

DISPLASIA DO COLO UTERINO E CARCINOMA *IN SITU* *

Evandro Pimenta de CAMPOS **

RIAL-A/420

CAMPOS, E.P. — Displasia do colo uterino e carcinoma *in situ*. Rev. Inst. Adolfo Lutz, 35/36: 67-76, 1975/76.

RESUMO: O autor discute o problema da displasia do colo uterino de acordo com as várias escolas médicas, tentando esclarecer a aparente discordância no diagnóstico histopatológico; analisa também o carcinoma *in situ* e as suas implicações na orientação diagnóstica e terapêutica.

DESCRITORES: carcinoma *in situ* no colo uterino, histopatologia; colo uterino, carcinoma *in situ*; colo uterino, condições pré-cancerosas.

1. INTRODUÇÃO

Para que possamos ter uma idéia exata sobre displasia e câncer pré-invasivo do colo uterino, é necessário conhecer em suas linhas gerais como se apresenta o colo nas diferentes idades da mulher.

O colo do útero é a parte que aparece dentro da cavidade vaginal e que está recoberta por um epitélio plano-celular não corneificado, de várias camadas, com raras ou nenhuma papila, na área denominada ectocervix. O canal do colo uterino, denominado endocervix, possui um epitélio de camada única, cilíndrica, formada por células que produzem muco; esse epitélio penetra na intimidade do miométrio, formando glândulas ramificadas, de aspecto racemoso.

Trabalhos da escola alemã (Obert, 1958) demonstraram que o epitélio cervical plano-

celular recobre o colo até o orifício de entrada do canal cervical na jovem; nas mulheres na pós-menopausa e na velhice ele penetra no canal cervical. Na mulher, no período da vida sexual, a mucosa do canal cervical aflora ao exterior e recobre uma parte do colo uterino visível, constituindo a mancha avermelhada chamada eritroplasia, que nada mais é do que a erosão simples do colo uterino. Este conhecimento é muito importante pois, conforme a idade da mulher, varia o tipo de conização, nos casos de retirada da lesão suspeita.

O epitélio ectocervical tem tendência a invadir a área ocupada pela mucosa do canal cervical e, às vezes, recobrindo-o, impede o livre escoamento de sua secreção, que fica retida e forma cistos (ovos de Naboth); outras vezes, esse epitélio substitui as células da endocervix, constituindo as chamadas metaplasias escamosas ou epi-

* Trabalho apresentado na Reunião Científica na Santa Casa de Misericórdia de Araçatuba, São Paulo, em 6 de outubro de 1973, comemorativa do 10.º aniversário do Laboratório I de Araçatuba da Divisão dos Laboratórios Regionais do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, S.P.

** Do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo,

dermização das glândulas endocervicais, consideradas estados pré-cancerosos. O câncer do colo uterino, em 90% dos casos, inicia-se na zona de transição entre o epitélio ectocervical e endocervical, chamada zona de instabilidade epitelial de Hinzellmann.

A função do ginecologista, entre outras, não é mais a de diagnosticar precocemente um câncer do colo uterino, mas principalmente impedir o seu aparecimento, pelas medidas terapêuticas atualmente postas em prática; a colposcopia e as informações que lhe fornecem o citologista e o patologista ajudam-no nesta tarefa. Infelizmente, nos casos de câncer, o primeiro sinal que a mulher observa é o sangramento anormal do útero e, quando há sangramento, é porque há destruição do tecido; sendo feito o diagnóstico demasiadamente tarde, o prognóstico é mau.

O câncer do colo do útero é responsável por 75% dos casos de câncer genital feminino, e ao ginecologista compete precocemente constatar as primeiras alterações que se instalam no epitélio do colo uterino, onde se localizam 95% dos casos de câncer uterino; com o auxílio da colposcopia diagnosticam-se as lesões pré-cancerosas ou precursoras do câncer, como o carcinoma pré-invasivo e o carcinoma incipiente ou microcarcinoma. A citologia oncológica dá-nos o estado em que se encontram as células e a biópsia é que fornece o resultado final para a orientação do ginecologista. A biópsia feita com o auxílio da colposcopia permite mais exatidão na retirada da área suspeita — biópsia seletiva. Para bem se aquilatar do estado do epitélio do colo, é aconselhada a biópsia em quadrante, isto é, a retirada de fragmentos nos pontos correspondentes a 12, 3, 6 e 9 horas do mostrador de um relógio.

2. DISPLASIA DO COLO UTERINO E LESÕES PRÉ-CANCEROSAS

Ao patologista compete principalmente esclarecer o ginecologista sobre a existência de lesões pré-cancerosas no colo uterino, ou de um carcinoma *in situ*.

Sabemos que no câncer cervical clínico, isto é, naquele que já produz sinais clínicos, o diagnóstico é feito facilmente pelo ginecologista experimentado, pelo simples exame com o espéculo e pela palpação. Neste caso, o exame histopatológico da biópsia é apenas uma confirmação do diagnóstico clínico. Nos casos precoces, pré-clínicos, não há sinais clínicos precoces e as lesões passam despercebidas pela própria paciente; porém, já há alterações precoces reveladas pela histopatologia constituída por acentuada atipia celular no epitélio cervical e endocervical, que é o carcinoma *in situ*. Na atualidade, de 25 anos para cá, firmou-se o conceito de que o diagnóstico precoce do câncer do colo uterino se faz quando as alterações citológicas se localizam ainda e somente dentro do epitélio cervical, portanto antes de invadir o tecido conjuntivo irrigado, antes de produzir sintomas na mulher e antes que comece a invasão próximo ou longe do colo uterino. Dentro deste conceito, a colposcopia, o exame citológico, e a biópsia, complementando-se, são métodos de investigação para o diagnóstico precoce o qual somente o médico que se utiliza destes três métodos pode fazer.

Existe uma terminologia adequada para nos referirmos às alterações do epitélio do colo uterino, cuja significação devemos conhecer, em virtude de suas implicações com o carcinoma do colo do útero:

2.1 EPIDERMIZAÇÃO

É a substituição do epitélio não corneificado do colo uterino — ectocervix, por um epitélio corneificado, tomando a aparência de pele, frequente nos casos de prolapso uterino, quando o colo fica em contacto com o ar. É uma lesão benigna.

2.2 METAPLASIA

É a substituição focal ou difusa de epitélio muco-secretor da mucosa do canal cervical — endocervix, por um epitélio escamoso, epidermóide. Esta alteração é considerada lesão pré-cancerosa, aparecendo nos processos inflamatórios crônicos.

2.3 LEUCOPLASIA

É a presença de placas esbranquiçadas na superfície do colo, bem delimitadas, formadas por células sem glicogênio; por isto, o teste de Schiller mostra na área o tecido de cor avermelhada — Schiller positivo, em contraste com o restante do epitélio do colo, de coloração azulada — Schiller negativo.

O quadro histológico é representado por leuco-hiperqueratose, acantose e processo inflamatório na base do epitélio, variando de intensidade em cada caso. Não é considerada lesão pré-cancerosa.

2.4 DISPLASIA

Termo sugerido por William Obert do Instituto Nacional de Câncer de Bethesda, Md., E.U.A., para as alterações citológicas do epitélio de revestimento, principalmente das camadas profundas, constituídas por despolarização das células e atipia em diversos graus. Essas alterações, que vão desde um grau mínimo — *displasia leve*, *displasia moderada*, até um grau elevado — *displasia grave*, seriam indicativas, porém não conclusivas, de malignidade. O epitélio com alteração mais intensa, com um quadro histológico maligno, porém sem romper a membrana basal, é o carcinoma *in situ*, ou carcinoma pré-invasivo ou intra-epitelial.

Não há uma separação histológica nítida entre os três estádios mas ela se faz de maneira gradativa.

2.5 HIPERPLASIA E HIPERATIVIDADE DA CAMADA BASAL

As alterações celulares verificadas no epitélio do colo uterino estão comumente associadas a um aumento do número das camadas das células basais ou parabasais desse epitélio, isto é, uma proliferação anormal que não se diferencia regularmente para as camadas mais externas. Por outro lado, nessas camadas profundas aparecem células com caracteres das células superficiais, com acidofilia de citoplasma e alte-

rações nucleares, mostrando freqüentes figuras de mitose e processo inflamatório crônico junto à base, rico em linfócitos; trata-se de uma hiperatividade da camada basal, condicionando uma hiperplasia.

Há termos comumente usados pelos patologistas para diferenciar certas alterações também consideradas como estádios precursores do câncer do colo uterino, juntamente com os termos displasia e hiperplasia da camada basal, como metaplasia pré-cancerosa, hiperplasia atípica, epitélio atípico corneificado, epitélio atípico e inquietude epitelial, e lesão limiar. O importante é que o ginecologista seja informado da situação histológica do epitélio cervical que requer tratamento adequado, inclusive a conização.

2.6 ATIPIA CERVICAL

Procurando evitar confusões, a escola de Novak e colaboradores inclui todos os termos relativos ao grau de anormalidade do epitélio da *portio* na denominação *ATIPIA CERVICAL*, classificada em graus leve, moderado, acentuado, até o carcinoma *in situ*, que seria a forma mais acentuada da atipia.

a) *Atipia cervical leve* — Notam-se as células atípicas abrangendo de 1/4 a 1/3 das camadas mais profundas do epitélio cervical. Os processos inflamatórios crônicos comumente apresentam este quadro, principalmente na junção dos dois epitélios, isto é, ecto e endocervical. Raramente evoluem para carcinoma *in situ*. Esses casos devem ser controlados rotineiramente pelos exames citológico e histopatológico.

b) *Atipia cervical moderada* — Apresenta as células atípicas abrangendo 1/2 a 3/4 da espessura do epitélio cervical. Encontramos maturação atípica, hiperplasia das células da camada basal, perda de polaridade e desarranjo das células, principalmente na camada basal. A atipia é constituída pela presença de células queratinizadas e não queratinizadas, grandes ou pequenas. A anaplasia celular e a presença de pérolas córneas na intimidade do epitélio pode sugerir tendência à transformação maligna.

c) *Atipia cervical acentuada* — Neste caso, a atipia celular atinge a mais de 3/4 da espessura do epitélio cervical; nota-se maturação irregular em grande extensão e as alterações citadas na atipia moderada são mais acentuadas, notando-se presença de células queratinizadas, núcleos múltiplos e nucléolos evidentes, variações de aspecto da cromatina. A perda da estratificação e da polarização das células nas camadas profundas pode ser acompanhada de microinvasão do estroma; há casos de carcinoma invasivo que se inicia nessas camadas profundas, sem alterações evidentes nas camadas superficiais, cujas células são recolhidas para o exame citológico, podendo dar um resultado falso negativo, para células malignas. O seguimento desses pacientes tem mostrado o desenvolvimento de um carcinoma *in situ* ou mesmo sua existência concomitante.

d) *Importância do diagnóstico das atipias cervicais* — Nos casos de atipia moderada, geralmente há regressão do quadro, enquanto nas atipias acentuadas cerca de 2/3 dos casos se transforma em carcinoma *in situ*. Nestes casos, há necessidade de exame colposcópico, citológico e histológico para surpreender a lesão maligna. O carcinoma *in situ* pode estar associado a um carcinoma invasivo, devendo os cortes ser feitos em vários pontos, para esclarecimento.

As infecções por tricomonas e fungos podem ocasionar atipia celular, caracterizada pela chamada discariose, o que poderia sugerir uma aparente transformação em carcinoma *in situ*, mas, realmente, isso não acontece. O uso de podofilina tem produzido também atipia celular, porém, sem transformação maligna.

e) *Lesão limítar* — Termo empregado por Koss e Graham, preferido por patologista com grande experiência em patologia cervical, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo⁶, define as alterações do epitélio cervical, que podem ou não evoluir para malignidade. O estudo escalonado do colo uterino deve ser feito para afastar a hipótese de

lesão maligna. Os cortes em série devem ser feitos obrigatoriamente. Não é raro serem encontradas, num mesmo fragmento de colo, lesões que vão desde a hiperplasia da camada basal até o carcinoma *in situ*.

3. CARCINOMA *IN SITU*

a) *Conceito* — O carcinoma *in situ* ou carcinoma intraepitelial ou ainda carcinoma pré-invasivo é uma lesão constituída por um agrupamento de células com todas as características histológicas de um carcinoma, localizado na intimidade ou na espessura de um epitélio de revestimento, substituindo uma área do epitélio preexistente, com uma característica importante que é o não rompimento da membrana basal desse epitélio. Qualquer epitélio, pois, pode ser a sede de um carcinoma *in situ*, porém, é no epitélio cervical a sua mais importante localização, não só pela frequência, como também pelo fato de que, feito o diagnóstico e tomadas as medidas terapêuticas indicadas, livra-se a mulher de um possível futuro câncer do colo uterino. O carcinoma *in situ* pode desenvolver-se ou propagar-se nas glândulas do canal cervical, porém respeitando sempre a membrana basal e, neste caso, não deve ser confundido com o carcinoma invasivo. Os diferentes tipos de anaplasia celular, falta de diferenciação, constituindo os três tipos principais da atipia cervical, segundo Novak, podem ser lesões precursoras de carcinoma *in situ*. Essa lesão também pode aparecer em casos de erosão congênita da *portio*, em virgens e múltiparas. A maior incidência é entre 25 e 50 anos, idade média de 38 anos. Temos em nossos arquivos de biópsia um caso de carcinoma *in situ* em múltipara de 19 anos. É relativamente frequente o aparecimento de carcinoma *in situ* em mulheres grávidas, que não regride após o parto. O exame ginecológico rotineiro, a simples inspeção e o toque não permitem o diagnóstico de carcinoma *in situ*. Com o auxílio da colposcopia, a lesão pode ser suspeitada, sendo positivo o teste de Schiller nessa área. Nos casos em que a lesão se encontra unicamente nas camadas mais profundas do epitélio, somente pela citologia oncô-

tica — método de Papanicolaou, se pode detectar a lesão.

O exame histopatológico da biópsia vem confirmar ou não a suspeita de carcinoma *in situ* ou de carcinoma pré-clínico — aquele cuja invasão é apenas inicial, o microcarcinoma.

b) *Histopatologia* — o quadro histopatológico é o de um verdadeiro carcinoma, ao qual somente falta o caráter invasivo do estroma; ele tem uma localização exclusivamente intraepitelial, respeitando sempre a membrana basal, independentemente de extensão da lesão, seja única ou múltipla. A atipia celular ou anaplasia celular resumidamente é caracterizada pelas anomalias nucleares e celulares. As *anomalias nucleares* são caracterizadas pela alteração da relação núcleo-citoplasmática, macrocarioris, núcleos exageradamente grande em relação à célula, e polimorfismo celular; presença de nucléolos múltiplos e gigantes, hiperromatismo nuclear e presença de mitoses normais, atípicas e abortivas; a membrana nuclear é exageradamente corada e denteada ou com irregularidades. As *anomalias celulares* são caracterizadas pelo alto grau de atipia celular, grande multiplicação de células com polimorfismo celular, citoplasma escasso dando a impressão de que os núcleos das células estão próximos, desaparecimento das pontes intercelulares e perda da estratificação epitelial. Não há invasão do tecido conjuntivo subjacente, respeitando a membrana basal. O carcinoma *in situ* é um carcinoma verdadeiro, porém, em seu *período inicial* e, em geral, com longo *período de latência*. Este período de latência varia de 2 a 10, 15 ou mais anos para que o carcinoma se transforme em câncer invasivo e depende de diversos fatores individuais. Cerca de 25% dos casos, em 5 anos se transforma em câncer invasivo, e 50% dos casos, em 10 anos.

Hoje nem todos aceitam a regressão espontânea. Todavia, há quadros histopatológicos representados por alterações regressivas das células basais do epitélio, com características malignas, presença de intenso infiltrado linfoplasmocitário e vários corpúsculos de Russel, sugerindo regressão

da lesão por reação imunitária do organismo. Portanto, o diagnóstico precoce deve ser feito para que a mulher se livre de um possível câncer invasivo, com pequena probabilidade de cura, se diagnosticado tardiamente, enquanto que, na fase pré-invasiva, atinge 100% de cura.

c) *Localização* — Cerca de 90% ou mais dos casos de carcinoma *in situ* do colo uterino se localiza na *zona de transição*, entre o epitélio ectocervical — epitélio escamoso — e o epitélio endocervical — epitélio mucoso ou colunar. Existe uma luta constante entre estes dois epitélios e é nessa zona de *instabilidade celular* que se verifica a maior percentagem dos casos; essa zona varia de local de acordo com a idade da mulher, conforme os esquemas que foram analisados anteriormente; daí a importância do tipo de conização. A extensão da lesão varia de 0,05 a 3,5 cm.

3.1 RELAÇÃO ENTRE CARCINOMA *in situ* E CARCINOMA DO COLO UTERINO

A comprovação de que um carcinoma *in situ* antecede sempre um carcinoma invasivo é difícil pois, uma vez diagnosticado, o carcinoma *in situ* é retirado pela biópsia ou pela cirurgia e não podemos saber como evoluiria. Todavia, existem 8 evidentes circunstâncias em que o carcinoma *in situ* é forma pré-invasiva de carcinoma escamoso (plano-celular), que são as seguintes:

a) *Incidência* — É aproximadamente semelhante a incidência de carcinoma *in situ* e a de carcinoma invasivo em determinado grupo populacional. Em Nova York, E.U.A., por exemplo, a média encontrada do primeiro é de 0,053% e do segundo 0,034% nas mulheres examinadas.

b) *Fator idade* — Grandes grupos de pacientes, com carcinoma *in situ*, com a idade média de 38 anos, apresentam posteriormente carcinoma invasivo, isto é, na idade média de 50 anos, decorrendo, portanto, em média, 12 anos na evolução de uma doença para a outra.

c) *Ocorrência racial* — A incidência de carcinoma *in situ* e de carcinoma invasivo nas mulheres brancas é praticamente a mesma, sendo que, nas de raça judia, o índice é levemente menor; já nas mulheres de raça negra a ocorrência de carcinoma *in situ* e de carcinoma invasivo é de duas vezes mais do que nas de raça branca.

d) *Transformação de carcinoma in situ em carcinoma invasivo* — O estudo feito na Dinamarca de casos anteriormente diagnosticados como de carcinoma *in situ*, cujo tratamento foi suspenso, demonstraram a presença de carcinoma invasivo após 5 a 12 anos, em 26% dos casos. Por outro lado, em cerca de 50 casos de carcinoma invasivo, nos quais foi analisado o passado dos pacientes, havia diagnóstico antigo de carcinoma *in situ*. Nestes casos, porém, não se tem a segurança de que naquela ocasião não havia uma lesão inicial invasiva.

e) *Carcinoma in situ aparente, com invasão inicial — microinvasão* — Em cerca de 5 a 26% dos casos de carcinoma *in situ* que foram estudados minuciosamente em cortes em série, encontra-se invasão inicial — microcarcinoma, mas nem sempre é possível fazer cortes em série do colo uterino. Estes casos têm também um bom prognóstico, como o carcinoma *in situ*.

f) *Carcinoma invasivo com lesões de carcinoma in situ* — Há casos em que o carcinoma invasivo tem mostrado em sua vizinhança lesões pré-invasivas, as quais vão ser destruídas pelo tumor invasivo durante o seu crescimento. Este fato obriga o ginecologista e o patologista a procurar sempre um ponto de invasão, nos casos de carcinoma *in situ*.

g) *Comportamento em relação à absorção da luz ultravioleta* — Tanto o carcinoma *in situ* como o carcinoma invasivo reagem identicamente à microscopia de fluorescência.

h) *Concordância entre os resultados verificados nos exames citológico e histopatológico em casos de carcinoma in situ e carcinoma invasivo* — Há concordância nos resultados destes exames, em cerca de 90% dos casos.

3.2 GRAVIDEZ E PUERPÉRIO, E CARCINOMA *in situ*

Durante a gravidez, podem ser encontradas no epitélio de revestimento da *portio* células com discariose, isto é, alterações do núcleo, constituídas por hiper cromatismo, núcleos gigantes, halo perinuclear, porém conservada a estratificação do epitélio, que devem ser diferenciadas das de carcinoma *in situ*.

Não há prova evidente de que o carcinoma *in situ* regride no puerpério mas, durante a gravidez, não seria indicada uma intervenção cirúrgica de emergência; a paciente deve ser mantida em constante observação. Na opinião atual, apesar do estado colóide do colo na gravidez, é indicada a cirurgia.

3.3 CONDUTA TERAPÊUTICA NO CARCINOMA *in situ*

O método mais comumente usado é a histerectomia total, com extirpação do bordele vaginal, variando é claro a conduta em cada caso, quando não mais se visa a função reprodutora. Nas pacientes nas quais deve permanecer a função reprodutora, faz-se a conização seguida de cuidadosos exames.

3.4 DISCUSSÃO ETIOLÓGICA DAS ALTERAÇÕES MALIGNAS DO COLO DO ÚTERO

Finalmente, quanto à etiologia das alterações malignas do colo uterino, o câncer do colo uterino foi tema discutido em recente simpósio internacional realizado em Barcelona, Espanha, de 21 a 23 de junho de 1973, tendo sido dada muita importância à infecção pelo vírus de herpes genital.

Narb, em 1966, foi o primeiro a constatar 4 casos de câncer do colo uterino, nos quais estava presente essa infecção viral.

O exame citológico de células obtidas de casos de câncer do colo uterino tem

dados reações positivas com o antígeno do vírus *herpes hominis*, tipo 2. Estudos experimentais têm conseguido induzir a transformação maligna de células normais pela presença desse vírus. As reações imunológicas com soro de animais (macaco *cebus*) são positivas nos casos produzidos com o mesmo tipo de vírus.

Apesar dos fatos comprovados e da evidência de que o vírus *herpes hominis*, tipo 2, pode produzir o câncer do colo uterino, existem fatores individuais, hereditários e imunológicos que influem no seu aparecimento e, nestes casos, estes vírus teriam causas coadjuvantes no aparecimento do câncer.

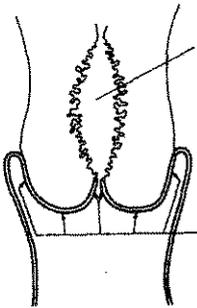


Fig. 1 — Colo uterino, esquema clássico segundo W. PSCHYREMBEL⁹.

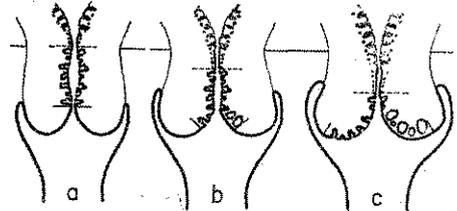


Fig. 2 — Colo uterino da mulher jovem (a) e da mulher madura sexualmente (b e c), segundo W. PSCHYREMBEL⁹.

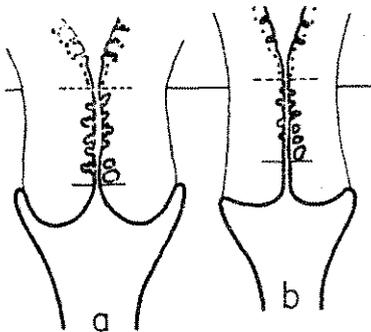


Fig. 3 — Colo uterino da mulher na pós-menopausa (a) e na senectude (b), segundo W. PSCHYREMBEL⁹.

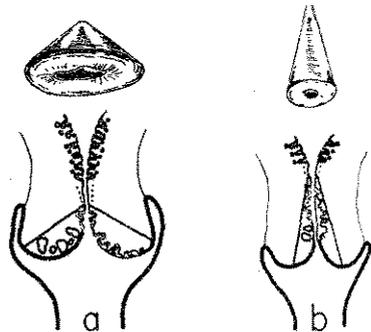


Fig. 4 — Conização na idade da procriação (a) e no climatério (b), em pacientes com carcinoma *in situ*, segundo W. PSCHYREMBEL⁹.

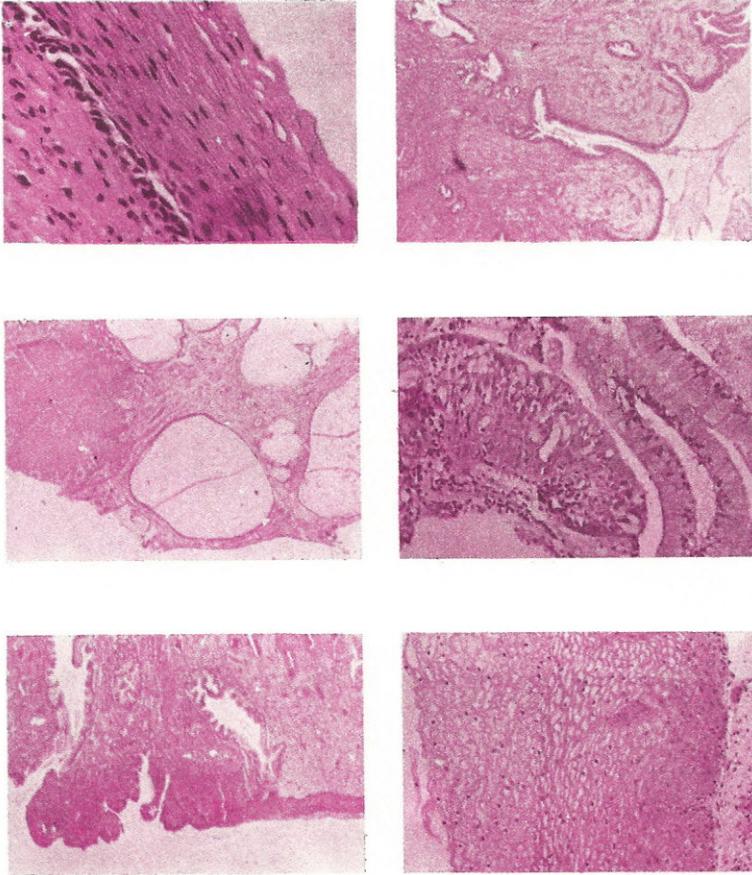


Fig. 5 — Ectocervix — revestimento epitelial plano-celular em várias camadas, não corneificado. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 6 — Endocervix — revestimento epitelial em camada única, células cilíndricas produtoras de muco por formação de glândulas ramificadas. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 7 — Colo uterino — cistos ou ovos de Naboth. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 8 — Metaplasia escamosa de glândula endocervical. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 9 — Zona de instabilidade de Hinzellmann com atipia celular. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 10 — Atipia cervical leve. H. eosina (I.A.L.).

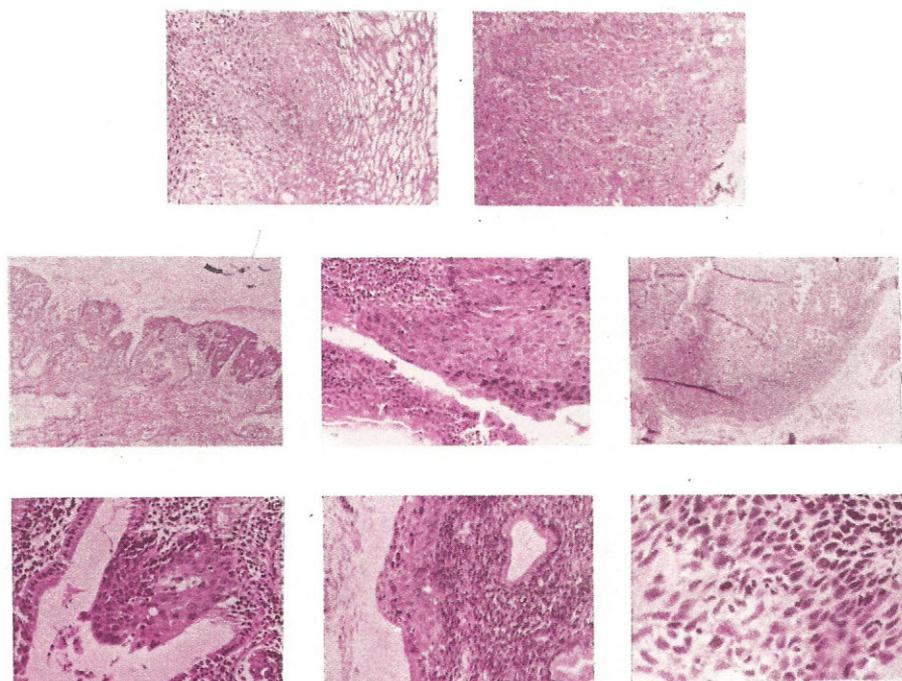


Fig. 11 — Atipia cervical moderada. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 12 — Atipia cervical grave. H. eosina (I.A.L.).

Fig. 13 — Carcinoma *in situ* — zona de transição de Hinzellmann. H. eosina (I.A.L. C-34074).

Fig. 14 — Ampliação da figura 13, mostrando a zona de Hinzellmann.

Fig. 15 — Carcinoma *in situ* — extensão de lesão. H. eosina. (I.A.L. C-20385).

Fig. 16 — Carcinoma *in situ* em glândula endocervical. H. eosina. (I.A.L. C-34074).

Fig. 17 — Carcinoma *in situ*, substituindo o epitélio endocervical. H. eosina. (I.A.L. C-20385).

Fig. 18 — Ampliação da figura 17, mostrando a lesão em detalhe.

Agradecimentos

Ao Sr. Justino da Silva, da Seção de

Fotomicrografia do Instituto Adolfo Lutz, pelo trabalho fotográfico, os nossos agradecimentos.

RIAL-A/420

CAMPOS, E.P. — Cervix uteri dysplasia and carcinoma *in situ*. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 35/36: 67-76, 1975/76.

SUMMARY: The author reviews the current knowledge on dysplasia of the uterus neck, in the light of its microscopic diagnosis. He also examines critically the pathology of the carcinoma *in situ* and its implications on treatment.

DESCRIPTORS: carcinoma *in situ* in the cervix uteri, histopathology; cervix uteri, carcinoma *in situ*; cervix uteri, precancerous conditions.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ANDERSON, W.A.D., ed. — *Pathology*. 4th ed. St. Louis, Mosby, 1961. 1389 p.
2. DURÁN-REYNALS International Symposium, 2nd, Barcelona, 1973. Viral replication and cancer. *Proceedings*. [Barcelona] Labor [1973] 289 p.
3. FARIA, J.L. — *Anatomia patológica*. [s.l.] Unicamp, 1971. v. 1, 213 p.
4. FERREIRA, C.A. — *Colpocitologia e demais citodiagnósticos em ginecologia*. 2.^a ed. rev. e ampl. [Rio de Janeiro, s.l.p.] 1962. 324 p.
5. KERN, G. — *Preinvasive carcinoma of the cervix: theory and practice*. Translated by Ralph M. Winn. Berlin, Springer-Verlag, 1968. [original alemão]
6. LIMA, M.L.M.T. — *Carcinoma pré-invasivo do colo do útero: estudo histopatológico*. [s.l.] 1963 [Tese Livr. doc. — Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo]
7. NOVAK, E. & WOODRUFF, J.D. — *Gynecologic and obstetric pathology*. 6th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1967.
8. PAPANICOLAOU, G.N. — *Atlas of exfoliative cytology*. Cambridge, Mass., Harvard Univ., 1963. 438 p.
9. PSCHYREMBEL, W. — *Ginecologia practica*. Traducción directa del alemán por F. Ruiz Torres. Madrid, Alhambra, 1969.

Recebido para publicação em 16 de setembro de 1975.