

CONCEPTO DE ENFERMEDAD NEOPLASICA CERVICAL °

Drs.: JAVIER ARIAS STELLA (*) y MARIA CRISTINA CASTILLO JESSEN (**)

Esta investigación se ha realizado en parte dentro del programa de la Asociación Peruana de Planificación Familiar.

Hace tres lustros nos esmerábamos en distinguir lesiones que se calificaban como: hiperplasia basal, hiperplasia basal atípica (21), metaplasia atípica, atipias cervicales (14), epitelio anaplásico (16), atipia coilocitótica (13), etc. en un intento de individualizar a formas de proliferación anómala del epitelio cervical.

El afán de los investigadores estaba dirigido a reconocer las proliferaciones ligadas al desarrollo del cáncer invasivo de aquellos que se suponía no tenían el mismo grave signo evolutivo. La información acumulada en los últimos años, particularmente derivada de los estudios clínicos, citológicos, colposcópicos e histológicos de pacientes portadoras de atipias cervicales en las que se ha seguido sin tratamiento la evolución del proceso, ha permitido alcanzar un conjunto de conocimientos que dan base a un nuevo concepto de la enfermedad.

La diversa nomenclatura aplicada para designar a las lesiones atípicas cervicales ha sido reemplazada por el término genérico de **displasia**. Esta denominación viene siendo adoptada en la mayoría de reuniones y congresos especializados y es utilizada en los laboratorios de todas partes del mundo. Sin duda la homogeneidad en el lenguaje constituye en sí un avance.

¿QUE ENTENDEMOS POR DISPLASIA Y ENFERMEDAD NEOPLASICA CERVICAL?

En el Primer Congreso Internacional de Citología en 1962 se acordó una definición de displasia que en su parte principal, luego de haber señalado los conceptos de carcinoma infiltrante y de carcinoma in-situ dice: "todos los

(*) Profesor Principal del Departamento de Patología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

(**) Profesor Auxiliar del Departamento de Patología de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

(°) Trabajo presentado al 4º Congreso Peruano de Obstetricia y Ginecología Lima, Setiembre 1971.

otros disturbios de la diferenciación del epitelio escamoso que tapiza la superficie y las glándulas se clasifican como displasias" (6). Aunque el concepto así definido puede parecer poco preciso y comprende una gama amplia de lesiones nos parece conveniente por cuanto enfatiza el carácter escalonado de la enfermedad.

Hoy día los argumentos están en favor de que las distintas formas de displasia, el carcinoma epidermoide in-situ y el carcinoma epidermoide infiltrante son formas evolutivas de un mismo proceso básico. Con propiedad se puede por lo tanto hablar de enfermedad neoplásica cervical para designar todo este complejo lesional.

¿POR QUE DECIMOS QUE LAS DISPLASIAS SON LAS FORMAS PREDECESORAS DEL CARCINOMA IN-SITU E INVASIVO?

Múltiples son los elementos que han conducido a éste concepto. Entre ellos los fundamentales son:

- a) El análisis de las edades de ocurrencia demuestra estadísticamente que las displasias se presentan a una edad promedio temprana en relación con el carcinoma in-situ y éste a su vez en un promedio más joven que el carcinoma invasivo. En la Fig. 1 se señala algunos datos de la literatura (3, 4, 16, 22, 23). El promedio de edad armoniza con un proceso evolutivo escalonado.

FIGURA N° 1

EDAD PROMEDIO DE ENFERMEDAD NEOPLASICA CERVICAL SEGUN DIVERSOS AUTORES

Autores	Displasia %	Ca. In-situ %	Ca. Infiltrante %
Mc Kay (1959)	34.9	38	48
Reder (1961)	37.4	44.3	45.2
Reagan (1966)	34	41.5	48.2
Potten (1966)	34.7	42.3	51.7
Campos Rey de Castro (1971)	36.7	41.2	46.8
Castillo-Arias Stella (1971)	35	39	41.8

- b) Los estudios de prevalencia indican un mayor porcentaje para las displasias y progresivamente menor para el carcinoma in-situ e infiltrante. Este hecho puede interpretarse como expresión de la evolución de algunas

pero no de todas las lesiones iniciales en las etapas evolutivas sucesivas (11).

- c) Se ha podido seguir en las mismas pacientes sin tratamiento la evolución del proceso de una fase a otra. Indudablemente este tipo de información es el más concluyente aunque como es obvio no son muy numerosos los casos documentados (25).
- d) La incidencia del carcinoma in-situ es varias veces mayor en las pacientes con antecedentes de citología displásica que en las con citología negativa. Fue 22 veces mayor en el estudio de Johnson y col. (11).
- e) En un mismo cérvix se puede encontrar simultáneamente varios estadios del proceso.
- f) El promedio de DNA sintetizado por las células del epitelio cervical en casos de displasia y carcinoma epidermoide in-situ está incrementado en relación al de las células del epitelio normal. Este incremento se realiza logarítmicamente en relación con la severidad de la lesión, lo que sugiere que el desarrollo del carcinoma in-situ es un proceso continuo y progresivo desde su inicio en un epitelio normal (24).
- g) La similitud de las alteraciones cromosomiales en las displasias y carcinomas intraepiteliales. En ambas se ha encontrado aneuploidismo (12).
- h) Finalmente una demostración de la relación de estos procesos se ha derivado de los estudios citológicos para la detección de cáncer genital femenino en aquellas comunidades donde se ha llevado a cabo efectivos programas masivos. Bryans y col. en British Colombia, en una investigación que cubre un período de 14 años han comprobado una significativa reducción en la incidencia del carcinoma infiltrante (33% aproximadamente) (1) desde el inicio del programa de detección citológica masiva. Christopherson y col. en un período de 12 años encuentra que la reducción del carcinoma infiltrante en la ciudad de Kentucky alcanzó hasta un tercio (5).

De los datos que se han revisado puede concluirse que los estudios epidemiológicos, clínicos y citohistológicos, dan una sólida base al concepto unitario de la enfermedad.

CARACTERISTICAS CLINICAS Y EVOLUTIVAS DE LA ENFERMEDAD NEOPLASICA CERVICAL

Los estudios citológicos, colposcópicos e histológicos de pacientes en las que se ha seguido, sin tratamiento, la evolución de las lesiones displásicas ha permitido reconocer que en un 30% las displasias leves y moderadas regresionan,

recuperando el epitelio sus características normales. Esta regresión es muy rara en los casos de displasia severa o en el carcinoma in-situ.

Conviene tener presente que se ha comprobado que la regresión puede ser seguida de recurrencia.

En un 10% de los casos las displasias permanecen estacionarias y aparentemente no evolutivas por años. En un 60% la enfermedad progresa continuamente a formas cada vez más avanzadas (8).

Datos de diversos laboratorios sugieren que el tiempo promedio de transformación de las displasias al carcinoma in-situ es de 5 a 6 años y el tiempo promedio para la transformación del carcinoma in-situ a infiltrarse de 10 años (16).

Las diversas formas de displasia pueden hoy reconocerse por el aspecto colposcópico. También utilizando la tinción con lugol u otra sustancia capaz de demostrar la falta de glucógeno en el epitelio anómalo. Los síntomas que acompañan al proceso son inespecíficos.

Un hecho interesante que conviene tener presente en relación con la enfermedad neoplásica cervical intraepitelial es el que se refiere a los fenómenos que siguen después de las biopsias de la lesión. Los estudios de Richart y col. (25) han comprobado lo siguiente:

- a) Con uno o más biopsias en sacabocado se puede erradicar completamente la lesión de displasia o carcinoma epidermoide in-situ. Esto es de fundamental importancia por cuanto en esos casos la biopsia ha servido como diagnóstico y tratamiento. De otro lado ello explica la contingencia de no encontrar ninguna ulterior lesión en el cono o en el espécimen de histerectomía.
- b) Después de haberse extraído una biopsia de la parte central de una lesión de displasia o carcinoma in-situ, la reepitelización se hace con epitelio displásico o carcinoma in-situ. Cuando la biopsia se ha tomado de un borde que incluye epitelio normal la reepitelización se hace con epitelio normal. En estos casos se ha observado que las áreas de displasia residuales tienden a regresionar en 4 a 5 meses.
- c) Después de una o varias biopsias, la distribución topográfica de las áreas displásicas puede variar.

HISTOGENESIS

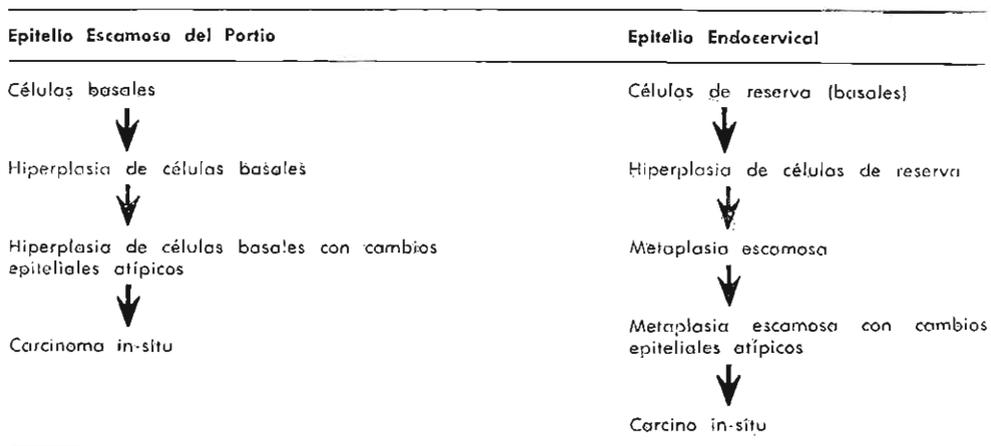
Múltiples estudios han incidido en que el origen de las displasias y carcinoma in-situ tiene lugar preferentemente a nivel de la zona escamocolumnar

(10, 19, 29). Dos son los mecanismos histogenéticos que se han demostrado. Si el proceso se inicia en la zona del epitelio exocervical es a partir de la proliferación de células basales que se instalan las anomalías en la proliferación celular. Si el proceso se origina a nivel de la zona del epitelio monoestratificado columnar endocervical es a partir de las células de reserva generadoras de este epitelio que se instala un proceso de metaplasia epidermoide atípica. (Fig. 2). Muchas veces, en este segundo caso, por un buen tiempo el epitelio endocervical rechazando puede verse en la superficie externa de los focos metaplásicos.

FIGURA Nº 2

SECUENCIA DE EVENTOS EN LA HISTOGENESIS DEL CARCINOMA IN-SITU

Wheeler, J. D., and Hertig, A.: A. J. Obst. & Gynec. Vol. 25: 345, 1955.



Cualquiera que sea el origen, el cuadro de displasia se caracteriza por la presencia de variables grados de atipicidad celular en un epitelio epidermoide. La Fig. 3 da una idea de los grados de atipicidad que definen los llamados estadios leve, moderado y severo de las displasias.

La diferencia fundamental entre los casos de displasia y carcinoma in-situ es que en este último las anomalías celulares se extienden en todo el espesor del epitelio, en cambio, en los diversos estadios de las displasia las alteraciones no comprometen todos los estratos y sobre todo se aprecia tendencia hacia la maduración y ordenamiento normal en las capas más superficiales. Es obvio que en la apreciación de casos individuales el factor subjetivo se hace

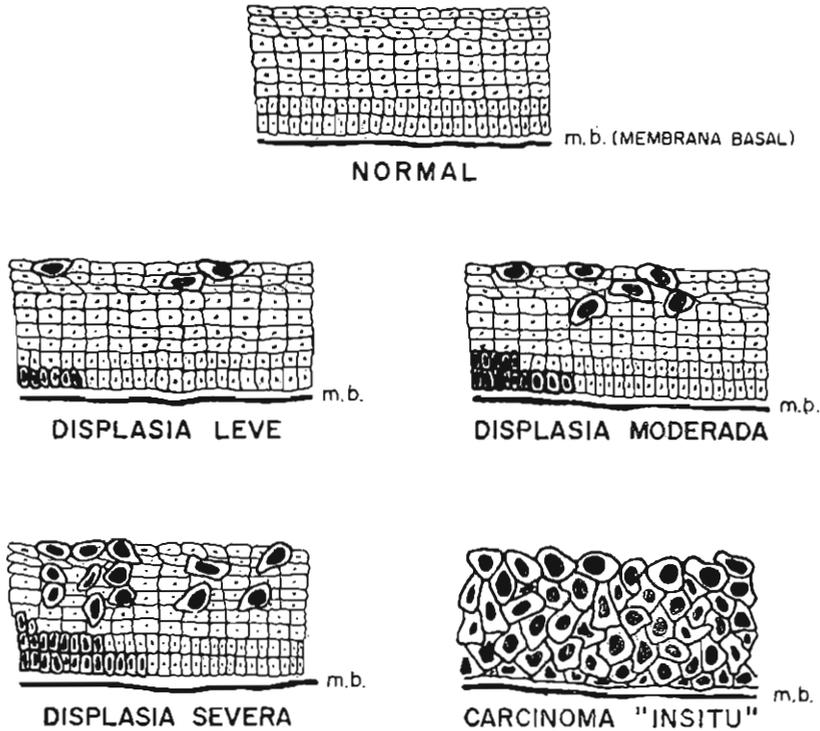


Fig. N° 3.—Esquema que ilustra las diferencias morfológicas entre el epitelio exocervical normal y las diferentes formas de displasia. Sólo la intensidad y magnitud del compromiso del epitelio por las células atípicas hace el distingo en los diversos estadios. Nótese la integridad de la membrana basal (M.B.).

presente y ello explica la disparidad de diagnósticos aún entre investigadores experimentados (27).

Elemento común para las displasias y el carcinoma in-situ es que la llamada "membrana basal" limita sin ser rebasada o deformada a la proliferación anormal. Es bien sabido que al microscopio de luz no existe en el cuello uterino una verdadera membrana basal reconocible de manera constante con coloraciones como el PAS, plata u otras, en la forma como se puede demostrar en los glomérulos o túbulis renales. En el cuello uterino estas coloraciones dan resultados variables y en verdad lo que da la impresión de membrana no es otra cosa que la condensación del estroma conjuntivo inmediato y como el grado de condensación conjuntiva varía por múltiples factores, la presencia de esta membrana no es siempre demostrable.

Sólo con el microscopio electrónico y en un rango de grosor que escapa al microscopio de luz se observa una limitante basal en el epitelio cervical (28).

DISTRIBUCION ANATOMICA DE LAS DISPLASIAS Y CARCINOMA IN-SITU

Foote y Stewart (7) en 1948 sobre la base de exámenes seriados en 27 especímenes operatorios presentaron una serie de esquemas del cuello uterino con las localizaciones del carcinoma in-situ. Ellos encontraron que en 14 casos estaba localizado tanto en el portio vaginal como en el canal endocervical, en 10 en el portio vaginal y en 3 en el canal endocervical.

Posteriormente Gusberg y col. (9) y Carson y Gall (2), en estudios similares refieren que la localización más frecuente es a nivel del canal endocervical, en las vecindades de la región escamocolumnar. Przybora y Plutowa (19) en 100 casos de carcinoma in-situ e invasión incipiente, encuentran que en el 50% de carcinoma in-situ compromete simultáneamente el portio, la os externa y el canal cervical. Johnson y Easterday (10) encontraron en 46 de 47 casos de carcinoma in-situ, que la lesión se distribuía en la zona transicional y la unión cérvico-vaginal.

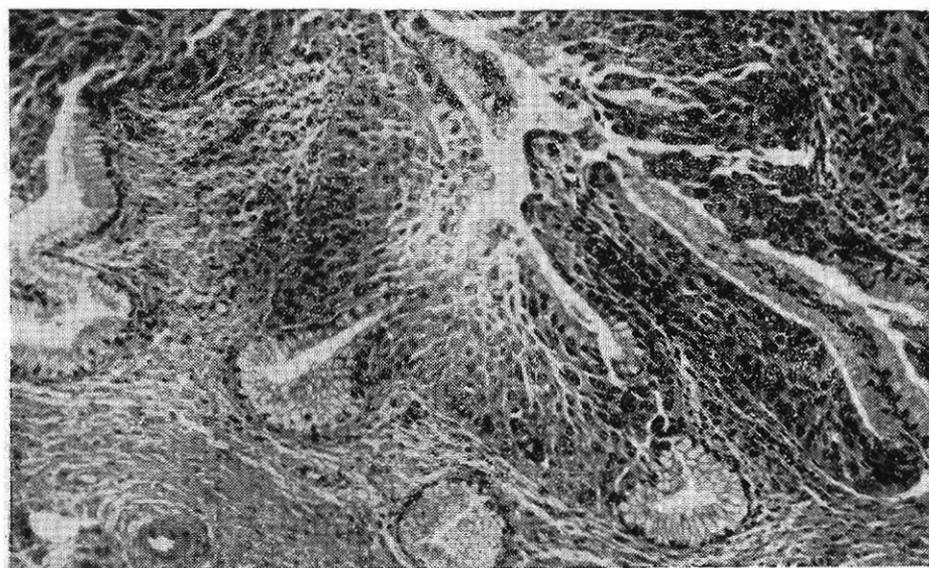


Fig. N° 4.— Carcinoma epidermoide in-situ con extensión glandular. Nótese como la proliferación carcinomatosa rechaza parte del epitelio glandular desarrollándose por dentro de la limitante basal.

Del análisis de los sitios de localización se deduce que los carcinomas intraepiteliales están concentrados más frecuentemente en un área que está en las vecindades de la zona escamocolumnar.

FORMAS INVASIVAS INICIALES

Un primer signo de avance de la enfermedad intraepitelial es un fenómeno de extensión glandular (Fig. 41). Se trata simplemente de la propagación en superficie del proceso proliferativo por dentro de la limitante basal de los tubos glandulares endocervicales. Las proliferadas se insinúan entre la membrana basal y las propias células glandulares a las que terminan por reemplazar. Si bien se puede observar imágenes que aparenten invasión en el estroma, el estudio cuidadoso y sobre todo los cortes seriados permiten establecer la relación con los elementos glandulares y el carácter no invasivo del fenómeno.

Estudios en diversos laboratorios han logrado reconocer los estadios que siguen. Se ha definido así lo que se denomina "microinvasión", etapa en la cual la pro-

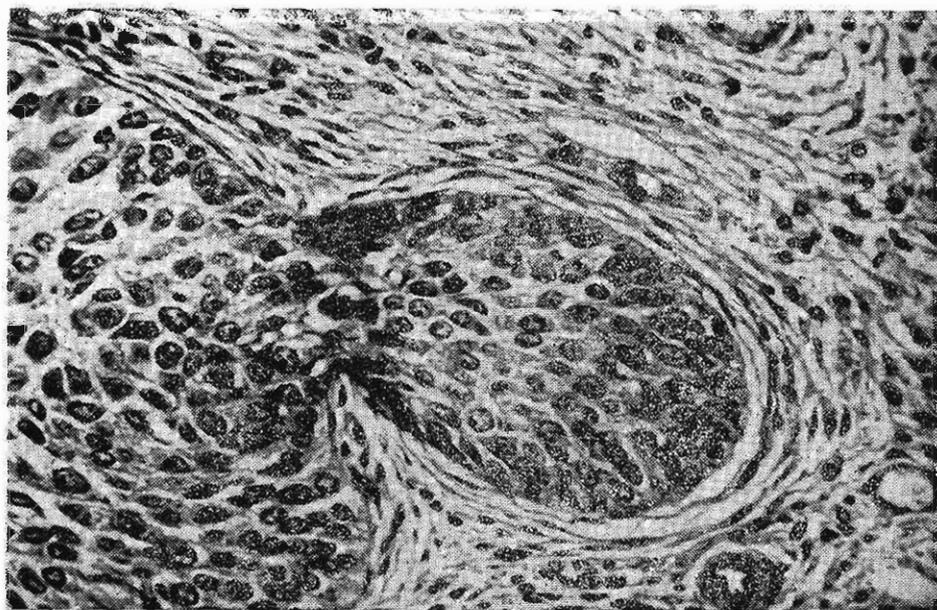


Fig. N° 5.— Carcinoma epidermoide microinvasivo inicial. Una yema proliferativa que viene del epitelio de cubierta se insinúa en profundidad en el corion. Puede observarse el ordenamiento de las fibrillas reticulares (membrana basal) que la rodean, lo que demuestra su integridad.

liferación celular rebasa el plano basal, pero sólo dentro de linderos microscópicos. Se distingue todavía, en un refinamiento de diagnóstico histológico, la **microinvasión inicial** y la **microinvasión avanzada** (17). En la primera la limitante conjuntiva no es rota sino tan sólo desplazada de su plano normal, fenómeno que se puede evidenciar con una coloración argéntica u otras para membranas basales. En la llamada microinvasión avanzada los mamelones de proliferación rompen y traspasan la membrana basal, poniendo en contacto células atípicas con los elementos vasculares y estromales del corion (Figs. 5, 6 y 7).

Se ha considerado de manera arbitraria que el límite de la microinvasión es 5 mm. de profundidad medidos desde la limitante basal del epitelio de superficie (17). La identificación histológica de la integridad o ruptura de la membrana basal es fundamental por cuanto en la microinvasión inicial la conducta terapéutica debe ser la que corresponde al carcinoma in-situ, mientras que en la microinvasión avanzada es la que corresponde al carcinoma invasivo.

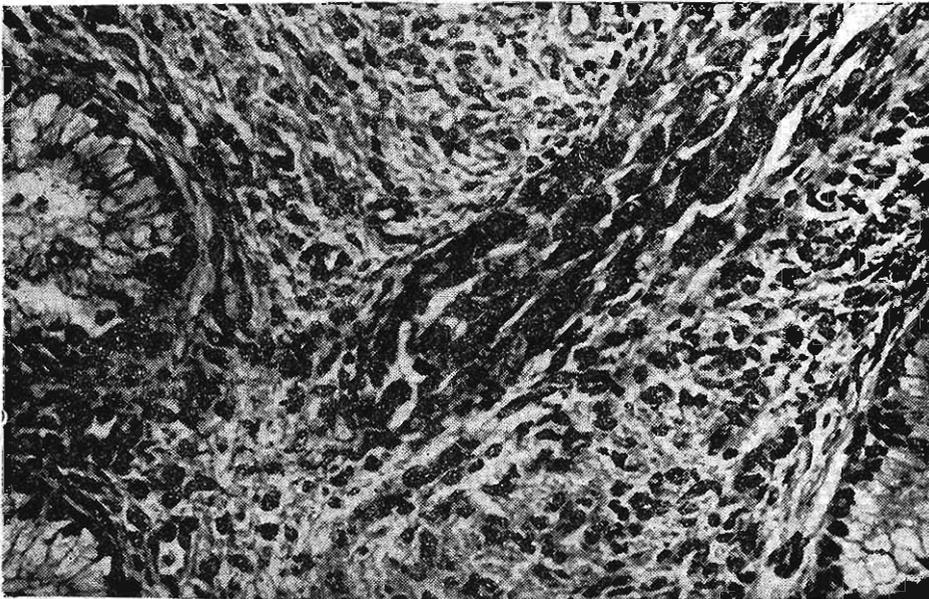


Fig. N° 6.— Carcinoma epidermoide microinvasivo avanzado. En este caso el espalón de penetración no está rodeado por fibrillas reticulares ordenadas. Sobre todo en un borde puede observarse el libre contacto entre las células tumorales y las células del estroma. Aquí la membrana basal ha sido ya rebasada.



CARCINOMA MICROINVASIVO INICIAL



CARCINOMA MICROINVASIVO AVANZADO



CARCINOMA INVASIVO

Fig. N° 7.— Esquema que ilustra el concepto actualmente adoptado para el diagnóstico de microinvasión.

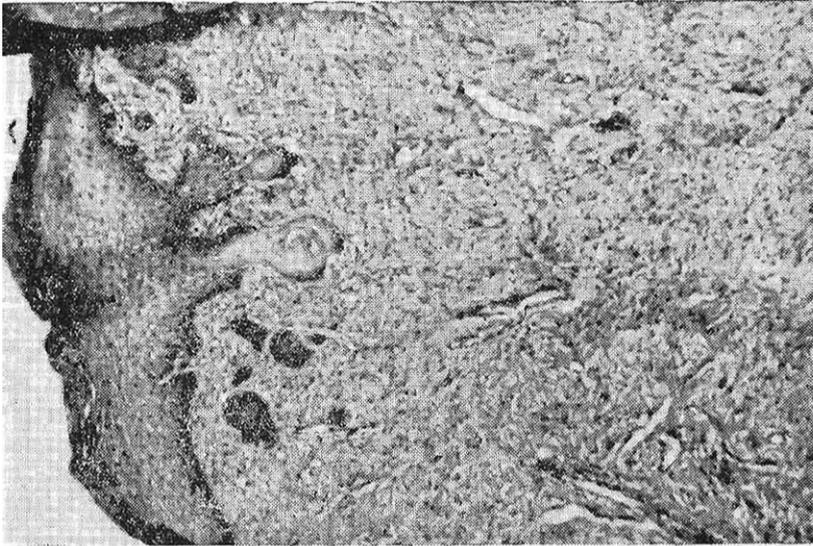
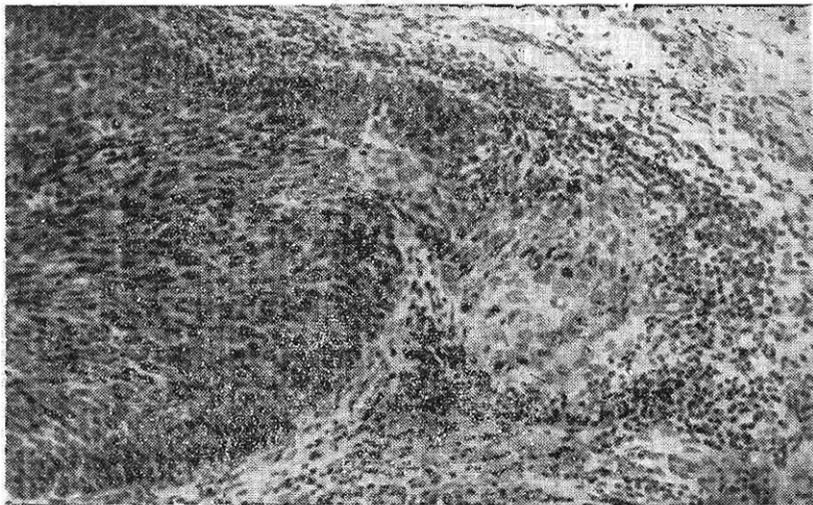


Fig. Nº 8.— Caso de "Spray carcinoma de Schiller" (cortesía de los Drs. Martim Graundenz y Carlos Wallau de Porto Alegre).
 a) Mamelones de proliferación de la capa basal con tendencia a la diferenciación que se insinúan en el corión superficial. Nótese la normalidad absoluta del epitelio de cubierta.



b) Detalle de uno de los múltiples mamelones similares a los ilustrados en "a" encontrado en otro campo. La indiferenciación y aspecto carcinomatoso es bien manifiesto. Nótese la tendencia a la queratinización en la parte más profunda y la reacción inflamatoria en la vecindad.

OTRAS FORMAS DE CARCINOMAS EPIDERMOIDEOS CERVICALES

No se crea sin embargo que todos los carcinomas epidermoideos cervicales siguen la histogénesis señalada. Otras modalidades también pueden ocurrir. Schiller (26) ha sido el primero en llamar la atención sobre la posibilidad del desarrollo de un carcinoma epidermoideo cervical exclusivamente por proliferación de los estratos profundos del epitelio exocervical con normalidad del epitelio de superficie. Hemos tenido ocasión de estudiar uno de éstos ejemplos del llamado "spray carcinoma de Schiller" Fig. N° 8. En algunas series (18) de carcinomas se da sin comentario el dato de haber encontrado el carcinoma infiltrante sin alteraciones en el epitelio de cubierta. Sin duda ellos corresponden a esta forma de spray carcinoma. Nuestro laboratorio está estudiando la ocurrencia de proliferaciones epiteliales exocervicales basales que forman yemas o masas que se hunden en el estroma (Fig. 9) y que creemos son las lesiones premonitorias de esta variedad de carcinoma.

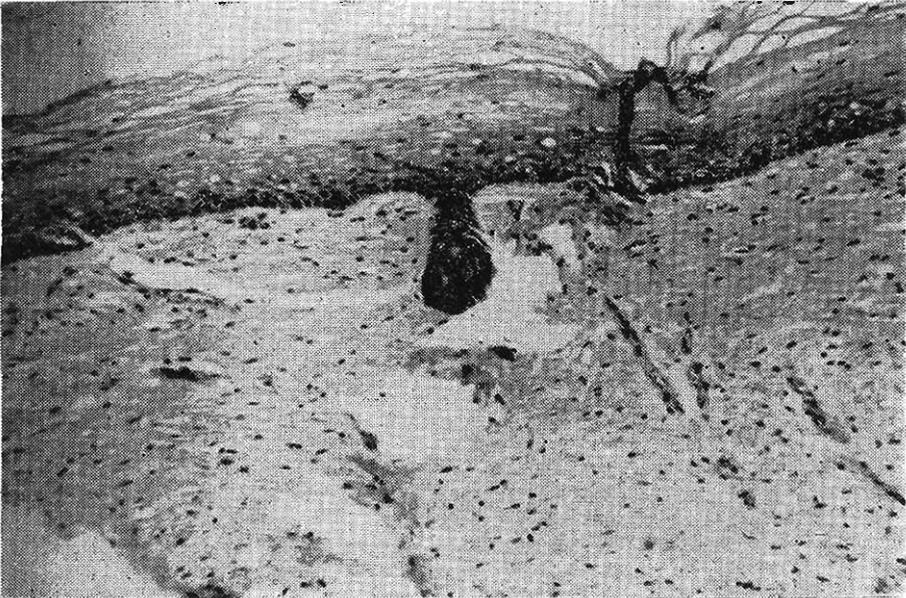


Fig. N° 9.— Obsérvese una yema de proliferación de la capa más profunda del epitelio, que se insinúa en el corion. Nótese la normalidad absoluta del epitelio de cubierta y la tendencia a la queratinización central del espolón epitelial. Formaciones de este tipo se encuentran con relativa frecuencia en la zona exocervical a uno o más centímetros del límite escamo columnar. Compárese con la Fig. 8.

Finalmente con el nombre de cilindromas o carcinomas adenoides quísticos se describen tumores epidermoideos cervicales que no sólo tienen una morfología distinta y singular sino que forman parte del completo de neoplasias intraepiteliales cervicales (15).

RESUMEN

1. La experiencia epidemiológica, clínica, colposcópica, citológica e histológica ha dado una sólida base al concepto de enfermedad neoplásica cervical intraepitelial. Las distintas formas de displasia, el carcinoma in-situ y el carcinoma microinvasivo inicial quedan así comprendidas como formas evolutivas no invasoras de un mismo proceso biológico cuya expresión final es el carcinoma infiltrante.
2. Con la designación de displasia se califican hoy todas las proliferaciones atípicas epidermoideas cervicales anteriores al carcinoma in-situ.
3. La enfermedad neoplásica cervical intraepitelial se caracteriza por evolucionar con períodos de regresión y recurrencia. Las modalidades leve y moderada de displasia regresionan más frecuentemente que las formas de displasia severa y carcinoma in-situ que rara vez lo hacen.
4. El origen de la enfermedad neoplásica cervical puede ser a nivel del endocérvix o del exocérvix. Lo más frecuente es que se inicie en la cercanía de la zona escamocolumnar.
5. Una minoría de carcinomas epidermoideos infiltrantes no son parte de la enfermedad neoplásica cervical aquí discutida y tienen una histogénesis diferente.

SUMMARY

- 1.—Based on epidemiologic, clinic, colposcopic, citologic and histologic data, the concept of cervical intraepithelial neoplasia (CIN), is discussed. Dysplasia, carcinoma in-situ and microinvasive carcinoma are thus considered evolutive forms of a basic biologic process, the final expression of which is the infiltrative epidermoid carcinoma.
- 2.—Dysplasia comprisses all the forms of atypical epidermoid cervical proliferations short of carcinoma in situ.
- 3.—The natural history of cervical intraepithelial neoplasia shows that the process is not a continuous one. Periods of regression and recurrence have been demostrated. Slight, mild or moderate Dysplasia regress frequently. Severe Dysplasia and Carcinoma insitu very rarely.

- 4.— The histogenesis of cervical neoplasia has been located at the level of the endocervix or the exocervix, most studies show that the process take place more frequently at the squamous-columnar junction.
- 5.— A minority of infiltrative epidermoid carcinoma are not part of the process of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) herein discussed. A different histogenesis have been suggested for these rare cases.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— BRYANS, F. E. et al.: The influence of a cytological screening program upon the incidence of invasive squamous cell carcinoma of the cervix in British Columbia. *Am. J. Obst. and Gynec.* 88: 898-917, 1964.
- 2.— CARSON, R. P., and GALL, E. A.: Preinvasive carcinoma and precancerous metaplasia of the cervix. A serial block survey. *A. J. Path.* 30: 15-29, 1954.
- 3.— CASTILLO, M. C., y ARIAS STELLA, J.: Concepto de enfermedad neoplásica cervical y muestreo sobre su incidencia en Lima. Trabajo presentado en el IV Congreso Peruano de Obst. y Ginec. 1971.
- 4.— CAMPOS REY DE CASTRO, J.: Estadios iniciales del cáncer del cuello uterino. Trabajo presentado en el IV Congreso Peruano de Obst. y Ginec. 1971.
- 5.— CHRISTOPHERSON, W. et al.: Cervix cancer control in Louisville, Kentucky. *Cancer.* 26: 29-38, 1970.
- 6.— Editorial: *Acta Citológica.* 6: 235, 1962.
- 7.— FOOTE, F. N., and STEWART, F.: Anatomical distribution of intraepithelial epidermoid carcinoma of cervix. *Cancer.* 1: 431-40, 1948.
- 8.— FOX, C. H.: Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ. *Am. J. Obst. and Gynec.* 99: 960, 1967.
- 9.— GUSBERG, S. B. et al.: The growth pattern of cervical cancer. *Obst. and Gynec.* 2: 557-61, 1953.
- 10.— JOHNSON, L. D. et al.: The histogenesis of carcinoma in-situ of the uterine cervix. *Cancer.* 17: 213, 1964.
- 11.— JOHNSON, L., et al.: Epidemiologic evidence for the spectrum of change from dysplasia through carcinoma in-situ to invasive carcinoma. *Cancer.* 22: 901-13, 1968.
- 12.— JONES, H., et al.: The value of the assay of chromosomes in the diagnosis of cervical neoplasia. *Am. J. of Obst. and Gynec.* 102: 624-41, 1968.
- 13.— KOSS, L., and DURFEE, G.: Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix. Cytologic and Pathologic study of Koilocytotic atypia. *Annals New York Academy of Sciences.* 63: 1245-61, 1956.
- 14.— LAPID, L. S., and GOLDBERGER, H. A.: Exfoliative dyskaryotic cells associated with atypical cervical lesions. *Am. J. Obstet. Gynec.* 61: 1324-28, 1951.
- 15.— MAZA DE LA, L.; THAYER BRUCE, and FARAMARZ NACIM: Cyllindrome of the uterine cervix with peritoneal metastases. Report of a case and review of the literature. *Am. J. Obst. and Gynec.* 112: 121-5, 1972.
- 16.— MCKAY, D. G. et al.: Clinical and pathologic significance of anaplasie (atypical hyperplasia) of the cervix uterine. *Obst. and Gynec.* 14: 2-21, 1959.
- 17.— MARCUSE, P.: Incipient microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Obst. and Gynec.* 37: 360-7, 1971.

- 18.— NG, ALAN B. P., and JAMES REAGAN: Microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *The Am. J. of Clin. Path.* 52: 511-29, 1969.
- 19.— PRZYBORA, L. A., and PLUTOWA, A.: Histological topography of Co. in-situ of the cervix uteri. *Cancer* 12: 263, 1959.
- 20.— REAGAN, J., SEIDEMANN, I., and SARACUSA, Y.: The cellular morphology of carcinoma in-situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer.* 6: 224-35, 1953.
- 21.— REAGAN, J. et al.: Atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer.* 8: 42-52, 1955.
- 22.— REAGAN, J., and STANLEY, P.: Atlas of cytology the female reproductive tract. American Society of Clinical Pathologists. 1966.
- 23.— REDER, E.: Patología de cuello uterino. Tesis de Bachiller. Fac. Med. Univ. 'Nac. Mayor de San Marcos. 1961.
- 24.— RICHART, R.: A radioautographic analysis of cellular proliferation in dysplasia and carcinoma in-situ of the uterine cervix. *Am. Obst. and Gynec.* 86: 925, 1963.
- 25.— RICHART, R.: Influence of diagnostic and therapeutic procedures of distribution of cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer.* 19: 1635-38, 1966.
- 26.— SCHILLER, W. et al.: Small preulcerative invasive carcinoma of the cervix: The spray carcinoma. *Am. J. Obst. and Gynec.* 65: 1088-98, 1953.
- 27.— SEYBOLT, J.: Cervical citodiagnostic problem. A survey. *Am. J. Obst. and Gynec.* 109: 1089, 1971.
- 28.— WARREN, J. W., DÓCKERTY, M. B., NISON, R. B., and NECH, J. S.: Basement membrane in the uterine cervix. *Am. J. Obst. and Gynec.* 95: 23-30, 1966.
- 29.— WHEELER, J. A., and HERTIG, A.: The pathologic anatomy of carcinoma of the uterus. *Am. J. of Cl. Path.* 25: 345-75, 1955.