El Problema del Carcinoma Intra-Epitelial del Cuello Uterino

GERMÁN JORDÁN A. M. D.

(Trabajo presentado por el Servicio de Ginecología del Instituto Nacional de Cancerología al Primer Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia reunido en Bogotá en septiembre de 1953).

1º—GENERALIDADES:

De los más felices y modernos progresos en el diagnóstico y tratamiento del carcinoma del cuello uterino, es la adquisición del concepto de "Carcinoma Intra-Epitelial". De entonces a esta parte se han multiplicado los estudios y publicaciones sobre el tema: desgraciadamente entre nosotros es exigua la literatura al respecto y el problema muy poco conocido, a pesar de ser mayor de edad.

Concepto: Puesto que es condición "sine qua non" para diagnosticar un estado canceroso el que éste sea invasivo, el carcinoma pre-invasivo tan sólo debería considerarse como potencialmente maligno y sobre esto gira el concepto y la discusión respecto al carcinoma intra-epitelial. Múltiples observaciones de la literatura médica han probado de manera concluyente, que la invasión es frecuente en este tipo de lesiones y en tiempos posteriores.

Se entiende por Carcinoma Intra-epitelial la lesión histopatológica irreversible del cuello uterino, en la cual el espesor de la capa epitelial en una o en múltiples zonas es reemplazada por células microscópicamente malignas, pero que no muestran penetración invasiva de la membrana basal ni del estroma subyacente.

Si bien es cierto que no puede afirmarse que todo cáncer invasivo del cuello uterino se haya originado en un islote carcinomatoso intra-epitelial, puede suponerse con fundamento. Cuarenta casos han sido reportados hasta 1952 de carcinomas invasivos del cuello uterino, en los cuales en un período de uno a trece años se había diagnosticado histológicamente, con anterioridad, un carcinoma intra-epitelial. La misma denominación categórica de carcinoma, por la mayoría de los autores, la terapéutica radical utilizada en los centros hospitalarios más avanzados, etc., colocan la lesión francamente en la categoría de maligna en estado incipiente.

El carcinoma intra-epitelial se observa en una edad promedio de los 38 a los 40 años, oproximadamente 10 años menos que la edad promedio del carcinoma invasivo, según las estadísticas mundiales. En todos los casos reportados, con invasión posterior, se ha observado un período más o menos largo de latencia, lo que coincide con el dato anterior.

2º—PROBLEMA DIAGNÓSTICO:

Si bien se afirma como se ha indicado anteriormente, que la lesión se hace invasiva en muchos casos con el transcurso del tiempo, también cabe afirmar que el tratamiento oportuno se sigue de la curación en el ciento por ciento de éstos. Su denominación de estado preclínico indica a las claras, que en la mayoría de los casos su diagnóstico es accidental; no quiere decir esto que el ginecólogo no tenga a su alcance hacer esta casualidad y no esté en la obligación de procurarla.

La observación clínica al tacto y a la inspección del cuello uterino con estas lesiones es polimorfa: puede tratarse de un cuello aparentemente sano con la superficie del exocervix normal, que tan sólo presenta alguna irregularidad de consistencia más o menos firme en el canal del cuello, cerca al orificio externo, que se detecta al paso del histerómetro. En otras ocasiones se observan lesiones de apariencia benigna: pequeños mamelones vegetativos, o áreas papilares que sangran fácilmente al paso de la torunda o por el roce de la valva del espéculum o se presentan en forma de una antigua erosión de aspecto ulceroso de superficie vascularizada, con base indurada; por último pueden presentar el aspecto de una cervicitis crónica con o sin ectropión de la mucosa del endocervix; conviene añadir que a veces estas lesiones han sido tratadas por algún tiempo permaneciendo rebeldes a todo tratamiento. Estas lesiones se inician y desarrollan en la unión escamo-columnar del epitelio.

El histopatólogo puede con alguna facilidad hacer el diagnóstico mediante la citología vaginal y confirmarlo en biopsias posteriores, cuando el clínico apenas intuye la lesión; por esto los métodos de diagnóstico enumerados tienden a generalizarse en la práctica ginecológica.

Citología: Fácil de tomar haciendo frotis del material obtenido por aspiración o raspado del fondo de saco posterior para una lámina y del orificio del cuello para otra. Las láminas se fijan en alcohol-éter al 50% y luego se colorean por el método de Papanicolau u otro similar; el error común en el examen citológico es la falsa interpretación positiva; requiere este examen un citólogo experimentado.

Una citología positiva nunca debe considerarse como conclusión evidente de carcinoma, pero deben hacerse todos los esfuerzos para confirmarla.

Biopsia: Se toma de los sitios sospechosos o en los cuatro cuadrantes y generalmente en la unión escamo-columnar. Se usa el biótomo de Gaynor que hace hemostasia u otro apropiado. Si hay una citología positiva y las biopsias son negativas, debe practicarse legrado biopsia del endocervix y del endometrio en la

misma intervención, pero tomando las muestras por separado. El carcinoma intra-epitelial que se inicia generalmente en la unión escamo-columnar tiende a desplazar el epitelio columnar más rápidamente que el escamoso y permanecer pequeño y oculto en el endocérviix; sigue a veces la luz de las glándulas y éstas pueden encubrir las modificaciones cancerosas.

No sólo es necesario diferenciar el carcinoma intra-epitelial de las lesiones no cancerosas, en especial de la metaplasia escamosa del epitelio cervical, sino de las cancerosas invasivas ya que ésto cambia totalmente la indicación terapéutica. Es preferible practicar el legrado de endocérviix o la conización del cuello antes que traumatizarlo con frecuentes y repetidas biópsias, cuando el estado de éste o la indicación del histopatólogo hacen necesaria la extirpación y nuevo examen del tejido sospechoso. No es aconsejable la biopsia circular, porque tiende a producir estrechez de orificio del cuello ni el uso del electro-bisturí, porque éste generalmente inutiliza la muestra para el examen microscópico.

Durante el embarazo el diagnóstico del carcinoma intra-epitelial presenta algunas dificultades. Es sabido que el cuello uterino sufre en estas circunstancias ciertas modificaciones que algunos sostienen son específicas, en tanto que otros aceptan tan sólo que durante la preñez es más frecuente la metaplasia del epitelio y la hiperplasia glandular. Estos cambios pueden ser confundidos con las lesiones de carcinoma intra-epitelial. Epperson, Hellman, en 1951 y Nesvitt y Hellman en 1952 traen interesantes observaciones al respecto, presentando un total de 7 carcinomas intra-epiteliales diagnosticados durante el embarazo, de los cuales no se encontro rastro alguno en biópsias posteriores al parto. Puede pensarse, o que la lesión muy pequeña fue extirpada con el biótomo o que se trataba de falsos positivos por lesiones metaplásicas no malignas. En un artículo presentado en conjunto por los Departamentos Ginecológicos del North Western University Medical School, del Wesley Memorial Hospital y del Chicago Maternity Center los autores sostienen que estos casos solamente eran cambios de embarazo y no verdaderos carcinomas preinvasivos, presentan además 14 casos seguidos con citologías y biopsias antes y después del parto y estudio histopatológico de las piezas quirúrgicas como estudio final. De los 14 casos, 12 confirmaron en las piezas quirúrgicas y biopsias post-partum focos de carcinoma intra-epitelial, concluyendo los autores que estas lesiones "no eran cambios de embarazo".

Resumen se puede afirmar que el carcinoma in-situ o intra-epitelial sí puede y debe diagnosticarse durante el embarazo, cuando se presenta con caracteres bien diferenciados de malignidad, pero que debe darse cuarentena a los casos apenas sospechosos o probables siguiendo cuidadosamente a la enferma.

Por último el concepto actual de que el carcinoma intra-epitelial es un proceso irreversible y que sin tratamiento apropiado termina en carcinoma invasivo, está basado en múltiples argumentos, de los cuales hacen un recuento completo Herting y Younge en un artículo presentado en 1952 en el American Journal Obstetrics.

3º—PROBLEMA TRATAMIENTO:

Confirmado el diagnóstico de estas lesiones incipientes pero claramente malignas del cuello uterino, la conducta terapéutica varía según el criterio de las diferentes escuelas o las condiciones de la enferma. Es necesario, como lo sostienen McKelvey, proteger las enfermas tanto de la terapéutica inapropiada o incompleta, como de la exagerada e innecesaria.

La amputación del cuello, la aplicación de radium o roent-genterapia profunda, la histerectomía total con o sin salpingo-ooforectomía (sin vaceamiento to ganglionar) son los procedimientos seguidos por las diferentes instituciones que reportan casos de Ca. intra-epitelial. Actualmente se considera inadecuado el tratamiento por amputación del cuello; en los casos que se presentan en este trabajo, se incluye uno en el cual seis meses después de la amputación las biópsias y la pieza quirúrgica de histerectomía posterior confirmaron nuevos focos de carcinoma in-situ. Este procedimiento además, hace necesaria una vigilancia continua y de por vida de la paciente, lo que la esclaviza y predispone a desarrollar una cancerofobia, se presenta un caso que confirma esta apreciación. Se utiliza sin embargo para practicar cortes seriados que descarten focos invasivos, y algunos autores se inclinan por este procedimiento en enfermas jóvenes con foco único y embarazadas aún con focos múltiples.

Las irradiaciones están indicadas en mujeres pre-menopáusicas o menopáusicas, en especial cuando el caso no es apropiado para la cirugía por el estado general de la enferma u otras causas (obesidad, enfermedades inflamatorias de la pelvis, etc.). Algún autor utiliza radiumterapia precervical a dosis bajas protegiendo la cabeza del feto con filtración apropiada o a ser posible previa versión externa en enfermas embarazadas después de las 26 semanas (del embarazo). La histerectomía total con conservación de los ovarios, es el procedimiento a escoger en enfermas jóvenes, la histerectomía total con salpingo-ooforectomía se practica en menopáusicas; la histerectomía vaginal es tratamiento apropiado y se realiza especialmente en enfermas obesas o con prolapso genital.

En enfermas embarazadas, con lesiones no claramente definidas, se debe esperar practicando citologías aproximadamente cada seis semanas y biópsias de control, si la citología es positiva. Si la lesión es clara y múltiple, algunos autores se inclinan por la práctica de la conización del cuello, a pesar del peligro de abortos o parto prematuro; los autores ya citados de Chicago presentan dos de sus casos con conización del cuello durante el embarazo, uno con parto a término y otro con aborto a las cuatro semanas. Si en las biópsias de control de la quinta semana en adelante en el post-partum se confirma carcinoma in-situ, debe practicarse histerectomía.

4º—HISTOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA IN-SITU

Con dos problemas se enfrenta el histopatólogo en el diagnóstico de estas lesiones: ¿es una lesión maligna o no lo es?; ¿es una lesión intra-epitelial o es invasiva? Naturalmente en algunos casos una o las dos incógnitas no presen-

tan dificultad, pero a menudo pasa lo contrario y no es raro observar cómo una lámina vista por diferentes técnicos da lugar a encontradas opiniones. Como se ha dicho anteriormente, durante el embarazo el problema se agudiza.

La lesión con la cual se puede confundir más fácilmente es la llamada metaplasia escamosa o epidermización del epitelio, que en estas circunstancias presenta zonas con marcada hiperplasia, en especial de las células basales, a veces núcleos atípicos pero sin pérdida de la estratificación; el epitelio escamoso crece bajo el columnar, lo desaloja o sustituye, afecta también solamente el tejido ambiente, es decir el epitelio sin invadir tejidos limítrofes; esto se observa también en el proceso normal de cicatrización de las erosiones del cuello tratadas médicamente o por electrocoagulación superficial. En el carcinoma in-situ el epitelio sufre las mismas modificaciones que las lesiones malignas invasivas, pero no ha roto la membrana basal ni traspasado sus fronteras. Se observa al microscopio indiferenciación celular, pérdida de la polaridad, mitosis numerosas y atípicas, pleomorfismo, hiper cromatismo nuclear, modificaciones de los nucleolos en número o tamaño, a veces células gigantes, etc.; la transmutación cancerosa es generalmente más marcada en las capas superficiales. El estudio basado en la espectrofotometría, da datos semejantes en el carcinoma intra-epitelial y en el carcinoma invasivo.

No debe olvidarse que al pie de un islote de carcinoma in-situ pueden encontrarse lesiones invasivas. El que en los cortes seriados de un cuello uterino o en biopsias de control no se repita el hallazgo no quiere decir necesariamente que sea un error de diagnóstico, pues bien puede suceder que el área afectada sea tan pequeña que haya sido extirpada con la primera biopsia. Esto es válido principalmente cuando se ha practicado legrado del endocervix.

59—LESIONES PRE-CANCEROSAS

♦ El criterio sobre las lesiones pre-cancerosas está dividido, según los diferentes autores, en tanto que unos sostienen v. gr.: que la leucoplasia es lesión pre-cancerosa, para otros las placas leucoplásicas tan solo tienen significación de un más alto grado de diferenciación celular y no originan posteriores cambios malignos, tratándose sólo de coincidencia de dos estados diferentes como lo sostiene Novak. Son muy pocos los casos reportados de placas leucoplásicas con transformación maligna posterior. Meyer opina que tanto se justificaría considerar la leucoplasia como una lesión pre-cancerosa, como la ocasional presencia de cambios malignos en un pólipo justificaría creerlos precursores del cancer.

En cuanto a la suposición de que las cervicitis crónicas, los pólipos, los factores irritativos crónicos, el esmegma, etc., predispongan al cáncer es también un concepto relativo. Es necesario tener en cuenta que para la eclosión de un estado canceroso se requieren ciertos factores desencadenantes desconocidos de tipo hormonal, hereditario, constitucional, etc., sin los cuales no es suficiente ningún factor predisponente local del órgano. Es curioso observar en los

casos de carcicoma incipiente del cérvix uterino como muchas veces su superficie es normal y no hay síntomas de lesiones crónicas. Por otra parte es frecuente en la práctica ginecológica observar cuellos con erosiones, eversion de la mucosa, laceraciones, etc., de larga data sin que se presente degeneración.

Desde luego se ha insistido que lo único que por ahora puede hacer el ginecólogo es tratar apropiadamente cualquier lesión del cuello y utilizar oportunamente la citología y la biopsia para hacer un diagnóstico precoz de una posible lesión maligna. Varios autores insisten en que el tratamiento oportuno de las lesiones del cuello disminuyen la incidencia del cáncer en dicho órgano.

6º.—OBSERVACIONES CLÍNICAS

Se presentan ocho casos diagnosticados como "Carcinoma in-situ" en la primera biopsia (Estado 0 de la clasificación internacional). Siete de los casos estudiados en el I. N. de Cancerología desde enero de 1952 hasta julio de 1953 inclusive y un caso diagnosticado en el I.C.S.S. en noviembre de 1950 y seguido hasta la fecha. Seis casos se observaron en biopsia del cérvix y dos en legrado-biopsia del endocervix, practicadas como complemento al legrado del endometrio.

Edad de las pacientes: la menor de 29 años, la mayor de 43 años, la edad promedio: 35 años. Una en menopausia, una sin reglas por amputación del cuerpo del útero, una con embarazo de tres y medio meses y cinco reglando.

Caso Historia	Biopsias	Lapso Tratamiento	Edad Paridad	Consulta Diagnóstico	Citología	Tratamiento	Pieza Quirúrgica	Control Meses	Fecha 1ª Consulta	Observaciones
Nº 1 10.587 C. P. de C.	Nov./50. Ca. I-S. Dic./50. Ca. I-S.	10 meses	29 4	Leucorrea. Cervicitis crónica.	Dic./52. Negativo. Marzo/53. Negativo.	Amputación Cérvix.	Ca. I-S.	31 bien.	Nov. 24 1950	Demora Tratamiento Cancerofobia. En control período.
Nº 2 27.300 A. S. de A.	Enero/52 Ca. I-S.	2½ meses	42 12	Menome- trorragia. Hiper. Endomet.	Abril/52. Negativo. Abril/52. Ca.	Hister. Salp. oof Bilateral	Metaplas. Epiderm.	7 bien.	Enero 23 1952	No se hicieron cortes riados de pieza quirú.
Nº 3 28.032 N. A. de S.	Mar./52. Ca. I-S. Nov./52. Ca. I-S.	1 mes	41 1	Menome- trorragia. Hiperp. Endomet.	Abril/52. Ca. Mayo/52. Ca.	Amputación Cérvix. Hister. S. oof. bil.	Ca. I-S. Ca. I-S. Met. Epid.	8 sospech. 6 bien.	Marzo 5 1952	Biopsias de cont. C I-S. 8 meses después amputación del cuet uterino.
Nº 4 28.431 A. B. de C.	Mayo/52. Ca. I-S.	1 mes	40 Nulip.	Flujo hemático. Prolapso Cervical.	—	Extirp. cuello resi- dual.	Negativo	—	Mayo 10 1952	Histerectomía subtotal años antes.
Nº 5 28.807 E. de B.	Jul./52. Ca. I-S. Jul./52. Neg. Julio 52. Neg.	—	36 8	Menome- trorragia. Cervicitis. Aborto.	—	—	—	2 bien.	Julio 4 1952	Legrado después de Bp positivas dio rest. ova- lares Bio. Post. Nega
Nº 6 30.843 O. v. B.	Abril/53. Ca. I-S.	2 meses	35 6	Metrorragia Cervicitis Hip. Endo.	—	Histerec. Salp. oof. Bilateral.	Ca. I-S.	2 bien.	Abril 27 1953	Se encontró pólipo en dometrial y apendicit aguda por áscaris.
Nº 7 31.115 R. de G.	Junio/53. Ca. I-S. Agosto/53. Ca. I-S. Ag. 53/Cervit.	—	43 4	Sacralg. Leucorr. Cervicit.	Agosto/53. Ca.	—	—	—	Junio 19 1953	En tratamiento con es- trógenos. La enferma se ha decid. a Histero
Nº 8 31.420 P. de E.	Julio/52. Sospe. Julio/52. Ca. I-S.	1 mes	35 6	Hemorragia con emba- razo Epl. Es I? Epl. Est. I?	—	Amputación Cérvix. W. Tausig.	Metapla. Epider. Ca. Invas. Metapla. Epiderm.	—	Julio 18 1953	Enferma embarazada d 4½ meses. Ca. invasiv maligno Histolog. III.

Diagnósticos clínicos de la primera consulta: en 5 casos de Cervicitis crónica, en 2 hiperplasias del endometrio (se les practicó legrado biopsia de endometrio y endocervix), ¿en el embarazo y Epi del cuello? (que posteriormente se clasificó como Estado I). En el cuello residual después de histerectomía sub-total apenas se notó ligera erosión de la valva anterior, en tres casos el exocervix de aspecto normal, pero con irregularidades del endocervix, en 3 casos las lesiones del exocervix diagnosticadas como cervicitis eran extensas y en 1 caso la lesión era francamente sospechosa de malignidad.

Motivo de la consulta: en 3 enfermas fue motivada por menometrorragias, en las escasas metrorragias durante cuatro meses (en la pieza quirúrgica se encontró un pólipo endometrial), en 1 por leucorrea, en 1 sacralgia y leucorrea, en 1 por pequeño flujo hemático (del muñón del cuello) y en 1 por pequeñas metrorragias después de dos meses de amenorrea (con embarazo).

Tratamiento: se trataron 6 enfermas: 2 con histerectomía y salpingo ooforectomía bilateral; 1 con conización del cuello (amputación); 1 con conización e histerectomía 8 meses más tarde por haber encontrado de nuevo en la cicatriz zonas de Ca. in-situ; 1 con extracción del muñón del cuello residual y 1 con histerectomía radical (tipo Wertheim Tausig) por haber comprobado Ca. invasivo después de amputación del cuello (en cortes seriados). En las no tratadas una en observación por haber sido negativas tres biopsias posteriores a la primera, la segunda, a la cual no se ha practicado aún histerectomía por no haberse decidido la enferma.

El estudio de las piezas quirúrgicas dio los siguientes datos: en las dos piezas de histerectomía total, en una se encontraron nuevos focos de Ca. in-situ y en la otra tan sólo una placa de metaplasia epidermoide, revisada la placa de la primera biopsia se confirmó el diagnóstico de Ca. in-situ, lo que hace pensar que el biotomo arrastró con el pequeño foco o que el tejido examinado fue insuficiente pues no se practicaron cortes seriados del cuello. En el muñón residual del cuello los resultados fueron negativos, se revisaron las placas de la primera biopsia confirmando el diagnóstico. En el Caso N° 3 el cuello amputado presentó focos de Ca. in-situ y en el resto del útero extraído, 8 meses después previas biopsias positivas, también presentaba focos de Ca. in-situ. El cuello amputado del Caso N° 1 presentó focos de Ca. in-situ; por último la pieza quirúrgica del Caso N° 8 presentó en el cuello amputado "Carcinoma escamocelular invasivo, malignidad histológica Grado III", por lo cual se practicó la intervención a pesar del embarazo (previa consulta sobre el aspecto ético y moral con las autoridades eclesiásticas); la pieza de la histerectomía mostró placas de metaplasia epidermoide en la zona de la cicatriz, ganglios pélvicos y feto de cuatro meses y medio de edad aproximadamente. En el caso no tratado por múltiples biopsias negativas el legrado del endometrio mostró restos ovulares; la revisión de la placa confirmó el diagnóstico de Ca. in-situ en la primera biopsia.

En 3 de las piezas quirúrgicas se encontraron placas de metaplasia epidermoide, lo que hace pensar que los factores causales de las dos lesiones son semejantes y que hay cierta afinidad entre una y otra.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º—Se presenta una visión de conjunto sobre el problema del "Carcinoma in-situ" desde el punto de vista diagnóstico, pronóstico, tratamiento y concepto histopatológico. Se analizan 8 casos seguidos cuidadosamente, de los cuales 1 en estudio posterior del cuello amputado se clasifica como invasivo en Estado I (12.5% del total de los casos). Se revisaron por el anatomopatólogo las placas de las primeras biopsias confirmando el diagnóstico.

2º—Las observaciones más interesantes que se han de tener en cuenta son: la posibilidad de hacer el diagnóstico precoz del cáncer del cuello uterino; la posibilidad de que estas lesiones se hagan invasivas; la necesidad de un tratamiento apropiado considerando la amputación del cuello como insuficiente; la coincidencia (en los casos presentados del 37,5%) del Ca. in-situ y la metaplasia epidermoide; la necesidad de recurrir al examen anatomopatológico de las lesiones del cuello y por último conviene insistir en la importancia de la inspección del cuello uterino y del examen ginecológico apropiado por parte del especialista.

3º—Se presentan 8 casos diagnosticados hasta cierto punto de manera casual gracias al buen criterio de los especialistas en una institución dedicada al diagnóstico y tratamiento del cáncer uno de los cuales sospechoso francamente de malignidad, fue invasivo coincidiendo con embarazo, otro con focos de Ca. in-situ, 8 meses después de amputación del cuello con el mismo diagnóstico y 1 seguido por el Seguro Social que fue visto también por el Instituto Nacional de Cancerología con control satisfactorio 31 meses después de amputación del cuello.

BIBLIOGRAFIA:

Haynes y colaboradores: "Cytologic Methods for Early Detection of Uterine Cancer", J. A. M. A. 148: 457-459, Feb. 9, 1952.

W. Kenneth Cuyler, Louise A. Kaufman y colaboradores (Duke Univ.): "Genital Cytology in Obstetric and Gynecologic Patients: Four Year Study", Am. J. Obst. & Gynec. 62: 262-278, agosto, 1951.

Edgar R. Pund, M. D. and Stewart H. Auerbach, M. D. (Augusta Ga.): "Preinvasive Carcinoma of Cervix Uteri", J. A. M. A., 131: 960-962, julio, 1946.

Edgar R. Pund, M. D. and Joe M. Echols, M. D. (Augusta Ga.): "Subclinical Car-

cinoma of Cervix Uteri" (Evaluation on Endocervical Curettage in Detection and Differential Diagnosis of Preinvasive and Covent Invasive Ca.). L. A. M. A., 143: 1.226-1.228, agosto 5, 1950.

R. R. Greene, Peckham, Chung, Bayly, Benaron, Carrow and Gardner (Chic. Illinois): "Preinvasive Carcinoma of the Cervix During Prenancy". Surg Gyn.²Obst., 96: 71-81, enero, 1953.

Epperson, J. W. W., Hollman, L. M., Galvin, G. A. and Busby: "The Morphological Changes in the Cervix During Pregnancy: including Intraepithelial Carcinoma", Am. J. Obst., 61: 50, 1951.

Nesbitt, R. E. L. Jr. and Hellman, L. M.: "The Histopathology and Citology of the Cervix in Pregnancy". Sur. Gyn. Obst., 94: 10, 1952.

Arthur T. Hertig and Paul Younge: "¿What is Cancer in-situ of the Cervix? ¿Is it Preinvasive form of true Carcinoma?", A. J. Obst., 64: 807. 1952.

John L. Mackelvey: "Carcinoma in-situ of the Cervix: A general Consideration", Am. J. Obst., 64: 8.116. 1952.

Emil Novak: "Gynecologic and Obstetric Pathology: The Earliest Stages of Epidermoid Cancer Cervix Uteri. Carcinoma in-situ. Precancerous Lesions of Cervix". (Sauders, 1952). 98-110.