

MARIA SALETE COSTA GURGEL

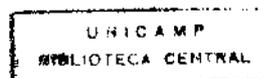
**ASPECTOS HISTOLÓGICOS RELACIONADOS COM A PERSISTÊNCIA
DE TUMOR RESIDUAL APÓS CONIZAÇÃO EM PACIENTES COM
CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO**

*Dissertação apresentada à Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do título de Mestre em Medicina: Área
de Tocoginecologia*

Orientador: Prof. Dr. Aloísio José Bedone

UNICAMP

1994



UNIDADE	PC
N.º CHAMADA	TJ Unicamp
V.	G 962a
T.º	233.11
P.º	433.95
	0 1x1
P.º	R\$ 11,00
C.º	24/01/95
N.º C.F.D.	

CM-00065427-0

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTÉCA CENTRAL - UNICAMP

Gurgel, Maria Salete costa

G962a Aspectos histológicos relacionados com a persistência de tumor residual após conização em pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino / Maria Salete Costa Gurgel. -- Campinas, SP: [s.n.], 1994

Orientador: Aloísio José Bedone.

Tese (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colo uterino - Câncer. 2. Neoplasias do colo uterino.
3. Carcinoma de células escamosas. I. Bedone, Aloísio José.
- II. Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.
- III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, José e Guiomar, pelo sacrifício e abdicação, sem os quais este momento não seria possível

Ao Lúcio, cuja força interior e compreensão serviram de sustentação à realização deste trabalho

Ao meu filho, Arthur : obrigada por ser tão especial !

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Aloísio José Bedone, pelo espírito de perseverança e por ter acreditado em minha capacidade de realizar este trabalho.

À Prof^a Dr^a Liliana Aparecida Lucci De Angelo Andrade, pela presença e importância atribuída a todo o processo de confecção deste material.

À amiga Dr^a Mary Angela Parpinelli, pela participação no momento da escolha do tema.

Aos amigos da Divisão de Oncologia, que convivem comigo o difícil dia a dia da especialidade.

À amiga Sueli Regina, pela dedicação e interesse não só durante a elaboração deste trabalho.

Às funcionárias Ângela, Sônia e Vilma, do Ambulatório de Oncologia Ginecológica, pela atenção especial dedicada à realização deste trabalho.

À Lusane e Lucila, do Instituto de Matemática, Estatística e Ciência da Computação da Universidade Estadual de Campinas, pelo trabalho estatístico.

À amiga Aparecida Homsí Pacca (Cuca), pela ajuda na redação do texto.

À ASTEC pelo auxílio na finalização deste trabalho.

SUMÁRIO

PÁGINA

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Aspectos Epidemiológicos do Câncer do Colo uterino.....	02
1.2. Carcinoma Microinvasivo.....	08
1.3. Neoplasia Residual Pós-Conização Uterina.....	17
2. OBJETIVO.....	26
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	28
3.1. Casuística.....	29
3.1.1. Critérios de Seleção dos Casos.....	30
3.1.2. Revisão Histológica.....	31
3.1.3. Critérios de Exclusão.....	33
3.2. Tamanho Amostral.....	33

	<i>PÁGINA</i>
3.3. Variáveis Estudadas.....	34
3.3.1. Variáveis Independentes.....	34
3.3.2. Variável Dependente.....	37
3.4. Processamento e Análise Estatística dos Dados.....	38
4. RESULTADOS.....	40
5. DISCUSSÃO.....	60
6. CONCLUSÕES.....	80
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
ANEXOS	

RESUMO

RESUMO

O tratamento do carcinoma microinvasivo do colo uterino é bastante controverso, sendo abordado diferentemente nos diversos Serviços. A histerectomia, acompanhada ou não de procedimentos mais radicais, é realizada na quase totalidade dos casos. Mais recentemente, tem-se observado uma tendência à adoção de condutas conservadoras, como a conização nos casos de invasão inicial, desde que se tenha segurança da retirada total da neoplasia. Através da revisão anatomopatológica dos 163 casos tratados no Ambulatório de Oncologia Ginecológica do Departamento de Tocoginecologia da FCM/UNICAMP, no período de 1967 a 1994, que foram submetidos à histerectomia simples ou radical após conização, procuramos estabelecer os fatores de risco para a persistência de tumor residual após esta cirurgia. Não houve influência das dimensões da microinvasão medidas pela profundidade e extensão horizontal da lesão, assim como do seu aspecto focal ou extenso e da presença de invasão vascular do estroma na ocorrência de neoplasia residual. Na análise inicial, o comprometimento das margens cirúrgicas da conização e a presença de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV demonstraram estar associados a um aumento significativo de neoplasia residual após conização uterina nos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino. No entanto, ao final do estudo, observou-se que houve interação entre os sinais de HPV e o comprometimento das margens cirúrgicas da conização na presença de tumor residual.

SUMMARY

SUMMARY

The treatment of microinvasive carcinoma of the uterine cervix is controversial, with different approaches by different services. Hysterectomy is performed in almost all cases, associated or not with more radical procedures. Nowadays, there is a trend in adopting conservative conducts, such as conization in patients with early invasion, as long as there can be assured that the whole lesion was removed. Through histological review of 163 cases treated at the Gynecological Oncology Out patient Clinic of the Department of Gynecology and Obstetrics of the University of Campinas, from 1967 to 1994, all of them undergone simple or radical hysterectomy after conization, it was tried to establish the risk factors for persistency of residual tumor after conization. The microinvasion size measured by the depth and length of the lesion, its focal or extensive pattern and the presence of stromal vascular space involvement did not influence the occurrence of residual tumor. Initially the surgical margins involvement in conization and the presence of HPV histological signs were associated with an increased incidence of residual tumor after this procedure. Nonetheless, the statistical analysis showed that there was interaction between HPV histological signs and surgical margins involvement on residual tumor.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos Epidemiológicos do Câncer do Colo Uterino

O câncer do colo uterino é ainda hoje uma doença de alta incidência e prevalência em todo o mundo, sendo a quarta neoplasia mais freqüente entre as mulheres americanas, superada apenas pelos tumores de mama, cólon e reto, e endométrio. A American Cancer Society, em 1991, estimava cerca de 13.000 novos casos da doença em sua fase invasora nos Estados Unidos, levando a 4.500 mortes pela neoplasia (PEREZ et al., 1992). Apresenta maior incidência em países de nível sociocultural baixo, principalmente nos continentes africano, asiático e também na América Latina, onde a mortalidade pela doença é altamente significativa (WHO, 1982). Embora nestas regiões as estatísticas de incidência e mortalidade por determinada enfermidade sejam escassas, no

Brasil, segundo informações do Ministério da Saúde referentes ao ano de 1987, as taxas de mortalidade pelo câncer cervical variavam de acordo com cada região do País, sendo a causa de morte por neoplasia mais freqüente na região Norte e a quarta causa nas regiões Sul e Sudeste, perdendo apenas para os cânceres de mama, estômago e pulmão (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1992).

No Estado de São Paulo, segundo a Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE), as neoplasias foram a terceira causa de morte mais freqüente em 1989, respondendo por 12,26% do total de óbitos (74,62/100.000 habitantes). No sexo feminino, o câncer mais freqüente como causa de morte foi o de mama, seguido pelo de estômago e o de pulmão. Em quarto lugar apareceu o câncer do colo do útero, com um coeficiente de mortalidade de quatro óbitos por 100 mil mulheres, apresentando um ligeiro declínio entre os anos de 1980 e 1989, passando de 4,82 para quatro, conforme citado anteriormente (FONSECA, 1992).

Dados mais recentes da região de Campinas sobre incidência de neoplasias malignas, coletados através de laudos anatomopatológicos dos diversos Laboratórios da região, estão descritos no Registro de Câncer de Base Populacional de Campinas (RCC), de novembro de 1993. Em 1991, o câncer do colo uterino foi a segunda neoplasia mais freqüente no sexo feminino, com 20,1 casos novos por 100 mil mulheres (BRITTO, 1993).

As taxas de mortalidade por determinada neoplasia estão intimamente relacionadas com suas etapas evolutivas, mais comumente designadas de estádios (E) clínicos da doença. No entanto, ao se comparar dados referentes à mortalidade em diferentes Países ou regiões, outros fatores não relacionados apenas ao comportamento da doença são também relevantes, tais como variações no tamanho das amostras estudadas, variações quanto à precisão no estadiamento correto e também à efetividade dos métodos terapêuticos empregados (FRIEDMAN & TAYLOR, 1965). Em um estudo realizado em 1969, no Japão, baseado em 2.145 casos de carcinoma da cérvix, encontraram-se 59,6% de taxa global de cura em cinco anos para todos os estádios, sendo 89,7%, 70,8%, 43,1% e 14,8% as taxas específicas para os EI, EII, EIII e EIV respectivamente (MASUBUCHI et al., 1969). Já em outro estudo, realizado na Europa, observaram-se taxas de sobrevida em cinco e dez anos, de aproximadamente de 80% e 75% para o E I, 63% e 51% para o E II, 33% e 24,5% para o E III e 12% e 8,5% para o E IV, respectivamente (PEJOVIC et al., 1981).

A fase pré-invasora da doença, denominada Neoplasia Intra-Epitelial Cervical (NIC), está bem definida e estudada, conhecendo-se seu comportamento biológico, patogênese, fases evolutivas e, principalmente, seu tratamento. Muitas têm sido as técnicas desenvolvidas para diagnóstico e tratamento das NIC tais como o crio e eletrocauterizações, excisões à laser e através de alça diatérmica ou LEEP (Loop Excision Eletrosurgery Procedure), todas elas buscando a preservação anatômica e funcional do útero (LOPES et al., 1989).

Pouco se sabe a respeito da transição entre a neoplasia ainda intra-epitelial, sem capacidade de invasão e de metastatização, e a neoplasia francamente invasora ou disseminada. O carcinoma microinvasivo do colo do útero é um dos poucos tumores em que esta fase de transformação é passível de ser detectada, embora ainda não se tenha conhecimento suficientemente claro a respeito de seu comportamento biológico. São observadas, à microscopia eletrônica, no citoplasma das células tumorais do carcinoma microinvasivo, protrusões semelhantes a pseudópodes invadindo o estroma cervical, além de microfilamentos correndo paralelamente a eles, fazendo supor que a invasão celular pode ocorrer através de movimentos amebóides do citoplasma. Além disso, são também encontradas pequenas vesículas citoplasmáticas, ausentes no carcinoma "in situ", que se supõe contenham enzimas proteolíticas, que irão destruir os componentes da membrana basal do epitélio (KUDO, SATO, MIZUUCHI, 1990; LIOTTA & KOHN, 1990). Vários estudos têm demonstrado alterações importantes no padrão de distribuição dos componentes intrínsecos (laminina e colágeno tipo IV) da membrana basal do epitélio microinvasor, em relação tanto ao epitélio cervical normal quanto aos diferentes graus da neoplasia, apresentando áreas com descontinuidade ou rotura e, até mesmo, ausência da membrana basal epitelial (FAVRET et al., 1990).

Apesar da alta incidência da neoplasia cervical, tanto na forma invasiva como também na fase ainda intra-epitelial, a freqüência de diagnóstico do carcinoma microinvasivo do colo uterino é relativamente baixa. Acredita-se que uma Neoplasia Intra-epitelial Cervical grau I (NIC I) levaria cerca de seis anos (68,8 meses) para evoluir para carcinoma "in

situ” (CIS) (BARRON & RICHART, 1968) e mais um período de cinco a dez anos até o surgimento de uma lesão francamente invasora (SCHINK & LURAIN, 1991). Na mesma linha, alguns autores acreditam que um carcinoma microinvasivo levaria de três a quatro anos para se tornar uma neoplasia francamente invasora (DUNN JR., 1953; BARUFFI & PHILBERT, 1978).

Em estudos epidemiológicos acerca da evolução natural de pacientes portadoras de NIC não tratadas, observou-se que, ao final de três anos, 11% delas desenvolveram um câncer clinicamente detectável, o mesmo ocorrendo com 22% ao final de cinco anos e com 33% das mulheres após nove anos de acompanhamento (FOX, 1967). Assim, o diagnóstico na fase intra-epitelial torna-se mais provável e mais freqüente desde que a mulher faça controle citológico periódico. Entretanto, uma vez diagnosticado e tratado um CIS do colo uterino, esta mulher tem um risco 3,2 vezes maior de desenvolver um câncer invasor na mesma localização ou na vagina, mesmo que tenha sido adequadamente tratada. Este risco eleva-se em 24,8 vezes quando ocorrem alterações citológicas persistentes ao longo do seguimento (McINDOE et al., 1984). Nos casos tratados apenas com a conização, o tempo médio decorrido entre o cone terapêutico e o diagnóstico de carcinoma invasor foi de 6,7 anos, refletindo provavelmente o aparecimento de uma nova lesão epitelial ou, até mesmo, a própria evolução natural da doença (BROWN, PETERS, CORWIN, 1991).

Justamente por representar uma forma de transição entre duas entidades quase distintas, da qual não se conhece o tempo de duração, e também por ser assintomático em mais de 60% dos casos (BOUTSELIS, ULLERY, CHARME, 1971; LARSSON et al., 1983), a incidência do carcinoma microinvasivo é relativamente baixa, representando cerca de 4,5% a 9% dos casos de neoplasia invasora nesta localização (MESTWERDT, 1979; CREASMAN et al., 1985). Apenas em um estudo encontrou-se relato de incidência mais elevada, em torno de 19% dentre os cânceres invasivos do colo (BRÉMOND, FRAPPART, MIGAUD, 1985). Não se encontraram dados precisos de incidência na literatura brasileira. Em um estudo retrospectivo realizado com 26 casos em São Paulo, na década de 80, a incidência do carcinoma microinvasivo foi de 4,7% do total de casos de neoplasia cervical, tanto invasora como intra-epitelial, correspondendo a 6,6% dos casos invasivos (TOJO, 1982; SOUEN & TOJO, 1984).

Segundo estudos retrospectivos, observou-se um aumento na freqüência relativa das neoplasias cervicais iniciais nas décadas de 40 e 60, passando de 1,2% para 20,9%, aumento este atribuído a uma efetiva detecção mais precoce, através da citologia oncótica cervical (NG & REAGAN, 1969). O mesmo fato deu-se com o carcinoma microinvasivo. Na Noruega, entre 1960 e 1969, 7% dos cânceres invasivos de colo eram diagnosticados na fase microinvasora. Já no período de 1970 a 1980, a proporção de microinvasivos em relação ao total de casos invasivos aumentou para 15%, chegando a 20% no final da década de 80 (KOLSTAD, 1989).

1.2. Carcinoma Microinvasivo

O carcinoma microinvasivo do colo uterino foi descrito pela primeira vez por Mestwerdt na Alemanha, em 1947, como sendo a neoplasia que invadia o estroma até 5mm de profundidade, a partir da membrana basal do epitélio cervical (MESTWERDT, 1947). Em 1961, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), ao definir o estadiamento do câncer cervical, propôs o nome de Estádio Ia como representativo da lesão carcinomatosa da cérvix somente diagnosticada microscopicamente e conhecida como invasão estromal inicial (KOTTMEIER, 1967). Desde então, sua conceituação tem sido controversa, o que tem se refletido em vasta sinonímia referente a mesma entidade. Vários são os termos empregados na literatura: microcarcinoma, carcinoma precocemente invasor, carcinoma muito pequeno, carcinoma pré-clínico, invasão estromal precoce, carcinoma microinvasivo “borderline”, carcinoma da cérvix E Ia, carcinoma cervical mínimo, carcinoma cervical com invasão em cabeça de alfinete, carcinoma “in situ” da cérvix com extensão, e outros (MARGULIS, ELY JR., LADD, 1967; LOHE, 1978; ABRÃO et al., 1986).

No início da década de 70, a FIGO adotou o conceito proposto por Mestwerdt, para definir o Estádio Ia do carcinoma epidermóide cervical, dividindo-o em invasão estromal inicial e câncer oculto do colo uterino (SAVAGE, 1972; BENSON & NORRIS, 1977). Na mesma época, 1973, o Committee on Nomenclature of the Society of Gynecologic Oncologists (SGO) nos Estados Unidos propôs a 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 (DEPRIEST, VAN NAGELL JR., POWELL, 1990). Tal critério é aceito até presentemente pela maioria dos serviços norte-americanos, principalmente no momento da opção terapêutica diante de uma paciente portadora de carcinoma microinvasivo, cujas dimensões ultrapassam 1mm de profundidade (BORONOW, 1990). O mesmo se dá no Japão, que, em 1979, após reunião de consenso, o "The Joint Study Committee on Stage Ia Cancer in the Uterine Cervix" adotou, de forma semelhante aos Estados Unidos, a definição descrita anteriormente (JJSC, 1979; NODA, 1992).

Ocorreu uma série de avaliações retrospectivas sobre o comportamento da neoplasia, sendo que diversos pesquisadores estudaram as taxas de mortalidade pela doença, recidiva local e a distância e, sobretudo, o risco de metástases em linfonodos pélvicos, tentando correlacionar os principais fatores de risco determinantes do prognóstico. Encontraram taxas de sobrevida que variaram de 97% a 100% (FOUSHEE, GREISS JR., LOCK, 1969; BOHM et al., 1976; CHRISTOPHERSON, GRAY, PARKER, 1976; VAN NAGELL JR. et al., 1983; SIMON et al., 1986), índices relativamente baixos de envolvimento ganglionar (BOHM et al., 1976, relataram 7,1% de metástases linfonodais pélvicas em pacientes com invasão até 3mm de profundidade) e prognóstico tanto melhor quanto menor a profundidade da invasão (LEMAN et al., 1976; BURGHARDT & HOLZER, 1977; MESTWERDT, 1979). Nos casos em que a profundidade da microinvasão não

ultrapassava 1mm, houve apenas um caso descrito de envolvimento ganglionar (HASUMI, SAKAMOTO, SUGANO, 1980) e nenhuma descrição de recorrência ou morte pela doença (AVERETTE et al., 1976).

Dentre todos os estudos analisados, encontramos relato de comprometimento parametrial pelo carcinoma microinvasivo em apenas três casos. Em todos eles a infiltração era focal, sendo um deles uma metástase para um linfonodo intraparametrial. As três pacientes apresentavam invasão vascular do estroma na conização (SIMON et al., 1986; TSUKAMOTO et al., 1989; KOLSTAD, 1989).

Até o final da década de 70, dava-se importância à medida da microinvasão em apenas uma dimensão (a profundidade). Entretanto, Burghardt e Holzer, em 1977, introduziram o conceito de mensuração do volume total da lesão microinvasiva, obtido através da medida em três dimensões (profundidade, extensão lateral e posterior), com o intuito de definir fatores prognósticos mais sensíveis na predição das possibilidades de disseminação e recidiva do carcinoma microinvasor do colo. Para tanto, são necessários, no mínimo, 60 a 70 cortes seriados por peça de conização, o que dificulta a utilização da técnica na prática diária. Estes tumores são subdivididos em duas categorias, de acordo com o volume da lesão: invasão estromal inicial, quando existe um pequeno foco de células invadindo o estroma, de difícil mensuração, e que geralmente não chega a 1mm de profundidade; e microcarcinoma, quando o volume tumoral é facilmente mensurável, não ultrapassando 500mm^3 . Segundo estes autores, os casos com volume tumoral inferior a 500mm^3 apresentam prognóstico favorável, com baixos índices de disseminação da doença

(BURGHARDT & HOLZER, 1977; LOHE, 1978; LOHE et al., 1978; BURGHARDT, 1982; HOLZER, 1982).

Em reunião de consenso realizada em 1985, a FIGO propôs uma nova classificação, na tentativa de definir mais claramente o estadiamento do carcinoma microinvasivo da cérvix:

- Estádio Ia1- invasão estromal mínima, detectada microscopicamente.
- Estádio Ia2- lesões detectáveis microscopicamente e passíveis de serem mensuradas. A invasão não ultrapassa 5mm de profundidade e 7mm de extensão horizontal.

Essa nova classificação determina que a presença de invasão vascular não altere o estadiamento, mas deve ser considerada na proposição terapêutica (FIGO, 1986). Tal definição, ao invés de contribuir para solucionar a controvérsia existente, causou polêmica maior, sendo considerada por muitos como vaga, pois não fixa um limite preciso entre os Estádios Ia1 e Ia2 (TSUKAMOTO et al., 1989; BURGHARDT et al., 1991).

Outros fatores prognósticos têm sido considerados, além do tamanho da lesão, expressos pela profundidade e pela extensão horizontal da microinvasão. Seriam eles o padrão ou a forma da invasão (FIDLER & BOYES, 1959); as presenças de invasão vascular (SEDLIS et al., 1979; BOYCE et al., 1984) e de tumor residual na peça cirúrgica (CREASMAN et al., 1985); e, mais recentemente, a concomitância de infecção pelo

Papiloma Vírus Humano (HPV) (WALKER et al., 1989; KING et al., 1989). Com menos freqüência, encontra-se relato de estudo sobre a influência do comprometimento das margens cirúrgicas da conização na evolução dos casos de carcinoma microinvasivo.

Nas décadas passadas, dava-se muita importância ao padrão de invasão das células cancerosas no estroma cervical. Foram definidos, entre outros, os padrões em broto, digitiforme e confluyente, sendo estes 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 digitiforme ou confluyente como conseqüente a microinvasões de caráter extenso (FU & BEREK, 1988). Existem relatos na literatura de grande incidência de lesões multifocais, independentemente da profundidade da microinvasão, chegando, em alguns trabalhos, a mais de 90% da casuística estudada (NG & REAGAN, 1969; SIMON et al., 1986).

É praticamente consenso que, quanto maior o tamanho da lesão tumoral, maior será a possibilidade de invasão dos espaços vasculares pelas células neoplásicas. Encontramos relato de 8% de invasão de espaços vasculares, quando a microinvasão não ultrapassa 1mm de profundidade, contra 22% e 38% quando a profundidade da invasão é entre 1 e 3mm e entre 3 e 5mm respectivamente (SEDLIS et al., 1979; BOYCE et al., 1984; CREASMAN et al., 1985). Contudo, este conceito começa a ser revisto com os dados de um recente estudo que demonstrou invasão dos espaços vasculares 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 (BURGHARDT et al., 1991).

Não obstante os dados, com respeito à interferência da presença de invasão vascular do estroma na evolução do carcinoma microinvasor da cérvix, continuarem conflitantes (IVERSEN, ABELER, KJORSTAD, 1979; CREASMAN et al., 1985; DELGADO et al., 1989; ÖSTÖR, 1993), acredita-se que as mulheres que apresentam tal alteração merecem terapêutica mais radical, com avaliação mais acurada do comprometimento linfonodal pélvico ou paraaórtico, já que em estádios mais avançados da neoplasia cervical a presença de êmbolos carcinomatosos em espaços vasculares venosos ou linfáticos está associada a uma freqüência aumentada de metástases ganglionares e, conseqüentemente, a uma sobrevida total reduzida (POPKIN, PILORGE, LATOUR, 1979; IVERSEN, 1985; KOLSTAD, 1989; GREER et al., 1990). Em importante estudo realizado com 200 casos de carcinoma microinvasivo submetidos à linfadenectomia pélvica, 54,5% dos casos com invasão vascular apresentavam metástases ganglionares contra 15,9% das pacientes sem invasão vascular (BURGHARDT, 1982). Em outro estudo realizado na mesma época encontrou-se uma taxa de recidiva de 3% (quatro entre 144 casos) no grupo de mulheres sem invasão vascular do estroma, que foi significativamente menor que a de 12% observada no grupo de pacientes com invasão vascular (quatro entre 33 casos) (VAN NAGELL JR. et al., 1983).

Existem evidências de que, mesmo em pacientes sem metástases ganglionares, a presença de invasão vascular está associada a um prognóstico desfavorável. Em estudo comparativo de pacientes portadoras de carcinoma do colo uterino E I, um grupo com invasão vascular e outro sem a alteração estudada, pareados segundo profundidade e extensão da invasão e também segundo comprometimento linfonodal: o grupo sem invasão vascular apresentou taxa de sobrevivência de 100% em cinco anos contra 70% do grupo com invasão vascular (BOYCE et al., 1984).

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 necessária, porém não o fator único suficiente para induzir o aparecimento da neoplasia, embora sejam encontradas partículas do DNA-viral em cerca de 90% dos tumores cervicais (ZUR HAUSEN, 1991). Além disso, existem evidências de que as alterações relacionadas à infecção pelo HPV, tanto intra-epiteliais quanto invasivas, demonstraram natureza multicêntrica, com relatos de concomitância de lesão cervical e vulvovaginal de aproximadamente 80% (SPITZER, KRUMHOLZ, SELTZER, 1989).

Os tipos de Papiloma Vírus Humano mais freqüentemente estudados e também mais relacionados às lesões neoplásicas invasoras cervicais são os 16 e 18 (FUKUSHIMA et al., 1990; WAGATSUMA, HASHIMOTO, MATSUKURA, 1990; SEBBELOV et al., 1991). No entanto, já se conhece o papel relevante de vários outros tipos na carcinogênese

do câncer do colo uterino (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39). Talvez o mais agressivo deles seja o HPV tipo 18 (RIOU et al., 1990).

Os estudos têm sido controversos quanto ao papel da infecção por HPV no prognóstico da neoplasia cervical já instalada. Há relatos de um comportamento clínico mais agressivo em tumores onde se detectou a presença do DNA do HPV 18, quando comparados a casos sem DNA de HPV detectável (WALKER et al., 1989). Já em outro estudo 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). Finalmente, na França, em estudo desenvolvido com casos de neoplasias cervicais inicialmente invasoras (apenas Estádios I e II), comparando-se o comportamento dos casos com infecções por HPV dos tipos 16, 18, 33 e 35 com casos em que não se detectou DNA-viral, encontrou-se um pior prognóstico nos casos sem evidências de infecção pelo vírus. Houve uma freqüência maior de comprometimento ganglionar nestes casos, apresentando também um aumento do risco relativo (RR) tanto para recidiva local como para metástases à distância (RR de 3,2 e de 4,5, respectivamente) (RIOU et al., 1990).

A retirada adequada da lesão tumoral, expressa pelo não envolvimento das margens cirúrgicas da ressecção, é uma preocupação constante no tratamento cirúrgico de qualquer neoplasia, mormente quando se trata de tumor maligno diagnosticado em estádios iniciais.

Em um trabalho que analisou as curvas de sobrevida de 343 pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo, 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. Este achado deveu-se provavelmente à persistência de neoplasia no útero conizado, que não foi adequadamente tratada (LARSSON et al., 1983).

A conização cirúrgica ou amputação cônica do colo uterino, há muito utilizada na propedêutica das neoplasias cervicais, tanto intra-epiteliais como inicialmente invasoras, tem sido mais recentemente considerada o tratamento de eleição ao se tratar de paciente ainda jovem e com desejo de gravidez futura, desde que se tenha absoluta certeza de que a lesão tenha sido totalmente retirada (AHLGREN et al., 1975; SOLDÀ et al., 1989; ÖSTÖR, 1993).

Em estudo realizado ainda na década de 60 com 551 casos (414 CIS e 137 carcinomas microinvasivos), observaram-se mais recidivas locais (20%) em pacientes tratadas apenas com conização, sendo porém estas recorrências controladas com histerectomia posterior, não tendo ocorrido nenhum óbito conseqüente às recidivas. Desta forma, manteve-se a indicação de tratamento conservador quando existiu desejo de gravidez futura (WAY, HENNIGAN, WRIGHT, 1968).

1.3. Neoplasia Residual Pós-Conização Uterina

Muitos estudos têm sido efetuados na tentativa de se estabelecer aspectos que demonstrem ter um caráter preditivo da presença de tumor residual no colo restante já conizado. Devido à incidência elevada das NIC, estes trabalhos baseiam-se na maioria das vezes em conizações realizadas para detecção e tratamento de lesões intra-epiteliais.

O principal fator de risco estudado para presença de tumor residual pós-conização foi o comprometimento das suas margens cirúrgicas, sejam elas endocervical, ectocervical ou ambas. Em estudo realizado em 1980, observou-se uma maior incidência de comprometimento das margens da conização em mulheres com mais de 40 anos e, ainda, uma proporção significativamente maior de envolvimento das margens, conforme a maior gravidade da lesão (20% em NIC I contra 38% em carcinoma microinvasivo) (OSTERGARD, 1980). Muitas vezes, a realização do cone é acompanhada de curetagem seletiva fracionada de canal cervical e de cavidade uterina, considerando-se como fator também de risco a presença de epitélio atípico nestes materiais, principalmente quando, além desta alteração, existe envolvimento da margem endocervical do cone. Nesta situação, existe relato de 80% de lesão residual na histerectomia total abdominal (HTA) (HUSSEINZADEH, SHBARO, WESSELER, 1989).

Em estudo realizado recentemente, PATERSON-BROWN et al., (1992) demonstraram um valor preditivo positivo das margens da

conização de 79% e um valor preditivo negativo de 88%. Quando o envolvimento da margem acompanhou-se de citologia oncótica de controle com a presença de células atípicas, o valor preditivo positivo subiu para 97%. Os autores relataram também diferença conforme a localização da margem comprometida. Com a ocorrência de envolvimento da margem endocervical, o valor preditivo positivo foi também maior, próximo a 82%.

Existem trabalhos, no entanto, em que o comprometimento das margens cirúrgicas não se demonstrou um indicador eficiente de lesão residual no útero. Existe referência a 42% de tumor residual na HTA, quando as margens da conização estavam comprometidas, contra 18% quando as margens estavam livres de neoplasia (BUXTON et al., 1987). Neste estudo, a citologia oncótica de controle pós-conização mostrou-se mais eficiente na detecção de tumor residual (57% de lesão neoplásica residual, nos casos em que a citologia apresentava atipias celulares), contrastando com os dados de Burghardt e Holzer, que, ao avaliarem 320 casos de conização por CIS, não observaram nenhum caso de tumor residual, quando a margem cirúrgica da conização estava livre de neoplasia e apenas 11,6% de lesão persistente, quando as margens estavam comprometidas por NIC de qualquer grau (BURGHARDT & HOLZER, 1977).

Outros fatores têm sido estudados, além do comprometimento das margens cirúrgicas da conização, na tentativa de se prever o risco de persistência de tumor residual e, principalmente, de recidiva tumoral após o tratamento conservador, já que em mais de 30% das conizações por NIC existe envolvimento das margens. Um destes fatores descritos é a

quantificação do infiltrado inflamatório na peça de conização. Segundo trabalho recente, quanto mais intensa a reação inflamatória do estroma cervical, menor a freqüência de lesão residual na cirurgia complementar (WHITE, MACATOL, DEJOSEF, 1992).

A razão de toda discussão a respeito da conceituação e do comportamento do carcinoma microinvasivo é, sem dúvida, a preocupação de se estabelecer o melhor tratamento para esses tipos de lesões, dado que os trabalhos demonstraram que a realização de terapêuticas radicais podem ser muitas vezes desnecessárias e até mesmo excessivas em alguns casos (LOHE et al., 1978; MAIMAN et al., 1988; KOLSTAD, 1989). O tratamento do câncer microinvasivo tem sido abordado diferentemente nos diversos Serviços do mundo, sendo a histerectomia realizada na quase totalidade dos casos e, muitas vezes, acompanhada de procedimentos radicais como linfadenectomia pélvica e ampliação para histerectomia radical (cirurgias de Wertheim-Meigs ou Schauta-Amreich), seguidas ou não de radioterapia (MARGULIS, ELY JR., LADD, 1967; MUSSEY, SOULE, WELCH, 1969; SESKI, ABELL, MORLEY, 1977). Na literatura há relatos de realização de histerectomia radical acompanhada de linfadenectomia pélvica e paraaórtica, através da via laparoscópica para tratamento de carcinoma do colo uterino E Ia2 (NEZHAT et al., 1992). Mais recentemente, tem sido observada uma tendência a se utilizar na terapêutica deste estágio procedimentos menos agressivos (CREASMAN et al., 1985; KOLSTAD, 1989), pois há relatos de até 61% de complicações de moderada a severa morbidade em relação a estas terapias radicais (ULLERY, BOUTSELIS, BOTSCHNER, 1965).

Existem estudos comparando a eficácia dos tratamentos radical e conservador quanto às recidivas e óbitos pela doença. Em estudo onde se comparou a histerectomia total alargada versus 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 entre os dois tipos de cirurgia, sendo que a morbidade do primeiro foi significativamente maior (YAJIMA & NODA, 1979). A mortalidade cirúrgica conseqüente à cirurgia radical é, em média, de 0,5% nos diferentes Serviços (MATTINGLY, 1979; JOHNSON et al., 1992).

Atualmente, a proposta mais aceita para tratamento das lesões microinvasivas incipientes (até 1mm de profundidade) ou no Estádio Ia1 da FIGO é apenas a conização, desde que não exista invasão vascular e que as margens cirúrgicas deste cone estejam livres de neoplasia (IVERSEN, 1985; BURGHARDT et al., 1991). Esta terapêutica tem sido estendida também para os casos com invasão até 3mm de profundidade, desde que os critérios descritos anteriormente sejam observados (CREASMAN et al., 1985; GREER et al., 1990). Alguns autores encontraram diferenças significativas quanto à chance de disseminação 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, sendo, portanto, a classificação da SGO mais adequada na indicação do tratamento conservador, seja ele a HTA simples realizada no passado ou a conização com margem de segurança proposta no momento (HASUMI et al., 1980; VAN NAGELL JR. et al., 1983; SIMON et al., 1986; COPELAND et al., 1992; SEVIN et al., 1992). Em recente estudo sobre a

possibilidade de disseminação do carcinoma microinvasivo do colo uterino, após extensa revisão de literatura, calculou-se o risco de metastatização a distância 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 até 3mm, as probabilidades eram de 0% e 2%, segundo invasão vascular ausente ou presente respectivamente. Quando a profundidade da microinvasão era entre 3 e 5mm, as probabilidades aumentavam para 2% e 10% conforme a ausência ou presença de invasão vascular (JOHNSON et al., 1992).

Em se tratando de neoplasia que acomete principalmente mulheres com menos de 45 anos, além do controle da doença é importante a manutenção de suas funções sexual e reprodutiva, sempre que possível. É vital a preocupação de se preservar 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).

Poucos são os estudos quanto às alterações da sexualidade em pacientes portadoras de neoplasia ginecológica, principalmente após serem submetidas a tratamentos radicais. Encontramos relato na literatura

de dificuldades sexuais consideradas importantes em 30% a 40% das mulheres tratadas por câncer do colo do útero em estádios iniciais, dificuldades estas descritas como: diminuição da frequência de coitos, diminuição da excitação sexual e alterações do orgasmo, não acompanhadas de alterações do desejo sexual (ANDERSEN, 1987).

Em resumo, existem estudos relacionando os fatores de risco para a persistência de tumor residual após conização nos casos de Neoplasia Intra-epitelial Cervical, sendo o comprometimento das margens cirúrgicas da conização considerado o principal deles. Todavia, não se dispõe de dados semelhantes quanto ao carcinoma microinvasivo, pois a adoção da conização como método terapêutico nestes casos é bastante recente (cerca de sete anos) e ainda em fase de estudos. Na verdade, estes trabalhos englobam um número muito reduzido de casos com invasão inicial do estroma e não fazem diferenciação dos resultados relativos aos diversos graus histológicos da neoplasia.

Encontra-se relato na literatura de estudo comparativo entre CIS e carcinoma microinvasivo com até 3mm de profundidade, correlacionando presença de tumor residual e comprometimento da margem cirúrgica da conização. Observou-se um comportamento semelhante entre as duas situações, com 6,7% de neoplasia residual quando as margens eram livres e 46% quando havia envolvimento das margens pela neoplasia nos casos de microinvasão, contra 6,5% e 44% respectivamente para os carcinomas "in situ". Houve, contudo, um índice bem mais elevado de comprometimento das margens da conização nos microinvasivos em comparação com os CIS (78% versus 44%

respectivamente) (MOORE et al., 1961). Em outro estudo realizado posteriormente, observaram-se resultados semelhantes, com uma freqüência de neoplasia residual de 50% tanto no CIS como no microinvasivo (WAY et al., 1968).

Admite-se, porém que o comprometimento das margens cirúrgicas da conização tenha talvez papel mais relevante na presença de tumor residual ao se tratar do carcinoma microinvasor. Em estudo já citado, na casuística geral (84 casos tanto de CIS como microinvasivo) houve 42% de neoplasia residual quando as margens eram comprometidas. No entanto, apenas entre os casos de carcinoma microinvasivo (19 pacientes) com o mesmo comprometimento das margens da conização houve 57% de neoplasia residual no material da histerectomia (BUXTON et al., 1987). Não houve influência do local do comprometimento (ectocervical ou endocervical) quanto à persistência de neoplasia.

Uma análise mais detalhada sobre os fatores de risco para a presença de tumor residual após conização por carcinoma microinvasivo cervical foi encontrada nos trabalhos de LEMAN et al. (1976) e de SEDLIS et al. (1979). No primeiro, estudou-se a relação da profundidade da lesão microinvasora, da presença de invasão vascular, da reação inflamatória do estroma cervical, do grau de diferenciação histológica, do padrão de invasão do estroma e do comprometimento das margens cirúrgicas da conização com o risco de lesão microinvasora no colo restante pós-conização. Observou-se que apenas as duas últimas variáveis (padrão de invasão e margens cirúrgicas) apresentaram significância estatística como

fatores preditivos de tumor residual, sendo este mais freqüente quando a invasão do estroma teve o aspecto digitiforme e quando as margens de corte do cone estiveram envolvidas por neoplasia (LEMAN et al., 1976).

SEDLIS et al. (1979) analisaram a relação entre o tamanho total da lesão microinvasora - avaliado pela profundidade e pela extensão lateral da microinvasão - e a presença de invasão dos espaços vasculares com a presença de neoplasia invasora residual na histerectomia pós-conização. Foram incluídos apenas casos com margens cirúrgicas da conização consideradas livres de neoplasia. Observou-se que o risco de carcinoma microinvasivo residual na histerectomia, que é 0% quando a profundidade da invasão é menor que 1mm, aumenta para 61% quando a profundidade da microinvasão é maior que 3mm. O mesmo aconteceu quando se analisou a extensão lateral da lesão: 2% nos casos com extensão menor que 4mm versus 35% quando a extensão é maior que 8mm. 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.

Assim, é de vital importância que os critérios clínicos e histológicos de avaliação das possibilidades de persistência de lesão residual após uma conização diagnóstica sejam bastante precisos, para que a adoção de condutas conservadoras, como histerectomia simples e, principalmente, apenas o controle clínico após esta conização não altere o prognóstico dessas mulheres.

Vários aspectos parecem estar relacionados com o problema, porém poucos são os estudos detalhados acerca dos reais fatores de risco comprovados para presença de tumor residual que embasassem a adoção da conização como um método terapêutico seguro. O comprometimento das margens cirúrgicas da conização é classicamente o aspecto histológico mais correlacionado e também mais amplamente estudado, mas outros existem que deveriam ser melhor analisados.

Com o objetivo de se avaliar melhor a participação de aspectos como profundidade e extensão horizontal da lesão microinvasiva, presença de invasão de vasos linfáticos ou venosos do estroma cervical, aspecto focal ou extenso da lesão, associação com infecção por HPV e comprometimento das margens cirúrgicas da conização na persistência de neoplasia residual, tanto de maneira isolada, mas principalmente tentando analisar a forma como estes fatores estão inter-relacionados, é que nos propusemos a realizar o presente estudo.

OBJETIVO

2. OBJETIVO

Avaliar, nos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino, a associação entre presença de lesão neoplásica residual na peça da cirurgia complementar à conização e os seguintes aspectos histológicos:

- 2.1.** profundidade da microinvasão.
- 2.2.** extensão horizontal da microinvasão.
- 2.3.** aspecto focal ou extenso da microinvasão.
- 2.4.** invasão vascular do estroma cervical.
- 2.5.** presença de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo papiloma vírus humano.
- 2.6.** comprometimento das margens cirúrgicas da conização.

CASUÍSTICA E MÉTODO

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Casuística

Foi realizado um estudo descritivo e retrospectivo no Ambulatório de Oncologia Ginecológica e Patologia Cervical do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, integrado à Divisão de Oncologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM).

Durante o período de julho de 1967 a julho de 1994, foram tratadas 208 pacientes com diagnóstico de carcinoma microinvasivo do colo uterino, o que correspondeu a cerca de 11% de todos os casos de câncer invasor da cérvix atendidos no Setor.

Todos os prontuários foram revistos para detecção de possíveis casos erroneamente catalogados como carcinoma microinvasivo e para obtenção das informações acerca de sua evolução clínica. Os casos que tiveram alta para acompanhamento em outros Serviços ou os que abandonaram o seguimento foram encaminhados ao Serviço Social, na tentativa de alcançar informações sobre o estado atual da doença, ou convocar as pacientes a retomarem seus controles.

Os casos foram submetidos à rigorosa revisão histológica das biópsias e peças cirúrgicas de conização, histerectomia total extrafascicular (HTA) ou histerectomia radical acompanhada de linfadenectomia pélvica pela técnica de Wertheim-Meigs (WM). Esta revisão foi realizada pelo anatomopatologista do Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP, responsável pelos exames provenientes do CAISM, procedendo-se à revisão detalhada dos principais aspectos anatomopatológicos relacionados ao prognóstico da doença.

3.1.1. Critérios de Seleção dos Casos

Foram considerados para o estudo somente os casos de carcinoma epidermóide microinvasivo da cérvix submetidos à conização diagnóstica e à cirurgia complementar que, após a revisão anatomopatológica e de seus respectivos prontuários, satisfizeram os critérios de inclusão nos Estádios Ia1 e Ia2 do carcinoma microinvasivo do colo uterino, segundo a classificação adotada pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), elaborada em 1985 e referendada em 1988:

Estádio Ia1 - Invasão estromal mínima;

Estádio Ia2 - Lesões detectadas microscopicamente e mensuráveis. O 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. Lesões maiores devem ser consideradas como Estádio Ib.

3.1.2. Revisão Histológica

Os casos estudados tiveram suas lâminas referentes à biópsia prévia, à conização e à peça cirúrgica complementar submetidas à revisão histológica, para confirmação ou retificação do diagnóstico prévio. Quando este diagnóstico não foi possível de ser obtido através das lâminas já preparadas, procedeu-se à localização dos blocos de parafina, preparação e coloração com hematoxilina-eosina de novas lâminas.

O diagnóstico de microinvasão fez-se pelo encontro de focos de ruptura, borramento ou descontinuidade da membrana basal do epitélio escamoso cervical e da identificação de blocos celulares neoplásicos que penetram no estroma, estando ou não em continuidade com o epitélio suprajacente, que pode apresentar-se nos diferentes graus de neoplasia intra-epitelial ou, até mesmo, apenas com alterações regenerativas do tipo metaplasia escamosa. A presença de intenso infiltrado linfoplasmocitário ou resposta desmoplásica no estroma subjacente a uma lesão intra-

epitelial, do tipo carcinoma "in situ", sugere a presença de invasão incipiente, e são indicativas de procura de eventuais focos de microinvasão, através de ampliação do número de cortes seriados na peça de conização.

Os focos de invasão foram medidos em duas dimensões (profundidade e extensão horizontal), através de microscópio com ocular de escala calibrada. A profundidade da invasão foi medida a partir da membrana basal do epitélio até o ponto de maior penetração do estroma pelas células tumorais, em milímetros (mm). A medida da extensão horizontal foi realizada no ponto de maior diâmetro, também em milímetros.

As áreas de microinvasão foram divididas em lesões unifocais e com múltiplos focos isolados de microinvasão, ou com blocos celulares maciços coalescentes, denominados por nós lesão extensa.

Constou também da revisão histológica a determinação das condições de comprometimento das margens cirúrgicas das conizações, com a mensuração precisa em milímetros da distância entre o epitélio atípico e as margens cirúrgicas endocervical e ectocervical do cone. A avaliação das margens é conseguida através da marcação com tinta Nanquin das bordas da peça cirúrgica, antes do recorte em blocos para o exame histológico.

Procedeu-se também à determinação da presença de invasão vascular, através da procura de êmbolos carcinomatosos em espaços

vasculares linfáticos e/ou venosos do estroma cervical. Por fim, procedeu-se à identificação de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo Papiloma Vírus Humano, cuja principal característica eram a presença de atipias coilocitóticas 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.

3.1.3. Critérios de Exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão 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. Desta forma, 45 pacientes foram excluídas do estudo. Nossa casuística, portanto, constituiu-se de 163 casos de carcinoma microinvasivo da cérvix, diagnosticados por conização e submetidos à cirurgia complementar, qual seja histerectomia total extrafascicular (143 casos) ou histerectomia radical com linfadenectomia pélvica pela técnica de Wertheim-Meigs (20 casos).

3.2. Tamanho Amostral

Tratando-se de um estudo de caráter retrospectivo descritivo e do tipo populacional, consideraram-se para o cálculo do tamanho amostral as seguintes informações:

- 1 - Incidência geral da neoplasia - em média na literatura corresponde a 8,5% em relação ao número total de cânceres invasores do colo uterino.
- 2 - Incidência na população estudada - na região de Campinas, o câncer cervical teve uma incidência em 1991 de 20,1 casos novos / 100 mil mulheres.
- 3 - Nível de significância de 5 % ($p < 0,05$).

O tamanho amostral calculado foi de 152 casos. Para realização do cálculo adequado foi utilizado o software Epi Info Versão 5.01b (DEAN et al., 1990).

3.3. Variáveis Estudadas

3.3.1. Variáveis Independentes

3.3.1.1. Profundidade da Microinvasão

Denominou-se profundidade da microinvasão a variável que refletia a medida em milímetros da distância de penetração das células neoplásicas no estroma cervical, no sentido vertical ou perpendicular. Foi 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:

- 1 - profundidade menor ou igual a 3mm.
- 2 - profundidade maior que 3mm.

3.3.1.2. 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. Deve expressar a maior medida de um foco único ou múltiplo de microinvasão. Seus valores foram agrupados para melhor análise nas seguintes categorias:

- 1 - extensão horizontal menor ou igual a 3mm.
- 2 - extensão horizontal maior que 3mm.

3.3.1.3. Aspecto da Microinvasão

Definido como sendo a forma uni focal 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:

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

3.3.1.4. Invasão Vascular

Definiu-se como o encontro de células escamosas tumorais no interior de espaços vasculares tanto venosos como linfáticos do estroma cervical adjacente à microinvasão. Estes espaços só foram considerados como vasculares, quando foi possível a identificação de células endoteliais recobrando seu interior. Consideraram-se duas categorias:

1 - Presente

2 - Ausente

3.3.1.5. Infecção pelo Papiloma Vírus Humano (HPV)

Definiu-se como a presença de alterações histológicas na biópsia ou na conização 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 vê o epitélio escamoso espessado, muitas vezes queratinizado, porém sem aspecto papilífero e principalmente com atipias coilocitóticas. Consideraram-se duas categorias:

1 - Presente

2 - Ausente

3.3.1.6. Margens Cirúrgicas da Conização

Definidas como o encontro de tecido neoplásico ou atípico, do tipo carcinoma microinvasivo ou neoplasia intra-epitelial cervical, nos diversos graus, NIC I, II ou III na superfície de corte da peça cirúrgica de conização. Foram analisadas as margens endocervical, ectocervical e profunda de todos os casos e foi determinado seu grau de comprometimento segundo a classificação:

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

3.3.2. Variável Dependente

Tumor Residual

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

1 - Presente

2 - Ausente

3.4. *Processamento e Análise Estatística dos Dados*

A partir das informações contidas em uma ficha pré-codificada, que foi utilizada para a coleta dos dados (ANEXO 1), elaborou-se um banco de dados através de software específico (DBASE), cujas inconsistências foram corrigidas através de revisão das fichas em conjunto com os prontuários, quando necessário.

Inicialmente, determinaram-se as freqüências individuais das variáveis na população estudada. Para a análise estatística, foram utilizadas variáveis qualitativas ou categóricas (não numéricas) e, no caso de variáveis inicialmente contínuas ou numéricas (profundidade e extensão horizontal da microinvasão), procedeu-se ao agrupamento destas em categorias.

Numa primeira abordagem, foi empregado o teste estatístico do Qui-Quadrado para detectar as possíveis associações individuais entre as variáveis independentes definidas anteriormente e a variável dependente, presença de tumor residual na cirurgia complementar (BEIGUELMAN, 1991). Considerou-se como nível de significância todo valor de p menor que 0,05.

Quando observada, pela análise univariada, a existência de associação entre duas ou mais variáveis independentes e a presença de

tumor residual, procedeu-se a um estudo mais detalhado com a intenção de se detectar se estas associações são reais ou se está havendo algum tipo de interação entre as variáveis independentes que pudesse confundir os resultados iniciais.

Para tanto, utilizou-se uma técnica de análise multidimensional, denominada de Independência Mútua, que consiste em 3 etapas sucessivas de cálculos. Na primeira fase, é determinada a existência ou não de associação entre as variáveis em questão, porém não se evidencia se esta relação significativa ocorre entre todas as variáveis envolvidas ou apenas entre algumas delas. Quando observada a presença de associação na primeira fase do estudo, aplicaram-se as etapas seguintes denominadas Independência Parcial e Condicional, com a intenção de se detectar qual ou quais os fatores realmente determinantes da presença de tumor residual pós-conização em pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino, ou se existe alguma relação de dependência entre estas variáveis, que esteja condicionando o efeito da outra variável em estudo sobre a persistência de lesão neoplásica (SILVA, 1990).

Os programas estatísticos utilizados foram o software Epi Info (Versão 5.01b), para a obtenção das freqüências e análises univariadas preliminares, e o Statistical Analysis System (SAS), para a análise da Independência Mútua, Parcial e Condicional. As tabelas e gráficos foram elaborados através dos softwares Microsoft Word 6.0 for Windows e Microsoft PowerPoint 4.0, respectivamente (DEAN et al., 1990; SAS, 1987; MICROSOFT WORD, 1993).

RESULTADOS

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

4. RESULTADOS

A distribuição dos casos de carcinoma epidermóide microinvasivo do colo uterino tratados ao longo dos anos de atividade do Serviço está representada na Figura 1. Observou-se um aumento significativo na incidência da neoplasia, após 1982.

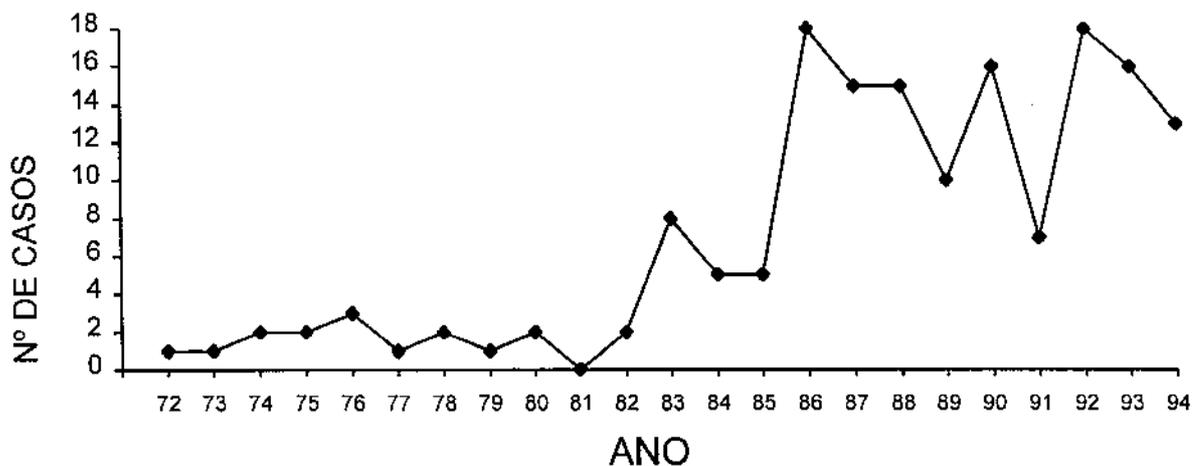


Figura 1 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a época do diagnóstico

A idade das pacientes estudadas no momento do diagnóstico variou de 21 a 76 anos, com uma média de 44,01 anos e um desvio padrão de $\pm 10,93$ anos. A distribuição etária mais detalhada está apresentada na Figura 2, na qual pode-se observar que 61 casos, que correspondem a 37% das mulheres, tinham idade inferior a 40 anos quando do diagnóstico de microinvasão.

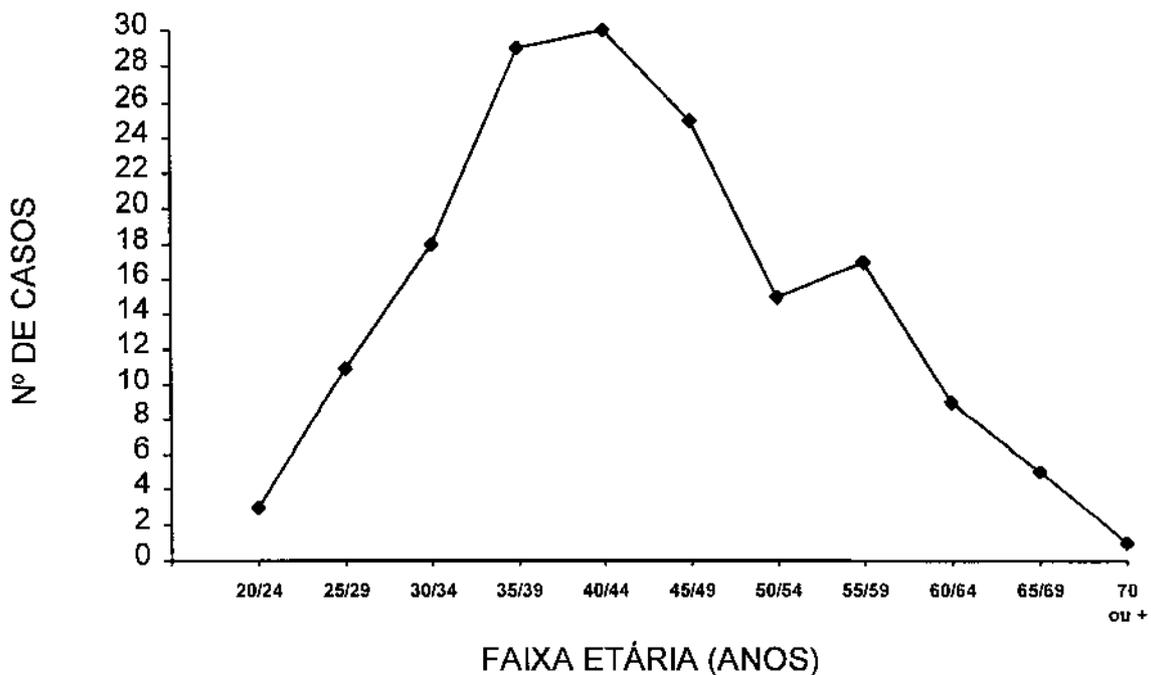


Figura 2 - Distribuição etária das pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo do colo uterino

Os casos em estudo tiveram um tempo médio de acompanhamento de 59,5 meses (com variação de 1 a 235 meses). A distribuição das pacientes, de acordo com o tempo total de seguimento, encontra-se representada na Figura 3. Cerca de 44% dos casos apresentaram um período total de acompanhamento superior a cinco anos.

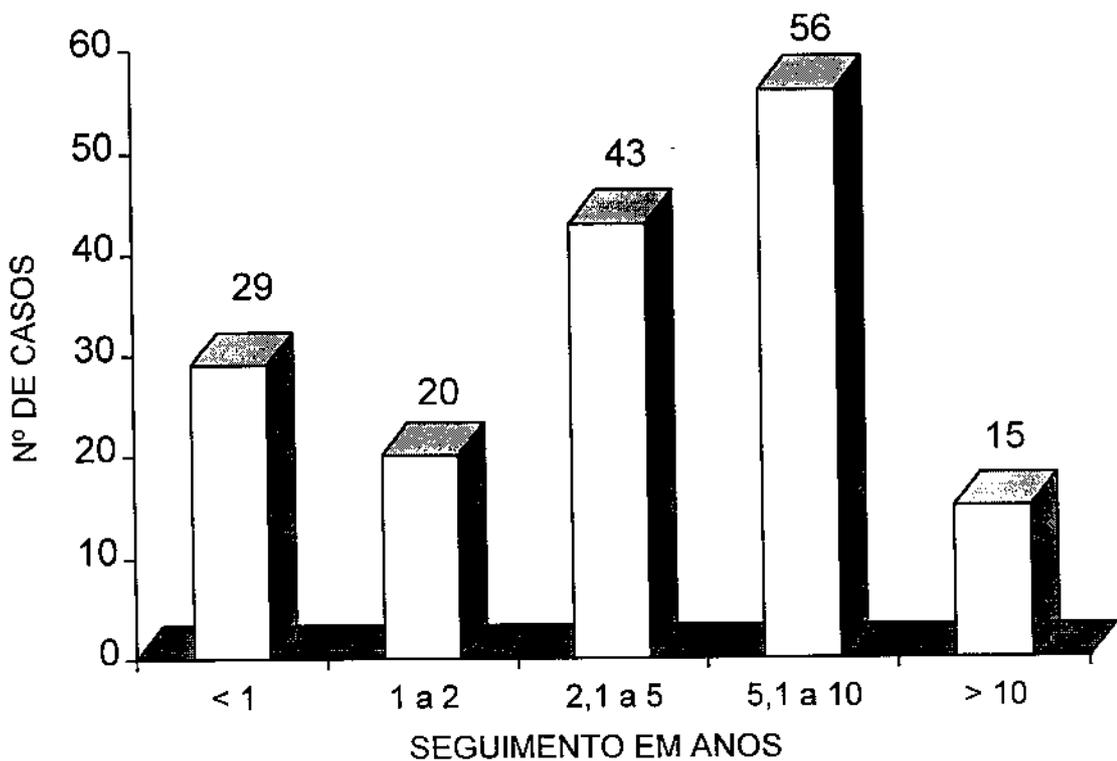


Figura 3 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo o tempo total de seguimento

A Figura 4 apresenta a distribuição dos casos segundo a situação atual das pacientes em relação à neoplasia. A taxa de mortalidade pela doença foi de 1,8% e o percentual de perda de seguimento ou de abandono foi de 12,9%, acarretando uma taxa de mortalidade corrigida de 2,2%.

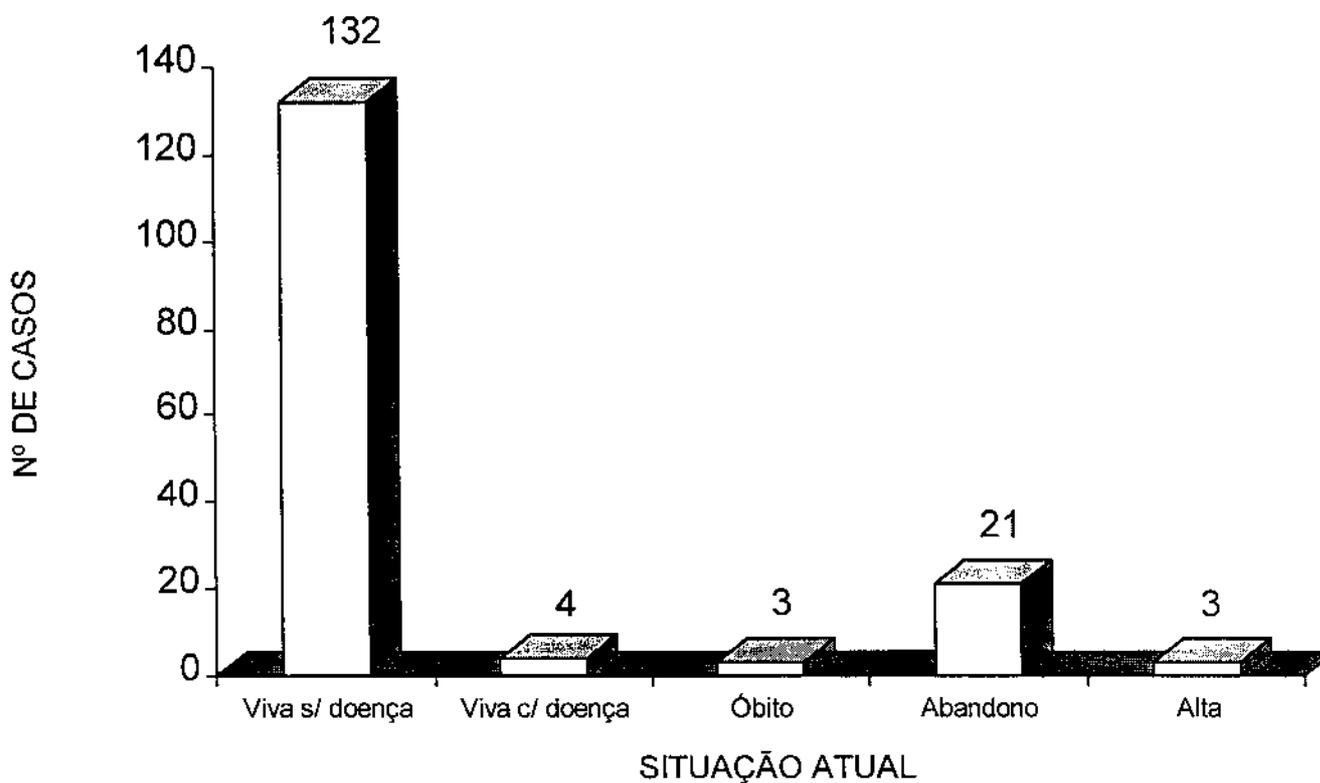


Figura 4 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a situação atual das pacientes

A distribuição dos diagnósticos histológicos obtidos por biópsia e por conização cirúrgica encontra-se nas TABELAS 1 e 2. Em cerca de 40% dos casos com biópsia prévia à conização e dirigida por colposcopia já se detectaram lesões microinvasoras no colo uterino.

TABELA 1 - Distribuição dos diagnósticos anatomopatológicos das biópsias prévias à conização

Diagnóstico	N	%
Microinvasivo	57	39,4
NIC III / CIS	71	48,9
NIC II	10	6,9
Cervicite/Condiloma	7	4,8
TOTAL	145	100

Obs.:18 casos sem biópsia prévia

TABELA 2 - Distribuição dos diagnósticos anatomopatológicos da conização

Diagnóstico	N	%
Microinvasivo (Ia2)	61	37,5
Microinvasivo (Ia1)	76	46,6
NIC III / CIS	24	14,7
NIC II	1	0,6
Cervicite/Condiloma	1	0,6
TOTAL	163	100

Segundo a classificação adotada pela FIGO, 58,9% das pacientes foram estadiadas como E Ia1. A distribuição de todos os casos de acordo com as medidas (em milímetros) da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão encontra-se respectivamente representada nas TABELAS 3 e 4. Pôde-se observar que em mais de 60% dos casos a lesão microinvasora foi menor que 1mm tanto na profundidade como na extensão horizontal.

TABELA 3 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a profundidade da microinvasão

Profundidade (mm)	N	%
< 1	109	66,9
1,1 - 3	44	27
3,1 - 5	10	6,1
TOTAL	163	100

Média (\bar{X}) = 0,92mm

Desvio Padrão (DP) = $\pm 1,27$ mm

TABELA 4 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a extensão horizontal da microinvasão

Extensão horizontal (mm)	N	%
< 1	98	60,1
1,1 - 3	23	14,1
3,1 - 7	42	25,8
TOTAL	163	100

\bar{X} = 1,76mm

DP = $\pm 2,54$ mm

A TABELA 5 representa a distribuição dos casos segundo o aspecto histológico da microinvasão. Notou-se uma maior frequência de lesões focais entre as pacientes estudadas.

TABELA 5 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo o aspecto da microinvasão

Aspecto	N	%
Focal	94	57,7
Extenso	69	42,3
TOTAL	163	100

Na TABELA 6 está demonstrada a distribuição dos casos com invasão vascular do estroma entre as pacientes do estudo. Em apenas 8% delas tal achado foi confirmado histologicamente na biópsia ou conização cirúrgica.

TABELA 6 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a presença ou não de invasão vascular

Invasão Vascular	N	%
Ausente	150	92
Presente	13	8
TOTAL	163	100

A distribuição dos casos com infecção pelo papiloma vírus humano na população estudada encontra-se representada na TABELA 7. Cerca de 42% dos casos apresentaram sinais histológicos compatíveis com a infecção viral.

TABELA 7 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo a presença ou não de sinais histológicos de infecção por HPV

HPV	N	%
Ausente	94	57,7
Presente	69	42,3
TOTAL	163	100

As condições de envolvimento ou não das margens cirúrgicas na conização estão representadas na TABELA 8, onde se observou que 46% dos casos apresentavam margens comprometidas.

TABELA 8 - Distribuição dos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino segundo o comprometimento das margens cirúrgicas na conização

Margens	N	%
Livres	74	45,4
Comprometidas	76	46,6
Próximas	13	8
TOTAL	163	100

Encontrou-se lesão neoplásica residual, tanto invasora quanto intra-epitelial, após a conização uterina em 32,5% das pacientes submetidas à histerectomia total ou Wertheim-Meigs. Na TABELA 9 estão representados os diagnósticos histológicos obtidos, segundo o tipo de cirurgia realizada.

TABELA 9 - Distribuição dos diagnósticos anatomopatológicos pós conização segundo o tipo de cirurgia complementar realizada

Diagnóstico	HTA	WM	Total	%
Microinvasivo (Ia2)	6	-	6	3,7
Microinvasivo (Ia1)	15	3	18	11
NIC III / CIS	25	1	26	16
NIC II	3	-	3	1,8
Ausência de neoplasia	94	16	110	67,5
TOTAL	143	20	163	100

HTA = Histerectomia Total
WM = Wertheim-Meigs

Analisando-se individualmente cada fator considerado de risco para a presença de tumor residual pós-conização, observa-se na TABELA 10 a freqüência deste evento segundo a profundidade da microinvasão. Não se observou diferença entre os casos com invasão até 3mm de profundidade em comparação com aqueles cuja invasão do estroma excedia 3mm.

TABELA 10 - Correlação entre tumor residual pós conização e a profundidade da microinvasão

Tumor Residual	Profundidade	
	≤ 3mm	> 3mm
Presente	47	6
Ausente	105	5
TOTAL	152	11

X² calculado = 2,59
(NS) Não-significativo

A correlação entre a medida da extensão horizontal da microinvasão e a presença de neoplasia residual pós-conização está representada na TABELA 11. Não se demonstrou relação direta entre as duas variáveis.

TABELA 11 - Correlação entre tumor residual pós conização e a extensão horizontal da microinvasão

Tumor Residual	Extensão Horizontal	
	≤ 3mm	> 3mm
Presente	42	11
Ausente	81	29
TOTAL	123	40

X^2 calculado = 0,60
NS

Na TABELA 12 está representada a freqüência de lesão neoplásica residual, de acordo com o aspecto da lesão. Não se observou qualquer correlação entre as duas variáveis.

TABELA 12 - Correlação entre tumor residual pós-conização e o aspecto da microinvasã

Tumor Residual	Aspecto	
	Focal	Extenso
Presente	27	26
Ausente	67	43
TOTAL	94	69

X² calculado = 1,45
NS

A freqüência de tumor residual na peça de cirurgia complementar após conização, de acordo com a presença de invasão carcinomatosa dos espaços vasculares, está representada na TABELA 13. Não houve associação entre os dois fenômenos.

TABELA 13 - Correlação entre tumor residual pós conização e Invasão vascular

Tumor Residual	Invasão Vascular	
	Presente	Ausente
Presente	6	47
Ausente	8	102
TOTAL	14	149

χ^2 calculado = 0,74

NS

Na TABELA 14 está apresentada a correlação entre presença de tumor residual na peça de histerectomia ou Wertheim-Meigs, segundo a presença de infecção pelo papiloma vírus humano na biópsia ou na conização prévias. Observou-se uma freqüência significativamente maior de lesões neoplásicas residuais entre as pacientes portadoras de infecção pelo HPV.

TABELA 14 - Correlação entre tumor residual pós-conização e sinais histológicos de infecção pelo HPV

Tumor Residual	HPV	
	Presente	Ausente
Presente	31	22
Ausente	38	72
TOTAL	69	94

X^2 Calculado = 8,35
 $p < 0,01$

A freqüência de tumor residual na peça de cirurgia complementar segundo o comprometimento das margens cirúrgicas da conização está representada na TABELA 15. Pudemos observar uma maior incidência de neoplasia residual nos casos com margens cirúrgicas comprometidas. Esta diferença foi estatisticamente significativa, quando comparada com os casos com margens livres ou margens próximas que não diferiram entre si.

TABELA 15 - Correlação entre tumor residual e o comprometimento das margens cirúrgicas da conização

Tumor Residual	Margens		
	Livres*	Próximas #	Comprometidas * #
Presente	6	2	45
Ausente	68	11	31
TOTAL	74	13	76

* X^2 calculado = 43,34

$p \cong 0$

X^2 calculado = 8,46

$p < 0,01$

Dos dados obtidos da análise de Independência Mútua aplicada entre as variáveis independentes (margens cirúrgicas e sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV) em relação à variável dependente (presença de tumor residual após conização), observou-se uma associação mútua significativa entre estas variáveis. Estes dados estão representados na TABELA 16.

TABELA 16 - Relação entre Tumor Residual, sinais histológicos de infecção por HPV e Margens cirúrgicas pós conização em pacientes com carcinoma microinvasivo do colo uterino

Tumor Residual	Margens					
	Livre		Comprometida		Próxima	
	HPV		HPV		HPV	
	Ausente	Presente	Ausente	Presente	Ausente	Presente
Ausente	48	20	18	13	6	5
Presente	3	3	18	27	1	1
TOTAL	51	23	36	40	7	6

X^2 calculado = 64,38
 $p < 0,05$

Detectada a associação mútua entre as variáveis citadas acima, aplicou-se a técnica de Independência Parcial para se verificar o tipo de associação entre as variáveis estudadas. A mesma TABELA 16 serviu de base de cálculo para esta etapa seguinte da análise. Desta forma, observou-se que a associação entre comprometimento das margens cirúrgicas na conização e uma freqüência maior de tumor residual na cirurgia complementar é real, e esta associação independe da presença

de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV ($X^2 = 10,63$ NS) (ANEXO 2).

Verificou-se também que há relação entre a presença de sinais histológicos de infecção por HPV e a presença de lesão residual na HTA ou WM pós-cone, porém esta associação depende das condições de comprometimento ou não das margens cirúrgicas da conização ($X^2 = 48,91$ e $p < 0,05$) (ANEXO 2).

A terceira etapa da análise, denominada Independência Condicional, foi aplicada com a intenção de se estabelecer se a dependência observada na fase anterior ocorria apenas quando as margens eram livres, próximas, comprometidas ou em mais de uma situação. A TABELA 16 também serviu de base de cálculo.

Verificou-se que existe a associação entre tumor residual e sinais histológicos de infecção pelo HPV, e esta é condicionada ao fato das margens cirúrgicas na conização estarem livres ou comprometidas, contudo não se evidenciou a mesma dependência quando as margens eram próximas ($X^2=26,46$ e $p<0,05$; $X^2=33,52$ e $p < 0,05$ e $X^2 = 1,81$ NS, para margens livres, comprometidas e próximas respectivamente) (ANEXO 3).

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Nossos resultados demonstraram que o comprometimento das margens cirúrgicas na conização foi o principal fator de risco (entre os estudados neste trabalho) para a existência de tumor residual na peça de cirurgia complementar, devendo ser considerado no momento da decisão terapêutica diante de um caso de carcinoma microinvasivo do colo uterino diagnosticado por conização, mormente se a paciente se encontra em idade reprodutiva e deseja preservar suas possibilidades de gestação futura. A presença de sinais histológicos compatíveis com infecção por HPV deve também ser levada em consideração, visto que se observa uma nítida associação entre a presença de sinais desta infecção e o comprometimento das margens cirúrgicas no cone.

Em conformidade com os dados relatados por Ng e Reagan nos Estados Unidos e Kolstad na Noruega, podemos observar, segundo a distribuição dos casos ao longo dos anos de atividade do Serviço, uma incidência bastante baixa de carcinoma microinvasivo do colo uterino, no período de 1971 a 1980 (1,5 casos/ano), incidência esta que foi apresentando crescimento acentuado nas décadas posteriores (9,4 casos/ano e 15,4 casos/ano de 1981 a 1990 e de 1991 a 1994 respectivamente), denotando, talvez, uma eficácia maior das ações preventivas do Serviço de Saúde na região de Campinas (NG & REAGAN, 1969; KOLSTAD, 1989).

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, não importando a idade da paciente ou a extensão local da lesão microinvasora. Apenas os casos com comprovada invasão vascular do estroma eram submetidos à cirurgia radical (Wertheim-Meigs ou HTA com biópsia seletiva de linfonodos pélvicos). Somente no início de 1991, é que se instituiu novo protocolo 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):

la1 - conização ou amputação do colo.

la2, até 3mm de profundidade e sem invasão vascular -
conização ou amputação de colo.

la2, com profundidade > 3mm - histerectomia radical com
linfadenectomia pélvica (WM).

la1 ou la2 com invasão vascular - WM.

Observação: quando as margens cirúrgicas da conização estão comprometidas por epitélio atípico, deve-se complementar com histerectomia total e retirada de cúpula vaginal.

Vale ressaltar que o diagnóstico definitivo do grau de microinvasão afastando a possibilidade de carcinoma francamente invasor, assim como na maioria dos Serviços especializados em Oncologia Ginecológica, deve se basear no resultado histológico final da conização cirúrgica, que é diagnóstica e pode vir a ser também terapêutica em determinados casos, levando em consideração informações acerca das medidas da profundidade e da extensão horizontal da microinvasão, aspecto focal ou extenso da lesão, presença de invasão vascular do estroma e principalmente o comprometimento ou não das margens cirúrgicas da peça de conização (LOHE, 1978; BURGHARDT, 1979; MATSEOANE et al., 1992). Entre nossos casos, apesar de cerca de 40% das pacientes apresentarem biópsias prévias à conização com suspeita ou até mesmo diagnóstico de microinvasão, após a revisão histológica das

conizações foram detectadas lesões microinvasivas em 84% dos casos. Houve apenas neoplasia intra-epitelial em 15% dos restantes, demonstrando a importância da conização para o diagnóstico de certeza da lesão microinvasora. No entanto, em nove casos (5,5%) o diagnóstico definitivo de microinvasão só se deu após a realização da histerectomia, o que nos obrigou a realizar um controle rigoroso das pacientes submetidas à conduta conservadora. 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 Ia1 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 ainda encontra-se em controle citológico e colposcópico normal há quatro anos.

A introdução do novo protocolo de conduta é o principal motivo do pequeno número de mulheres (18 casos) acompanhadas em nosso Ambulatório e submetidas a tratamento conservador até o presente momento. Estes casos são, na grande maioria, muito recentes, com um tempo médio de seguimento de 20,6 meses. A mudança recente do protocolo de tratamento explica também o pequeno número de cirurgias radicais realizadas entre os casos estudados (143 HTA versus 20 WM). Cabe ressaltar que apenas um dos casos submetidos à linfadenectomia pélvica apresentou metástases ganglionares (4,5%), e nenhuma das 20 pacientes submetidas a Wertheim-Meigs apresentou comprometimento parametrial.

Com a introdução deste protocolo de atendimento, tornou-se fundamental elucidar melhor as associações entre os fatores descritos e estabelecer qual ou quais deles têm papel preponderante na persistência de tumor residual pós-conização nos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino para que, ao se instituir a terapêutica conservadora, não haja comprometimento do prognóstico destas pacientes.

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, até há bem pouco tempo, seriam submetidas à histerectomia acompanhada ou não de procedimentos mais radicais para tratamento de uma doença que, segundo vários autores, teria um comportamento muito mais próximo ao carcinoma "in situ" do que à neoplasia francamente invasora, pelo menos na maioria das vezes (MARGULIS et al., 1967; ROCHE & NORRIS, 1975; CHRISTOPHERSON et al., 1976). Porém, um pequeno número de casos (cerca de 2,5%), apesar de aparentemente tratados de forma adequada, apresentam recorrência da neoplasia anos após o tratamento, obrigando que o seguimento destas pacientes seja regular e prolongado (LOHE et al., 1978). 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 histológicos estudados (dimensões e padrão da lesão microinvasiva, invasão dos espaços vasculares e principalmente comprometimento ganglionar e parametrial). Alguns deles entretanto, somente podem ser observados após a histerectomia ou um procedimento ainda mais radical como a linfadenectomia pélvica.

No momento em que se decide adotar apenas o controle após conização diagnóstica como forma de tratamento de determinados casos de neoplasia, além da preocupação descrita acima com relação ao prognóstico global das pacientes, surge a dúvida quanto à segurança da retirada completa da lesão tumoral pela conização e quanto às probabilidades de existir neoplasia residual no colo restante, que levaria ao insucesso do tratamento conservador. Neste sentido, é que julgamos relevante o estudo dos aspectos de maior risco para a persistência de lesão neoplásica residual após conização uterina nos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino.

O comprometimento das margens cirúrgicas da conização continua sendo considerado um dos fatores de risco prementes à persistência de neoplasia residual, tanto nas neoplasias intra-epiteliais quanto nas microinvasoras. Porém, foram estudados outros aspectos que poderiam também interferir na probabilidade de ocorrência deste evento: as dimensões do tumor expressas pelas medidas da profundidade e da extensão horizontal da lesão; o aspecto focal ou extenso de invasão do estroma pelas células tumorais; e, ainda, a presença de invasão dos espaços vasculares por células cancerosas. Um último aspecto também estudado, mesmo não havendo referência na literatura sobre a possível interferência de tumor residual no útero conizado, foi a concomitância de sinais histológicos compatíveis com a infecção por HPV.

Nossos resultados indicaram que não existe influência da profundidade e da extensão da microinvasão, da unifocalidade ou multifocalidade da microinvasão ou da presença de invasão vascular do

estroma na permanência de tumor residual pós-conização, o que diferiu dos resultados de Sedlis e colaboradores, que demonstraram uma relação positiva e significativa entre a profundidade e a extensão horizontal da lesão, principalmente quando analisadas em conjunto, e a presença de invasão vascular do estroma com a persistência de neoplasia residual no útero (SEDLIS et al., 1979).

Em relação ao estudo do comprometimento das margens cirúrgicas da conização nos casos de carcinoma microinvasivo do colo uterino, nossos resultados estão totalmente de acordo com a literatura, que mostra haver um número altamente significativo de lesões residuais pós-cone quando as margens cirúrgicas estão comprometidas por neoplasia, tanto invasora quanto intra-epitelial (LEMAN et al., 1976; SEDLIS et al., 1979). Quanto à localização do comprometimento, se endocervical, ectocervical ou ambos, em contraste com alguns relatos prévios da literatura, não houve influência na presença de neoplasia residual pós-cone (PATERSON-BROWN et al., 1992). Para alguns autores, mais do que a presença de epitélio atípico ao nível da margem endocervical, a presença de células neoplásicas em material de curetagem de canal realizada após a conização é muito mais indicativa de presença de lesão tumoral residual (HUSSEINZADEH et al., 1989; MATSEOANE et al., 1992). Em nossa casuística, quando detectada neoplasia em material de curetagem de canal cervical, considerou-se como comprometimento endocervical.

O fato de haver envolvimento das margens cirúrgicas por tecido neoplásico, no entanto, não é indicativo de certeza da existência de tumor

no restante do colo conizado. Em cerca de 41% de nossas pacientes com margens comprometidas, não se detectou neoplasia residual, nem invasora, nem intra-epitelial na peça cirúrgica de histerectomia ou Wertheim-Meigs. Nossos dados estão de acordo com a literatura, que relata, na melhor das hipóteses, um valor preditivo positivo das margens comprometidas em torno de 79% na conização, ou seja, o fato de haver envolvimento marginal prevê a presença de neoplasia residual em 79% dos casos (PATERSON-BROWN et al., 1992).

Esse fato tem levado alguns autores a levantarem a hipótese de que a reação inflamatória provocada pela conização poderia estimular a imunidade celular local, levando à regressão espontânea de possíveis focos de neoplasia reminiscentes, explicando, então, a ausência de tumor restante, mesmo em casos de comprometimento evidente da margem cirúrgica. Nesta linha, já se tem estudado a quantificação da reação inflamatória tecidual como um fator preditivo de neoplasia residual após conização. Em um estudo sobre pacientes com margens cirúrgicas da conização comprometidas por epitélio atípico, encontrou-se uma proporção significativamente menor de neoplasia residual no útero de pacientes, cuja conização revelava a presença de infiltrado inflamatório tecidual em grande quantidade, pelo menos em pacientes com neoplasia intra-epitelial cervical (WHITE et al., 1992).

Em estudo realizado na Dinamarca, com 469 mulheres submetidas à conização à laser para tratamento de neoplasia intra-epitelial cervical, apenas 12,4% dos casos apresentaram envolvimento das margens cirúrgicas. Estas mulheres foram seguidas com citologia, biópsia

e curetagem de canal, sendo que em nove casos houve alteração de algum destes exames, o que provocou a realização de histerectomia em cinco pacientes. Apenas em uma delas comprovou-se a existência de neoplasia residual (ANDERSEN, NIELSEN, LARSEN, 1990).

Não obstante o pequeno número de casos com margem cirúrgica da conização consideradas próximas, o que impossibilita uma análise estatística confiável, observamos uma diferença significativa na porcentagem de neoplasia residual nestes casos, quando comparados aos com margens comprometidas, o que não ocorreu em relação aos casos com margens livres. Isto nos leva a crer que, perante uma paciente com desejo de preservação do útero e cujas margens cirúrgicas da conização encontram-se livres, porém próximas, a conduta conservadora é plenamente possível, sem levar a prejuízo no prognóstico da doença, desde que haja um seguimento adequado.

Outro fato importante a ser discutido é a definição de margens livres. Talvez a distância de 5mm entre o epitélio atípico e a borda de corte da conização seja excessiva. Procuramos estudar a partir de qual distância entre a lesão e a margem poderia haver relação com a presença de tumor residual no colo já conizado. Não foi possível esta análise, já que apenas um dos casos medidos tinha tumor residual na histerectomia e, neste caso a distância era próxima de 5mm. Todavia, este tipo de avaliação é fundamental para que no futuro não venhamos a indicar a retirada do útero desnecessariamente, sobretudo em se tratando de mulher jovem com possibilidade de gravidez.

Dos 53 casos que apresentavam neoplasia residual na cirurgia complementar, em apenas 24 deles (45%) essa lesão era invasora. Os demais continham alterações intra-epiteliais do tipo NIC II ou NIC III. A gravidade da lesão residual parece não ter relação com o comprometimento das margens cirúrgicas da conização. Entre as pacientes com margens envolvidas e neoplasia residual na HTA ou WM, 47% apresentavam lesão microinvasiva. Já entre os casos com tumor residual, porém com margens livres (seis pacientes), apenas quatro casos tinham lesão invasora. O número muito reduzido de casos na situação descrita por último impossibilita qualquer análise estatística.

Dentre os aspectos estudados, talvez o de maior interesse seja a associação encontrada na análise inicial entre infecção pelo HPV e maior frequência de tumor residual na cirurgia pós-conização. Embora não tenhamos encontrado referências na literatura de estudo semelhante, especificamente com pacientes portadoras de carcinoma microinvasivo, os relatos sobre o papel da infecção pelo vírus do condiloma na oncogênese cervical e a natureza multicêntrica das alterações provocadas pelo Papiloma Vírus Humano levou-nos a supor que a presença de sinais histológicos compatíveis com infecção pelo HPV estaria associada a um maior risco de neoplasia residual (SPITZER et al., 1989; RIOU et al., 1990; WAGATSUMA et al., 1990; ZUR HAUSEN, 1991; SEBBELOV et al., 1991).

Nossos resultados preliminares, ainda que apontassem para a existência desta associação (HPV e tumor residual), demonstraram também uma associação entre presença de sinais histológicos de infecção pelo HPV e maior porcentagem de comprometimento das margens

cirúrgicas da conização, o que nos pareceu bastante lógico pelo mesmo raciocínio da multicentricidade da lesão provocada pelo HPV. Se assim o fosse, haveria a possibilidade da inter-relação HPV e tumor residual não ser real, e sim provocada pela maior concentração de pacientes portadoras de infecção pelo HPV entre o grupo de margens comprometidas, sendo este último o verdadeiro fator predisponente à presença de tumor residual. Esta preocupação motivou-nos a aprimorar o tratamento estatístico aplicado aos dados, confirmando a hipótese de que a influência da presença de sinais histológicos de infecção por HPV, sobre a persistência de lesão residual na peça de HTA ou WM após conização por carcinoma microinvasivo do colo uterino, está condicionada ao comprometimento das margens cirúrgicas no procedimento inicial.

Por termos observado associação entre HPV e tumor residual, causou-nos preocupação justamente por estarmos procurando formas de tornar a adoção do tratamento conservador mais segura, principalmente nas pacientes ainda na menacme. Isto porque existem referências na literatura de uma maior incidência de Neoplasia Intra-Epitelial Cervical (NIC) e vulvar (NIV) em idade mais precoce, quando associada à infecção pelo HPV (BARBERO et al., 1990; JONES et al., 1990). Em nossa casuística, não houve diferença na distribuição etária das pacientes com ou sem sinais de infecção pelo HPV.

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 avaliação.

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 de pacientes com carcinoma epidermóide do colo uterino E Ib e IIa tratadas previamente e, cuja técnica da citometria de fluxo foi executada em material de biópsia, de conização e de histerectomia, arquivados na forma de blocos de parafina, 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 ganglionar 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).

Evidências em nível laboratorial fazem crer numa possível interação sinérgica do vírus do herpes genital (HSV-2) com o HPV na carcinogênese cervical. Tal hipótese encontra respaldo em estudos clínico-epidemiológicos, onde detectou-se um aumento significativo no risco relativo para o desenvolvimento da neoplasia, quando a infecção pelos dois tipos de vírus estava presente. As pacientes com infecção apenas pelo HSV-2 tiveram um RR calculado de 1,2 em contraste com os 4,3 dos casos com infecção apenas pelo HPV, e principalmente em comparação

com as pacientes com infecção por ambos os vírus, cujo RR calculado foi de 8,8 (HILDESHEIM et al., 1991).

Esses dados são consistentes com o conceito de que o HPV é etiológicamente importante na gênese do carcinoma epidermóide cervical, gerando, com isso, uma nova proposta de mudança na terminologia das lesões precursoras da neoplasia cervical. A denominação de Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC), dividida em três diferentes graus de acometimento epitelial (NIC I, II e III), seria substituída por apenas duas categorias, denominadas "Squamous Intraepithelial Lesion" (SIL): SIL de "baixo grau", correspondendo às NIC I ou condilomatose cervical anteriores; e SIL de "alto grau", correspondendo às NIC II e III anteriores, sendo considerada como lesão precursora do câncer cervical apenas a última (RICHART, 1990).

Entre nossas pacientes, houve três casos de recidiva local ou vaginal, não invasiva, da neoplasia. Uma paciente de 48 anos apresentava à conização um carcinoma microinvasivo extenso Ia2 (2mm de profundidade e 4,5mm de extensão horizontal), com margens cirúrgicas comprometidas, porém sem invasão vascular. A paciente era cardiopata e no momento do diagnóstico não se encontrava em condições clínicas para complementação cirúrgica. Foi então submetida a tratamento radioterápico exclusivo. Após dois anos de seguimento apresentou alteração de repetição na citologia de controle, tendo sido então submetida à histerectomia simples com diagnóstico de CIS residual. Atualmente, encontra-se sem sinais de doença há sete anos.

No segundo caso, o diagnóstico de microinvasivo Ia2 (4mm x 5mm) foi realizado através da histerectomia simples, já que a paciente de 60 anos apresentava à conização apenas CIS com margem comprometida. Dezesete meses após a cirurgia, teve citologia oncológica (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.

A outra paciente de 59 anos teve diagnóstico de microinvasivo Ia1 focal através de biópsia. A conização revelou apenas um CIS, e a histerectomia simples não continha tumor residual. Seis anos após, a paciente apresentou recidiva (NIC II) em cúpula vaginal, tendo sido tratada com colpectomia. Atualmente, encontra-se sem evidência da doença, após mais de 13 anos do diagnóstico.

Houve três casos de recidiva pélvica que culminaram com óbito das pacientes. No primeiro, 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 E Ia2 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 Wertheim-Meigs, que demonstrou carcinoma microinvasivo residual e também metástases em linfonodos pélvicos, tendo recebido, portanto, tratamento radioterápico complementar. Após 7,5 anos de seguimento, apresentou recidiva pélvica e em linfonodos inguinais,

vindo a falecer em 11 meses, apesar do tratamento quimioterápico paliativo.

A segunda paciente, de 37 anos, teve também um diagnóstico por biópsia sugerindo carcinoma microinvasivo. Na peça de conização o diagnóstico definitivo foi de carcinoma microinvasivo focal E Ia1, com margens livres e ausência de invasão vascular. 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, sem ter feito nenhum tipo de tratamento.

Por último, uma mulher de 45 anos, apresentou biópsia de colo compatível com NIC III, cujo cone revelou carcinoma microinvasivo extenso E Ia2 (2,6mm x 3mm de profundidade e extensão horizontal respectivamente) com margens comprometidas, porém sem invasão vascular. Conforme rotina do Serviço na época, 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, com óbito decorrente da doença em oito meses.

Dos seis casos de evolução desfavorável, quatro deles apresentavam inicialmente lesões localmente extensas, com mais de 3mm de profundidade ou de extensão horizontal, e com envolvimento das margens cirúrgicas da conização. Quanto à presença de infecção pelo vírus do HPV, dois dos três casos que apresentaram recidiva vaginal e que se encontraram livres de doença após o tratamento local da recidiva,

demonstravam sinais desta infecção viral em material de biópsia ou de conização. Das três pacientes que tiveram recidiva pélvica com evolução para óbito, nenhuma delas apresentou sinais histológicos de infecção pelo vírus do HPV. Isto também foi observado 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).

Dessa forma, a preocupação causada pela maior tendência em a neoplasia residual pós-conização em pacientes portadoras de infecção pelo HPV é suavizada pelo possível comportamento menos agressivo dessas lesões que, mesmo apresentando recidivas, estas são localizadas, e muito provavelmente ainda intra-epiteliais, passíveis de tratamento seguro.

Diante desses dados, podemos supor 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. Contudo, estes parâmetros continuam sendo importantes em relação ao risco de metástases ganglionares pélvicas, que sabemos estar aumentado quando existe invasão vascular e também quanto maiores as dimensões da lesão,

principalmente a profundidade da microinvasão (BURGHARDT, 1982; VAN NAGEL JR. et al., 1983; CREASMAN et al., 1985).

Estas considerações, aliadas à baixíssima ou quase inexistente freqüência de comprometimento parametrial relatada na literatura, nos faz supor que, diante de pacientes cujo desejo de preservação do útero é fundamental, a manutenção do órgão é aceitável, mesmo em casos de lesões com mais de 3mm de profundidade ou extensão lateral da microinvasão, ou até mesmo em casos com invasão vascular do estroma comprovada na conização, podendo-se associar a pesquisa do comprometimento linfonodal pélvico ao arsenal propedêutico em alguns casos.

Esse raciocínio só seria válido, quando não houvesse envolvimento das margens cirúrgicas da conização. Assim, é necessário que, diante da indicação de conização cirúrgica para diagnóstico definitivo de microinvasão, o cirurgião tenha em mente a importância da retirada total da lesão com margem de segurança, para que não haja impossibilidade da indicação de tratamento conservador e, portanto, preservação do útero para esta paciente.

Por outro lado, nossos resultados indicam haver associação de infecção por HPV com margens cirúrgicas na conização comprometidas por neoplasia. A elevada incidência desta infecção viral na população feminina, principalmente entre mulheres jovens, nos faz pensar que, ao indicar o tratamento conservador para um caso de carcinoma microinvasivo da cérvix, é obrigatório o controle citológico e colposcópico

periódico e rigoroso, pelo menos até que se conheça adequadamente a influência da infecção pelo HPV no prognóstico global destas pacientes.

Conhecendo-se melhor os fatores de risco para a persistência de neoplasia residual após a conização, bem como os aspectos relacionados a uma probabilidade maior de metástase ganglionar, o ginecologista estará apto a decidir, caso a caso, quando adotar apenas o acompanhamento periódico com citologia e colposcopia no controle desta neoplasia.

Estamos conscientes de que, embora entusiastas da conduta conservadora, apenas após o acompanhamento rigoroso e em longo prazo das pacientes, e através de análise detalhada destas informações, é que poderemos estar plenamente seguros do benefício causado desta conduta no carcinoma microinvasivo do colo uterino.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

- 6.1.** Não se encontrou associação entre persistência de neoplasia residual pós-conização em relação à profundidade, extensão horizontal e aspecto da microinvasão e, ainda, presença de invasão dos espaços vasculares do estroma cervical.
- 6.2.** Na análise univariada, observou-se um maior risco de lesão residual no útero conizado quando as margens cirúrgicas dessa conização estavam comprometidas por epitélio neoplásico e quando havia evidências histológicas de infecção pelo papiloma vírus humano.

6.3. Na análise multidimensional final, observou-se que a influência dos sinais histológicos de infecção pelo papiloma vírus humano na persistência de tumor residual estava condicionada ao comprometimento das margens cirúrgicas na conização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

ABRÃO, F.S.; MARQUES, A.; ABRÃO, M.S.; HADDAD, J.M.; HADDAD, D.
- Carcinoma micro-invasivo do colo uterino. **J. Bras. Ginec.**, **96**:207-11, 1986.

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.

ANDERSEN, B.L. - Sexual functioning complications in women with gynecologic cancer. **Cancer**, **60**:2123-8, 1987.

ANDERSEN, E.S.; NIELSEN, K.; LARSEN, G. - Laser conization: follow-up in patients with cervical intraepithelial neoplasia in the cone margin. **Gynecol. Oncol.**, **39**:328-31, 1990.

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.

BARBERO, M.; MICHELETTI, L.; PRETI, M.; CAVANNA, L.; BOSELLI, F.; GARUTI, G.; VALENTINO, M.C.Z.; NICOLACI, P.; GHIRINGHELLO, B.; BORGNO, G. - Vulvar intraepithelial neoplasia: a clinicopathologic study of 60 cases. **J. Reprod. Med.**, **35**:1023-8, 1990.

BARRON, B.A. & RICHART, R.M. - A statistical model of the natural history of cervical carcinoma based on a prospective study of 557 cases. **J. Nat. Cancer Inst.**, **41**:1343-53, 1968.

BARUFFI, I. & PHILBERT, P.M.P. - Microcarcinoma do colo uterino. **Femina**, volume:479-82, 1978.

BEIGUELMAN, B. - **Curso prático de bioestatística**. 2.ed. Ribeirão Preto, Sociedade Brasileira de Genética, 1991. 231p.

- 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.
- 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.
- BORONOW, R.C. - Advances in diagnosis, staging, and management of cervical and endometrial cancer, stages I and II. **Cancer**, **65**:648-59, 1990.
- 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.
- 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.

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).

BRÉMOND, A.; FRAPPART, L.; MIGAUD, C. - Etude de 68 carcinomes micro-invasifs du col utérin. **J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.**, **14**:1025-31, 1985.

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.

BROWN, J.V.; PETERS, W.A.; CORWIN, D.J. - Invasive carcinoma after cone biopsy for cervical intraepithelial neoplasia. **Gynecol. Oncol.**, **40**:25-8, 1991.

BURGHARDT, E. & HOLZER, E. - Diagnosis and treatment of microinvasive carcinoma of the cervix uteri. **Obstet. Gynecol.**, **49**:641-53, 1977.

BURGHARDT, E. - Microinvasive carcinoma. **Obstet. Gynecol. Surv.**, **34**:836-8, 1979.

- BURGHARDT, E. - Diagnostic and prognostic criteria in cervical microcarcinoma. **Clin. Oncol.**, 1:323-33, 1982.
- 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.
- 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 factor. **Obstet. Gynecol.**, 70:529-32, 1987.
- 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.
- 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.
- 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.

- 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.
- CROOK, T.; WREDE, D.; VOUSDEN, K.H. - p53 point mutation in HPV negative human cervical carcinoma cell lines. **Oncogene**, **6**:873-5, 1991.
- 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.
- DELGADO, G.; BUNDY, B.N.; FOWLER, JR. W.C.; STEHMAN, F.B.; SEVIN, B.; CREASMAN, W.T.; MAJOR, F.; DISAIA, P.; ZAINO, R. - A prospective surgical pathological study of stage I squamous carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. **Gynecol. Oncol.**, **35**:314-20, 1989.
- DEPRIEST, P.D.; VAN NAGELL JR., J.R.; POWELL, D.E. - Microinvasive cervical cancer. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **33**:846-51, 1990.
- 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.

- 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.
- FIDLER, H.K. & BOYES, D.A. - Patterns of early invasion from
intraepithelial carcinoma of the cervix. **Cancer**, **12**:673-80, 1959.
- FIGO CANCER COMMITTEE: staging announcement. **Gynecol.**
Oncol., **25**:383-5, 1986.
- FONSECA, L.A.M. - Mortalidade por cancer no Estado, Brazil. **Oncol.**
Atual., **2**:6-21, 1992.
- 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.
- FOX, C.H. - Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ.
Am. J. Obstet. Gynecol., **99**:960-74, 1967.
- FRIEDMAN, E.A. & TAYLOR, H.C. - Comparative cancer cure statistics.
Am. J. Obstet. Gynecol., **93**:758-63, 1965.

FU, Y.S. & BEREK, J.S. - Minimal cervical cancer: definition and histology. **Recent Results Cancer Res.**, **106**:47-56, 1988.

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.

GREER, B.E.; FIGGE, D.C.; TAMIMI, H.K.; CAIN, J.M.; LEE, R.B. - Stage IA₂ squamous carcinoma of the cervix. Difficult diagnosis and therapeutic dilemma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **162**:1406-11, 1990.

HASUMI, K.; SAKAMOTO, A.; SUGANO, H. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. **Cancer**, **45**:928-31, 1980.

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.

HOLZER, E. - Microinvasive carcinoma of the cervix - Clinical aspects, treatment and follow-up. **Clin. Oncol.**, **1**:315-22, 1982.

- HUSSEINZADEH, N.; SHBARO, I.; WESSELER, T. - Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. **Gynecol. Oncol.**, **33**:198-200, 1989.
- 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.
- IVERSEN, T. - Definition and treatment of microcarcinoma of the cervix uteri. **Int. J. Gynaecol. Obstet.**, **23**:445-8, 1985.
- 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.
- JAPANESE JOINT STUDY COMMITTEE. - A new proposal regarding criteria for stage Ia cancer in the uterine cervix. **Gynecol. Oncol.**, **8**:353-69, 1979.
- 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.

JONES, R.W.; PARK, J.S.; McLEAN, M.R.; SHAH, K.V. - Human papillomavirus in women with vulvar intraepithelial neoplasia III. **J. Reprod. Med.**, **35**:1124-6, 1990.

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.

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.

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.

KOTTMEIER, H.L. **Annual report on the results of treatment in carcinoma of the uterus and vagina**, Vol. 14, Stockholm, 1967.

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.

- LARSSON, G.; ALM, P.; GULLBERG, B.; GRUNDSELL, H. - Prognostic factors in early invasive carcinoma of the uterine cervix. A clinical, histologic and statistical analysis of 343 cases. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **146**:145-53, 1983.
- 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.
- LEMAN, M.H.; BENSON, W.L.; KURMAN, R.J.; PARK, R.C.- Microinvasive carcinoma of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **48**:571-8, 1976.
- LIOTTA, L.A & KOHN, E. - Cancer invasion and metastases. **JAMA**, **263**: 1123-6, 1990.
- LOHE, K.J. - Early squamous cell carcinoma of the uterine cervix: I - Definition and histology. **Gynecol. Oncol.**, **6**:10-30, 1978.
- 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.

LOPES, A.; PEARSON, S.E.; MOR-YOSEF, S.; IRELAND, D.;
MONAGHAN, J.M. - Is it time for a reconsideration of the criteria
for cone biopsy? **Br. J. Obstet. Gynaecol.**, **96**:1345-7, 1989.

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.

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.

MASUBUCHI, K.; TENJIN, Y.; KUBO, H.; KIMURA, M. - Five-year cure
rate for carcinoma of the cervix uteri. **Am. J. Obstet. Gynecol.**,
103:566-73, 1969.

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.

MATTINGLY, R. - Microinvasive carcinoma. **Obstet. Gynecol. Surv.**,
34: 841-3, 1979.

McINDOE, W.A.; McLEAN, M.R.; JONES, R.W.; MULLINS, P.R. -
The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix.
Obstet. Gynecol., **64**:451-8, 1984.

MESTWERDT, G. - Die fruhsiagnose des kollumkarzinoms.
Zentralbl Gynaekol, **69**:198-202, 1947.

MESTWERDT, G. - Microinvasive carcinoma. **Obstet. Gynecol. Surv.**,
34:834-6, 1979.

MICROSOFT WORD VERSÃO 6.0. Copyright 1989-1993, Microsoft
Corporation.

MOORE, J.G.; MORTON, D.G.; APPLGATE, J.W.; HINDLE, W. -
Management of early carcinoma. **Am. J. Obstet. Gynecol.**,
81:1175-82, 1961.

MUSSEY, E.; SOULE, E.H.; WELCH, J.S. - Microinvasive carcinoma of
the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **104**:738-44, 1969.

NEZHAT, C.R.; BURRELL, M.O.; NEZHAT, F.R.; BENIGNO, B.B.;
WELANDER, C.E. - Laparoscopic radical hysterectomy with
paraaortic and pelvic node dissection. **Am. J. Obstet. Gynecol.**,
166:864-5, 1992.

NG, A.B.P. & REAGAN, J.W. - Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. **Am. J. Clin. Pathol.**, **52**:511-29, 1969.

NODA, K. - Cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the cervix. **Curr. Top. Pathol.**, **85**:57-80, 1992.

OSTERGARD, D.R. - Prediction of clearance of cervical intraepithelial neoplasia by conization. **Obstet. Gynecol.**, **56**:77-80, 1980.

ÖSTÖR, A.G. - Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix. **Int. J. Gynecol Pathol.**, **12**:193-207, 1993.

PATERSON-BROWN, S.; CHAPPATTE, O.A.; CLARK, S.K.; WRIGHT, A.; MAXWELL, P.; TAUB, N.A.; RAJU, K.S. - The significance of cone biopsy resection margins. **Gynecol. Oncol.**, **46**:182-5, 1992.

PEJOVIC, M.H.; WOLFF, J.P.; KRAMAR, A.; GOLDFARB, E. - Cure rate estimation and long-term prognosis of uterine cervix carcinoma. **Cancer**, **47**:203-6, 1981.

PEREZ, C.A.; KURMAN, R.J.; STEHMAN, F.B.; THIGPEN, J.T. - Uterine Cervix. In: HOSKINS, W.J.; PEREZ, C.C.; YOUNG, R.C. **Principles and Practice of Gynecologic Oncology**. J.B. Lippincot Company, Philadelphia, 1992. p.591-662.

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.

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.

RICHART, R.M. - A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. **Obstet. Gynecol.**, 75:131-3, 1990.

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.

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.

SAS Institute Inc. SAS/STAT™ **Guide for personal Computers**, Version 6 Edition. Cary, NC, 1987.

SAVAGE, E.W. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, 113:708-17, 1972.

SCHEFFNER, M.; MÜNGER, K.; BYRNE, J.C.; HOWLEY, P.M. - The state of the p53 and retinoblastoma genes in human cervical carcinoma cell lines. **Med. Sci.**, **88**:5523-7, 1991.

SCHINK, J.C. & LURAIN, J.R. - Microinvasive cervix cancer. **Int. J. Gynecol. Obstet.**, **36**:5-12, 1991.

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.

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.

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.

SEVIN, B.U.; NADJI, M.; AVERETTE, H.E.; HILSENBECK, S.; SMITH D.; LAMPE, B. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Cancer**, **70**:2121-8, 1992.

SILVA, N.V. - **Introdução à análise de dados qualitativos**. São Paulo, Editora Revista dos Tribunais Ltda - Edições Vértice, 1990. 152p.

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.

SOLDÀ, A.; VOLONTERIO, A.; FERUTTA, P.; CANINO, A.; RAGAZZI, G.; CECCHINI, G.; CICHETTI, G. - La conizzazione cervicale nella diagnosi e nel trattamento della CIN. **Minerva Gynecol.**, **41**:261-3, 1989.

SOUEN, J.S. & TOJO, S. - Tratamento do carcinoma microinvasivo do colo do útero. **FEMINA**, 10:1083-5, 1984.

SPITZER, M.; KRUMHOLZ, B.A.; SELTZER, V.L. - The multicentric nature of disease related to human papillomavirus infection of the female lower genital tract. **Obstet. Gynecol.**, **73**:303-7, 1989.

TANAKA, T. - Proliferative activity in dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. **Path. Res. Pract.**, **181**:531-9, 1986.

TOJO, S. - **Carcinoma microinvasivo do colo uterino: aspectos clínicos, histopatológicos e terapêuticos.** São Paulo, 1982.
[Tese - Mestrado - Universidade de São Paulo]

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.

ULLERY, J.C.; BOUTSELIS, J.G.; BOTSCHNER, A.C. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Obstet. Gynecol.**, **26**:866-75, 1965.

VAN NAGELL JR., J.R.; GREENWELL, N.; POWELL, D.F.; DONALDSON, E.S.; HANSON, M.B.; GRAY, E.C. - Microinvasive carcinoma of the cervix. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **145**:981-91, 1983.

WAGATSUMA, M.; HASHIMOTO, K.; MATSUKURA, T. - Analysis of intragrated human papillomavirus type 16 DNA in cervical cancers: amplification of nivel sequences together with cellular flanking sequences. **J. Virol.**, **64**:813-21, 1990.

WALKER, J.; BLOSS, J. D.; LIAO, S.; 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.

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.

WHITE, C.D.; MACATOL, F.R.; DEJOSEF, A.B. - Inflammatory cell infiltrate in the cervix as a predictor of residual cervical intraepithelial neoplasia after conization. **J. Reprod. Med.**, 37:799-802, 1992.

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.

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.

ZUR HAUSEN, H. - Human papillomaviruses in the pathogenesis of anogenital cancer. **Virology**, 184:9-13, 1991.

*HERANI, M.L.G. - Normas para a apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1990. 24p.

ANEXOS

ANEXO I

CARCINOMA MICROINVASIVO DO COLO UTERINO

HC	PC	IDADE	Nº ESTUDO
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
1. BIÓPSIA <input type="text"/> NR <input type="checkbox"/>			
1.1. Diagnóstico: _____			
2. CONIZAÇÃO <input type="text"/> NR <input type="checkbox"/>			
2.1. Diagnóstico: _____			
2.2. MARGENS CIRÚRGICAS			
<input type="checkbox"/> Livres	<input type="checkbox"/> Comprometidas	<input type="checkbox"/> Próximas	<input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> NR
3. HISTERECTOMIA <input type="text"/> NR <input type="checkbox"/>			
3.1. Diagnóstico: _____			
3.2. TUMOR RESIDUAL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NR			
3.3. MARGENS CIRÚRGICAS			
<input type="checkbox"/> Livres	<input type="checkbox"/> Comprometidas	<input type="checkbox"/> Próximas	<input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> NR
4. WERTHEIN-MEIGS <input type="text"/> NR <input type="checkbox"/>			
4.1. Diagnóstico: _____			
4.2. TUMOR RESIDUAL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NR			
4.3. METÁSTASE GANGLIONAR <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> NR			
6. ESTADIAMENTO FINAL (FIGO) <input type="checkbox"/> Ia ₁ <input type="checkbox"/> Ia ₂			
6.1. DATA <input type="text"/>			
7. RECIDIVA DA DOENÇA <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> SIM aos <input type="text"/> meses de tratamento			
8. DATA DO ÚLTIMO CONTROLE <input type="text"/>			
9. SITUAÇÃO ATUAL DA PACIENTE			
<input type="checkbox"/> Viva, s/ recidiva <input type="text"/> meses de tratamento			
<input type="checkbox"/> Viva c/ recidiva aos <input type="text"/> meses de tratamento			
<input type="checkbox"/> Óbito decorrente da doença aos <input type="text"/> meses de tratamento			
<input type="checkbox"/> Óbito não decorrente da doença aos <input type="text"/> meses de tratamento			
<input type="checkbox"/> Abandono do Follow-up aos <input type="text"/> meses de tratamento			
<input type="checkbox"/> Alta do serviço aos <input type="text"/> meses de tratamento			
Observações: _____			

5. CARACTERÍSTICAS DA MICROINVASÃO

5.1. Profundidade mínima mm

5.2. Extensão Horizontal mínima mm

5.3. Aspecto Focal
 Extenso

5.4. Invasão Vascular Presente
 Ausente
 Duvidosa

5.5. HPV Sim
 Não

ANEXO 2 - Independência Parcial

1ª Hipótese

$$H_0^{(HPV)} : p_{ijk} = p_{.j.p.i.k}$$

As variáveis margens cirúrgicas na conização e tumor residual são associadas, independentemente de haver ou não sinais histológicos de infecção pelo HPV.

$$\left. \begin{array}{l} X^2 \text{ calculado} = 10,63 \\ X^2 \text{ tabelado} = 14,07 \\ \text{g.l.} = 7 \\ \text{NS} \end{array} \right\} \text{ Aceita } H_0$$

CONCLUSÃO:

Existe associação entre margens cirúrgicas na conização e tumor residual, porém esta independe da presença ou não de HPV.

2ª Hipótese:

$$H_0^{(\text{margens})} : p_{ijk} = p_{.k. p.i.j}$$

As variáveis sinais histológicos de infecção pelo HPV e tumor residual são associados, independentemente de haver ou não comprometimento das margens cirúrgicas da conização.

$$\left. \begin{array}{l} X^2 \text{ calculado} = 48,91 \\ X^2 \text{ tabelado} = 12,59 \\ \text{g.l.} = 7 \\ p < 0,05 \end{array} \right\} \text{ Rejeita } H_0$$

CONCLUSÃO:

Existe associação entre sinais histológicos de HPV e tumor residual, e esta associação é dependente da variável margens cirúrgicas da conização.

ANEXO 3 - Independência Condicional

1ª Hipótese

H_0 = As variáveis sinais histológicas de infecção pelo HPV e tumor residual pós-cone são associadas, porém condicionalmente independentes das margens cirúrgicas, quando estas estão livres de neoplasia.

X^2 calculado = 26,46] Rejeita H_0
X^2 tabelado = 3,84	
g.l. = 1	
$p < 0,05$	

2ª Hipótese:

H_0 = As variáveis sinais histológicas de infecção pelo HPV e tumor residual pós-cone são associadas, porém condicionalmente independentes das margens cirúrgicas, quando estas estão comprometidas.

X^2 calculado = 33,52] Rejeita H_0
X^2 tabelado = 3,84	
g.l. = 1	
$p < 0,05$	

3ª Hipótese:

H_0 = As variáveis sinais histológicas de infecção pelo HPV e tumor residual pós-cone são associadas, porém condicionalmente independentes das margens cirúrgicas, quando estas estão próximas.

X^2 calculado = 1,81] Aceita H_0
X^2 tabelado = 3,84	
g.l. = 1	
NS	

CONCLUSÃO:

Existe associação entre sinais histológicos de infecção pelo HPV e tumor residual condicionada às margens cirúrgicas livres e comprometidas, o que não ocorre com as margens próximas.