

OPERAÇÃO DE WERTHEIM-MEIGS EM CARCINOMA DO COLO DO ÚTERO E TRATAMENTO COMPLEMENTAR

Análise Crítica de Cinco Anos

Daniela FREITAS, Fedra RODRIGUES, Daniel FERNANDES, Almerinda PETIZ

RESUMO

Objectivos: Revisão e análise crítica das Operações de Wertheim-Meigs realizadas na nossa instituição, no contexto de carcinoma do colo do útero. Avaliação da proporção dos casos onde foi necessário o tratamento adjuvante com radioterapia (com ou sem quimioterapia) e qual a indicação para a sua realização.

Material e Métodos: Revisão retrospectiva das Operações de Wertheim-Meigs, realizadas no contexto de carcinoma do colo do útero, entre 01.01.2005 e 31.12.2010, através da consulta dos processos clínicos. Posteriormente, foi efectuada análise estatística descritiva dos casos.

Resultados: Durante este período foram realizadas 119 Operações de Wertheim-Meigs. Quatro foram excluídas: duas, por indicação primária de terapêutica adjuvante devido ao subtipo histológico; duas por impossibilidade de excluir doença invasiva pré-operatória e a invasão não foi confirmada após a cirurgia. Um total de 115 casos foram revistos e analisados e destes, 50 (43,5%) foram submetidos a tratamento complementar, sendo a principal indicação a presença de invasão linfovascular em 21 casos (42% dos casos submetidos a tratamento complementar). **Conclusões:** A idade média das mulheres submetidas a cirurgia radical é de 49 anos, sendo o estágio IB1 o que mais frequentemente determina a sua realização. Foi realizado tratamento complementar em 43,5% dos casos, sendo a principal indicação a invasão linfovascular (42%) seguida da invasão ganglionar (16%). Relativamente à avaliação interna do Serviço, o resultado é satisfatório com 16,5% de complicações operatórias e elevada capacidade de execução técnica.

SUMMARY

WERTHEIM-MEIGS OPERATION FOR CERVICAL CANCER AND COMPLEMENTARY THERAPY Critical Analysis of 5 Years

Objectives: Review and critical analysis of the Wertheim-Meigs Operations performed at our institution in the context of cervical cancer and to assess the proportion who underwent treatment with adjuvant radiotherapy (with or without chemotherapy) and the main indications.

Material and Methods: Retrospective review of Wertheim-Meigs operations, conducted in the context of carcinoma of the cervix, between 01.01.2005 and 31.12.2010, through consultation with clinical processes. It was later performed a descriptive statistical analysis of the cases.

Results: During this period 119 Wertheim-Meigs Operations were performed. Four were excluded: two, for primary indication for adjuvant therapy due to histological subtype; two for the inability to exclude invasive disease preoperatively and the invasion was not confirmed after surgery. A total of 115 cases were reviewed and analyzed, and of these

D.F.: Serviço de Ginecologia e Obstetria. Hospital São João. Porto. Portugal

F.R.: Serviço de Ginecologia e Obstetria. Hospital de Braga. Braga. Portugal

D.F., A.P.: Serviço de Ginecologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Porto. Portugal

50 (43.5%) underwent complementary therapy, the main indication being the presence of lymphovascular invasion in 21 cases (42% of cases submitted to complementary therapy). Conclusions: The mean age of patients undergoing radical surgery is 49 years, with stage IB1 most often determining its performance. Complementary therapy was performed in 43.5% of cases, the main indication being lymphovascular invasion (42%) followed by lymph node invasion (16%). Internal audit to the Service is satisfactory, with 16.5% surgical complication rate and high technical performance.

INTRODUÇÃO

No tratamento do carcinoma do colo do útero em estádios iniciais, nomeadamente, IB1 e IIA1 [estádios da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO), 2009]¹, a cirurgia radical ou a quimiorradioterapia são opções terapêuticas que apresentam idênticas taxas de sobrevida geral e livre de doença aos cinco anos (83% vs 74%, respectivamente)². A histerectomia radical (tipo III de Piver) com linfadenectomia pélvica é um procedimento cirúrgico major associado a complicações intra-operatórias (hemorragia com necessidade de transfusão, em 4% e tromboembolismo, em 3%) e pós-operatórias (além das anteriores, infecção da ferida operatória, em 4% e fistulas, em 2%) que não são negligenciáveis^{3,4}. A mortalidade descrita é inferior a 1%³. A opção pelo tratamento cirúrgico permite a avaliação histológica das peças cirúrgicas definindo com maior rigor o prognóstico. A radioterapia tem como principais complicações a cistite rádica, a enterite rádica e a disfunção sexual, por atrofia, estenose e diminuição da lubrificação vaginal. Em menos de 5% das mulheres, podem ocorrer complicações mais graves como as fistulas (vesico-vaginais e recto-vaginais), a obstrução ureteral e intestinal⁵. Após a irradiação, a função ovárica é perdida excepto se os ovários forem deslocados, cirurgicamente, para fora do campo irradiado. Geralmente, as sequelas da radioterapia tendem a permanecer durante toda a vida da mulher com pouca melhoria ao contrário da morbilidade decorrente da cirurgia que, por exemplo, ao nível da disfunção vesical tende a melhorar com o tempo. Nos estádios iniciais, a radioterapia só deverá ser considerada como tratamento primário se o risco cirúrgico e anestésico forem elevados.

Nas mulheres jovens, com carcinoma do colo do útero estágio IB1<2cm, que desejam preservar a fertilidade, é alternativa aceitável à histerectomia radical a realização de traquelectomia radical com linfadenectomia pélvica bilateral.

No entanto, em algumas situações, após a cirurgia radical, poderá ser necessário complementar o tratamento com radioterapia (com ou sem quimioterapia). Estas doentes enfrentarão as sequelas de ambos os tratamentos, que se potenciam, sendo fundamental a definição de indicações consensuais para o tratamento adjuvante. São consideradas doentes com elevado risco de recorrência e que deverão receber tratamento adjuvante com radioterapia

e quimioterapia radiosensibilizante, aquelas que apresentam⁶⁻⁸:

- Margem cirúrgica positiva (ou insuficiente)
- Gânglios pélvicos positivos
- Paramétrios infiltrados

Um estudo do *Gynecologic Oncology Group*⁹ e uma publicação mais recente com 10 anos de seguimento¹⁰ demonstraram que a radioterapia pós-operatória poderá ser benéfica em doentes com factores de risco intermédio. Assim, se dois ou mais dos seguintes factores de risco intermédio para recorrência estiverem presentes, existe indicação para radioterapia adjuvante⁹⁻¹³:

- Tamanho tumoral > 4cm
- Invasão profunda do estroma cervical (>2/3)
- Invasão linfovascular

O principal objectivo desta revisão é caracterizar as pacientes submetidas a cirurgia radical por carcinoma do colo uterino e avaliar em quais foi necessário o tratamento complementar e as indicações para a sua realização. Um outro objectivo, não menos importante, é o de realizar uma análise crítica da actividade clínico-cirúrgica e anátomo-patológica desenvolvidas na instituição permitindo o seu aperfeiçoamento no futuro. Os autores acreditam ser relevante a publicação dos dados de uma das instituições nacionais de referência no tratamento da patologia oncoginecológica, sobretudo após publicação do novo Consenso Nacional de Cancro Ginecológico em 2011¹⁴, que é mais restritivo nas indicações para o tratamento complementar após a cirurgia radical.

MATERIAL E MÉTODOS

Com o objectivo de analisar as Operações de *Wertheim-Meigs* realizadas na instituição, por carcinoma do colo útero entre 01 de Janeiro de 2005 e 31 de Dezembro de 2010 foi efectuada uma consulta retrospectiva ao livro de registos do Bloco Operatório permitindo concluir que durante este período foram realizadas 119 cirurgias deste tipo. De seguida, após a consulta dos processos clínicos, foi obtida informação respeitante aos dados clínicos pré-operatórios, tais como: idade da doente, índice de massa corporal, maior dimensão tumoral das lesões macroscópicas descritas pelo clínico, subtipo histológico

e determinação do estágio FIGO. Relativamente aos dados histológicos, foram avaliados: maior dimensão tumoral, profundidade de invasão do estroma cervical, invasão linfovascular, parametrial ou ganglionar, número e maior dimensão dos gânglios removidos, extensão da manga vaginal e caracterização da margem cirúrgica vaginal. Foram avaliadas as complicações cirúrgicas a curto e médio prazo definidas como lesão de órgãos, hemorragia intra-operatória a condicionar a realização de transfusão sanguínea e complicações infecciosas.

Finalmente, com o intuito de responder à principal questão em análise, foi avaliada a necessidade e o motivo determinante para a realização de tratamento complementar, com radioterapia pélvica (com ou sem quimioterapia associada).

Após a sistematização dos dados recolhidos foi efectuada a análise estatística descritiva dos diversos parâmetros.

RESULTADOS

Durante o período em análise foram realizadas 119 histerectomias radicais (tipo III de Piver) com linfadenectomia pélvica na instituição. Foram excluídos 4 casos pelos motivos que a seguir se descrevem: dois casos por se tratar de uma neoplasia do colo do útero que, pelo subtipo histológico, rabdomiossarcoma num caso e carcinoma neuroendócrino no outro, tinham indicação à partida, para terapêutica adjuvante; dois casos, constituíam situações clínicas nas quais, após exames de diagnóstico, não foi possível excluir a presença de neoplasia invasora e, por não apresentarem condições de conização foram submetidas a cirurgia radical, cujo resultado histológico não mostrou invasão. Encontram-se em análise 115 casos, cujos dados relativos às características pré-operatórias, histológicas e determinantes da realização de tratamento complementar se encontram descritos nos quadros 1, 2 e 3.

Quadro 1: Características pré-operatórias

Característica	Número	Percentagem (%)
Idade (anos)		
Média (intervalo)	49 (28-82)	
IMC (Kg/m2)		
Sem informação	51	44,3
Normal (18-24,9)	26	22,6
Excesso peso (25-29,9)	23	20,0
Obesidade (≥30)	15	13,0
Subtipo histológico		
Carcinoma espinocelular	88	76,5
Adenocarcinoma	27	23,5
Maior dimensão tumoral (cm) ¹		
Média (intervalo)	2,48 (1,0-4,5)	
< 2	15	13,0
2-4	38	33,0
> 4	2	1,7
Extensão vaginal		
Sim	8	7,0
Não	107	93,0
Estadio FIGO		
IB1	105	91,3
IB2	2	1,7
IIA1	8	7,0

IMC - Índice de massa corporal;

1- das lesões macroscópicas descritas pelo clínico

Foi efectuada a conservação anexial com transposição ovárica bilateral em 25 casos (21,7%), sendo a idade média de 36 anos (intervalo entre 28-43 anos).

O quadro 2 descreve as características histológicas. Em 25 casos (21,7%) não foi detectada neoplasia residual. Com o objectivo de avaliar a capacidade de execução técnica do Serviço, o estado ganglionar e a extensão da manga vaginal foram descritos em todos os casos, mesmo naqueles em que não havia neoplasia residual.

No quadro 3, estão descritas as indicações para a realização de tratamento complementar, discriminadas e agrupadas em factores de risco elevado e intermédio para recorrência. Quando estão presentes factores de risco elevado apenas esses são indicados, pois sobrepõem-se aos factores de risco intermédio, como determinantes da realização do tratamento adjuvante.

As complicações cirúrgicas a curto e médio prazo ocorreram em 16,5% dos casos. Em cinco casos ocorreu

Quadro 2: Características histológicas

Característica	Número	Percentagem (%)
Sem neoplasia residual	25	21,7
Maior dimensão tumoral (cm)		
Média (intervalo)	1,92 (0,1-5,0)	
< 2	46	40,0
2-4	41	35,6
> 4	3	2,6
Invasão estroma colo $\geq 15\text{mm}^1$		
Sim	18	15,6
Não	72	62,6
Invasão linfovascular		
Sim	40	34,8
Não	50	43,5
Invasão paramétrios		
Sim	3	2,6
Não	87	75,6
Gânglios removidos		
Média (intervalo)	20,9 (9-44)	
<10	1	0,9
Casos positivos	11	9,6
Média invadidos (intervalo)	2,1 (1-6)	
Tamanho médio maior (cm)	1,98 (0,3-3,5)	
Casos negativos	104	90,4
Tamanho médio maior (cm)	2,47 (0,7-6,0)	
Margem cirúrgica vaginal		
Positiva Invasor	4	3,5
Negativa	86	74,8
Extensão manga vaginal (cm)		
Média (intervalo)	1,60 (0,3-3,5)	
<0,5	3	2,6

1- valor de profundidade de invasão do estroma do colo do útero que no Consenso Nacional de Cancro Ginecológico de 2007 determinava a realização de tratamento complementar¹⁵

Quadro 3: Indicações para tratamento complementar

Factores de risco	Número	Percentagem (%)
<i>Elevado</i>		
Gânglios positivos	8	16
Invasão microscópica paramétrios	2	4
Margem cirúrgica positiva	2	4
Gânglios e margem cirúrgica positivos	2	4
Gânglios e paramétrios positivos	1	2
<i>Intermédio</i>		
Invasão linfovascular	21	42
Invasão do estroma do colo $\geq 15\text{mm}$	2	4
Os 2 anteriores	7	14
Margem cirúrgica curta ($<0,5\text{cm}$) ¹	3	6
<i>Outras indicações</i>		
Estadiamento incompleto	1	2
Metástases no ovário	1	2

1- três casos de margem radial curta (inferior a 0,5cm de estroma cervical livre).

uma hemorragia per-operatória com necessidade de transfusão sanguínea (4,3%). Em cinco casos ocorreu infecção pós-operatória (4,3%), nomeadamente, quatro abscessos pélvicos e uma infecção da ferida operatória. Em quatro casos houve lesão intra-operatória de órgão (3,5%), nomeadamente, uma lesão da bexiga, uma lesão do ureter, uma lesão do nervo femoral e uma laceração da veia ilíaca externa. Em três casos apareceu um defeito da parede abdominal (2,6%), nomeadamente uma hérnia umbilical e duas eventrações. Registou-se o aparecimento de fístula uretero-vaginal em dois casos (1,7%).

Relativamente à mortalidade, apenas se verificou um caso de morte, não relacionado com a cirurgia, numa doente com metástases de carcinoma espinocelular do colo do útero no ovário. A doente foi submetida a quimiorradioterapia com progressão da doença (aparecimento de gânglios lomboaórticos positivos), pelo que, a terapêutica foi interrompida. Seis meses após a cirurgia radical surge uma neoplasia gástrica. Apesar da gastrectomia total a doente vem a falecer, por progressão da doença, ao fim de 4 meses. Todas as outras doentes se encontram vivas e em seguimento na instituição.

DISCUSSÃO

Relativamente às características avaliadas pré-operatoriamente, a idade média na altura do diagnóstico foi de 49 anos, mostrando como efectivamente o carcinoma do colo do útero ocorre em mulheres relativamente jovens. Existe uma elevada percentagem (33%) de mulheres com

excesso de peso/obesidade. Sendo a histerectomia radical com linfadenectomia pélvica tecnicamente exigente, a obesidade poderá constituir um factor determinante da capacidade de execução técnica e até mesmo contraindicar a realização da cirurgia¹⁶. O subtipo histológico mais prevalente é o carcinoma espinocelular em 76,5% dos casos. Em 60 casos a maior dimensão tumoral não se encontra descrita pelo clínico: em 6 casos (5,2%) por se tratarem de lesões microscópicas; em 54 casos (43,5%) por impossibilidade de uma avaliação correcta da dimensão visto já terem sido realizadas biópsias simples ou cónicas ao colo do útero em outras instituições, previamente à referenciação à instituição.

Da análise das características histológicas realça que em 21,7% das mulheres não foi detectada neoplasia residual. Este grupo de doentes apresenta um excelente prognóstico após o tratamento cirúrgico isolado. A percentagem de doentes que após tratamento cirúrgico não apresenta neoplasia residual está de acordo com a literatura. Numa revisão realizada por Wright JD et al, de 594 doentes em 29% não havia neoplasia residual, provavelmente, porque a biópsia excisional diagnóstica, efectuada previamente à cirurgia, resultou na remoção completa do tumor.¹⁷

Nesta discussão importa detalhar os casos que poderão levantar dúvidas quanto à conduta adoptada, nomeadamente, os casos com margem cirúrgica positiva e aqueles com margem cirúrgica curta. Dos quatro casos com margem cirúrgica vaginal positiva para carcinoma invasor, três não tinham o diagnóstico prévio de extensão à vagina, pelo que o estágio era IB1. Um caso já tinha essa

informação prévia, estando estadiado como IIA1, sendo removida uma manga vaginal com 3,2cm de extensão. Em dois desses casos havia doença ganglionar concomitante, que também determinou a realização do tratamento adjuvante.

Relativamente às três margens cirúrgica curtas (manga vaginal inferior a 0,5cm), numa não houve neoplasia residual, noutra apenas foi identificado carcinoma microinvasor inferior a 0,1cm e noutra a margem vaginal foi positiva para neoplasia invasora. Este último caso consistiu numa cirurgia tecnicamente difícil com hemorragia significativa a necessitar de transfusão sanguínea intra-operatória.

Não foi objectivo do estudo avaliar a recorrência da doença pois, para a maioria dos casos descritos, não existem ainda os 5 anos de seguimento necessários para efectuar essa avaliação.

Tendo em consideração, o objectivo principal desta casuística, já referido anteriormente, constata-se que dos 115 casos analisados, em 50 houve a necessidade de terapêutica adjuvante. Constitui uma percentagem bastante elevada – 43,5% - de doentes que são sujeitas aos riscos de ambas as terapêuticas. Das 50 doentes que efectuaram tratamento complementar, 14 foram submetidas a quimiorradioterapia e 36 foram submetidas a radioterapia. A principal indicação para a realização de tratamento complementar (em 42% dos casos) foi a evidência isolada de invasão linfovascular. Actualmente, de acordo com o Consenso Nacional de Cancro Ginecológico de 2011¹⁴, preconiza-se a realização de tratamento complementar, com radioterapia associada a quimioterapia radiosensibilizante, nas situações de risco elevado de recorrência (gânglios, paramétrios ou margem cirúrgica positivos) e radioterapia isolada, apenas se dois ou mais dos seguintes factores de risco intermédio estiverem presentes: invasão linfovascular, invasão superior a 2/3 do estroma do colo ou volume tumoral superior a 4 cm. Assim, considerando apenas os factores de risco intermédio, dos 30 casos que foram submetidos a tratamento complementar por apresentarem pelo menos um dos factores, apenas 12 teriam critérios para tratamento complementar, segundo o actual consenso, reduzindo para 27,8% a proporção de doentes submetidas a este tipo de terapêutica. O actual consenso explicita melhor o conceito de margem cirúrgica curta (que constitui indicação para radioterapia complementar) e que, interessa apenas a margem cirúrgica vaginal¹⁸, deixando de se colocar a questão da margem cirúrgica radial, o que implicaria menos três casos submetidos a tratamento complementar nesta casuística. Portanto, a percentagem de mulheres submetidas a terapêutica complementar seria de 25,2% (29 em 115). Verifica-se que a diferença entre a proporção de indivíduos submetidos a terapêutica complementar, segundo o consenso previamente em vigor (43,5%) e o actual (25,2%), é estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

De acordo com a literatura, no carcinoma do colo do útero em estágio inicial, cerca de 1/3 das doentes inicialmente submetidas a cirurgia radical efectuam também tratamento adjuvante.¹⁹ Uma vez que a morbilidade aumenta significativamente com a terapêutica conjunta torna-se da maior importância a definição criteriosa de quais as doentes com o maior risco de recorrência da doença e que portanto beneficiarão do tratamento complementar.

Quanto à avaliação interna do serviço o resultado é satisfatório. A percentagem de complicações é muito baixa (16,5%) para o tipo de procedimento em questão e não há casos de mortalidade relacionados com a cirurgia. Quanto à capacidade de execução técnica, ocorreu apenas um caso de estadiamento incompleto. Apesar da dimensão média da manga vaginal ficar aquém do 1/3 superior da vagina (requisito da técnica cirúrgica), em apenas dois casos foi necessário o tratamento complementar por positividade da margem cirúrgica, pois nos outros dois casos a presença de invasão ganglionar, por si só, já era uma indicação. Todos os casos que suscitaram dúvidas, nomeadamente, aqueles em que foi realizada terapêutica complementar por margem radial curta, foram discutidos detalhadamente em reunião de serviço conjunta com a anatomia patológica com o objectivo de melhoria futura.

O Serviço pretende continuar o trabalho desenvolvido, pois é fundamental para a consciencialização interna e para a definição dos aspectos a melhorar, não só os técnicos, mas também na relação com os dados obtidos do relatório anátomo-patológico.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. PECORELLI S: Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009, 105:103-4. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet* 2010;108(2):176
2. LANDONI F, MANEO A, COLUMBO A et al: Randomized study of radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet* 1997;350: 535-40
3. TRIMBOS JB, FRANCHI M, ZANABONI F et al: 'State of the art' of radical hysterectomy; current practice in European oncology centres. *Eur J Cancer* 2004;40:375-8
4. COVENS A, ROSEN B, MURPHY J et al: Changes in the Demographics and Perioperative Care of Stage IA2/IB1 Cervical Cancer over the past 16 years. *Gynecol Oncol* 2001; 81:133-7
5. HALPERIN EC, PEREZ CA, BRADY LW: Perez and Brady's principles and practice of radiation oncology, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2004
6. PETERS WA III, LIU PY, BARRETT RJ, et al: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation

therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-13

7. GREEN J, KIRWAN J, TIERNEY J, et al: Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;Issue 3, CD002225.

8. NCI - CANCER TOPICS OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE: www.cancer.gov/cancertopics/pdq/ Acedido em 24 de Abril de 2011

9. SEDLIS A, BUNDY BN, ROTMAN MZ et al: A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1999; 73:177-83

10. ROTMAN M, SEDLIS A, PIEDMONTE MR, et al: A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:169-76

11. DELGADO G, BUNDY B, ZAINO R et al: Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group

study. *Gynecol Oncol*. 1990, 38: 352-57

12. VAN DE PUTTE G, LIE AK, VACH W, et al: Risk grouping in stage IB squamous cell cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;99:106-12

13. Grigsby PW: Primary radiotherapy for stage IB or IIA cervical cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996 :61-4

14. Cancro Ginecológico - Consenso Nacional, Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Janeiro de 2011

15. Cancro Ginecológico – Consenso Nacional, Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Fevereiro de 2007

16. SOISSON AP, SOPER JT, BERCHUCK A et al: Radical hysterectomy in obese women. *Obstet Gynecol* 1992;80:940-48

17. WRIGHT JD, GRIGSBY PW, RADER JS et al: Effect of a T0 radical hysterectomy specimen on survival for early stage cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2007;107:280-4

18. ESTAPE RE, ANGIOLI R, MADRIGAL M et al: Close vaginal margins as a prognostic factor after radical hysterectomy. *Gynecol Oncol* 1998; 68: 229-32

19. BENEDET JL, ODICINO F, MAISONNEUVE P, BELLER U, CREASMAN WT, HEINTZ AP et al: Carcinoma of the cervix uteri. *J Epidemiol Biostat*. 2001, 6: 7-43

