	0	4	88,17	0.06
120 a 132	5	0	4	88,17	0.06
132 a 144	1	0	0	88,17	0.06
144 a 156	1	0	0	88,17	0.06
156 a 168	1	0	0	88,17	0.06
168 a 180	1	0	0	88,17	0.06
180 a 192	1	0	0	88,17	0.06
192 a 204	1	0	0	88,17	0.06
204 a 216	1	0	0	88,17	0.06
216 a 228	1	0	0	88,17	0.06
228 a 240	1	0	1	88,17	0.06

Comprometimento das Margens Cirúrgicas da Conização:  
Livres x Comprometidas:  $z = 1.32$   $P = 0.1862$

### 13 - Tumor Residual na Cirurgia Complementar

Presente

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	56	0	0	100,00	----
12 a 24	56	2	7	96,19	0.03
24 a 36	47	1	8	93,95	0.03
36 a 48	38	0	9	93,95	0.03
48 a 60	29	0	3	93,95	0.03
60 a 72	26	0	8	93,95	0.03
72 a 84	18	1	4	88,08	0.06
84 a 96	13	1	3	80,42	0.09
96 a 108	9	0	4	80,42	0.09
108 a 120	5	0	2	80,42	0.09
120 a 132	3	0	2	80,42	0.09
132 a 144	1	0	0	80,42	0.09
144 a 156	1	0	0	80,42	0.09
156 a 168	1	0	0	80,42	0.09
168 a 180	1	0	0	80,42	0.09
180 a 192	1	0	0	80,42	0.09
192 a 204	1	0	0	80,42	0.09
204 a 216	1	0	0	80,42	0.09
216 a 228	1	0	1	80,42	0.09

Ausente

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	105	0	0	100,00	----
12 a 24	105	0	12	100,00	----
24 a 36	93	0	10	100,00	----
36 a 48	83	1	8	98,73	0.01
48 a 60	74	0	11	98,73	0.01
60 a 72	63	0	7	98,73	0.01
72 a 84	56	1	7	96,85	0.02
84 a 96	48	0	14	96,85	0.02
96 a 108	34	0	8	96,85	0.02
108 a 120	26	0	9	96,85	0.02
120 a 132	17	0	3	96,85	0.02
132 a 144	14	0	3	96,85	0.02
144 a 156	11	0	5	96,85	0.02
156 a 168	6	0	0	96,85	0.02
168 a 180	6	0	3	96,85	0.02
180 a 192	3	0	0	96,85	0.02
192 a 204	3	0	0	96,85	0.02
204 a 216	3	0	1	96,85	0.02
216 a 228	2	0	0	96,85	0.02
228 a 240	2	0	2	96,85	0.02

Tumor Residual na Cirurgia Complementar:  
Presente x Ausente:  $z = 2.36$   $P = 0.0183$  \*

## 14 - Adequação do Tratamento Realizado em Comparação com o Tratamento Preconizado Atualmente

### Adequado

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	100	0	0	100,00	----
12 a 24	100	1	17	98,91	0.01
24 a 36	82	1	15	97,58	0.02
36 a 48	66	0	13	97,58	0.02
48 a 60	53	0	9	97,58	0.02
60 a 72	44	0	12	97,58	0.02
72 a 84	32	1	7	94,16	0.04
84 a 96	24	1	7	89,56	0.06
96 a 108	16	0	8	89,56	0.06
108 a 120	8	0	3	89,56	0.06
120 a 132	5	0	4	89,56	0.06
132 a 144	1	0	0	89,56	0.06
144 a 156	1	0	0	89,56	0.06
156 a 168	1	0	0	89,56	0.06
168 a 180	1	0	0	89,56	0.06
180 a 192	1	0	0	89,56	0.06
192 a 204	1	0	0	89,56	0.06
204 a 216	1	0	0	89,56	0.06
216 a 228	1	0	0	89,56	0.06
228 a 240	1	0	1	89,56	0.06

### Excessivo

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	64	0	0	100,00	----
12 a 24	64	0	8	100,00	----
24 a 36	56	0	6	100,00	----
36 a 48	50	1	5	97,89	0.02
48 a 60	44	0	5	97,89	0.02
60 a 72	39	0	2	97,89	0.02
72 a 84	37	1	2	95,18	0.03
84 a 96	34	0	9	95,18	0.03
96 a 108	25	0	5	95,18	0.03
108 a 120	20	0	7	95,18	0.03
120 a 132	13	0	0	95,18	0.03
132 a 144	13	0	3	95,18	0.03
144 a 156	10	0	4	95,18	0.03
156 a 168	6	0	0	95,18	0.03
168 a 180	6	0	3	95,18	0.03
180 a 192	3	0	0	95,18	0.03
192 a 204	3	0	0	95,18	0.03
204 a 216	3	0	1	95,18	0.03
216 a 228	2	0	0	95,18	0.03
228 a 240	2	0	2	95,18	0.03

Incompleto

Intervalo de tempo (meses)	Nº de pacientes	Nº de pacientes c/ recidiva	Nº de pacientes "perdidos"	Prob. de sobrevida (%)	Erro-Padrão
0 a 12	15	0	0	100,00	---
12 a 24	15	1	0	93,33	0.06
24 a 36	14	0	2	93,33	0.06
36 a 48	12	0	3	93,33	0.06
48 a 60	9	0	2	93,33	0.06
60 a 72	7	0	1	93,33	0.06
72 a 84	6	0	2	93,33	0.06
84 a 96	4	0	1	93,33	0.06
96 a 108	3	0	0	93,33	0.06
108 a 120	3	0	1	93,33	0.06
120 a 132	2	0	1	93,33	0.06
132 a 144	1	0	1	93,33	0.06

Adequação do Tratamento realizado em Comparação com o Tratamento Preconizado  
 Atualmente: Adequado x Excessivo x Incompleto:  
 $\chi^2 = 1.66$  P = 0.4360

## **SUMMARY**

---

---



## 8. SUMMARY

The concept of microinvasive carcinoma of the uterine cervix still remains a major debate, leading to discussions about the best therapeutic management. A hundred and eighty-six women with this diagnostic were treated at the Oncology Clinic of the Gynecology and Obstetrics Department of FCM/UNICAMP, from July 1967 to July 1994. Through a retrospective analysis, we tried to establish the epidemiological and histological factors associated to a high risk of recurrence and death, and also to evaluate the therapeutic proposition used at the Service during that period. The cases were submitted to histological revision and staged according to the new FIGO's classification, proposed in 1994, at the World Congress of Canada. There was no influence of age at first intercourse, interval between age at diagnosis and age at first intercourse, number of sexual partners and number of deliveries on the frequency of recidives and disease free survival. Disease free survival was significantly lower when microinvasion diagnosis was made in women at or over 50 years than in those diagnosed earlier. Regarding the histological factors, there was no influence of staging, depth and length of the microinvasion, focal or extensive pattern, the presence or not of vascular space invasion, signs of HPV infection and the state of conization surgical borders on the occurrence of recidives and disease free survival. However, patients presenting residual tumor at the complementary surgery had a disease free survival significantly lower compared to the group which lesion was totally removed at conization. There was no significant change in the disease free survival when cases were considered as being treated in a correct, excessive or incomplete way, if we compare with the current therapeutic proposal.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

---

## 9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS\*

1. ABRÃO, F.S.; MARQUES, A.; ABRÃO, M.S.; HADDAD, J.M.; HADDAD, D. - Carcinoma microinvasivo do colo uterino. **J. Bras. Ginecol.**, **96**:207-11, 1986.
2. AHLGREN, M.; INGEMARSSON, I.; LINDBERG, L.G.; NORDQVIST, S.R.B. - Conization as treatment of carcinoma *in situ* of the uterine cervix. **Obstet. Gynecol.**, **46**:135-40, 1975.
3. ANDERSEN, B.L. - Sexual functioning complications in women with gynecologic cancer. Outcomes and directions for prevention. **Cancer**, **60**:2123-8, 1987.
4. ANDRADE, J.M.; MARANA, H.R.C.; LLORACH-VELLUDO, M.A.; FREITAS, M.M.S.; SARMENTO FILHO, J.M.; BIGHETTI, S. - Carcinoma microinvasor de colo do útero: Análise de fatores prognósticos. **Rev. Bras. Ginec. Obstet.**, **17**:407-16, 1995.
5. AVERETTE, H.E.; NELSON JR., J.H.; NG, A.B.P; HOSKINS, W.; BOYCE, J.G.; FORD JR., J.H. - Diagnosis and management of microinvasive (stage Ia) carcinoma of the uterine cervix. **Cancer**, **38**:414-25, 1976.

---

\* HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses. São Paulo, BIREME, 1991. 45p.

6. BARUFFI, I. & FREITAS, M.M.S. - Carcinoma microinvasor do colo uterino. In: BARUFFI, I. - **Tratado de oncologia tocoginecológica e mamária**. São Paulo, Roca, 1986, p. 93-9.
7. BARUFFI, I. & PHILBERT, P.M.P. - Microcarcinoma do colo uterino. **Femina, junho**: 479-82, 1978.
8. BEIGUELMAN, B. - **Curso prático de bioestatística**. 2. ed. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética, 1991. 231p.
9. BENEDET, J.L.; ANDERSON, G.H.; BOYES, D.A. - Colposcopic accuracy in the diagnosis of microinvasive and occult invasive carcinoma of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **65**:557-62, 1985.
10. BENSON, W.L. & NORRIS, H.J. - A critical review of the frequency of lymph node metastasis and death from microinvasive carcinoma of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **49**:632-8, 1977.
11. BOHM, J.W.; KRUPP, P.J.; LEE, F.Y.L.; BATSON, H.W.K. - Lymph node metastasis in microinvasive epidermoid cancer of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **48**:65-7, 1976.
12. BORONOW, R.C. - Advances in diagnosis, staging, and management of cervical and endometrial cancer, stages I and II. **Cancer**, **65**:648-59, 1990.
13. BORONOW, R.C. - Stage I cervix cancer and pelvic node metastasis - Special reference to the implications of the new and the recently replaced FIGO classifications on Stage Ia. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **127**:135-7, 1977.
14. BOUTSELIS, J.G.; ULLERY, J.C.; CHARME, L. - Diagnosis and management of Stage 1a (microinvasive) carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **110**:984-9, 1971.
15. BOYCE, J.G.; FRUCHTER, R.G.; NICASTRI, A.D.; AMBIAVAGAR, P.-C.; REINIS, M.S.; NELSON JR., J.H. - Prognostic factors in stage I carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, **12**:154-65, 1981.

16. BOYCE, J.G.; FRUCHTER, R.G.; NICASTRI, A.D.; DEREGT, R.H.; AMBIAVAGAR, P.-C.; REINIS, M.; MACASAET, M.A.; ROTMAN, M. - Vascular invasion in stage I carcinoma of the cervix. **Cancer**, **53**:1175-80, 1984.
17. 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. 372p. (Série G: Estatística e Informações em Saúde).
18. BRÉMOND, A.; FRAPPART, L.; MIGAUD, C. - Etude de 68 carcinomes micro-invasifs du col utérin. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, **14**:1025-31, 1985.
19. BRINTON, L.A.; HAMMAN, R.F.; HUGGINS, G.R.; LEHMAN, H.F.; LEVINE, R.S.; MALLIN, K.; FRAUMENI, J.F. - Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. **J.N.C.I**, **79**:23-30, 1987.
20. BRINTON, L.A.; REEVES, W.C.; BRENES, M.M.; HERRERO, R.; BRITTON, R.C.; GAITAN, E.; TENORIO, F.; GARCIA, M.; RAWLS, W.E. - Parity as a risk factor for cervical cancer. **Am. J. Epidemiol.**, **130**:486-96, 1989.
21. BRITTO, A.V. - **Registro de Câncer de base populacional de Campinas - Dados de 1991**. Universidade Estadual de Campinas. Campinas, São Paulo, novembro de 1993. 8p.
22. BUCKLEY, C.H. & FOX, H. - Pathology of clinical invasive carcinoma of cervix. In: COPPLESON, M. - **Gynecologic Oncology. Fundamental principles and clinical practice**. V. 1. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1992, p. 649-62.
23. BURGHARDT, E. & HOLZER, E. - Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. **Obstet. Gynecol.**, **49**:641-53, 1977.

24. BURGHARDT, E. - Diagnostic and prognostic criteria in cervical microcarcinoma. **Clin. Oncol.**, 1:323-33, 1982.
25. BURGHARDT, E. - Microinvasive carcinoma. **Obstet. Gynecol. Surv.**, 34:836-8, 1979.
26. BURGHARDT, E. - Natural history, diagnosis and treatment of microinvasive cervical cancer. **Path. Biol.**, 41:66, 1993.
27. BURGHARDT, E.; GIRARDI, F.; LAHOUSEN, M.; PICKEL, H.; TAMUSSINO, K. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Federation of Gynecology and Obstetrics stage IA). **Cancer**, 67:1037-45, 1991.
28. BUXTON, E.J.; LUESLEY, D.M.; WADE-EVANS, T.; JORDAN, J.A. - Residual disease after cone biopsy: completeness of excision and follow-up cytology as predictive factors. **Obstet. Gynecol.**, 70:529-32, 1987.
29. CHRISTOPHERSON, W.M.; GRAY, L.A.; PARKER, J.E. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. A long-term followup study of eighty cases. **Cancer**, 38:629-32, 1976.
30. CLARKE, E.A.; HATCHER, J.; MCKEOWN-EYSEN, G.E.; LICKRISH, G.M. - Cervical dysplasia: association with sexual behavior, smoking, and oral contraceptive use? **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 151:612-6, 1985.
31. CONNOR, J.P.; MILLER, D.S.; BAUER, K.D.; MURAD, T.M.; RADEMAKER, A.W.; LURAIN, J.R. - Flow cytometric evaluation of early invasive cervical cancer. **Obstet. Gynecol.**, 81:367-71, 1993.
32. COPELAND, L.J.; SILVA, E.G.; GERSHENSON, D.M.; MORRIS, M.; YOUNG, D.C.; WHARTON, J.T. - Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. **Gynecol. Oncol.**, 45:307-12, 1992.
33. COPPLESON, M. - Microinvasive cervical cancer. **Obstet. Gynecol. Surv.**, 34:840-1, 1979.

34. CREASMAN, W.T. & PARKER, R.T. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Clin. Obstet. Gynecol.**, 16:261-75, 1973.
35. CREASMAN, W.T.; FETTER, B.F.; CLARKE-PEARSON, D.L.; KAUFMANN, L.; PARKER, R.T. - Management of stage Ia carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 153:164-72, 1985.
36. CROOK, T.; WREDE, D.; VOUSDEN, K.H. - p53 point mutation in HPV negative human cervical carcinoma cell lines. **Oncogene**, 6:873-5, 1991.
37. DEAN, A.G.; DEAN, J.A.; BURTON, A.H.; DICKER, R.C. - **Epi Info, Version 5: a word processing, database and statistics program for epidemiology on micro-computers**. Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA, 1990. 367p.
38. DECKER, W.H. - Minimal invasive carcinoma of the cervix with lymph node metastases. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 72:1116-9, 1956.
39. DEPRIEST, P.D.; VAN NAGELL JR., J.R.; POWELL, D.E. - Microinvasive cervical cancer. **Clin. Obstet. Gynecol.**, 33:846-51, 1990.
40. DILWORTH, E.E. & MAXWELL, G.E. - Superficially invasive carcinoma and carcinoma *in situ* of the uterine cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 84:83-8, 1962.
41. DISAIA, P.J. & CREASMAN, W.T. - Invasive cervical cancer. In: **Clinical gynecologic oncology**, 3<sup>rd</sup> ed., St. Louis, The C. V. Mosby Company, 1989, 67-79.
42. DUNN JR., J.E. - The relationship between carcinoma in situ and invasive cervical carcinoma. A consideration of the contributions to the problem to be made from general population data. **Cancer**, 6:873-86, 1953.

43. FAVRET, M.; PAROLINI, S.; ROSA, D.; RAMPINELLI, F.; BIANCHI, U.A.; GRIGOLATO, P.G.; MOLINARI-TOSATTI, M.P. - Immunohistochemical localization of laminin, collagen IV and fibronectin in dysplasias and neoplasms of the cervix uteri. **Pathologica**, 82:479-86, 1990.
44. FENNELL JR., R.H. - Carcinoma *in situ* of the cervix with early invasive changes. **Cancer**, 8:302-9, 1955.
45. FIDLER, H.K. & BOYES, D.A. - Patterns of early invasion from intraepithelial carcinoma of the cervix. **Cancer**, 12:673-80, 1959.
46. FIGO CANCER COMMITTEE: staging announcement. **Gynecol. Oncol.**, 25:383-5, 1986.
47. FIGO NEWS: Modifications in the staging for Stage I vulvar and Stage I cervical cancer. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 50:215-6, 1995.
48. FONSECA, L.A.M. - Mortalidade por cancer no Estado, Brazil. **Oncol. Atual.**, 2:6-21, 1992.
49. FOUSHEE, J.H.S.; GREISS JR., F.C.; LOCK, F.R. - Stage IA squamous cell carcinoma of the uterine cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 105:46-58, 1969.
50. FRICK, H.C.; JAVOVSKI, N.A.; GUSBERG, S.B.; TAYLOR JR., H.C. - Early invasive cancer of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 85:926-39, 1963.
51. FRIEDEL, G.H. & GRAHAM, J.B. - Regional lymph node involvement in small carcinoma of the cervix. **Surg. Gynecol. Obstet.**, 108:513-7, 1959.
52. FU, Y.S. & BEREK, J.S. - Minimal cervical cancer: definition and histology. **Recent Results Cancer Res.**, 106:47-56, 1988.



53. FUJIMOTO, I.; NEMOTO, H.; FUKUDA, K.; MASUBUCHI, S.; MASUBUCHI, K. - Epidemiologic study of carcinoma *in situ* of the cervix. **J. Reprod. Med.**, **30**:535-40, 1985.
54. FUKUSHIMA, M.; YAMAKAWA, Y.; SHIMANO, S.; HASHIMOTO, M.; SAWADA, Y.; FUJINAGA, K. - The physical state of human papillomavirus 16 DNA in cervical carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia. **Cancer**, **66**:2155-61, 1990.
55. GIRARDI, F.; BURGHARDT, E.; PICKEL, H. - Small FIGO stage Ib cervical cancer. **Gynecol. Oncol.**, **55**:427-32, 1994.
56. GREER, B.E.; FIGGE, D.C.; TAMIMI, H.K.; CAIN, J.M.; LEE, R.B. - Stage IA<sub>2</sub> squamous carcinoma of the cervix. Difficult diagnosis and therapeutic dilemma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **162**:1406-11, 1990.
57. GURGEL, M.S.C. - **Aspectos histológicos relacionados com a persistência de tumor residual após conização em pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino.** Campinas, 1994 [Tese de Mestrado - Universidade Estadual de Campinas.]
58. HASUMI, K.; SAKAMOTO, A.; SUGANO, H. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. **Cancer**, **45**:928-31, 1980.
59. HERRERO, R.; BRINTON, L.A.; REEVES, W.C.; BRENES, M.M.; TENORIO, F.; BRITTON, R.C.; GAITAN, E.; GARCIA, M.; RAWLS, W.E. - Sexual behavior, venereal diseases, hygiene practices, and invasive cervical cancer in high-risk population. **Cancer**, **65**:380-6, 1990.
60. HILDESHEIM, A.; MANN, V.; BRINTON, L.A.; SLZKLO, M.; REEVES, W.C.; RAWLS, W.E. - Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. **Int. J. Cancer**, **49**:335-40, 1991.
61. HOLZER, E. - Microinvasive carcinoma of the cervix: Clinical aspects, treatment and follow-up. **Clin. Oncol.**, **1**:315-22, 1982.

62. IVERSEN, T. - Definition and treatment of microcarcinoma of the cervix uteri. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, **23**:445-8, 1985.
63. IVERSEN, T.; ABELER, V.; KJORSTAD, K.E. - Factors influencing the treatment of patients with stage Ia carcinoma of the cervix. *New Series*, **86**:593-7, 1979.
64. JAKOBSEN, A.; BICHEL, P.; AHRONS, S.; NYLAND, M.; KNUDSEN, J. - Is radical hysterectomy always necessary in early cervical cancer? *Gynecol. Oncol.*, **39**:80-1, 1990.
65. JAPANESE JOINT STUDY COMMITTEE - A new proposal regarding criteria for stage Ia cancer in the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, **8**: 353-69, 1979.
66. JOHNSON, N.; LILFORD, R.J.; JONES, S.E.; MCKENZIE, L.; BILLINGSLEY, P.; SONGANE, F.F. - Using decision analysis to calculate the optimum treatment for microinvasive cervical cancer. *Br. J. Cancer.*, **65**:717-22, 1992.
67. KENTER, G.G.; CORNELISSE, C.J.; AARTSEN, E.J.; MOOY, W.; HERMANS, J.; HEINTZ, A.P.M.; FLEUREN, G.J. - DNA ploidy level as prognostic factor in low stage carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, **39**:181-5, 1990.
68. KING, L.A.; TASE, T.; TWIGGS, L.B.; OKAGAKI, T.; SAVAGE, J.E.; ADCOCK, L.L.; PREM, K.A.; CARSON, L.F. - Prognostic significance of the presence of human papillomavirus DNA in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Cancer*, **63**:897-900, 1989.
69. 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.
70. KUDO, R.; SATO, T.; MIZUUCHI, H. - Ultrastructural and immunohistochemical study of infiltration in microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*, **36**:23-9, 1990.

71. LARSSON, G.; ALM, P.; GULLBERG, B.; GRUNDSELL, H. - Prognostic factors in early invasive carcinoma of the uterine cervix. A clinical, histopathologic, and statistical analysis of 343 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **146**:145-53, 1983.
72. LATOUR, J.P.A. - Results in management of preclinical carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **81**:511-20, 1961.
73. LA VECCHIA, C.; FRANCESCHI, S.; DECARLI, A.; GALLUS, G.; PARAZZINI, F.; MERLO, E. - Invasive cervical cancer in young women. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, **91**:1149-55, 1984.
74. LA VECCHIA, C.; FRANCESCHI, S.; DECARLI, A.; FASOLI, M.; GENTILE, A.; PARAZZINI, F.; REGALLO, M. - Sexual factors, venereal diseases, and the risk of intraepithelial and invasive cervical neoplasia. *Cancer*, **58**:935-41, 1986.
75. LEE, E.T. - **Statistical method for survive data analysis**. Watswoth, Inc, Belmont, 1 ed., 1980.
76. LEMAN, M.H.; BENSON, W.L.; KURMAN, R.J.; PARK, R.C. - Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, **48**:571-8, 1976.
77. LEUNG, K.-M.; CHAN, W.-Y.; HUI, P.-K. - Invasive squamous cell carcinoma and cervical intraepithelial neoplasia III of uterine cervix. Morphologic differences other than stromal invasion. *Am. J. Clin. Pathol.*, **101**:508-13, 1994.
78. LIOTTA, L.A. & KOHN, E. - Cancer invasion and metastases. *JAMA*, **263**:1123-6, 1990.
79. LOHE, K.J. - Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix: I - Definition and histology. *Gynecol. Oncol.*, **6**:10-30, 1978.

80. LOHE, K.J.; BURGHARDT, E.; HILLEMANN, H.G.; KAUFMANN, C.; OBER, K.G.; ZANDER, J. - 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.
81. MAIMAN, M.A.; FRUCHTER, R.G.; DIMAIO, T.M.; BOYCE, J.G. - Superficially invasive squamous cell carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, **72**:399-403, 1988.
82. MARGULIS, R.R.; ELY JR., C.W.; LADD, J.E. - Diagnosis and management of stage IA (microinvasive) carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, **29**:529-38, 1967.
83. MATSEOANE, S.; WILLIAMS, S.B; NAVARRO, C.; HEDRIANA, H.; MUSHAYANDEBVU, T. - Diagnostic value of conization of the uterine cervix in the management of cervical neoplasia: a review of 756 consecutive patients. *Gynecol. Oncol.*, **47**:287-91, 1992.
84. MESTWERDT, G. - Die fruhdiagnose des kolumkarzinoms. *Zentralbl. Gynaekol.*, **69**:198-202, 1947.
85. MESTWERDT, G. - Microinvasive carcinoma. *Obstet. Gynecol. Surv.*, **34**:834-6, 1979.
86. MICROSOFT WORD VERSÃO 6.0. Copyright 1989-1993, Microsoft Corporation.
87. MOORE, J.G.; MORTON, D.G.; APPLGATE, J.W.; HINDLE, W. - Management of early carcinoma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **81**:1175-82, 1961.
88. MUSSEY, E.; SOULE, E.H.; WELCH, J.S. - Microinvasive carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **104**:738-44, 1969.
89. NG, A.B.P. & REAGAN, J.W. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Am. J. Clin. Pathol.*, **52**:511-29, 1969.

90. NODA, K. - Cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the cervix. *Curr. Top. Pathol.*, **85**:57-80, 1992.
91. NORUSIS, M.J. - **Statistical package for social sciences for personal computer plus. SPSS/PC+, Version 4.0.** Chicago, SPSS Inc., 1990.
92. OSTERGARD, D.R. - Prediction of clearance of cervical intraepithelial neoplasia by conization. *Obstet. Gynecol.*, **56**:77-80, 1980.
93. ÖSTÖR, A.G. - Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynecol. Pathol.*, **12**:193-207, 1993.
94. PARASKEVAIDIS, E.; KITCHENER, H.C.; MILLER, I.D.; MANN, E.; JANDIAL, L.; FISHER, P.M. - A population-based study of microinvasive disease of the cervix - A colposcopic and cytologic analysis. *Gynecol. Oncol.*, **45**:9-12, 1992.
95. PARAZZINI, F.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; CECCHETTI, G.; FEDELE, L. - Reproductive factors and the risk of invasive and intraepithelial cervical neoplasia. *Br. J. Cancer*, **59**:805-9, 1989.
96. PARAZZINI, F.; LA VECCHIA, C.; NEGRI, E.; FEDELE, L.; FRANCESCHI, S.; GALLOTTA, L. - Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer*, **69**:2276-82, 1992.
97. PEREZ, C.A.; KURMAN, R.J.; STEHMAN, F.B.; THIGPEN, J.T. - Uterine cervix. In: HOSKINS, W.J.; PEREZ, C.A.; YOUNG, R.C. - **Principles and practice of gynecologic oncology.** J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1992. p. 591-662.
98. PHILIPPE, E.; RITTER, J.; STARKOVA, O. - Le carcinome micro-invasif du col utérin. Diagnostic et indications thérapeutiques. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.*, **11**:255-65, 1982.
99. PINOTTI, J.A.; TEIXEIRA, L.C.; HEGG, R.; CARVALHO, J.P. - **Manual de oncologia genital e mamária.** Centro de Referência da Saúde da Mulher, São Paulo, 1992. 100p.

100. PINTO, G.A. - **Estudo imuno-histoquímico do colágeno IV da membrana basal no carcinoma do colo uterino.** Campinas, 1994 [Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas.]
101. 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.
102. RIOU, G.; FAVRE, M.; JEANNEL, D.; BOURHIS, J.; LE DOUSSAL, V.; ORTH, G. - Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. **Lancet**, 335:1171-4, 1990.
103. ROCHE, W.D. & NORRIS, H.J. - Microinvasive carcinoma of the cervix: The significance of lymphatic invasion and confluent patterns of stromal growth. **Cancer**, 36:180-6, 1975.
104. RUCH, R.M.; PITCOCK, J.A.; RUCH JR., W.A. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 125:87-92, 1976.
105. SAVAGE, E.W. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 113:708-17, 1972.
106. SCHEFFNER, M.; MÜNGER, K.; BYRNE, J.C.; HOWLEY, P.M. - The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 88:5523-7, 1991.
107. SCHINK, J.C. & LURAIN, J.R. - Microinvasive cervix cancer. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, 36:5-12, 1991.
108. SEBBELOV, A.M.; KJORSTAD, K.E.; ABELER, V.M.; NORRILD, B. - The prevalence of human papillomavirus type 16 and 18 DNA in cervical cancer in different age groups: a study on the incidental cases of cervical cancer in Norway in 1983. **Gynecol. Oncol.**, 41:141-8, 1991.

109. SEDLIS, A.; SALL, S.; TSUKADA, Y.; PARK, R.; MANGAN, C.; SHINGLETON, H.; BLESSING, J.A. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: A clinical-pathologic study. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **133**:64-74, 1979.
110. SESKI, J.C.; ABELL, M.R.; MORLEY, G.W. - Microinvasive squamous carcinoma of the cervix. Definition, histologic analysis, late results of treatment. **Obstet. Gynecol.**, **50**:410-4, 1977.
111. SEVIN, B.-U.; NADJI, M.; AVERETTE, H.E.; HILSENBECK, S.; SMITH, D.; LAMPE, B. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Cancer**, **70**:2121-8, 1992.
112. SIMON, N.L.; GORE, H.; SHINGLETON, H.M.; SOONG, S.J.; ORR, J.W.; HATCH, K.D. - Study of superficially invasive carcinoma of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **68**:19-23, 1986.
113. SLATTERY, M.L.; OVERALL, J.C.; ABBOTT, T.M.; FRENCH, T.K.; ROBISON, L.M.; GARDNER, J. - Sexual activity, contraception, genital infections, and cervical cancer: support for a sexually transmitted disease hypothesis. **Am. J. Epidemiol.**, **130**:248-58, 1989.
114. SOLDÀ, A.; VOLONTERIO, A.; FERUTTA, P.; CANINO, A.; RAGAZZI, G.; CECCHINI, G.; CICCHETTI, G. - La conizzazione cervicale nella diagnosi e nel trattamento della CIN. **Minerva Ginecol.**, **41**:261-3, 1989.
115. SOUEN, J.S. & TOJO, S. - Tratamento do carcinoma microinvasivo do colo do útero. **Femina**, **10**:1083-5, 1984.
116. SUGIMORI, H.; IWASAKA, T.; YOSHIMURA, T.; TSUKAMOTO, N. - Cytology of microinvasive squamous-cell carcinoma of the uterine cervix. **Acta Cytol.**, **31**:412-6, 1987.
117. TANAKA, T. - Proliferative activity in dysplasia, carcinoma *in situ* and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. **Path. Res. Pract.**, **181**:531-9, 1986.

118. TARKINGTON, C.N.; TWEEDDALE, D.N.; RODDICK, J.W. -  
Microinvasive carcinoma of the cervix. *South. Med. J.*, **62**:1000-2,  
1969.
119. TOJO, S. - **Carcinoma microinvasivo do colo uterino: aspectos  
clínicos, histopatológicos e terapêuticos.** São Paulo, 1982.  
[Tese de Mestrado - Universidade de São Paulo.]
120. TSUKAMOTO, N.; KAKU, T.; MATSUKUMA, K.; MATSUYAMA, T.;  
KAMURA, T.; SAITO, T.; SUENAGA, T. - The problem of stage Ia  
(FIGO, 1985) carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol. Oncol.*,  
**34**:1-6, 1989.
121. ULLERY, J.C.; BOUTSELIS, J.G.; BOTSCHNER, A.C. - Microinvasive  
carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, **26**:866-75, 1965.
122. VAN NAGELL JR., J.R.; GREENWELL, N.; POWELL, D.F.;  
DONALDSON, E.S.; HANSON, M.B.; GAY, E.C. - Microinvasive  
carcinoma of the cervix. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **145**:981-91,  
1983.
123. WAGATSUMA, M.; HASHIMOTO, K.; MATSUKURA, T. - Analysis of  
integrated human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancers:  
amplification of viral sequences together with cellular flanking  
sequences. *J. Virol.*, **64**:813-21, 1990.
124. WALKER, J.; BLOSS, J. D.; LIAO, S.-Y.; BERMAN, M.; BERGEN, S.;  
WILCZYNSKI, S.P. - Human papillomavirus genotype as a  
prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet.  
Gynecol.*, **74**:781-5, 1989.
125. WAY, S.; HENNIGAN, M.; WRIGHT, V.C. - Some experiences with pre-  
invasive and micro-invasive carcinoma of the cervix. *J. Obstet.  
Gynecol. Brit. Comm.*, **75**:593-602, 1968.
126. WILKINSON, E.J. & KOMOROWSKI, R.A. - Borderline microinvasive  
carcinoma of the cervix. *Obstet. Gynecol.*, **51**:472-6, 1978.



127. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC) **Cancer Incidence in five continents**: Volume IV. IARC Scientific Publication. N° 42. WHO, Lyon, 1982.
128. YAEGASHI, N.; SATO, S.; INOUE, Y.; NODA, K.; YAJIMA, A. - Conservative surgical treatment in cervical cancer with 3 to 5mm stromal invasion in the absence of confluent invasion and lymphovascular space involvement. **Gynecol. Oncol.**, **54**:333-7, 1994.
129. 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. Obstet. Gynecol.**, **135**:685-8, 1979.
130. ZEFERINO, L.C. - **Influência da idade ao início da atividade sexual e do número de parceiros sexuais da mulher na história natural da neoplasia do colo uterino**. Campinas, 1994 [Tese de Doutorado - Universidade Estadual de Campinas.]
131. ZUR HAUSEN, H. - Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. **Virology**, **184**:9-13, 1991.