

IL CARCINOMA MICROINVASIVO DELLA CERVICE UTERINA

Tiziano Maggino, Cesare Romagnolo

U.O.C Di Ostetricia e Ginecologia, Nuovo Ospedale "Dell'Angelo", Zelarino - Venezia

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Tiziano Maggino

U.O.C Di Ostetricia e Ginecologia, Nuovo Ospedale "Dell'Angelo", Zelarino - Venezia

via Paccagnella 11, 30174 Zelarino (VE) Italia

tel: +39 041 9657422 ; fax: +39 041 9657423; e-mail: tiziano.maggino@ulss12.ve.it

ABSTRACT

The term "microcarcinoma" defines a neoplasia presenting a negligible risk of lymph-nodal spread and consequently suitable for a conservative approach. Concerning cervical cancer such a characteristic correspond to a neoplasia with a stromal invasion less than 3 mm and a superficial extension less than 7 mm (stage IA1 according to FIGO definition). The presence of neoplastic cells within capillary like spaces is still an area of scientific debate concerning the real prognostic value of such characteristic. The exact definition of stage IA1 cervical cancer requires, as a consequence, a not merely bioptic sample but a wide representative tissue sample such as may be obtained by leep or conisation. When a conisation is planned in young women with an histologic diagnosis of early invasive cervical cancer, this should be retained with both diagnostic and therapeutical intents. The close collaboration with a skilled gynaecologic pathology is mandatory for the precise definition of risk factors and in planning further management. Glandular neoplasias requires a particular attention, because of some criteria of staging is more difficult to apply to this form compared to the squamous cancer.

Key words: *microcarcinoma; cervical cancer; early diagnosis; conservative management; conization*

RIASSUNTO

Il termine "microcarcinoma" definisce una neoplasia che, presentando un trascurabile rischio di coinvolgimento linfonodale, può essere trattata mediante approccio conservativo. In relazione al cancro della cervice ciò corrisponde ad un tumore con invasione stromale inferiore a 3 mm ed estensione superficiale minore di 7 mm (stadio IA1 della Classificazione FIGO). Circa il reale significato predittivo della presenza di interessamento dello spazio perivascolare c'è ancora di dibattito nella comunità scientifica. La corretta attribuzione allo stadio IA1 nel cancro della cervice non può passare attraverso una semplice biopsia. Dovrà essere eseguito un adeguato prelievo di tessuto come può essere ottenuto tramite conizzazione a lama fredda o mediante LEEP. Quando si esegue la conizzazione in una donna giovane la si dovrà adeguatamente praticare col duplice intento che essa sia diagnostica e terapeutica. E' assolutamente necessaria una strettissima collaborazione tra ginecologo operante e patologo esperto di oncologia ginecologica per la precisa definizione dei fattori di rischio e la successiva gestione della paziente a lungo termine. Alle neoplasie ghiandolari, infine, va posta particolare attenzione per la difficile applicabilità di alcuni criteri di stadiazione rispetto al carcinoma squamoso.

Parole chiave: *microcarcinoma; cancro della cervice; diagnosi precoce; management conservativo; conizzazione*

DEFINIZIONE

Con il termine carcinoma microinvasivo usualmente si intende la neoplasia che per dimensioni e caratteristiche anatomo - patologiche possa considerarsi a rischio trascurabile di metastasi linfonodali e che pertanto possa essere trattata anche con terapia conservativa.

Data l'importanza quindi, non solo prognostica, ma anche nella programmazione del trattamento, tale definizione è andata progressivamente modificandosi nel tempo suscitando a volte più controversie che consensi.

La Federazione Internazionale di Ginecologia e Ostetricia (FIGO) ha modificato diverse volte la definizione degli stadi iniziali del cervico - carcinoma dal 1961 sino alla attuale che risale al 1994⁽¹⁾.

Dal 1973 la Società Americana dei Ginecologi Oncologi (SGO) ha proposto come definizione di microcarcinoma, la neoplasia cervicale con infiltrazione stromale sino a 3 mm senza evidenza di invasione degli spazi linfovaskolari⁽²⁾.

STADIAZIONE

L'attuale stadiazione della FIGO per il cervico-carcinoma è quella approvata al Convegno di Montreal nel 1994 e non contempla il termine microcarcinoma.

Il cancro cervicale rimane la sola neoplasia, tra quelle più importanti ginecologiche, che presenti ancora una stadiazione che viene definita clinica, al contrario delle neoplasie endometriali ed ovariche che seguono una stadiazione chirurgica.

All'interno di tale stadiazione, definita come clinica, è inserito

il sottogruppo delle neoplasie a stadio iniziale che prevede una stadiazione chirurgica specificamente per gli stadi 1° e per alcune neoplasie allo stadio 1B.

Lo stadio 1 è classificato come un carcinoma strettamente confinato alla cervice (sebbene l'estensione al corpo uterino non debba essere considerata).

All'interno dello stadio 1 si distingue uno stadio 1A che distingue carcinomi invasivi identificati solo microscopicamente.

Tutte le lesioni macroscopiche (clinicamente evidenti) sebbene con invasione superficiale, dovrebbero essere classificate alla classe superiore, quindi 1B.

Tale lesione microscopica deve avere una infiltrazione che non superi i 6mm in profondità ed i 7mm in estensione. La presenza di invasione degli spazi linfovaskolari, sia venosi che linfatici, non deve essere considerata nella stadiazione.

All'interno dello stadio 1A vengono distinti uno stadio 1A₁, l'invasione stromale non supera i 3mm in profondità ed i 7mm in estensione, ed uno stadio 1A₂, l'invasione stromale è compresa tra i 3 e 5mm ma non superiore a 7mm in estensione.

Ora considerando che il rischio di metastasi linfonodali è praticamente trascurabile allo stadio 1A₁ (0.2%), mentre è presente allo stadio 1A₂ (6.8%)⁽³⁾, possiamo concludere che la definizione di microcarcinoma può essere applicata allo stadio 1A₁.

Va inoltre ribadito che la più significativa differenza con la definizione di microcarcinoma dello SGO riguarda la presenza di infiltrazione degli spazi vascolari, che non viene considerata dalla FIGO e la dimensione longitudinale massima di 7mm che non viene considerata dal SGO.

Da quanto esposto ne consegue che per la diagnosi di carcinoma allo stadio 1°, essendo questa solo microscopica, è necessario poter disporre di un ampio campione di tessuto rimosso, preferibilmente un cono, che dovrebbe includere tutta la lesione.

La profondità dell'invasione viene misurata a partire dalla giunzione epitelio-stromale della adiacente, più superficiale papilla epiteliale, fino al più profondo punto di invasione.

FATTORI PROGNOSTICI PROFONDITA' DI INFILTRAZIONE STROMALE

E' per definizione l'elemento prognostico più importante. Esiste ormai ampia letteratura evidenziante come il progressivo incremento di tale indice comporti parallelamente un incremento degli spazi vascolari invasi, delle metastasi linfonodali, delle recidive e della mortalità^(4, 5).

INVASIONE DEGLI SPAZI VASCOLARI (LVSI)

E' l'elemento più dibattuto sulla sua reale potenzialità di fattore prognostico indipendente, sia sul rischio di metastasi linfonodali, sia sul rischio di recidiva. Uno dei punti più spinosi riguarda la reale frequenza di tale elemento, che varia considerevolmente nei vari reports della letteratura⁽⁶⁾.

Nella revisione di più serie eseguita da Benedet⁽⁴⁾, sono stati valutati otto studi in pazienti con carcinoma allo stadio 1°. L'incidenza di LVSI variava dal 6% al 71%. Poiché le metastasi linfonodali possono rivelarsi in solo 2-6% degli stadi 1A e la sopravvivenza è quasi del 100%, l'influenza di tale elemento sembrerebbe trascurabile.

Nella revisione di Oster⁽⁷⁾ viene segnalata una considerevole differenza interosservatore su cosa si intenda per LVSI associata

ad una frequente presenza di artefatti di fissazione, retrazione, manipolazioni chirurgiche.

In una recente review di Creasman⁽⁸⁾ la presenza di LVSI nelle neoplasie cervicali iniziali non è risultata un fattore prognostico indipendente sulla sopravvivenza globale.

Ciò nonostante su alcuni studi tale caratteristica sembra correlare con l'invasione stromale, il rischio di metastasi linfonodali e come risultato di questo, probabilmente con le recidive.

Non vi sono comunque risultati condivisi in letteratura sul reale ruolo dei LVSI come parametro di rischio indipendente dall'intervallo libero da malattia^(3,6,8).

Dovendo limitare questa trattazione al carcinoma microinvasivo stadio 1A⁽¹⁾, possiamo concludere che in tale condizione la presenza di LVSI è rara⁽⁹⁾. Nel microcarcinoma non si accompagna ad un più alta frequenza di recidiva^(8,9).

La definizione di LVSI soffre di difetti di standardizzazione che possono giustificare l'ampia variabilità di incidenza presente in letteratura e probabilmente la sovrastima nei lavori più datati rispetto a quelli più recenti.

Possiamo pertanto concludere che la posizione della FIGO nel non includere la LVSI come elemento determinante nella definizione di microcarcinoma, sia condivisibile alla linea della letteratura disponibile.

NOTE EPIDEMIOLOGICHE

La frequenza del carcinoma cervicale allo stadio 1A⁽¹⁾ tra tutte le neoplasie cervicali (qualsiasi istotipo), è del 6,8%, così come riportato nel 25th Annual Report della FIGO⁽¹⁰⁾. Sempre da tale fonte si rileva che per le neoplasie squamose l'incidenza di tale stadio è del 7.3%.

L'età media alla diagnosi del microcarcinoma (stadio 1A₁) è riportata a 44.5 anni, non dissimile da quella rilevata per le pazienti con neoplasia allo stadio 1A₂ (49.9) ed allo stadio 1B₁ (48.5)⁽¹⁰⁾.

Tale dato è confermato anche dallo studio CTF su 166 pazienti allo stadio 1A, nelle quali l'entità dell'infiltrazione stromale non era correlata con l'età delle pazienti⁽¹¹⁾.

Nel totale delle pazienti con neoplasia allo stadio 1A₁, la frequenza di casi di età inferiore ai 40 anni è del 39.7%, tale dato pone quindi il problema della possibile conservazione della fertilità in tale fascia di pazienti.

Nell'esperienza del M.SKCC la proporzione di pazienti candidate potenziali ad un trattamento conservativo del cervicocarcinoma in stadio iniziale è risultato del 48%⁽¹²⁾.

TERAPIA

Le linee guida FIGO e IGCS per il trattamento del cervicocarcinoma allo stadio 1A₁ recitano: Il trattamento raccomandato è l'isterectomia totale addominale e vaginale. Se vi è un'associazione con lesione VAIN, è appropriata una conseguente escissione di colletto vaginale.

Se è necessario perseguire un obiettivo di mantenimento della fertilità, può essere appropriata l'osservazione dopo conizzazione. In tali casi il follow-up deve essere condotto con colpo citologia a 4 e 10 mesi e annualmente se referti sempre negativi (livelli di evidenza B)⁽¹³⁾.

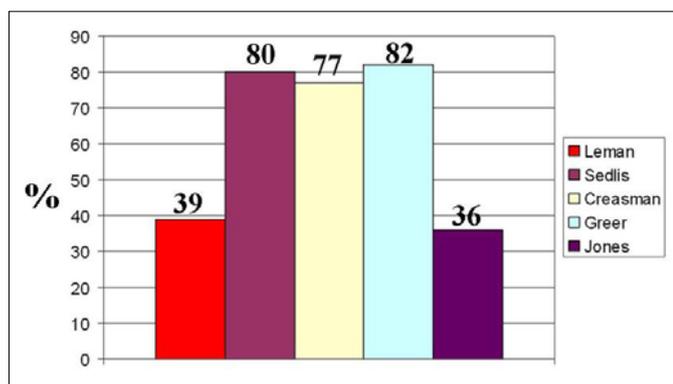
È opinione ormai condivisa la possibilità di un trattamento mediante adeguata conizzazione cervicale nei casi di pazienti

affette da cervicocarcinoma squamoso allo stadio 1A₁ desiderose di preservare le proprie potenzialità riproduttive.

Ciò è supportato, se non da studi clinici controllati, dalle ormai numerose serie della letteratura⁽¹³⁻¹⁷⁾ e dalla plausibilità clinica data la bassa percentuale di metastasi linfonodali e il tasso di guarigione intorno al 100% in caso di margini negativi adeguati, sovrapponibile a quello di donne trattate con isterectomia.

Carcinoma squamoso della cervice uterina.

Positività su pezzo operatorio dopo conizzazione con margini positivi (Stadio IA1)



FATTORI CONDIZIONANTI LA SCELTA TERAPEUTICA

TAB.1. Carcinoma della cervice uterina Stadio IA1 fattori condizionanti la scelta terapeutica

- ISTOTIPO
- MARGINI LIBERI
- ENTITA' MARGINE LIBERO
- INTENTO DEL CONO
- INFILTRAZIONE SPAZI LINFO-VASCOLARI
- ETA' - PARITA'
- SCELTA DEL PAZIENTE

L'età della paziente è senz'altro un elemento determinante associato alla parità e, come abbiamo già precedentemente esposto, il desiderio di preservare la funzionalità riproduttiva.

I margini del cono, sono l'ulteriore elemento cruciale nella scelta del trattamento.

La conizzazione eseguita a fini diagnostici e di staging è essenziale e può essere considerata anche terapeutica, se i margini risultano liberi da lesione.

Ciò comporta innanzitutto che i margini siano sufficientemente leggibili dall'Anatomopatologo e non alterati da antefatti legati alla modalità di exeresi chirurgica (elettroconizzazione, laser escissione, etc.). La positività del margine sia apicale che laterale, comporta la probabilità anche dell'80% di malattia residua alla successiva isterectomia (tab.2)⁽³⁾. Ora se il margine laterale della lesione è il più delle volte agevolmente identificato dalla colposcopia, il margine apicale e quindi l'apice del cono in tessuto sano, richiede a volte un adeguato studio del canale cervicale anche con cervicoscopia.

L'entità dei margini liberi è un ulteriore elemento che va considerato nel giudicare l'adeguatezza della colonizzazione effettuata.

Raspagliesi riferendo l'esperienza su 134 casi di microcarcinoma (stadio 1A₁) trattato con conizzazione riporta, dopo un follow-up medio di 121 mesi, l'assenza di recidiva nei casi con margine apicale libero per oltre 10mm e margine laterale libero per oltre 8mm.

Il margine di tessuto sano a livello apicale è risultato l'elemento patologico più significativo nel determinare il rischio di recidiva⁽¹⁷⁾.

L'invasione degli spazi vascolari è già stata trattata precedentemente come elemento ancora controverso⁽²⁻⁹⁾. Nel processo decisionale di trattamento del cervicocarcinoma microinvasivo si possono pertanto trovare indicazioni che escludono tale circostanza dalla possibilità di trattamento conservativo ed altre che non lo considerano un elemento determinante della scelta terapeutica.

Non disponendo di studi clinici controllati in merito, ma essendo basate le conoscenze attuali su scarse serie della letteratura con limitazioni legate all'evoluzione della stadiazione ed alla variabilità di definizione di tale elemento, possiamo concludere che non riteniamo oggi la presenza di LSVI elemento precludente la scelta di un trattamento conservativo.

Il pattern di infiltrazioni è stato segnalato da alcuni autori come elemento prognostico significativo predittivo di metastasi linfonodali e recidive⁽⁵⁻¹⁶⁾. Studi più recenti ne hanno esaminato tale caratteristica e non hanno evidenziato che un pattern di crescita confluyente sia accompagnato da un più alto rischio di recidiva⁽¹⁷⁾.

Grado di differenziazione istologica. Sia la definizione FIGO di stadio 1A₁, sia la definizione SGO di microcarcinoma non stratifica la prognosi in rapporto a tale elemento.

E' da segnalare che il grado di differenziazione, soprattutto per lesioni molto piccole, comporta difficoltà di interpretazione e variabilità di definizione.

SCELTA DEL TRATTAMENTO

Per una paziente giovane che richiede di conservare la funzione riproduttiva, se la conizzazione effettuata presenta caratteristiche anatomopatologiche favorevoli: stadio 1A, margini liberi, clearance in tessuto sano laterale ed apicale soddisfacente, l'intervento si può considerare anche terapeutico e quindi indirizzare il caso al follow-up.

Se vi sono elementi prognostici di segno opposto, il processo decisionale comporta la valutazione delle caratteristiche anatomopatologiche potenzialmente escludenti tale possibilità.

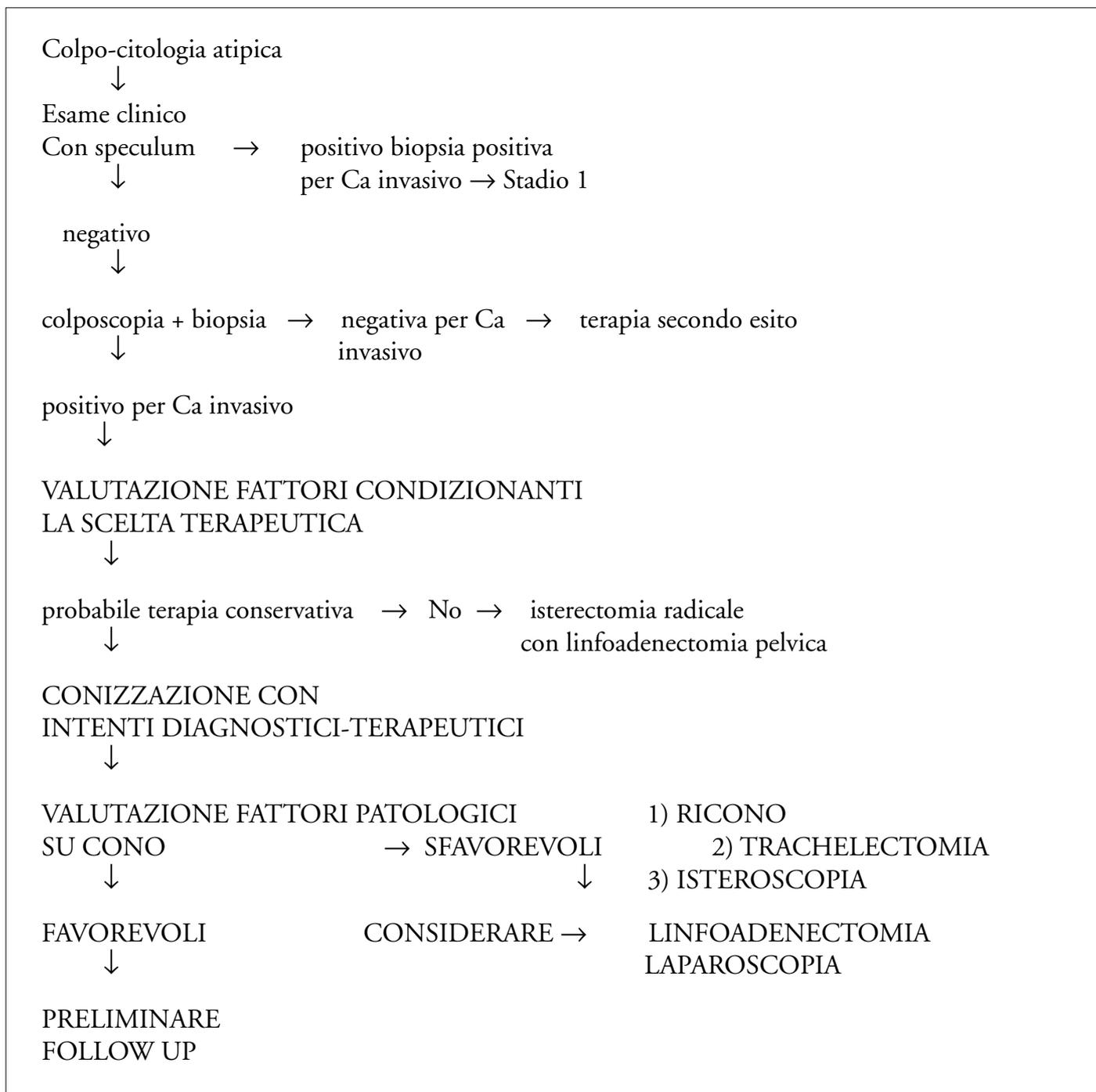
Per neoplasie allo stadio 1A₁ dopo conizzazione con margini non liberi, può essere considerata la possibilità di rimodulare il trattamento conservativo con ri-conizzazione sino all'amputazione del collo (trachelectomia). Tali scelte sono derivanti dalla discussione collegiale con il Patologo e la paziente e dipendono in gran parte dalle motivazioni di quest'ultima e dalla geografia della lesione, nonché dall'entità del tessuto cervicale residuo.

Ovviamente la scelta dipende anche da quali elementi rendono il margine del cono non libero (ca in situ / ca invasivo) nonché dalla sede di una adeguata clearance (laterale / escervicale / apicale).

Importante ribadire inoltre che in questa trattazione stiamo de-



TAB.2. Percorso clinico nel carcinoma cervicale inizialmente invasivo



scrivendo le opzioni terapeutiche del carcinoma microinvasivo squamoso. Altri isotipi come quello ghiandolare, comportano un diverso approccio nell'albero decisionale.

Se le caratteristiche del cono sono favorevoli, la scelta da condividere con la paziente può essere comunque quella di adattare il trattamento convenzionale basato sull'isterectomia totale extrafasciale con conservazione degli annessi, se sani.

La scelta della biopsia escissionale avrà ovviamente solo un intento diagnostico per fornire le informazioni patologiche concernenti l'infiltrazione stromale, la dimensione della lesione e

l'eventuale infiltrazione degli spazi linfovaskolari intra-tumorali e peritumorali.

Se si programma la conizzazione diretta, questa deve essere ritagliata con intenti sia diagnostici che terapeutici in rapporto ai rilievi colposcopici e biotici eso-endocervicali.

La successiva valutazione patologica sul cono effettuata, in prima o seconda istanza, offrirà le informazioni definitive circa lo stadio patologico e gli ulteriori elementi prognostici.

Se questi risulteranno "favorevoli" in termini di: adeguatezza dei margini liberi, conferma stadio 1A₁, assenza di invasione

linfovascolare, la colonizzazione si potrà considerare anche “terapeutica” e pertanto il caso potrà essere indirizzato ad un programma di follow-up strutturato.

Se i rilievi patologici viceversa risulteranno “sfavorevoli”, il caso andrà ridiscusso per le eventuali ulteriori operazioni terapeutiche.

Nel caso di insufficiente radicalità locale, potrà essere considerato un reintervento conservativo (riconizzazione – trachelectomia). Nel caso si associ anche un documentato rischio per diffusione linfonodale (invasione spazi linfoematici, stadio 1A₂), il intervento comunque dovrà essere preceduto da un tempo di valutazione linfonodale (in genere linfadenectomia pelvica laparoscopia con esame istologico intraoperatorio). E' chiaro infatti che lo scenario terapeutico cambia radicalmente se ci si trova di fronte ad una diffusione linfatica. In questo caso un trattamento conservativo sull'utero non avrebbe senso, in quanto la condizione richiede un trattamento radiante o radiochemioterapico adiuvante.

Resta comunque l'opzione di discutere con la paziente a fronte di fattori prognostici favorevoli, di programmare direttamente l'intervento di isterectomia a radicalità modulata con una infoadenectomia pelvica (in caso ove questo sia richiesto dalla valutazione del rischio di diffusione linfonodale).

ALCUNE NOTE SUL TRATTAMENTO DELL'ADENOCARCINOMA MICROINVASIVO DELLA CERVICE UTERINA

Se l'isotipo della neoplasia cervicale è di tipo ghiandolare, vanno tenute presente alcune considerazioni preliminari:

- La definizione della stadiazione del microcarcinoma nella variante più comune Ca squamoso, è ritenuto da molti Ginecologi e Oncologi che si adatti poco o per nulla alla variante ghiandolare;
- Dal punto di vista anatomo- patologico, l'entità dell'infiltrazione in questo isotipo è più difficilmente valutabile in termini millimetrici;
- Nell'adenocarcinoma della cervice uterina esistono varianti istologiche che sottendono una storia naturale a comportamento clinico diverso;
- Nelle forme ghiandolari è più frequente la multi-focalità.

Ne deriva che un trattamento conservativo in tali circostanze richiedo un percorso decisionale diverso e strettamente condiviso con l'anatomo – patologo e con la paziente. Non è così certo infatti quale sia la lesione minima ghiandolare per la quale si possa ritenere trascurabile la probabilità di metastasi linfonodale.

Esistono scarse evidenze della letteratura in tale ambito, nella maggior parte dei casi si depone per una remota possibilità di diffusione linfonodale⁽²⁰⁻²³⁾. Esistono comunque dei warning per quanto riguarda la possibilità di metastasi linfonodali⁽²³⁾. Il trattamento conservativo è possibile anche nel caso dell'adenocarcinoma microinvasivo, ma tale opzione terapeutica richiede una condivisa collegiale della gestione del caso con l'anatomo-patologo ed è competenza esclusiva del Ginecologo Oncologo.

PROGNOSI

La prognosi del carcinoma microinvasivo (stadio 1A₁) è buona variando dal 93% al 100% di sopravvivenza al 5 anno⁽¹⁰⁾.

Revisioni complessive di letteratura segnalano un tasso di recidiva del 0.8 - 1.4% e di mortalità dello 0.1 – 0.2%⁽³⁻²⁵⁾.

Per quanto riguarda i casi trattati con terapia conservativa, i dati della letteratura indicano che il 96% delle pazienti sono vive e libere da malattie a 5 anni, con un tasso di recidiva dal 2.7% al 10%^(7,13,26).

Le recidive sono quasi esclusivamente locali o recuperabili con terapia chirurgica⁽¹¹⁻¹³⁾. Molte recidive sono diagnosticate come neoplasie intraepiteliali⁽¹¹⁾ e ipoteticamente ancora candidate a trattamenti conservativi. Per quanto concerne la prognosi ai fini della conservazione della fertilità nei casi trattati con terapia conservativa, esistono scarsissimi dati in letteratura. Pur se sono presenti dati riguardanti gli esiti sulla fertilità dopo conizzazione in generale, quelli che riguardano specificatamente i casi di microcarcinoma sono estremamente scarsi.

Ci riferiremo pertanto all'esperienza personale maturata all'interno dello studio CTF⁽¹¹⁾.

Su 30 pazienti complessive sottoposte a conizzazione, 5 successivamente divennero gravide (16,7%). Di queste 1 ebbe un aborto, 3 partorirono spontaneamente a termine bambini sani, 1 paziente ebbe 1 cerchiaggio e partorì un bambino sano con taglio cesareo.

BIBLIOGRAFIA

1. SHEPERD J.H. *Cervical and vulva cancer changes in FIGO defition of staging.* *Eur J Obstet Gynec.* 1996;103(5): 405-406
2. SESKI J.C., ABEL M.R., MORLEY C.W. *Microinvasive squamous carcinoma of the cervix: definition, histologic analysis, late results of treatment.* *Obstet Gynecol.* 1977;50:410-414.
3. GENTILI C., CALCINAI A., CRISTOFANI R. *Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina.* *Min Gin.* 2000;52:83-92.
4. BENEDET J.L., ANDERSON C.H. *Stage 1° carcinoma of the cervix revisited,* *Obstet Gynecol.* 1996;-1059.
5. CREASMAN W.T., ZAIND R.J., MAJOR F.J. *et al. Early invasive carcinoma of the cervix (3 to 5mm invasion), risk factors and prognosis. A COG study.* *Am J Obstet Gynecol.* 1996;178:62.
6. CREASMAN W.T., KOHLER M.F. *Is lymph vascular space involvement an indipendet prognostic factor in early cervical cancer?* *Gynecol Oncol.* 92, 525-529, 2004;
7. OSTOR A.G. *Studies on 200 cases of early squamous cell carcinoma of the cervix.* *Int J Gynecol Pathol.* 1993;12:183-207.
8. ELLIOT P., COPPLESON M., RUSSEL P. *et al. Early invasive (FIGO stage 1a) Carcinoma of the cervix : a clinico – pathological study of 470 cases.* *Int J Gynecol Cancer.* 2000;10:42-52.
9. NAM J.H., KIM S.H., KIM J.H. *et al. Non radical treatment is as effective as radical surgy in the management of cervical cancer stage 1A.* *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12: 480-484.
10. BENEDET J.L., ODICINO F., NAISONNEUVE P. *et al. Carcinoma of the cervix uteri. 26th FIGO Annual Report on the Results of treatment in Gynecol Cancer.* *Int J Gynecol Obstet.* 2003;83 suppl. 1:41-78.
11. GADDUCCI A., SARTORI E., MAGGINO T. *et al. The clinical out come of patients with satge 1A, and 1A squamous cell carcinoma of the uterine cervix, a cooperation task force (CTF) study.* *Eur J Gynecol Oncol.* 2003;25 (6): 515-516.
12. SONODA Y., ABU-RUSTUM N.R., GERMIGNANI M.L. *et al. A fertily sparing alternative to radical hysterectomy, how many patients may be eligible?* *Gynecol Oncol.* 2004;96:534-536.
13. BENEDET J.L., MACKER N.F., NGAN HYS (Eds) *Staging classifications and clinical practice guidelines of Gynecologic Cancers by FIGO Committee on Gynecologic Oncology and ICGS guidelines Committee. Second edition Nov. 2003, pag. 43 Klesevier Publ.;*
14. SEVIN B.U. *et al. Microinvasive carcinome of the cervix* *Cancer.* 1992;70:21-21.
15. EKI M., OKAMOTO Y., MISAKI O. *et al. Conservative therapy for microinvasive carcinoma of the uterine cervix.* *Gynecol Oncol.* 1994;53:109 – 113.
16. TSENG C.J., HORNG S.G., SOONG Y.K. *et al. Conservative conisation for microinvasive carcinoma of the cervix.* *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176:1009-1010.
17. RASPAGLIESI F., DITTO A., QUATTRONE P. *et al. Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer : long term results.* *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:88-93.
18. BANDIERAMONTE G., LOMONICO G., QUATTRONE P., *et al. Laser conization assisted by cryst visualization for cervical intraepithelial neoplasia.* *Obstet Gynecol.* 1998;91: 263-269.
19. MITCHELL D.G., SNYDER B., COAKLEY F. *et al. Early invasive cervical cancer tumor delineation by magnetic resonance imaging, computed omography and clinical examination verified by pathologic results, in aeria 6651/GEOG 183 intergroup study.* *Clin Oncol.* 2006;24/36:5687-5694.
20. SCHORGE J.O., LEE K.R., FLYNN C.E. *Stage 1A₁ cervical adenocarcinoma definition and treatment.* *Obstet Gynecol.* 1999;93:219-222.
21. KASAMATSU T., OKADA S., TSUDA H. *et al. Early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix: criteria for non radical surgical treatment.* *Gynecol Oncol.* 2002;85:327 – 332.
22. OSTOR. A., ROMER., QUINN M. *Microinvasive adenocarcinoma of the cervix, a clinico – pathologic study of 77 women.* *Obstet Gynecol.* 1997;89:88-93.
23. WEBB J.C., KEY. C., QUALLS C.R., SMITH H.O. *Population based study of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix.* *Obstet Gynecol.* 2001; 97:701- 706.
24. NAGARSHETH N.P., MAXWELL C.L., BENTLEY R.C., RODRIGUEZ G. *Bilateral pelvic lymphnode metastases in case of FIGO stage 1A₁ adenocarcinoma of the cervix.* *Gynecol Oncol.* 2000;77:467 – 470.
25. OSTORA G., ROME R.M. *Microinvasive squamous cell carcinoma of the cervix, a clinico-pathologic study of 200 cases with long-term follow-up.* *Int J Gynec.* 1994;4, 257-264.
26. VAN NAGELL J. R., GREEWELL N., POWEL D.F. *et al. Microinvasive carcinoma of the cervix.* *Am J Obstet Gynecol.* 1983;145:981-991.