

EPIDEMIOLOGIA DE LA DISPLASIA DEL CUELLO UTERINO

Dr. JORGE CAMPOS REY DE CASTRO (*)

1.— Definición

Estudiar la epidemiología de una enfermedad significa que previamente debemos individualizarla; en otras palabras necesitamos tener un concepto lo más cabal posible de sus características fundamentales que permiten diagnosticarla, individualizarla y diferenciarla de otros procesos parecidos.

En el I Congreso Internacional de Citología reunido en Viena en 1961 (Proc. First Int. Congress of Exf. Cytol. 1961. Lippincott Co.) se definió a la displasia del cervix, después de definir los conceptos de carcinoma infiltrante y carcinoma in situ, como "todos los otros disturbios de la diferenciación del epitelio escamoso de cubierta o glandular; estos cambios pueden ser de alto o bajo grado". Pero esta definición actualmente no es aceptable por ser vaga e imprecisa.

Patten (23) define a la displasia como un espectro de reacciones heteroplásicas del epitelio pavimentoso eupláxico (ectocervix) o metaplásico (endocervix), que se caracteriza por un desarrollo celular anormal, que morfológicamente se manifiesta por variaciones en la madura-

ción citoplasmática asociadas a alteraciones nucleares; cambios histológicos en los que lo fundamental es una diferenciación y queratinización anormal de las capas más superficiales, hipertrofia nuclear, desorden celular y aumento de mitosis.

Estas alteraciones histológicas tienen una expresión citológica. Los signos citológicos más característicos de la displasia son: hipertrofia nuclear, hiperromía nuclear, anisocardiosis, y queratinización intracelular aislada. Sin embargo, cada una de estas alteraciones —y varias de ellas a la vez— pueden encontrarse en otros procesos distintos a las displasias. De aquí que cuando pretendemos ser más específicos en nuestro criterio citológico diferencial de displasia tenemos que recurrir a técnicas más finas y más precisas que las de la coloración con la técnica de Papanicolaou.

La micro-espectrofotometría es una técnica que permite diferenciar los cambios nucleares de naturaleza regenerativa de los de naturaleza displásica; utilizando esta técnica varios autores (16,32) han demostrado que los núcleos

(*) Hosp. Central N° 2 del Seguro Social, Dpto. de Patología, Lima-Perú.

hipertróficos e hiper cromáticos de los procesos regenerativos o reparativos de diversos órganos se caracterizan por ser poliploides, es decir que los núcleos de sus células contienen una cantidad doble, cuádruple, óctuple, etc., de la cantidad normal de A D N, debido a que el aumento en los requerimientos funcionales de un tejido constituye un estímulo que lleva a la poliploidización endomitótica. En las células de la displasia hay también una cantidad anormal de la A D N, pero ésto no se debe a un fenómeno de poliploia sino de aneuploia, en grado variable, que corre paralelo con la severidad histológica de la displasia. Por aneuploia se entiende que la cantidad de A D N en el núcleo de una célula es mayor que lo normal y no es múltiplo de la cantidad normal.

Los núcleos de las neoplasias malignas, sean estos infiltrantes o intraepiteliales (5, 33, 34), son también aneuploides.

Es decir, la aneuploia es lo que caracteriza a los núcleos de un proceso neoplásico y la característica biológica más importante de la displasia es su potencialidad de evolución a lesiones malignas.

2.— Sinonimia

El término displasia es hoy universalmente empleado para designar el proceso que nos ocupa; pero en la literatura de las décadas anteriores encontramos numerosos términos que hoy sabemos se referían a lesiones homologables a las displasias, tales como: epitelio anómalo, epitelio activo, epitelio inquieto, epitelio atípico, epitelio irregular, epitelio con actividad celular, hi-

peractividad de células basales, hiperplasia de células basales, hiperplasia atípica, metaplasia atípica, metaplasia precancerosa, disqueratosis, atipia colicitotica, anaplasia intraepitelial disociada, leucoparaqueratosis, lesiones "borderline", complejo celular precanceroso, etc.

3.— Prevalencia

La prevalencia de la displasia varía en las series de los diferentes autores. Hay dos elementos fundamentales que influyen o determinan las tasas de prevalencia. Ellos son el nivel socio económico del grupo social y la condición de ser o no gestante.

Entre más bajo es el nivel socio económico la prevalencia de la displasia es mayor; como igualmente sucede con el cáncer cervical. Las cifras encontradas por los diversos autores varían entre 0.3 (10) y 5 por ciento (31) de mujeres supuestas sanas no gestantes, primo examinadas. Nosotros en el Hospital Central del Empleado, hemos encontrado una tasa de prevalencia de 0.68 por ciento para las displasias, 0.13 por ciento para el cáncer in situ y 0.15 por ciento para el cáncer infiltrante de cervix en el lustro comprendido entre 1964 y 1968.

En mujeres gestantes las cifras son mayores que entre las no gestantes, variando entre 6 y 30 por ciento (23). Nosotros con Soihet (7) en una serie de 200 mujeres gestantes encontramos 9 por ciento de displasias severas, 8 por ciento de displasias moderadas y 37 por ciento con cambios leves o muy leves, la mayoría de estas lesiones involucraron en el puerperio.

4.— Edad

La edad promedio de las pacientes con displasia, según distintos autores, es menor que la edad de las pacientes con cáncer in situ y con cáncer infiltrante, con variaciones según las características socio económicas del grupo. Nosotros encontramos en nuestra casuística una edad promedio de 36.3 años, para las mujeres con displasia en el momento del diagnóstico inicial, edad que es cinco años menor a la que encontramos en cáncer in situ (6) y once años menor que la edad promedio que Barriga (3) encontró en pacientes con cáncer infiltrante.

El 80 por ciento de las pacientes con displasia, en nuestra serie del Hospital Central N° 2, tuvieron edades comprendidas entre 25 y 45 años, es decir eran premenopáusicas; mientras que el 67 por ciento de las pacientes con cáncer in situ (6) estuvieron comprendidas entre los 35 y los 54 años, es decir eran peri-menopáusicas; finalmente en el grupo de Barriga (3) el 70 por ciento de las pacientes con cáncer infiltrante estuvieron comprendidos entre los 40 y 69 años, o sea en su mayoría post-menopáusica. Sin que ésto quiera decir que casos aislados de displasia, cáncer in situ o cáncer infiltrante no puedan encontrarse en décadas tan distantes como la tercera o la octava.

Otro hecho interesante que es necesario señalar cuando de edad nos ocupamos es que cuando se fragmenta el grupo displasia en tres subgrupos, de acuerdo con la severidad de la lesión, leve, moderada o severa, se ha observado que la edad promedio es diferente para cada subgrupo, aumentando progresivamente con la severidad de la

displasia. En nuestra casuística la edad promedio para las pacientes con displasia leve fue dos años menor que la edad de las mujeres con displasia moderada o severa.

5.— Etiología

Experimentalmente, en animales de laboratorio, Christopherson y Broghamer (9) y Alauddin y Zaman (11), han producido displasia del cuello uterino mediante pincelaciones con 20-metil-colantreno.

Bechtold y Reicher (22), en 1952, sugirieron que el parasitismo con tricomonas podría ser responsable por la inducción de cambios en la mucosa cervical, tales como displasia y cáncer in situ. Desde entonces algunos autores han apoyado este criterio (20) mientras que otros lo han negado (17).

Patten et. al. (22) inoculando intravaginalmente ratones hembras con tricomonas vaginales lograron provocar cambios citológicos similares a los provocados por carcinógenos químicos, con una frecuencia que aumentó progresivamente en el curso de las semanas que duró el experimento, hasta alcanzar el 22 por ciento en la 12ava. semana; pero al suspender las inoculaciones estos cambios revertieron a la normalidad rápidamente. Los autores concluyen diciendo que "no es posible sobre la base de este estudio interpretar el papel de la tricomona vaginalis en carcinogenesis humana y no se puede saber si la displasia provocada es debido al parásito mismo o a alguna fracción química elaborada por, o derivada del flagelo".

En seres humanos se ha observado el desarrollo de displasia de cervix en pa-

cientes sometidas a tratamiento con inmunosupresores, tales como la azathioprine (11, 27); así mismo se ha descrito displasia en pacientes tratadas en radioterapia por cáncer del cervix (35, 15, 8). Pero en todos estos casos, el agente causal ha sido un factor de excepción que no interviene evidentemente en la patogenia de la inmensa mayoría de los casos de displasia.

Numerosos autores han señalado la vinculación que existe entre displasia y relaciones sexuales basándose en evidencia indirecta; en efecto la displasia es prácticamente inexistente en mujeres vírgenes y, como ya se dijo, es un proceso propio de la edad reproductiva de la mujer. Stern y Dixon (29), en Los Angeles, estudiaron, mediante el método de análisis de regresión múltiple, las variables: religión, raza, circuncisión, contraceptivos, edad, "eventos maritales" y edad de matrimonio, en cuatro grupos de mujeres normales, con displasia, cáncer in situ y cáncer infiltrante. Encontraron que el grupo de mujeres normales muestra mayores diferencias con el grupo con cáncer infiltrante que con el grupo con cáncer in situ y con el grupo de displasia, en ese orden; dicho en otra forma, el grupo de mujeres con displasia muestra menores diferencias con el grupo normal que con el grupo con cáncer infiltrante. La variable "eventos maritales" es el factor más importante que separa o diferencia el grupo de mujeres normales, de una parte, de las con displasia o cáncer in situ de otra, el término "eventos maritales" lo definen como los diferentes cambios en el status marital de una mujer y que puede implicar inestabilidad emocional y endocrina. Así mismo, la variable "casada permanen-

te" es el factor comparativamente más importante para diferenciar las mujeres con displasia de las portadoras de cáncer, sea este in situ o infiltrante. Cuando no se considera al grupo normal, el factor edad es el más importante para distinguir o diferenciar las mujeres con displasia, cáncer in situ o cáncer infiltrante.

De este estudio se desprende que en la etiología de las displasias, entre los factores analizados, los "eventos maritales" son los más trascendentes, y que una vez producida una displasia, los factores determinantes para su progresión a cáncer in situ son, primero, que la mujer esté "permanentemente casada" y en, segundo lugar, su edad, es decir el tiempo. El grupo de mujeres con cáncer in situ sólo se diferenciaron de las con cáncer infiltrante por su edad; quiere decir que es sólo cuestión de tiempo que un cáncer in situ se transforme en infiltrante.

Los casos que nosotros estudiamos confirman lo hasta aquí señalado; el 98 por ciento de nuestras pacientes eran casadas, o solteras con hijos y la diferencia en las edades de los grupos con displasia, cáncer in situ y cáncer infiltrante confirman que el factor tiempo, es decir edad, es una característica diferencial importante. En lo referente a la edad de la menarquia y a la edad de comienzo de las relaciones sexuales, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas con los grupos normales, habiendo tomado como normales las cifras que Barra (2) ha publicado. Es posible que este punto de referencia no tenga mucho valor para compararlo con nuestra serie, por la diferencia en el nivel socio-económico de ambos grupos, pero a falta de otras

cifras normales en nuestro medio hemos tenido que utilizarlo.

6.— Evolución

La displasia es una lesión que se caracteriza por su "movilidad"; es decir por transformarse en lesiones más severas o, al contrario, por involucionar a la normalidad espontáneamente.

Christhoperon y Broghamer (9) provocaron el desarrollo de displasia en ratones hembras, utilizando metil colantreno al uno por ciento, y lograron seguir su evolución citológica e histológica hasta la fase de cáncer infiltrante; demostrando así experimentalmente la vinculación entre ambas lesiones.

En seres humanos, varios autores han estudiado la evolución de la displasia del cervix, encontrando porcentajes variables pero coincidentes en que espontáneamente todos los grados histológicos de displasia pueden involucionar, sin tratamiento; otras permanecen estacionarias a lo largo del tiempo y, finalmente, un cierto porcentaje progresa a formas más severas de displasia y a cáncer in situ.

Se ha observado que el porcentaje de involución varía entre 39 y 50 por ciento; el porcentaje de lesiones que persisten sin cambios varía entre 15 y 48 por ciento. Finalmente los casos que evolucionan a carcinoma estuvieron comprendidos entre 9 y 46 por ciento.

Cuando se fracciona el grupo de displasias en orden a su severidad o grado histológico se observa que el porcentaje de progresión es más elevado en el grupo de displasias severas (33%) que en grupo de displasias moderadas (18%) y a su vez en éste es más alto

que entre las displasias leves (13%). También se dá la situación inversa, es decir que el porcentaje de displasias que involucionan es más elevado entre las leves (62%) que entre las moderadas (33%) y que entre las severas (19%) (12).

Barron y Richart (4) han calculado estadísticamente por el método de progresión lineal, el tiempo que demora en progresar una displasia de un grado determinado al inmediato siguiente, de mayor gravedad. Conociendo las tasas de prevalencia de displasia, cáncer in situ y cáncer infiltrante, por lustros, en mujeres primoexaminadas, es posible calcular el tiempo de tránsito de una categoría a otra, si no fuera tratada, y asumiendo que toda displasia progresa necesariamente a carcinoma in situ. Estos autores encuentran que el tránsito de displasia leve o carcinoma in situ demora 68.8 meses como promedio. Las displasias moderadas demoran 29.4 meses para transformarse en severas y éstas, a su vez 11.5 meses para convertirse en carcinoma in situ. De aquí se desprende que teóricamente toda displasia si pudiera ser seguida indefinidamente, sin ser tratada, se transformaría en cáncer in situ al cabo de mayor o menor tiempo. Sin embargo sabemos que ésto en la práctica no es así porque un determinado porcentaje de displasias, que es especialmente elevado entre las leves, involucionan espontáneamente.

7.— Concepto de enfermedad neoplásica cervical

En el curso de esta exposición hemos señalado repetidas veces la vinculación evolutiva que existe entre tres entidades diferentes entre sí, que tienen ca-

da una de ellas sus propias características diagnósticas y sus propias indicaciones terapéuticas; son tres entidades diferentes que tienen sus propios nombres: displasia, cáncer in situ y cáncer infiltrante, pero que consideradas en conjunto constituyen sólo partes de un sólo proceso evolutivo el cual en su primera fase tiene posibilidades de involución espontánea pero que luego, en las fases siguientes, especialmente en la última, es inexorablemente progresivo.

Richart en numerosas publicaciones que recientemente ha condensado en *Pathology Annual* (26), es el autor de la idea de reunir dentro de un sólo término a la displasia y al carcinoma in situ del cervix a fin de expresar en forma dinámica las estrechas vinculaciones y conexiones que existen entre ellas; él ha sugerido el término de Neoplasia Intraepitelial Cervical (N.I.C.) y propone tres subtipos o grados: NIC 1 que equivale a displasia leve; NIC 2 que corresponde a displasia moderada y NIC 3 que reúne a lo que conocemos como displasia severa y carcinoma in situ.

Richart (26) sustenta su tesis señalando una serie de características que son comunes a displasia y cáncer in situ, a saber:

- a) Desde el punto de vista citológico, el hecho fundamental que caracteriza a ambos procesos es la carga anormal en ADN que tienen sus células, es decir la aneuploidia.
- b) La epidemiología de la displasia y del carcinoma in situ tiene numerosos aspectos comunes: relación con actividad coital, edad precoz de la primera gestación, número de gestaciones e intervalo entre gestaciones

son los más significativos, sin dejar de considerar otros factores ambientales y sociales que condicionan a los primeros, tales como nivel socio económico y hábitos de higiene personal.

- c) La localización topográfica o zona de origen de la displasia y del cáncer in situ es similar, según Richart es la unión escamo-columnar, zona a partir de la cual el proceso se extiende intraepitelialmente, en ambos sentidos, pero que progresa más rápidamente a lo largo del endocervix porque a este nivel las células epiteliales opondrían menos resistencia que las del epitelio ectocervical por estar estas últimas más sólidamente unidas entre sí.
- d) En cultivo de tejidos las células de la NIC muestran características distintas a las del epitelio cervical normal; en efecto en ellas se observa ausencia relativa de desmosomas, actividad mitótica y crecimiento en forma aislada, o en pequeños grupos que contrasta con la disposición en forma de sábanas celulares solidamente unidas, en los cultivos de los epitelios normales.
- e) Mediante microscopía electrónica se demuestra que en todos los grados de la NIC, hay células diferentes a las del epitelio normal, variando sólo la proporción de células anormales en los tres grados de la NIC. Estas alteraciones ultraestructurales consisten en una progresiva falta de diferenciación que es paralela con la severidad histológica o grado de la NIC; estas alteraciones se encuentran a nivel de la membrana celular en la que se observa numerosas

prolongaciones vellosas y disminución en el número y alteración en la estructura de los desmosomas. A nivel citoplasmático se observa disminución de glucógeno, aumento en retículo endoplasmático rugoso y en el número de mitocondrias y de ribosomas; finalmente a nivel nuclear, se observa distribución anormal de la cromatina, el núcleo es más grande y sus bordes están distorsionados.

- f) Finalmente numerosos autores cuando han seguido prospectivamente la evolución de las displasias, sin interferir con tratamiento ni con biopsias o cauterizaciones, han observado que un porcentaje significativo de ellas progresan a formas más severas y a carcinoma in situ, como dijimos anteriormente.

Basándose en los argumentos que se han expuesto en apretada síntesis, Richart (26) expone su concepción de NIC y plantea la necesidad de enfocar su tratamiento de acuerdo a un protocolo definido el cual requiere, para ser aplicado, contestar tres interrogantes: 1) La paciente tiene un cervix normal, una NIC o un carcinoma invasivo? 2) Si la paciente tiene NIC, que localización tiene? y 3) Cómo puede ser más fácilmente erradicada? Lo importante es estar seguro que la enferma no es portadora de carcinoma infiltrante.

Para los ginecólogos que tienen el respaldo de un laboratorio de citología eficiente y patólogos bien entrenados, es posible manejar a las pacientes con NIC sin apresuramiento y sin recurrir a amputaciones innecesarias. Richart (26) considera que utilizando citología, colposcopia, y curetaje endocervical la mayoría de pacientes pueden ser maneja-

das con electrocoagulación o crioterapia citológica, siendo necesario solamente conización o histerectomía en un 5 a 10 por ciento de pacientes.

Patten (23) considera que la morfogenesis del cáncer cervical es diferente según se trate del ectocervix o del endocervix. El carcinoma que tiene su origen en el ectocervix usualmente es del tipo queratinizado, es decir con formación de globos córneos en mayor o menor proporción; este tipo de carcinoma no tendría origen, según este autor, directamente en el epitelio normal ectocervical, sino que atravesaría por una etapa intermedia de displasia y sin dar lugar a cáncer in situ. En el endocervix, según Patten (23), desarrollan dos tipos de carcinoma, el no queratinizante, que sería el carcinoma "normal" del cuello uterino, ya que en esta región del organismo normalmente el epitelio no es queratinizado, y el carcinoma a células pequeñas. Ambos carcinomas para formarse requieren de una etapa inicial de hiperplasia de células basales, células que pueden sufrir una metaplasia del tipo del epitelio poliestratificado o escamoso, o permanecer como células pequeñas, indiferenciadas, tipo célula basal. En la primera circunstancia, se produce la metaplasia escamosa endo cervical y el siguiente paso es la displasia que puede dar lugar al carcinoma in situ a células grandes y luego al carcinoma infiltrante no queratinizante. En la segunda circunstancia, las células pequeñas de reserva, hiperplásicas, provocarían el crecimiento de carcinoma in situ a células pequeñas y luego al carcinoma infiltrante a células pequeñas.

Obsérvese que este autor no reconoce la existencia de cáncer in situ ectocer-

vical y que acepta la posibilidad de origen de carcinoma in situ sin el paso intermedio obligado de displasia. Es importante señalar también que los dos tipos más comunes de cáncer tienen origen en una displasia.

Nosotros, para concluir, consideramos que el concepto de Richart (26) al englobar todo el proceso patogénico del cáncer cervical con la denominación de Neoplasia Intraepitelial Cervical es útil siempre que por tal entendamos un proceso dinámico, con posibilidad de movilización progresiva en todas sus etapas y regresivo sólo en su primera etapa, en la de displasia, y tal vez en algunos casos de cáncer in situ. Pero este concepto puede ser perjudicial, potencialmente dañino y por lo tanto inconveniente, si se lo interpreta errónea-

mente confundiendo con un sólo diagnóstico, tres lesiones anatomo-patológicas diferentes, displasia, cáncer in situ y cáncer infiltrante, porque ello significaría perder de vista que a cada uno de estos tres diagnósticos anatómo-patológicos corresponde una situación clínica y una actitud terapéutica diferentes.

En resumen, es importante tener una visión dinámica y de conjunto del proceso de carcinogenesis cervical, pero se debe saber distinguir las tres etapas anatomo-patológicas de este proceso para aplicar a cada una de ellas la terapéutica adecuada. El radicalismo y la urgencia terapéutica están plenamente justificadas en la tercera etapa pero son condenables en la primera.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ALAUDDIN, SARDER and ZAMAN, HABIBUZ: The Fate of 20-Methylcolanthrene Induced Dysplasia of the Mouse Uterine Cervix. *Acta Cytologica* 1967, 11: 211 - 216.
- 2) BARRA CORNEJO, JORGE: Contribución al estudio de la vida genital de la mujer peruana. Tesis Br. U.N.M.S.M. Facultad de Medicina, Lima, 1954.
- 3) BARRIGA NORIEGA, OSCAR: Algunos factores epidemiológicos en el cáncer del cuello uterino de la mujer peruana. Tesis Br. U.N.M.S.M. Facultad de Medicina, Lima, 1954.
- 4) BARRON, BRUCE A., and RICHART, RALPH M.: Statistical Model of the Natural History of Cervical Carcinoma II. Estimates of the Transition Time from Dysplasia to Carcinoma in Situ. *Jour. Nat. Cancer. Inst.* 1970, 45: 1025 - 1030.
- 5) BRANDAO, HUGO J. SILVIANO: DNA Content in Epithelial Cells of Dysplasias of the Uterine Cervix. *Histologic and Microspectrophotometric Observations.*
- 6) CAMPOS R. DE C., JORGE y RODRIGUEZ WALTER: Cancer in Situ del cuello uterino. *Rev. de Ginec. y Obst.* 1956, 2: 153.
- 7) CAMPOS R. DE C., JORGE y SOIHET, S.: Histologic changes in the uterine cervix during pregnancy and the diagnosis of carcinoma in situ. *Surg. Gynec. & Abst.* 1956, 102: 427.
- 8) CAMPOS R. DE C., JORGE y VALDIVIA PONCE EDUARDO: Late post radiation cervical dysplasia. En prensa.
- 9) CHRISTOPHERSON, WILLIAM M. and BROGHMER, WALTER: Progression of Experimental Cervical Dysplasia in the Mouse. *Cancer* 1961, 14: 201-204.
- 10) CHRISTOPHERSON, WILLIAM M.; PARKER, JAMES E. and DRYE, JAMES: Control of Cervical Cancer. *J.A.M.A.* 1962, 182: 179 - 182.
- 11) GUPTA, P.K.; PINN, V. M. and TAFT, P.D.: Cervical Dysplasia Associated with Azathioprine (Imuran) Therapy. *Acta Cytol* 1969, 13: 373 - 376.

- 12) HALL, J. EDWARD and WALTON, LESLIE: Dysplasia of the Cervix. A prospective study of 206 cases. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1968, 100: 662 - 668.
- 13) JOHNSON, LORNA D.; NICKERSON, RITA J.; EASTERDAY, CHARLES I.; STUART, RUTH S. and HERTIG, ARTHUR H.: Epidemiologic Evidence for the Spectrum of Change from Dysplasia through Carcinoma In Situ to Invasive Cancer. *Cancer* 1968, 22: 901 - 913.
- 14) KLAVINS, JANIS V.: Intra-epithelial Carcinoma with Differentiated Surface Cells and Dysplasia. Definition and Separation of these Lesions. *Acta Cytol.* 1963, 7: 351 - 356.
- 15) KAUFMAN, R.H.; TOPEK, N.H. and WALL, J. A.: Late irradiation changes in vaginal cytology. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1961, 81: 859 - 866.
- 16) KOMPMANN, M.; PADDAGS, I. and SANDRITTER, W.: Feulgen Cytophotometric DNA Determination of Human Hearts. *Arch. of Path.* 1966, 82: 303 - 308.
- 17) KOSS, LEOPOLD G. and WOLINSKA, WANDA H.: *Trichomonos Vaginalis Cervicitis and its Relationship to Cervical Cancer.*
- 18) KOSS, LEOPOLD G.; STEWARD, FRED W.; FOOTE, FRANK W.; JORDAN, MICHAEL, J.; BADER, GENEVIEVE M. and DAY, EMERSON: Some Histological Aspects of Behavior of Epidermoid Carcinoma in Situ and Related Lesions of the Uterine Cervix. *Cancer* 1963, 16: 1160 - 1211.
- 19) LERCH, VIRGINIA; OKAGAKI, TAKASHI; AUSTIN, JAMES H.; KEVORKIAN, ALBERT Y.; and YOUNGE, PAUL A.: Cytologic Findings in Progression of Anoplasia (Dysplasia) to carcinoma in Situ: A Progress Report. *Acta Cytol.* 1963, 7: 183 - 186.
- 20) MEISELS, ALEXANDER: Dysplasia and Carcinoma of the Uterine Cervix IV A Correlated Cytologic and Histologic Study with Special Emphasis on Vaginal Microbiology. *Acta Cytol.* 1963, 13: 224 - 231.
- 21) MICHALKIEWICZ, W.; PRZYBORA, L.A.; SIMM, S. and WOLNA, M.: Recurrence and Therapeutic Problems in Cervical Dysplasia and in Situ Cancer. *Cancer* 1963, 16: 1212 - 1221.
- 22) PATTEN, S.F.; HUGHES, C.P. and REAGAN, J.W.: An Experimental Study of the Relationship between *Trichomonas Vaginalis* and Dysplasia in the Uterine Cervix. *Acta Cytol.* 1963, 7: 187 - 190.
- 23) PATTEN, STANLEY F., Jr.: *Diagnostic Cytology of the Uterine Cervix.* 1969 Edit. S. Karger Ag.
- 24) RICHART, RALPH M.: A Radioautographic Analysis of Cellular Proliferation in Dysplasia and Carcinoma in Situ of the Uterine Cervix. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1963, 86: 925 - 930.
- 25) RICHART RALPH M. and SCIARRA, JOHN J.: Treatment of Cervical Dysplasia by Outpatient Electrocauterization. *Am. J. Obst. & Gynec.* 1968, 101: 220 - 205.
- 26) RICHART, RALPH M.: Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Pathology Annual* 1973, 8: 301 - 328.
- 27) SCHRAMM, GUENTHER: Development of Severe Dysplasia Under Treatment with Asathioprine (Imuran). *Acta Cytologica* 1970, 14: 507 - 509.
- 28) SEDLIS, ALEXANDER; COHEN, ABRAHAM y SALL, SANFORD: The Fate of Cervical Dysplasia. *Amer. J. Obst. Gynec.* 1970, 107: 1065 - 1070.
- 29) STERN, ELIZABETH and DIXON, W.J.: Cancer of the Cervix — A Biometric Approach to Etiology. *Cancer* 1961, 14: 153 - 160.
- 30) STERN, ELIZABETH and NELLY, PETER M.: Carcinoma and Dysplasia of the Cervix A Comparison of rates for new and returning population. *Acta Cytol.* 1963, 7: 357 - 361.
- 31) STERN, ELIZABETH and NEELY, PETER M.: Dysplasia of the Uterine Cervix. Incidence of Regression, Recurrence and Cancer. 1964, 17: 508 - 512.
- 32) WAGNER, DIETER and RICHART, RALPH M.: Polyploidy in the Human Endometrium with the Arias Stella Reaction. *Arch. Pathol.* 1968, 85: 475-480.
- 33) WAGNER, D.; SPRENGER, E. and BLANK, M. H.: DNA Content of Dysplasia Cells of the Uterine Cervix. *Acta Cytologica* 1972, 16: 517 - 522.
- 34) WILDBANKS, GEORGE D.; RICHART, RALPH M. and TERNER, JACOB Y.: DNA Content of Cervical Intraepithelial neoplasia studied by two-wavelength Feulgen Cytophotometry. *Am. Jour Obst. and Gynecol.* 1967, 98: 792 - 799.
- 25) ZIMMWE, T.S.: Late irradiation changes; cytological study of cervical and vaginal smears. *Cancer* 1959, 12: 193 - 196.