Servikal intraepitelyal neoplazi ve mikroinvaziv karsinoma

Dr. Selda Seçkin*

"Serviks epitelinin atipik hiperplazisi" ya da "skuamoz epitelin karsinoma insitudan (CIS) daha az tüm diferansiyasyon değişiklikleri" olarak tanımlanan displazi terimi jinekopatolojide uzun süre kullanılmıştır.[1] Ancak hafif, orta, ağır displazi ve CIS şeklinde klasifikasyonun subjektif kaldığı, aralarındaki sınırı belirlemek için kabul edilmiş bir kriter olmaması nedeni ile pratikte kullanışlı ve yardımcı olmadığı anlaşılmıştır.[2] Son 20 yılda ise başta ışık mikroskobu ve elektron mikroskobu olmak üzere kromozom analizi, doku kültürü, DNA sitofotometri, sitogenetik gibi pek çok teknik ve biolojik davranışı inceleyen klinik çalışmadan elde edilen bilgi birikimleri displazi ve CIS'daki hücrelerin idantik olduğunu ve kabul edildiği üzere ayrı hastalık prosesleri olarak ele alınmasının dayanağı olmadığını ortaya koymuştur.[1] Sonuçta 1967'de Richart tarafından önce sürülen Servikal İntraepitelyal Neoplazi (CIN) terminolojisi, devamında invaziv karsinoma gelişme riski artmış olan bir grup skuamoz epitel bozukluğunu tanımlamak üzere yaygın olarak kabul görmüştür.[3] Buna göre:

hafif displazi: CIN I,

orta derecede displazi: CIN II,

ağır displazi ve CIS: CIN III olarak tanımlanmaktadır.[2]

Displaziyi neoplastik bir proses olarak kabul eden CIN terminolojisinin en önemli avantajı tüm konsepti tek bir hastalık prosesi şeklinde ele almasıdır.[1,3] Ayrıca ağır displazi ile CIS arasındaki zor ayrımı da ortadan kaldırmaktadır.[2] CIN terminolojisi modern terapötik yaklaşımlarla da uyum göstermektedir.[1,2,3]

Öncelikle serviks biopsi materyalinde CIN olup olmadığına karar vermek ve daha sonra grade'ini saptamak gerekmektedir. Bazı terapötik yaklaşımlar bir lezyonun CIN olup olmadığına karar vermenin CIN'nin grade'ini saptamadan pratikte çok daha anlamlı olduğunu göstermektedir.[3] CIN bazı benign ve fizyolojik değişiklikler ile karışabilir ve tanı güçlüğüne yol açabilir:

• Bazal hücre hiperplazisi: Bazal hücrelerde düzenli bir çoğalma ve nukleuslarda irileşme vardır. Ancak pleomorfizm ve hiperkromazi bulunmaz.[3]

• Skuamoz metaplazi: Menarş ve estrojen salınımı ile birlikte vajen asiditesine cevap olarak transformasyon zonunda skuamoz metaplazi başlar. Skuamoz metaplazi dinamik bir prosesdir ve rezerv hücre hiperplazisi, skuamoz diferansiyasyon, hafif polarite değişikliği ve nukleuslarda irileşme ile karakterize fizyolojik bir olaydır.[3] Transformasyon zonunda görülen metaplazi henüz aktif fazda iken çeşitli etkenlerle malign değişikliğe gidebilir.

• Düşük estrojen düzeyi: Menapozda ve düşük estrojenli kontraseptif kullananlarda atrofik epitel görülür.[4] Serviks skuamoz epiteli sadece parabazale benzer hücrelerden oluşur ve incedir. Hafif hiperkromazi olabilir, pleomorfizm ve mitoz yoktur.[3]

• İnce epitel: Birkaç hücre tabakasından oluşan epitelde CIN tanısı koymak güç olabilir. CIN tanısına karar verilse bile gradeleme yapmak zordur. İltihabi infiltrasyon yoksa gradelemeden CIN tanısı verilebilir.[3]

• Atipik immatür metaplazi: Kondilomla benzer epidemiolojik, morfolojik ve biolojik karakterleri paylaşan ayrı bir antitedir.[5] Skuamoz metaplastik hücreler henüz matür değilken HPV gibi bazı etkenlerle karşılaştıklarında reaktif bir hiperplazi ve atipik immatür metaplazi meydana gelebilir.[5] Atipik immatür metaplazi transformasyon zonunda veya endoservikal glandda görülür ve %34 kondilomlarla, %16 CIN ile birliktedir.[5] Histolojik olarak polaritesini koruyan monomorfik immatür bir hücre populasyonu söz konusudur, atipi minimaldir veya yoktur.[5,6]

CIN tanısı koymada rol oynayan özellikler şunlardır:

• Diferansiyasyon, maturasyon, stratifikasyon ve polarite bozukluğu: Normalde hücreler yüzeye doğru diferansiye ve matür oldukça stratifikasyon izlenir. Diferansiyasyon, stratifikasyon bozukluğu ve bunlara bağlı olarak polarite kaybı CIN lezyonlarını gradelemede çok kullanılmakla birlikte diğer özelliklerle beraber ele alınması gerektiği belirtilmektedir.[1]

• Nükleer anomali: Nukleusta genişleme, hiperkromazi, düzensiz sınırlar, kromatinde kabalaşma olur. Nükleer atipi hücrelerin diferansiyasyonu ile ilişkilidir.

• Mitotik aktivite: CIN de mitoz sayısı artar. %15-30 oranında atipik mitoz görülebilir.[1] CIN lezyonunun grade'i arttıkça mitoz sayısı artar ve daha üst seviyede rastlanır.

Bu özelliklerin skuamoz epitelde bazaldan itibaren kapladıkları alana göre gradelendirme yapılır. Epitelin bazalinden itibaren alt 1/3'de polarite kaybı, nükleer atipi ve mitoz izleniyorsa lezyon CIN Grade I olarak değerlendirilir. Diferansiyasyon ve matürasyon bozuklukları, belir-

* Numune Hastanesi Patoloji Bölümü

gin nükleer anomali ve mitoz ile birlikte epitelin alt yarısında veya alt 2/3'ünde gözleniyorsa CIN Grade II tanısı verilir. Tüm bu özellikler epitelin tamamını kaplıyorsa lezyon CIN Grade III ya da CIS'dur.[1,4]

Genellikle CIN Grade I (CIN I) terimi bu lezyonun prekürsör olduğu yönünde düşük de olsa bir ihtimal belirtir. Oysa, CIN Grade II (CIN II) ve CIN Grade III (CIN III), lezyonun daha büyük olasılıkla prekürsör olduğunu ve daha hızlı progresyon gösterebileceğini belirtir.[1,4] CIN'de, histopatolojide çok yaygın kullanılmakta olduğu gibi, morfolojik kriterlerden biolojik davranışı saptamada yararlanılır. Ancak özellikle CIN-invaziv karsinoma progresyonunda kesin ilişkiyi kurabilecek güvenilir hiçbir morfolojik kriter saptanabilmiş değildir.

CIN'li kadınların pek çoğu asemptomatiktir, ya da ağrı, akıntı, lokal irritasyon gibi nonspesifik semptomları vardır. Serviks normal olabilir, hiperemik, erozde görülebilir. Kolposkopide, punktuasyon, mozaisizm saptanabilir.[1]

CIN konseptinde invaziv karsinoma ile olan ilişkisi son yıllarda çok çeşitli çalışmalara konu olmaktadır. Çünkü:

- CIN'li kadınların önemli bir kısmında tedavi edilmedikleri takdirde karsinoma gelişebildiği gözlenmiştir.
- İnvaziv skuamoz hücreli karsinom olgularının pek çoğuna bir intraepitelyal fazın öncülük ettiği belirlenmiştir.[1]

İşte bu noktalar, özellikle batıda yerleşmiş olan serviks tarama programlarının esasını oluşturmaktadır. CIN aşamasında lezyonların tanınarak invaziv skuamoz hücreli karsinomun eradike edilmesi ya da bu hastalıktan ölüm insidansının düşürülmesi amaçlanmıştır.

CIN tanısı alan ve kesin tedavi edilmeyen bir hastada takip süresince beklenecek 3 olasılık vardır:

- Normale dönüş yani regresyon özellikle CIN I lezyonları için beklenen bir özelliktir. Yüksek grade'li CIN'lerde bu olasılık çok düşüktür.
- CIN olarak lezyon devam edebilir. Lezyonun grade'i aynı kalabilir, regresyon ya da progresyon gösterebilir.
- İnvaziv karsinoma progresyon gelişebilir. Progresyon CIN I-CIN II-CIN III- invaziv karsinoma şeklinde olabilir ve uzun zaman alabilir. CIN I ve CIN II'den direk olarak karsinom gelişebilir ya da lezyonlar yeni oluşan anormal hücre klonları ile CIN II ve CIN III olarak başlayabilir ve karsinoma dönüşebilirler.[1] Yapılan araştırmalar CIN - invaziv karsinoma gelişme riskinin saptanmasının çok zor olduğunu göstermektedir. Çünkü, CIN tanısı için güvenilir olan tüm metodlar dokunun en azından belli bir bölümünün çıkarılmasını gerektirmektedirler ve bu durum hastalığın doğal gidişini bozmaktadır, tedavi edici olabilmektedir. Aynı zamanda, CIN tanısı konduktan sonra invaziv karsinom gelişim riski belirlenmiştir, hastayı tedavi etmemek etik açıdan söz konusu olmaz. Dolayısı ile karsinom gelişimi beklenip gözlenemez.

Sonuçta, CIN-invaziv karsinom progresyon riski için çok farklı rakamlar (%0,17-%71) saptanmaktadır ve kesin bir oran elde etmek pek de olası görülmemektedir.[1] Genelde, karsinoma progresyon riskinin CIN grade'i, lezyonun süresi, büyüklüğü, yayılımı ile ilişkili olduğu belirtilmektedir.[1,7]

Pratikte önemli olan nokta, grade'ine bakmaksızın tüm CIN'li hastaların tedavi edilmeleri gerektiğidir.[1,7] Çünkü hangi CIN'lerin progresyon göstereceği kesin olarak söylenememektedir.[1] Bugün uygulanan yöntemde de tüm CIN'li hastalar tedavi görmektedir. Öte yandan bu durumda uygulanan CIN grade leme sistemine gerek olmadığını ileri sürenler bulunmaktadır.[2]

Özellikle son 3-4 yılda yapılan çalışmalarda patologlar arasında, CIN tanısı ve grade leme konusunda büyük farklılıklar olduğu ortaya çıkmıştır. Genelde skuamoz metaplazi, atipik immatür metaplazi, HPV bulguları, CIN I bazan CIN II lezyonlarında tanıda uyumsuzluk belirgin iken, CIN III tanısı daha kesin olarak konabilmektedir.[7,8] Özellikle düşük grade'li CIN lezyonlarında, HPV'nin varlığının değerlendirilmesi ve kullanılan terminolojideki farklıkların çok çarpıcı olduğu çalışmalar vardır.[9] Servikal karsinomun patogenezi hakkında kaydedilen hızlı gelişmeler ve değişen terapötik yaklaşımlar CIN terminolojisinin kullanımının yeniden gözden geçirilmesi gereğini ortaya koymuştur.[2] Tanıda, hastaya yaklaşımda ve beklenen biolojik davranışı saptamada daha güvenilir olabilir gerekçesi ile öne sürülen bazı yeni CIN klasifikasyonları vardır:

- "Borderline CIN" CIN I+HPV bulguları ve "CIN" CIN II ve CIN III yerine kullanılmak üzere 1989'da öne sürülmüştür.[7]
- "Düşük grade'li CIN" CIN I ve CIN II tanımlamalarının, "Yüksek grade'li CIN" CIN III teriminin yerini almak üzere yine 1989'da ortaya atılmıştır.[8]
- Özellikle düşük grade'li lezyonları neoplastik kabul etmekten kaçınan bir grup araştırmacı, 1990'da "Skuamoz İntraepitelyal Lezyon" tanımını getirerek, CIN I+flat kondilom lezyonlarını "Düşük grade'li SIL", CIN II ve CIN III lezyonlarını ise "Yüksek grade'li SIL" olarak isimlendirmeyi öngörmüşlerdir.[4]
- CIN I ve flat kondilom lezyonlarının yerini almak üzere "Düşük grade'li CIN", CIN II ve CIN III lezyonlarının yerini almak üzere "Yüksek grade'li CIN" terimleri 1990'da ortaya atılmıştır.[10]
- 1991'de öne sürülen tüm bu klasifikasyonları inceleyen bir çalışmada, CIN lezyonlarının 3 grade'li olarak değerlendirilmesinin anlamlı olduğu belirtilmektedir. Ayrıca "bazal tabaka bozukluğu, düzensizliği" şeklinde bir alt grup.ta tanımlanmakta ve bütün bu lezyon gruplarına varsa HPV infeksiyonu bulgularının eklenmesi gerektiği belirtilmektedir.[3]

CIN terminolojisine ve gradeleme sistemine itirazlar en küçük bir düzensizliğin bile neoplastik kabul edilme-

sinden ileri gelmektedir. Bu durum hastayı boşuna telaşlandırıyor ve fazla tedaviye yol açıyor olabilir.[7] CIN III lezyonunun düşük grade'li CIN'den geliştiği, dolayısı ile en azından bir kısım düşük grade'li CIN'lerin gerçek premalign lezyon oldukları kabul görmektedir.[2] Herhangi bir lezyonun gidişini kesin olarak belirlemek mümkün değilse de düşük grade'li CIN'lerin çoğunluğu spontan regresyon gösterirken, yüksek grade'li lezyonlar progresyon gösterme eğilimindedirler.[4] CIN III tanısı daha kesin konabildiğinden ve kombine CIN I ve CIN II kategorisi güvenilir olarak belirlenebileceğinden düşük ve yüksek grade'li CIN sınıflamasının anlamlı olabileceği savunulmaktadır.[2] Öte yandan, 2 grade'li sistemde ayrımın hangi noktada yapılması gerektiği kesin değildir ve tanı hatalarının hastanın tedavisinde daha önemli olmusuz etkileri olabileceği düşünülmektedir.[3] 3 grade'li sistemde CIN olayının devamlılığı konseptinin daha iyi ortaya konduğu ve devam ettiği taktirde retrospektif karşılaştırmalı çalışmalar yapmanın mümkün olabileceği belirtilmektedir.[3]

CIN olgularında diagnostik ve prognostik doğruluğu arttırmak amacı ile pek çok teknikle inceleme yapılmaktadır. Çünkü halen kullanılan teknikle erken neoplastik sellüler değişiklikleri, virüsle meydana gelen proliferatif ve sitopatik etkilerden ayırt etmek mümkün değildir.[9] Ancak geliştirilen yöntemlerin hemen hepsi henüz araştırma düzeyindedir, rutinde uygulanmamaktadır.

• İmmünhistokimyasal araştırmalar:

HPV: İmmünhistokimyasal yöntemle CIN lezyonlarında HPV'nin varlığı araştırılabilir ve CIN'e eşlik edip etmediği saptanabilir. Ancak spesifite ve sensitivitesi yüksek olmayan bu teknikle pek kesin sonuçlar elde etmek ve tip tayini yapmak mümkün olmamaktadır.

Keratin: İmmün boyama yöntemi ile düşük grade'li CIN lezyonlarının yüksek molekül ağırlıklı keratin, yüksek grade'li CIN lezyonlarının ise düşük molekül ağırlıklı keratin ile + boyanma gösterdiği bilinmektedir.[6,11] Karakteristik olarak non-keratinize çok katlı yassı epitelin bazalinde bulunan K-19 (asidik keratin), farklı diagnostik kategorilerdeki lezyonlarda farklı boyanma paternlerinde bulunmuştur.[12] Bir başka çalışmada sitokeratin polipeptidleri ve monoklonal antikorları HPV bulguları içeren ve içermeyen CIN lezyonlarında araştırılmıştır; elde edilen farklı boyanma sonuçlarının HPV'nin etkilerine bağlı olabileceği belirtilmiştir.[13]

CEA: Tüm CIN lezyonlarında grade yükseldikçe artan oranlarda saptanabilmektedir. CIN'de süperfisial tabakada ya da tüm epitel boyunca görülebilirken, invaziv karsinomda tümör adalarının periferinde rastlanmaktadır.[6]

Involukrin: Skuamoz maturasyon gösteren hücrelerde izlenebilen involukrin ile CIN II ve CIN III lezyonlarında değişen oranlarda boyanma izlenebilmektedir.[6] Benign lezyonları neoplastik lezyonlardan ayırt etmek için 146 serviks biopsisi ile yapılan bir çalışmada involukrin immün boyamasının ayırcı tanıda güvenilir olmadığı anlaşılmıştır.[14]

UEA- 1 (lektin bağlayıcı ulex europaeus ag): Normal skuamoz epitelde negatif immün boyanma gözlenirken, CIN grade'i yükseldikçe boyanma oranının arttığı saptanmıştır.[6]

s-100: İmmün yanıtla ilgili olarak ortaya çıkan Langerhans hücrelerinin boyanmasını sağlar. Bir çalışmada, normal ektoserviksle karşılaştırıldığında HPV infeksiyonunda Langerhans hücre dansitesinde azalma, CIN'de ise artma saptanmıştır.[15] Bu durum, malign transformasyon ile ilişkili antijenlere karşı gelişen spesifik immün yanıtı düşündürmektedir. Başka bir araştırmada ise HPV infeksiyonu ile birlikte görülen CIN lezyonlarında Langerhans hücrelerinde azalma belirlenmiştir.[16]

•DNA ploidy analizi: Çeşitli yöntemlerle CIN'li dokularda yapılabilen DNA analizi lezyonların malign potansiyellerine yaklaşımda önemli yer tutmaktadır. CIN I'de yüksek oranda diploidi, bazan poliploidi saptanırken, anöploid patern CIN grade'i arttıkça karşımıza çıkmaktadır. Rutinde DNA ploidy analizinin uygulanamaması nedeni ile anöploidinin morfolojik kriterleri saptanmaya çalışılmaktadır. Anöploidi ile en yakın ilişki atipik mitozla kurulabilmiştir.[7] Lezyonun persistans veya progresyon riski hakkında bilgi veren bu teknikte, neoplazmın grade'i yükseldikçe kromozom sayısı ve nükleer DNA içeriği genellikle anöploid olarak saptanmaktadır.[9,17] ve anöploidinin kötü bir prognostik faktör olduğu belirtilmektedir.[17] Poliploid DNA profili gösteren CIN lezyonlarının anöploid olanlara göre daha fazla normale dönme şansı bulunduğu ileri sürülmektedir.[18] Nükleer hiperkromazi ve pleomorfizmin poliploid ve anöploid lezyonlarda eşit oranlarda saptandığı bir çalışmada atipik mitoz anöploidide %74, poliploidide %26 oranında belirlenmiştir.[18]

•HPV DNA tiplendirmesi: HPV 6 ve 11'in düşük grade'li CIN'lerde HPV 16 ve 18'in yüksek grade'li CIN'lerde ve karsinomda sıklıkla saptandığı bilinmektedir.[2,4] Ayrıca CIN I'den CIN III'e progresyonun ya da invazyona geçişin HPV'nin tipleri (HPV 16, 18) ile çok ilgili olduğu belirtilmektedir.[2] Eğer CIN lezyonu HPV 6 ya da HPV 11 içeriyorsa, diploid veya poliploid DNA paternine sahipse, hızlı progresyon gösterme riski küçüktür diye düşünülür; ancak anöploid DNA paterni olan, HPV 6 ve HPV 11'den farklı bir HPV tipi içeren lezyonlar persistans veya progresyon için yüksek risk grubundadırlar.[9]

•Ultrastrüktürel çalışmalar: CIN'deki ultrastrüktürel özellikler sellüler maturasyon ve metabolik aktivite ile ilişkilidir. Hücrelerde immatürite arttıkça, sitoplazmik organeller azalır, serbest ribozomlar artar ve giderek hücre kohesivitesi kaybolur.[6] CIN'de bazal membran devamlılığının laminin ile incelendiği bir çalışmada, lezyonun grade'i arttıkça bazal membranın daha fazla kesintiye uğradığı belirlenmiştir.[19]

MİKROİNVAZİV KARSİNOMA

1985 FIGO sınıflamasına göre, mikroskobik olarak saptanabilen ve ölçülebilen, Stage Ia2'ye giren tümörler, mikroinvaziv karsinoma veya erken invaziv karsinoma şeklinde tanımlanırlar. Buna göre, tümörün invazyon derinliği bazal membrandan itibaren 5 mm.yi, lateral yayılımı ise 7 mm. yi geçmemelidir.[1,20] Tanısı ancak konizasyon materyalinin incelenmesi ile konulabilen mikroinvaziv karsinomun ekstraservikal yayım riski minimal olarak kabul edilir.[21] Stromal invazyon derinliği ile lenfatik invazyonun doğru orantılı olduğu belirtilmektedir.[21] Ayrıca lenfatik invazyonun lenf nodu metastazı ile anlamlı derecede ilişkili olduğunun belirtildiği çalışmalar da vardır.[21,22] Öte yandan, hiç lenf nodu metastazı saptanmayan ve rekürrens göstermeyen lenfatik invazyonlu hastalar da vardır.[20]

KAYNAKLAR

1 Anderson MC. Female Reproductive System. 3rd ed. Churchill Livingstone, 1991; 91-110.

2 Robertson AJ. Histopathological grading of CIN-Is there a need for change? J Pathol 1989; 159: 273-275.

3 Anderson MC, Brown CL, Buckley CH, Fox H, Jenkins D, Lowe DG, et al. Current views on cervical intraepithelial neoplasia. J Clin Pathol 1991; 44: 969-978.

4 Ambros RA, Kurman RJ. Current concepts in the relationship of Human papillomavirus infection to the pathogenesis and classification of precancerous squamous lesions of the uterine cervix. Semin Diagn Pathol 1990; 7: 158-172.

5 Crum CP, Egawa K, Fu YS, Lancaster WD, Barron B, Levine RU, et al. Atypical Immatura metaplasia. Cancer 1983; 51: 2214-2219.

6 Fu YS, Reagen JW. Pathology of the Uterine Cervix, Vagina and Vulva. Philadelphia: Saunders, 1989; 225-269.

7 İsmail SM, Colclough AB, Dinnen JS, Eakins D, Evans DMD, Gradwell E, et al. Observer variation in histopathological diagnosis and grading of cervical intraepithelial neoplasia. BMJ 1989; 298: 707-710.

8 Robertson AJ, Manderson JM, Swansonbeck J, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD, et al. Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. J Clin Pathol 1989; 42: 231-238.

9 Crum C, Fu SH, Kurman RJ, Okagaki T, Twiggs LB, Silverberg SG. Editorial Board Symposium. Practical approach to cervical Human papillomavirus-related intraepithelial lesions. Int J Gynecol Pathol 1989; 8: 388-399.

10 Richart RM. A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol 1990; 75: 131-132.

11 Angus B, Kiberu S, Purvis J, Wilkinson L, Horne CHW. Cytokeratins in cervical dysplasia and neoplasia: A comparative study of immunohistochemical staining using monoclonal antibodies NCL-5D3, CAM 5.2, and PKK 1.J Pathol 1988; 155: 71-75.

12 Mittal KR, Demopoulos RI, Goswami S. Patterns of keratin 19 expression in normal, metaplastic, condylomatous, atrophic dyplastic and malignant cervical squamous epithelium. AJCP 1992; 98: 419-423.

13 Syrjanen S, Cintorino M, Armellini D, Del Vecchio MT, Leoncini P, Bugnoli M, et al. Expression of cytokeratin polypeptides in HPV lesions of the uterine cervix: 1. relationship to grade of CIN and HPV type. Int J Gynecol Pathol 1988; 7: 23-38.

14 Serra V, Ramirez AA, Lara C, Marzo C, Castells A, Bonilla-Musoles F. Distribution of involucrin in normal and pathological human uterine cervix. Gynecol Oncol 1990; 36: 34-42.

15 McArdle JP, Muller HK. Quantitative assesment of Langerhans'cells in human cervical intraepithelial neoplasia and wart virus infection. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 509-515.

16 Barton SE, Hollingworth A, Maddox PH, Edwards R, Cuzick J, McCance DJ, et al. Possible cofactors in the etiology of cervical intraepithelial neoplasia. J Rep Med 1989; 34: 613-616.

17 Dudzinski MR, Haskill SJ, Fowler WC, CUrrie JL, Walton LA. DNA content in cervical neoplasia and its relationship to prognosis. Obstet Gynecol 1987; 69: 373-376.

18 Bibbo M, Dytch HE, Alenghat E, Bartels PH, Wied GL. DNA ploidy profiles as prognostic indicators in CIN lesions. AJCP 1989; 92: 261-265.

19 Richards CJ, Furness PN. Basement membrane continuity in benign premalignant and malignant epithelial conditions of the uterine cervix. Histopathol 1990; 16: 47-52.

20 Burghardt E, Girardi F, Lahousen M, Pickel H, Tamussino K. Microinvasive carcinoma of the uterine cervix (International Fedaration of Gynecology and Ostetrics Stage IA). Cancer 1991; 67: 1037-1045.

21 DePriest PD, van Nagell JR, Powell DE. Microinvasive cervical cancer. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 846-851.

22 Jayalakshmi P, Sivanesarathnam J. Pelvic lymph node metastases in early invasive carcinoma of the cervix-Histopathological 'risk' factors. Aust NZ J Obstet Gynecol 1991; 31: 87-89