

CARCINOMA IN SITU DEL CERVIX Y EMBARAZO

DR. SAMOEL SEIHET Y DR. JORGE CAMPOS R. DE C.

(Del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.)

RUBIN (43) en 1910 y *Schottlaender* y *Kermauner* (45) en 1912 describieron las lesiones que hoy se conocen con los nombres de "Carcinoma no infiltrante", "Carcinoma preinvasivo", etc.; desde esa época se ha publicado numerosos trabajos tendientes a establecer el significado de esta lesión. La mayor parte de estas investigaciones se han realizado en el cuello uterino, pero también se ha descrito carcinoma in situ en el endometrio, bronquios, etc.

En los años que siguieron a los primeros trabajos de los autores mencionados, poco se conocía respecto al pronóstico que tiene el carcinoma in situ, dado que su hallazgo era siempre casual y por lo demás muy infrecuente. Pero desde el advenimiento del método citológico de *Papanicolaou* (36) y su introducción como procedimiento de rutina, el diagnóstico de carcinoma del cuello uterino en sus primeras etapas de evolución ha dejado de ser un problema teórico, especialmente en los centros donde se efectúan exámenes médicos a personas asintomáticas (7, 8). De aquí que en los últimos diez años se hayan realizado numerosos estudios tendientes a demostrar la frecuencia, características, evolución y pronóstico del carcinoma in situ.

Pese a que actualmente no existe acuerdo unánime respecto al pronóstico que tiene el carcinoma in situ, sin embargo la mayor parte de los autores aceptan que: 1º) El carcinoma in situ en algunos casos evoluciona hasta transformarse en formas infiltrantes, ya que este hecho ha sido satisfactoriamente probado en algunos pacientes por *Galvín*, *Jones* y *Te Linde* (16); 2º) esta transformación, cuando ocurre, puede suceder después de un tiempo variable para cada caso, pero que se considera de cinco a diez años como promedio (13); 3º) es probable que no todo carcinoma evolucione necesariamente hacia las formas infiltrantes, habiendo la posibilidad teórica de que persista como tal, es decir, no infiltrante por un número indefinido de años e incluso desaparecer; sin embargo frente a un caso particular de carcinoma in situ, no hay manera de establecer su evolución futura; y 4º) el carcinoma in situ, por las consideraciones anteriores debe tratarse tan pronto como sea diagnosticado.

Por otra parte se conoce que en el cuello uterino de las mujeres en estado de gestación se producen cambios en la estructura de los epitelios que en algunos casos —cuyo porcentaje varía en las estadísticas de los diversos autores— son indistinguibles de un carcinoma in situ. Nuevamente aquí hay que señalar la diferencia que existe en las opiniones de los autores que han descrito estos cambios; para algunos son alteraciones transitorias, dependien-

tes del estado de gestación, reversibles al estado normal cuando han pasado algunas semanas después del parto (12, 33). Para otros autores, (19, 20, 38, 39) éstas lesiones son irreversibles, no desaparecen en el período post partum y las consideran como carcinoma in situ genuinos.

Como se comprende, ésta polémica no es sólo de importancia teórica, ya que en la práctica existe el problema del tratamiento de éstas lesiones, cuando son descubiertas. Si aceptamos el primer criterio tendremos que adoptar una actitud terapéutica conservadora; en cambio si aceptamos el segundo criterio, un tratamiento activo —que generalmente se acepta que es quirúrgico— se impone. *Te Linde* (47), afirma que aún en la duda es preferible extraer quirúrgicamente la zona afectada mediante conización o histerectomía, tal como hizo en cuatro de sus pacientes.

Por lo expuesto hasta ahora es que hemos considerado de interés estudiar este problema en nuestro medio, con el objeto de conocer si existen diferencias geográficas, raciales, etc., en su incidencia.

Entre nosotros, no existe publicado trabajo alguno en relación con éste tema y en Latino-América no se encuentran publicaciones al respecto. *Quiroga* (38) en 1952 presentó un trabajo de tesis basado en el estudio del cuello uterino en 101 gestantes, no habiendo encontrado en ningún caso cambios atípicos o susceptibles de ser confundidos con carcinoma. *Gordillo* (19) en junio de 1954 presentó a la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología observaciones citológicas e histológicas realizadas en 100 mujeres gestantes; él tampoco encontró alteraciones del tipo que se viene comentando, en caso alguno.

MATERIAL Y METODO

Se ha efectuado un estudio histológico del cuello uterino en 200 mujeres gestantes mediante biopsias múltiples tomadas durante el parto o inmediatamente después del alumbramiento.

Los especímenes de 100 mujeres fueron tomados en la sala de trabajo del Hospital de la Maternidad de Bellavista y el segundo grupo de 100 fueron tomadas en las salas de trabajo del Hospital de la Maternidad de Lima. En ninguna de las dos maternidades se seleccionó los casos que debían ser estudiados, salvo unas pocas mujeres que por vivir en lugares alejados, no hubieran podido controlarse en el período post partum, razón por lo que no fueron incluidos en este estudio; las biopsias fueron tomadas de acuerdo con el orden de ingreso de las mujeres gestantes a las salas de trabajo.

En estos 200 casos están incluidos dos de parto prematuro, de 25 y 26 semanas, cada uno y un caso de mola hidatidiforme de diez semanas.

Para tomar las biopsias se colocó a la parturienta en una mesa ginecológica o en una cama desarticulada para la atención del parto; después de hacer la limpieza externa, se introdujo un especulum de dos valvas, sin usarse ningún medio de lubricación, hasta obtener la visualización completa del cuello uterino mediante una iluminación adecuada; el cervix generalmente se encontraba cubierto de sangre, por lo que se procedía hacer la limpieza con

mucha suavidad con gasas estériles y taponar el orificio externo del mismo. Previamente se hizo un detenido examen microscópico para luego proceder a la toma de la biopsia con la pinza de Gaylor, biopsia que abarcaba el endocervix, el ectocervix y la línea de transición de los epitelios.

Una vez seleccionadas las zonas de biopsia, la pinza permanecía en el lugar de la toma por un minuto aproximadamente, ya que ésta pinza además de tomar la presa, produce una hemostasia satisfactoria, de acuerdo con los autores que aconsejan ésta técnica (33). En algunas oportunidades se producían hemorragias de pequeña magnitud, debido a que el espécime se tomaba en condiciones de gran congestión; sin embargo, en ningún caso se produjo una hemorragia de la magnitud que hubiera sido de suponer; en los casos en los que la pérdida sanguínea fué mayor, fué suficiente aplicar gasas estériles para hacer una simple compresión por algunos minutos con lo que en todos los casos fué cohibida; en ningún caso se tuvo que recurrir a hemostáticos químicos, suturas ú otros medios. Nunca se produjo hemorragia en más de una zona de biopsia.

Hechas las biopsias se hicieron pincelaciones de Aseptil Rojo sin dejar taponamiento, salvo dos casos que por desgarradura post partum, sangraron en el lugar del trauma.

Por lo general, las muestras tomadas correspondían al labio anterior, labio posterior, comisuras derecha e izquierda, es decir los cuatro cuadrantes; en algunos casos se tomaron más de cuatro muestras, de otras regiones, si el cervix así lo requería.

Los especímenes fueron colocados inmediatamente en un frasco de boca ancha que contenía una solución de formol al 10% el cual se cerró herméticamente y se envió al laboratorio.

Cada frasco debidamente numerado se acompañaba de una historia gineco-obstétrica, cuyo formato se presenta a continuación:

FICHA ANATOMICA Nº	CASO Nº
NOMBRE:	EDAD:
OCUPACION:	RAZA:
DIRECCIONES:	Condición Social:
1) de la paciente:	
2) de la familia:	
3) del lugar del trabajo del esposo:	
4) nombre del esposo:	
ANTECEDENTES PERSONALES:	
1) Patológicos:	
2) Quirúrgicos generales:	
3) Antecedentes Ginecológicos:	a) Menarquía:
b) Régimen Catamenial:	c) Caracteres:
d) Descensos:	d) R. S.:
f) Otros datos:	
4) Antecedentes Obstétricos:	a) Nº de gestaciones:
b) atérmino:	c) abortos:
d) intervenciones quirúrgicas obstétricas:	
e) Tratamiento hormonal durante la gestación:	
f) Pérdidas sanguíneas:	g) Leucorrea:
5) Fecha del último parto:	Hora:
6) Puerperio:	

FECHA DE LA PRIMERA BIOPSIA:

Regiones tomadas:

RESULTADO:

Complicaciones:

FECHA DE LA SEGUNDA BIOPSIA:

Regiones tomadas:

RESULTADO:

Complicaciones:

FECHA DE LA TERCERA BIOPSIA:

Regiones tomadas:

RESULTADO:

Observaciones:

Las muestras fueron incluidas en parafina, luego se hicieron cortes de 6-8 micras de grosor y fueron coloreadas con hematoxilina y eosina.

Al efectuar el estudio histopatológico se describió cuidadosamente las alteraciones del epitelio y del estroma; en el primero se buscó de manera especial alteraciones en el número, tamaño y disposición de los núcleos, tanto en el epitelio de cubierta ectocervical, como en el endocervical y en el de las glándulas. En el estroma se buscaron alteraciones, tales como congestión, edema y cambios deciduales que se han descrito en el embarazo, así como lesiones imputables al parto como edema, hemorragia, etc. En los casos en los que se halló atipias en el epitelio, se estudiaron las condiciones de la membrana basal, con el objeto de establecer si había infiltración en el estroma o no lo había.

De acuerdo con los resultados de este estudio histopatológico los casos fueron clasificados en cuatro grupos: A, B, C y D. El criterio que hemos seguido para la clasificación ha sido el siguiente:

Grupo A. En este grupo se han reunido los casos en los que se encontró cambios morfológicos en el epitelio ectocervical y/o en el endocervical, susceptibles de confundirse con —o muy semejantes a— el carcinoma in situ y con la metaplasia atípica del endocervix; es decir, pérdida de la estratificación celular del ectocervix y aumento en el número y tamaño de los núcleos, con predominio nucleo-citoplástico, aumento de la afinidad tintorial e incluso células atípicas con núcleos monstruosos.

Además, en muchos de los casos del Grupo A, se encontraron alteraciones que se describen en los grupos siguientes, B, C y D.

Grupo B. Dentro de ésta categoría se han reunido los casos en los que se encontró hiperplasia del estrato basal del epitelio ectocervical y aumento en el número y tamaño de los núcleos, los que daban un aspecto de una mayor densidad celular que en algunos casos eran muy semejantes a la metaplasia atípica; sin embargo dentro de este grupo no se han considerado los casos con atipias nucleares. En otras palabras, los casos del Grupo B difieren de los del Grupo A, en que presentando lesiones semejantes, son de menor grado y sin atipias.

Además de estas lesiones los casos del Grupo B, podían o no tener alteraciones histológicas de los Grupos C y D.

Grupo C. Aquí se han reunido los casos en los que se encontró moderada hipertrofia del epitelio ectocervical con hiperplasia del estrato basal, el cual no alcanzaba una altura mayor de un tercio de espesor de este epitelio. Además en estos casos se encontró tumefacción y vacuolización del citoplasma epitelial. Al nivel glandular en mucho de estos casos se encontró hiperplasia glandular, tanto del tipo de hiperplasia simple como hiperplasia adenomatosa.

En el estroma se encontró los cambios que se describen en el Grupo D.

Grupo D. Los casos aquí considerados no presentaron alteraciones en el epitelio; en el estroma se encontró congestión vascular, focos de hemorragia, edema, infiltración inflamatoria de tipo crónico y de intensidad variable y, finalmente, en algunos casos cambios deciduales con características semejantes a las que se observan en el endometrio de la mujer gestante.

El criterio que seguimos cuando usamos los términos de "Carcinoma in situ", "Metaplasia atípica" e "Hiperplasia atípica", es el mismo que NOLAN, y POLLAK (34) han descrito.

Las alteraciones descritas en las mujeres gestantes de los Grupos A y B, constituyen el motivo fundamental de este trabajo; en cambio las lesiones de los Grupos C y D son lesiones asociadas a inflamación crónica del cervix y que no guardan una relación causal con el embarazo, con excepción de los cambios deciduales.

Todas las mujeres consideradas dentro de los Grupos A y B fueron citadas a un nuevo control, seis semanas después del parto; además quince mujeres del Grupo C fueron controladas en igual época. Las mujeres de Grupo D no fueron sometidas a control.

En el segundo examen se tomó nuevas muestras siguiendo el mismo procedimiento que se hizo para el primer examen; en este segundo examen histológico se puso especial énfasis en la búsqueda de las lesiones encontradas en el primer examen con el objeto de establecer si persistían o habían desaparecido. En aquellos casos en los cuales aún se hallaban alteraciones se tomó una tercera muestra entre la cuarta y la sexta semana después de la segunda biopsia, o sea de diez a doce semanas después del parto, siguiendo siempre el mismo criterio histopatológico en el estudio de las alteraciones de los epitelios y del estroma.

RESULTADOS

En los 200 casos estudiados se han encontrado alteraciones en el epitelio del cuello uterino, distintas a las lesiones que se observan en las cervicitis crónica, en 35 mujeres, 18 pertenecientes al Grupo A (9%) y 17 del Grupo B (8.5%), las que representan en conjunto 17.5% del total. El 82.5% restante pertenecen a los Grupos C y D con 75 (37.5%) y 90 mujeres (45%) respectivamente; en estos casos solo se encontraron alteraciones inflamatorias propias de una cervicitis banal y las del traumatismo del parto, como ya fué señalado en el capítulo anterior. (Cuadro I.)

CUADRO I. NUMERO DE LOS CASOS ESTUDIADOS EN RELACION CON LAS ALTERACIONES DEL EPITELIO CERVICAL

Grupos	Número de casos	Porcentaje
A	18	9.0%
B	17	8.5%
C	75	37.5%
D	90	45.0%
Total	200	100.0%

Con el objeto de conocer si la edad, raza y el número de gestaciones han influido en las alteraciones epiteliales descritas, se han analizado estos factores.

Edad. La edad de las mujeres objeto de este estudio han oscilado entre los 14 y 44 años con una media de 25.8. Las edades mínimas, máxima y media de los Grupos A, B, C y D no han mostrado variaciones de significación entre sí, ni con las cifras del total de los casos. Esto demuestra que la edad no parece jugar un papel significativo en la producción de estas alteraciones. (Cuadro II.)

CUADRO II. EDAD DE LOS GRUPOS

Grupos	Edades extremas (años)	Media (años)
A	18 - 35	25.4
B	14 - 34	22.7
C	15 - 44	26.2
D	17 - 44	25.9
TOTAL (200 casos)	14 - 44	25.8

Raza. Este factor no es de significación en los casos por nosotros estudiados debido a que el 94% fueron de raza mestiza y sólo el 3% fueron de raza blanca y el 3% de raza negra. (Cuadro III.) Todos los casos de los Grupos A y B corresponden al grupo racial mestizo. Dentro del grupo racial mestizo ha han incluido algunas mujeres indias, por que además de ser su número muy pequeño es realmnete muy difícil decir con certeza si son de raza india pura, debido al gran mestizaje que hubo en nuestras serranías, razones por las cuales se ha considerado un solo grupo.

CUADRO III. GRUPOS RACIALES, CANTIDAD Y PORCENTAJE

Raza	Cantidad	%
Mestiza (incluida raza india)	188	94.0
Negra	6	3.0
Blanca	6	3.0
TOTAL:	200	100.0%

Número de Gestaciones.—Al analizar este factor, hemos considerado como embarazo para todos los efectos de la tubulación tanto las gestaciones a término como los abortos y los partos prematuros.

57 mujeres fueron primíparas y 143 múltiparas, alcanzando en un caso la cifra máxima de 21 gestaciones. La media para los 200 casos es de 3.26 embarazos; el 80% de las mujeres estudiadas tuvieron 5 gestaciones o menos; en el 20% restante están incluidas las mujeres con más de cinco gestaciones.

Cuando se analiza este factor, en los diferentes grupos en que hemos dividido el material, encontramos que si bien el número de gestaciones ha sido menor en los Grupos A y B, en comparación con los Grupos C y D, (Cuadro IV), esta diferencia, sin embargo no tiene valor estadístico, por cuanto los dos primeros grupos sólo reúnen en conjuntos 35 casos y, lógicamente, estos se encuentran en su mayor parte dentro del 80% de nuestra casuística que está dada por mujeres que tuvieron entre una y cinco gestaciones. En cambio como los Grupos C y D comprenden 165 casos, estos tienen posibilidades de cubrir el 20% restante, que está dado por las mujeres con más de cinco gestaciones.

En otras palabras, de las cifras señaladas se desprende que el número de gestaciones tampoco juega un papel determinante en la producción de las alteraciones epiteliales que venimos estudiando. (Cuadros IV y V).

Condiciones de las Primíparas frente a las Múltiparas. (Primíparas vs. Múltiparas). Dentro del grupo de las primíparas encontramos 6 del Grupo A, 8 del Grupo B, 22 del Grupo C y 21 del Grupo D. Nuevamente vemos aquí que la condición de primíparas no influye en la producción de las alteraciones epiteliales del cervix, dado que en conjunto las primíparas de los Grupos A y B representan el 24.5% del total de primíparas, porcentaje que no es significativamente diferente del porcentaje que se obtiene sumando los Grupos A y B en relación con el total de los casos, que es el 17.5%. (Cuadros I y V).

CUADRO IV. GESTACIONES. VALORES MEDIOS

Grupos	Número de Gestaciones	Media
A	1 a 9	2.0
B	1 a 6	2.8
C	1 a 21	19.0
D	1 a 15	12.7
TOTAL:	1 a 21	14.5

Número de gestaciones y valores medios en las mujeres de los Grupos A, B, C y D, y el total de los casos. Las diferencias que se observan en los valores medios no tienen valor estadístico por cuanto los dos primeros Grupos reúnen 35 casos y por lo tanto se encuentran incluidas en su mayor parte dentro del 80% de nuestra casuística que está dada por mujeres que tuvieron hasta cinco gestaciones.

CUADRO V. NUMERO DE GESTACIONES, SU CLASIFICACION POR GRUPOS Y EL TOTAL. PORCENTAJES

Nº de Gest.	Grupos	Total	Nº de Gest.	Grupos	Total
1	a 6 (33.3%)	57 (28.5%)	8	a 1 (5.5%)	9 (4.5%)
	b 8 (47.0%)			b 0 (—)	
	c 22 (29.3%)			c 1 (1.3%)	
	d 21 (23.3%)			d 7 (7.7%)	
2	a 1 (5.5%)	36 (18.0%)	9	a 1 (5.5%)	7 (3.5%)
	b 2 (11.7%)			b 0 (—)	
	c 17 (22.6%)			c 2 (2.7%)	
	d 16 (17.7%)			d 4 (4.4%)	
3	a 3 (16.7%)	27 (13.5%)	10	a 0 (—)	2 (1.0%)
	b 2 (11.7%)			b 0 (—)	
	c 10 (13.3%)			c 2 (2.7%)	
	d 12 (13.3%)			d 0 (—)	
4	a 3 (16.7%)	25 (12.5%)	11	a 0 (—)	1 (0.5%)
	b 2 (11.7%)			b 0 (—)	
	c 10 (13.3%)			c 1 (1.3%)	
	d 10 (11.1%)			d 0 (—)	
5	a 3 (16.7%)	15 (5.5%)	13	a 0 (—)	3 (1.5%)
	b 1 (5.9%)			b 0 (—)	
	c 3 (4.0%)			c 1 (1.3%)	
	d 8 (9.0%)			d 2 (2.2%)	
6	a 0 (—)	10 (5.5%)	15	a 0 (—)	2 (1.0%)
	b 2 (11.7%)			b 0 (—)	
	c 4 (5.3%)			c 0 (—)	
	d 4 (4.4%)			d 2 (2.2%)	
7	a 0 (—)	5 (2.5%)	21	a 0 (—)	1 (0.5%)
	b 0 (—)			b 0 (—)	
	c 1 (1.3%)			c 1 (1.3%)	
	d 4 (4.4%)			d 0 (—)	

Hallazgos Histológicos. Al realizar el estudio histológico de las biopsias cervicales se ha investigado la existencia de alteraciones propias de un proceso inflamatorio o producidos por el traumatismo del parto (infiltración inflamatoria, congestión, edema, hemorragia y alteraciones glandulares que acompañan con frecuencia a la inflamación del cervix tales como hiperplasia glandular, hiperplasia adenomatosa, quistes mucosas, etc.) y alteraciones epiteliales susceptibles de ser confundidas con un proceso neoplásico en sus etapas iniciales (carcinoma in situ o carcinoma discretamente infiltrante).

Con el propósito de sistematizar el estudio, se ha considerado separadamente el epitelio ectocervical, el endocervical, las glándulas y el estroma, sin que esto necesariamente quiera decir, que, en determinado caso, solo se encontró alteraciones en algunos de estos elementos; en la práctica en la mayor parte de casos las alteraciones fueron encontradas en todos los epitelios.

Hipertrofia del Epitelio escamoso. El epitelio escamoso del ectocervix se halló aumentado de grosor en el 28% de los casos del Grupo A, en el 70% de las del Grupo B, en el 53% del Grupo C y solo en el 4% del Gru-

po D. Esta lesión no es característica del embarazo ya que con frecuencia acompaña a procesos inflamatorios crónicos del cervix en mujeres no gestantes; sin embargo, el porcentaje relativamente alto (30.5%) que se halló en el total de los casos, especialmente los Grupos B y C, nos induce a pensar que la gestación es responsable en cierta medida por ésta alteración. (Cuadro VI).

CUADRO VI. ALTERACIONES EPITELIALES EN LOS GRUPOS A Y B

Alteraciones del Epitelio	Grupo A (18 casos)	Grupo B (17 casos)
Imágenes semejantes al carcinoma in situ	10 (55.5%)	(—.—)
Atipias nucleares	18 (100.0%)	(—.—)
Incremento en número y tamaño nuclear	18 (100.0%)	11 (64.7%)
Hipercromatismo	18 (100.0%)	2 (11.7%)
Desorden celular	18 (100.0%)	2 (11.7%)
Hipertrofia del epitelio escamoso	5 (28.2%)	12 (70.5%)
Hiperplasia de la basal	9 (50.0%)	15 (88.2%)

La hipertrofia del epitelio ectocervical fué más acentuada en los Grupos A y B en comparación con el Grupo C tal como se describirá más adelante. Esto está en relación con los niveles elevados de estrógenos debido a la gestación tal como ha sido descrito por *Hellman* y colaboradores (21).

Tumefacción celular y Vacuolización citoplasmática. Esta alteración del epitelio ha sido hallada en el 18% de los casos, siendo más frecuentes en los Grupos B y C, guarda relación con el grado de congestión y edema, lo cual a su vez, es consecuencia en parte de la gestación, y en gran parte debido al traumatismo del parto. La mejor prueba de ello es que en las biopsias de control, sólo en tres casos (6.8%) la tumefacción celular y la vacuolización citoplasmática persistían.

Hiperplasia del estrato Basal. Esta lesión parece guardar relación estrecha con el estado de gestación ya que se encontró en el 63% de los casos siendo más frecuentes en los Grupos B y C (88.5% y 92.0%); en la primera biopsia de control solo en el 33.3% persistían éstas lesiones y en la última biopsia doce semanas después del parto, ya no fué percibida.

La hiperplasia del estrato basal la hemos dividido en tres categorías: discreta, mediana y acentuada, según comprometa un tercio, un medio o más de la altura del epitelio escamoso; en los casos de los Grupos A y B fué más frecuente la hiperplasia de acentuada y moderada intensidad; en los casos de que la hiperplasia compromete más de la mitad del epitelio se reproducen imágenes semejantes a la de la hiperplasia atípica.

La hiperplasia del estrato basal del epitelio ectocervical guarda relación genérica co la actividad estrogénica y no es exclusiva de la gestación

ya que también se le observa en mujeres no gestantes, pero sometidas a estímulos estrogénicos (23, 21, 5).

En el epitelio endocervical hemos encontrado hiperplasia de la capa basal en unos pocos casos, en los que, además, se encontró metaplasia escamosa.

Desorden en la disposición celular. Esta alteración ha sido hallada en 20 casos, prácticamente todos del Grupos A, y siempre estuvo asociada a otros cambios epiteliales tales como hiperplasia de la basal, hiper Cromatismo y aumento en el número y tamaño de los núcleos. En estos casos las células perdieron su disposición normal estratificada propia del ectocervix o la orientación polar del epitelio monoestratificado del endocervix; en este epitelio los núcleos se disponían en diferentes niveles dándole un aspecto pseudo-estratificado (Microfotografías Nos. 1, 2, 7, 10 y 12).

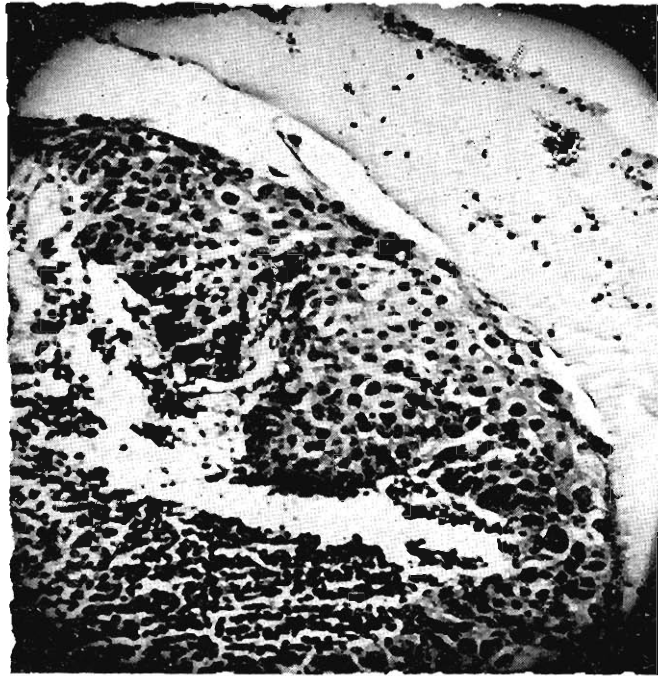


Fig. 1.—Biopsia del ectocervix tomada inmediatamente después del parto. Se aprecia pérdida de estratificación celular, aumento en el número, tamaño y afinidad cromática de los núcleos. En el ángulo inferior derecho hay núcleos monstruosos.

En ninguna de las biopsias del segundo control se encontró persistencia de tales cambios. (Cuadro VI). (Microfotografía Nos. 9 y 11).

Incremento en el número y tamaño de los núcleos. 29 casos (14.5%) presentaron aumento en el número y tamaño de los núcleos de los epitelios ectocervical y/o endocervical. La mayor parte de estos casos corresponden al Grupo A y generalmente esta lesión estuvo asociada con el desorden celular, hiperplasia del estrato basal, atipias celulares, e incluso en algunos casos, con

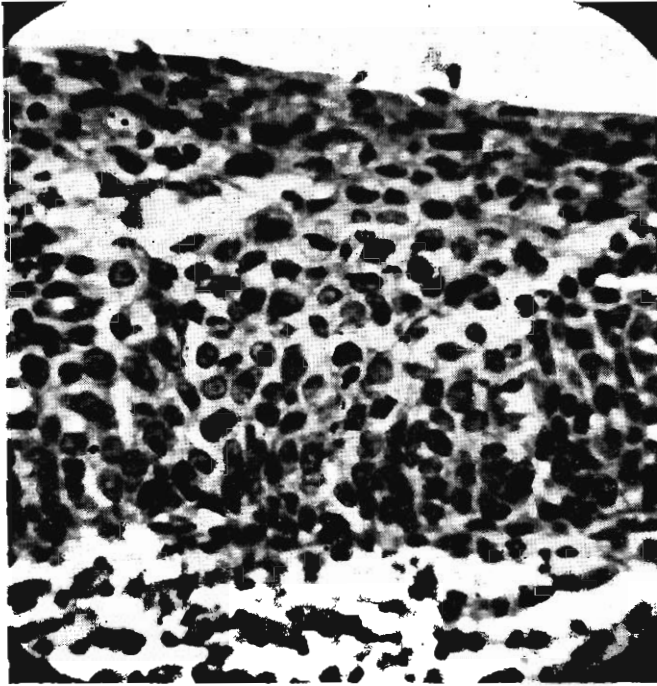


Fig. 2.—Biopsia del ectocervix tomada inmediatamente después del parto. En ella se aprecia una imagen indistinguible de un carcinoma in situ.

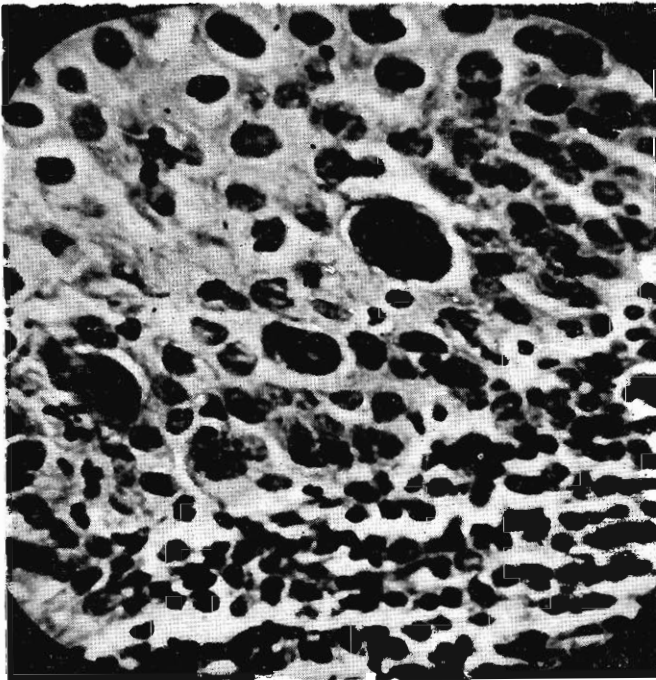


Fig. 3.—Biopsia del ectocervix tomada inmediatamente después del parto. En ella se aprecia células monstruosas.



Fig. 4.—Hiperplasia adenomatosa de las glándulas del endocervix, que con frecuencia se observa durante el embarazo.

imágenes semejantes al carcinoma in situ. (Cuadro VI). Microfotografías Nos. 1, 2, 3, 7 y 10).

En las biopsias de control se halló que ésta lesión persistía sólo en cuatro casos, seis semanas después del parto y estuvo ausente en las biopsias de control tomadas doce semanas después del mismo.

Hipercromatismo nuclear. Se apreció un aumento de la afinidad cromática de los núcleos de las células de los epitelios ecto y/o endocervicales, que fué apreciado en 20 casos, 18 de Grupo A y dos del Grupo B (Cuadro VI). La mayor parte de éstas presentaban además, otras alteraciones celulares tales como hiperplasia del estrato basal, atipias, desorden en la estratificación, aumento en el número y tamaño de los núcleos, etc., que ya han sido descritas en los párrafos anteriores. (Microfotografías Nos. 2, 3, 7 y 10). En las biopsias de control sólo se encontró que en un caso persistía el aumento de la afinidad cromática nuclear, seis semanas después del parto; a la doceava semana, en ningún caso se encontró hipercromatismo; por ésta razón consideramos también que el aumento de la afinidad cromática de los núcleos epiteliales del cervix cuando se presentan durante el embarazo, son fenómenos transitorios dependientes de los cambios biológicos propios de la gestación.

Atipias nucleares. Esta lesión ha sido encontrada en 18 casos (9%), todos ellos catalogados en el Grupo A; en 15 casos las atipias fueron observadas en el epitelio endocervical, tanto al nivel del epitelio que tapiza el ca-

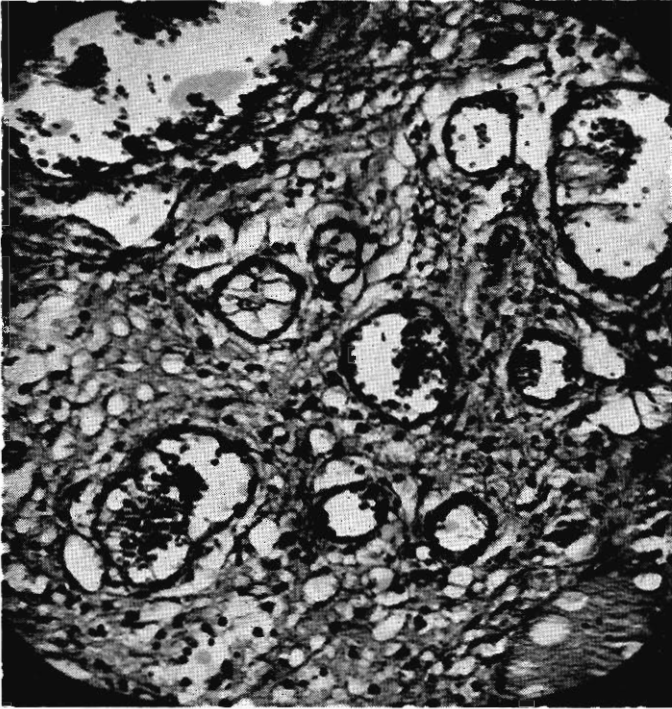


Fig. 5.—Acentuada congestión y edema del cérvix durante el embarazo.

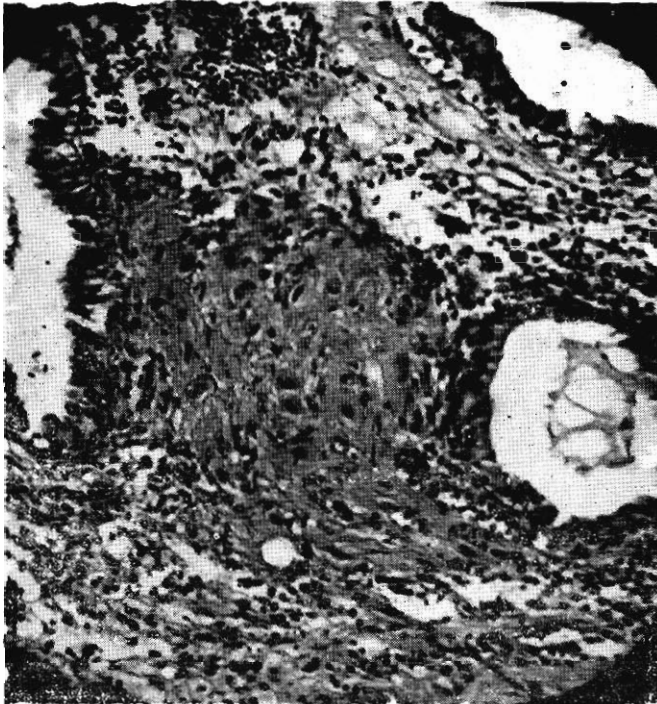


Fig. 6.—Focos de transformación decidual que se observaron en el 10% de los casos motivo de este estudio.

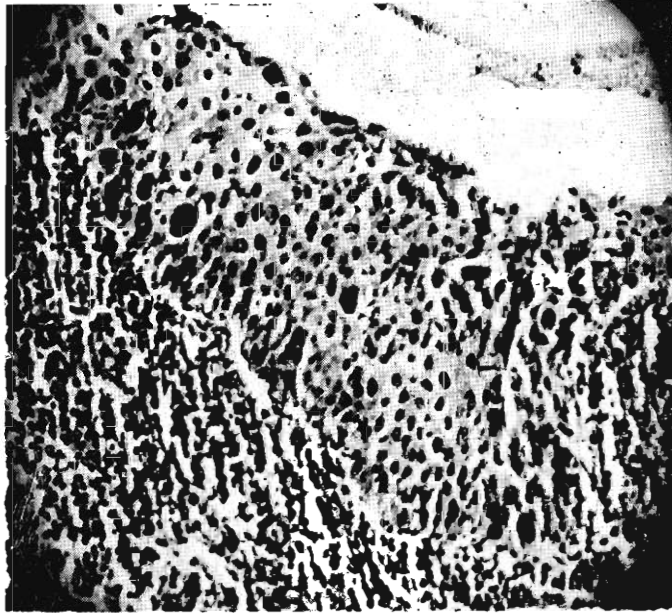


Fig. 7.

Figs. 7, 8 y 9.—Corresponden a biopsias tomadas durante el parto, seis semanas después y doce semanas después del parto, respectivamente. Se aprecia que las imágenes semejantes a carcinoma in situ de la primera biopsia desaparecen en las biopsias siguientes hasta quedar solamente hiperplasia del estrato basal, doce semanas después del parto.

nal endocervical como el epitelio glandular y en tres casos las atipias se observaron en el epitelio del ectocervix.

Estas alteraciones consistieron en el aumento del volumen nuclear y deformación del mismo, observando en algunos casos verdaderas células monstruosas. Microfotografías 3 y 7). La cromatina nuclear, en estos casos, se disponía en gruesas mallas o masas compactas, con aumento de la afinidad por la hematoxilina; los nucleolos fueron prominentes y en número variable. En la mayoría de los casos en los que se observó atipias nucleares se encontraron también otras alteraciones tales como desorden celular, hiperplasia del estrato basal y aumento en el número de las células, como ya se ha señalado, (Cuadro VI y VII). En las biopsias de control, a las 6 y 12 semanas después del parto, no se encontró en ningún caso atipias nucleares, lo cual nos obliga atribuir esta alteración nuclear al estado de gestación.

Alteraciones histológicas del cervix durante la gestación, semejantes al Carcinoma. El estudio de los cambios en la morfología celular y epitelial y en las relaciones epitelio-conjuntivas, constituyen uno de los motivos fundamentales de este trabajo.

En diez mujeres gestantes (5%) se encontró alteraciones en la morfología epitelial enteramente semejante a los de un carcinoma, habiendo incluso en cuatro de ellas figuras sugestivas de infiltración incipiente al estro-

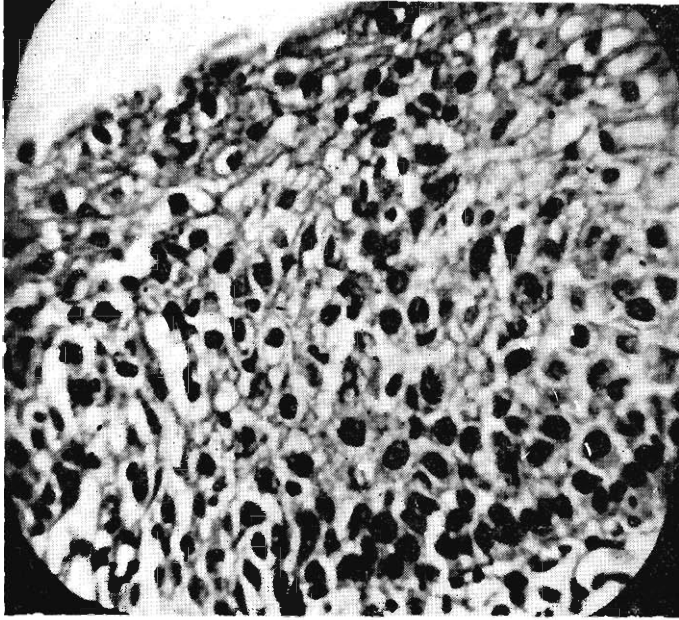


Fig. 8

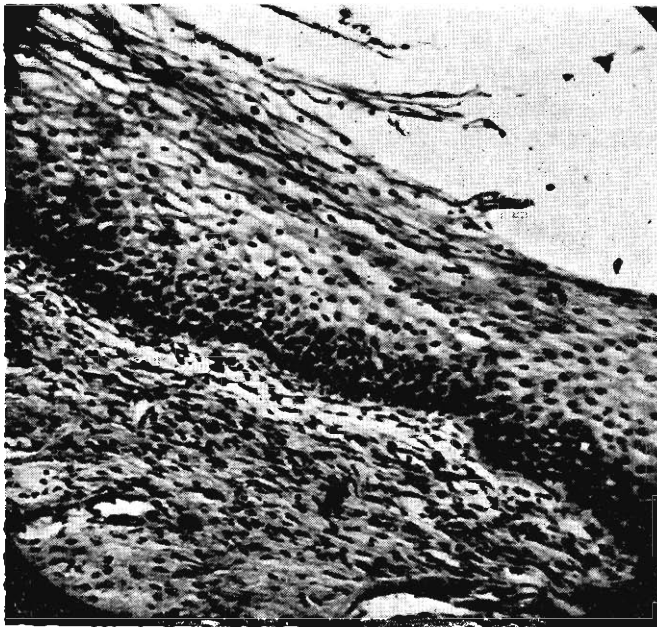


Fig. 9

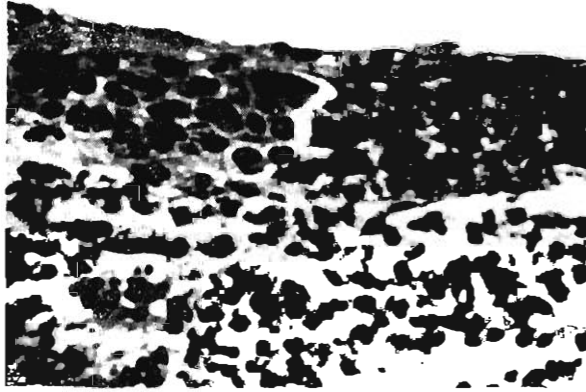


Fig. 10

Figs. 10 y 11.—Corresponden a biopsias del ectocervix tomadas durante el parto y doce semanas después del mismo. Se aprecia claramente el cambio a la normalidad que ha ocurrido en el epitelio, el cual en la primera biopsia tenía las características de un carcinoma in situ.

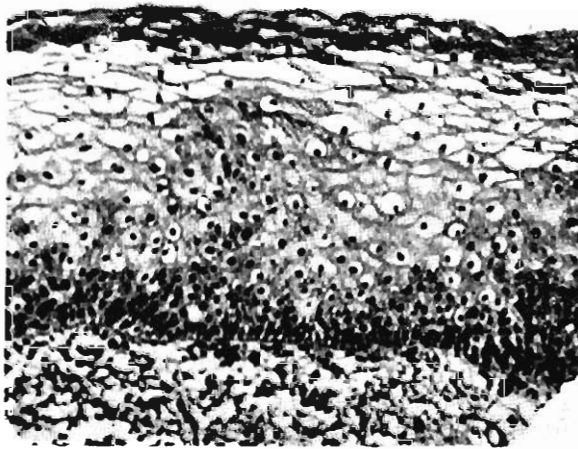


Fig. 11

ma. La mayor parte de estos cambios fueron descubiertos en el endocervix y estuvieron localizados en uno o a lo más en dos cuadrantes.

El criterio que hemos seguido para establecer la comparación con el carcinoma in situ es el que define a ésta condición como un carcinoma con todos sus atributos morfológicos (aumento en el número y tamaño de los núcleos, atipias, hiperchromatismo y fundamentalmente falta de la estratificación

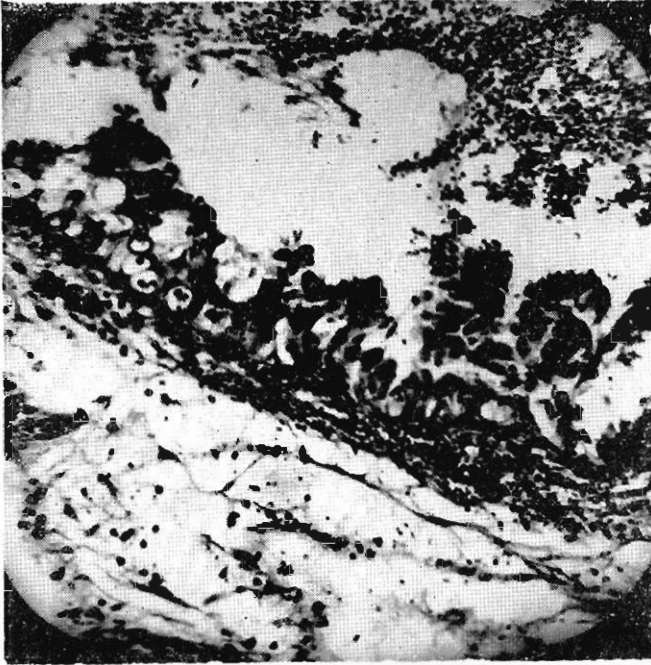


Fig. 12

Figs. 12 y 13.—Corresponden a biopsias del endocervix tomadas durante el parto y seis semanas después. En la primera biopsia se aprecia desorganización en el epitelio y atipias nucleares; en la segunda el epitelio es de caracteres normales y llama la atención una acentuada cervicitis.

celular) excepto la infiltración del corión. Como ya hemos mencionado se encontró además de estas alteraciones cambios histológicos sugestivos de infiltración al corión, esto se debe más que una infiltración en el sentido estricto de la palabra, a un cierto grado de desorganización en las relaciones epitelio-conjuntivo, debido en parte a las alteraciones epiteliales ya descritas y de otro lado al edema e infiltración inflamatoria de la submucosa lo cual en conjunto produjo las imágenes que comentamos. (Microfotografías Nos. 1, 2, 3, 7 y 10).

Cuando se hizo éstas observaciones, no sabíamos si estábamos realmente frente a carcinomas del cuello uterino o si éstas alteraciones eran debidas al estado de gestación; de aquí que se puso especial cuidado en el momento de realizar las biopsias de control, en la toma de las muestras de los cuatro cuadrantes del cervix, comprometiendo tanto el ectocervix como el endocervix. En ningún caso fué posible hallar la persistencia de tales alteraciones. Debido a que no hemos podido descubrir en el epitelio en el período post partum la persistencia de éstas alteraciones, es que debemos concluir que no son casos de carcinoma del cuello sino cambios histológicos producidos por la gestación. (Microfotografía 7, 8 y 9; 10 y 11).

Cambios deciduales. Como es conocido el cuello uterino participa en



Fig. 13

determinados casos en la transformación decidual que ocurre en el endometrio durante la gestación.

En el material estudiado por nosotros se halló 21 casos de cambios deciduales (10.5%), en todos los grupos con porcentaje más o menos semejante entre todos ellos.

Seis semanas después, ya no fué posible hallar ésta transformación decidual (Microfotografía N° 6).

DISCUSION

Cuando se revisa la literatura en relación con el problema del diagnóstico del carcinoma in situ y la que se refiere a las modificaciones que ocurren en el cuello uterino durante el embarazo, se encuentran opiniones totalmente contradictorias, basadas en observaciones hechas en diversos centro de trabajo, en los que se hicieron hallazgos fundamentalmente distintos que, en cada caso apoyan esas opiniones contradictorias. De aquí que, en el presente momento, no se puede establecer una conclusión aceptable para todos los que se han ocupado de este problema.

EPPERSON y colaboradores (14) en 1951 estudiaron 286 casos encontrando lesiones que ellos califican de "Carcinoma intraepitelial" en cinco, lo que hace 2%. Todas éstas lesiones desaparecieron en el período post partum,

de aquí que esos autores sostienen que son cambios producidos por el embarazo y que no se trata de verdaderos carcinomas.

NESBITT y HELLMAN (33), en 1952 trabajando en la misma Institución que los autores arriba mencionados, estudiaron 300 mujeres gestantes, encontrando dos casos de "Carcinoma" y tres de "Anaplasia celular" lo que dá una incidencia de 0.6% y 1% respectivamente; en 20 casos encontraron hiperplasia del estrato basal seis meses después ya no fué posible encontrar estas lesiones en las biopsias de control. Lógicamente los autores sostienen que sus casos de "Carcinoma" no fueron realmente tales y los atribuyen a la gestación.

BROWN y JENIGAN (4), encontraron cinco casos con atípias en el epitelio del cervix en mujeres gestantes, de los que en dos desaparecieron después del parto.

HAHN, citado por EPPERSON (14), encontró un caso de "Carcinoma" el cual no pudo ser hallado después del parto.

GREENE y colaboradores (19, 20), estudiando las condiciones histológicas del cuello uterino durante el embarazo encontraron 14 casos que ellos denominaron "Carcinoma preinvasivo"; en 12 éstas lesiones persistieron después del parto y en los dos casos restantes no se encontraron en el período post partum. Los autores por lo tanto afirman que éstas lesiones no son cambios producidos por el embarazo.

PECKMAN y colaboradores (36), ampliando el trabajo arriba citado, añaden cinco observaciones más a los catorce casos ya mencionados; en cuatro, el "carcinoma" descubierto durante el embarazo persistía en las biopsias o en las piezas operatorias obtenidas entre 8 y 37 semanas después del parto: en el quinto caso sólo se encontró hiperplasia del estrato basal en la novena semana post partum. Agregando éstas observaciones a los del trabajo anterior se tendría un total de 19 casos de "carcinoma" descubiertas en 10 a 15 mil mujeres embarazadas, lo que hace un porcentaje del 0.19% al 0.13%, de las cuales 16 persistían después del parto, por lo que, estos autores afirman que éstas lesiones no son cambios transitorios de la gestación.

PECKMAN y su grupo (39), en un tercer trabajo publicado recientemente sobre estas mismas mujeres describen otras anomalías en el epitelio cervical, de menor grado de las que fueron consideradas en los trabajos anteriores como carcinoma preinvasivo; éstas lesiones las dividen en dos grupos: Hiperplasia basal atípica con cinco casos y "equivocas" 14 casos. Las lesiones llamadas equívocas corresponden a las que usualmente se denominan metaplasias atípicas. De estos 19 casos, en seis se observó en retorno a la normalidad en el epitelio cervical, en dos hubo regresión o mejoría y en las 11 restantes persistieron o progresaron. Nuevamente aquí PECKMAN y colaboradores (37) sostienen que estas alteraciones no tienen relación con el embarazo y que son hallazgos incidentales durante su evolución.

Nuestras propias observaciones demuestran que: 1º) en mujeres gestantes son mucho más frecuentes los cambios epiteliales tales como metaplasia escamosa, hiperplasia del estrato basal del epitelio ectocervical e hiperplasia glandular, en comparación con mujeres no gestantes lo cual está de acuer-

do con EPPERSON y colaboradores (14), GLASS y ROSENTHAL (19), NESBITT (33) y NOLAN y colaboradores (33); y 2º que las lesiones susceptibles de ser confundidas con un carcinoma in situ o hiperplasia y metaplasia atípicas, son realmente cambios producidos por la gestación, de naturaleza transitoria y reversible al finalizar ésta.

En nuestra serie, la frecuencia de estas últimas alteraciones es algo mayor que las descubiertas por los autores ya citados. No sabemos si esto pueda deberse a diferencias personales en la interpretación de las láminas o si obedecen a diferencias raciales, ambientales, etc.

Es probable que la contradicción que existe en la literatura en lo que se refiere a la persistencia o no de estas lesiones y por lo tanto respecto a su naturaleza, se explique por el hecho que si bien la mayoría de cambios semejantes al carcinoma del cervix que presentan las mujeres gestantes, son consecuencia del embarazo, es probable que en algunos casos sean realmente "Carcinomas in situ" que ya estaban presentes desde antes del embarazo, y por lo tanto en estos casos, tales lesiones deben persistir terminado éste. EPPERSON (14), NESBITT (33) y nosotros hemos analizado series relativamente cortas de modo que existe la posibilidad de que en ellas no se hayan descubierto ningún caso de carcinoma cervical genuino ya que la incidencia de carcinoma en mujeres gestantes, de acuerdo con ROSENDE citado por HIRST (24), es de 0.34 por ciento. Lógicamente los autores cuyas estadísticas se basan en varios miles tales como PECKMAN y colaboradores (39, 39), tiene estadísticamente mucho más posibilidades de encontrar casos de carcinoma intraepitelial genuinos en mujeres embarazadas al lado de las alteraciones causadas por la gestación e indistinguibles de las primeras, a no ser, probablemente por su evolución futura.

Pero aún en los trabajos del grupo de GREENE y PECKMAN (19, 20, 38, 39), se observa que en ciertos casos (3 en 19 o sea 16% las alteraciones cervicales encontradas durante la gestión y consideradas como carcinoma desaparecieron en el período post partum. Estas lesiones eran indiferenciables de las que persistieron varios meses después del parto y que estos autores las consideran como carcinomas reales.

De todo lo expuesto hasta aquí se puede concluir con un criterio práctico, que no es prudente realizar diagnósticos histológicos de carcinoma in situ del cérvix en mujeres embarazadas y, por lo tanto, no debe tratarse a estos casos sino hasta después de terminada la gestación, época en que se debería estudiar, mediante nuevas biopsias, si las lesiones persisten o no.

En esta discusión nosotros nos referimos a carcinoma in situ, no a carcinoma infiltrante del cuello uterino y embarazo, problema que es enteramente diferente y que exige una actitud terapéutica inmediata, no expectante como en el caso de las alteraciones cervicales "in situ" que han sido motivo de esta tesis.

VI.—RESUMEN Y CONCLUSIONES

1º—Se ha estudiado la estructura histológica del cervix de 200 mujeres gestantes mediante biopsias múltiples tomadas durante el trabajo de parto

o inmediatamente después de él; luego, con el objeto de conocer si los cambios histológicos encontrados —que luego señalaremos— eran permanentes o sólo transitorios y dependientes de la gestación, se tomaron nuevas biopsias a 50 mujeres, seis y doce semanas después del parto, estando incluídas en este grupo todas en los que en la primera biopsia mostraron estos cambios.

2º—En diez mujeres (5%) se encontró alteraciones histológicas indiferenciables de un carcinoma in situ; incluso en cuatro de estos casos presentaban imágenes sugestivas de infiltración del corion.

3º—En 18 mujeres (9%) se encontró atipias nucleares, que en algunos llegaron a constituir verdaderas células monstruosas.

4º—En 20 (10%) fué posible observar desorden en la estratificación celular e hiper cromatismo nuclear.

5º—En 29 mujeres (14.5%) se observó aumento en el número y tamaño de los núcleos tanto en el endo como en el ectocervix.

6º—En las biopsias de control del período post partum no fué posible encontrar la persistencia de las alteraciones que hasta aquí se ha descrito; *por este motivo es que concluimos que estos cambios no son realmente carcinomas sino cambios transitorios causadas por modificaciones biológicas de la gestación.*

7º—La edad de la mujer gestante, su condición de primípara o de múltipara, y finalmente el número de partos anteriores no influyen en el desarrollo de las alteraciones que hemos señalado.

8º—Finalmente se observó hipertrofia en el epitelio escamoso del ectocervix en 61 casos (30.5%), metaplasia escamosa en el endocervix en 43 casos (21.5%), hiperplasia del estrato basal en 86 casos (43.0%), cambios decirculares del estroma en 21 casos (10.5%), y congestión y edema en 120 casos (60.0%). En la mayor parte de casos, éstas lesiones desaparecieron o disminuyeron de intensidad en las biopsias de control post partum; en estas biopsias fué posible observar sin embargo persistencia de cambios inflamatorios crónicos, es decir, cervicitis.

9º—Se discute el problema del diagnóstico y tratamiento del carcinoma in situ del cérvix durante el embarazo, llegándose a la conclusión que un diagnóstico de carcinoma intra-epitelial del cuello uterino efectuado en una mujer gestante es dudoso. En estas circunstancias se debe esperar que termine el embarazo para confirmarlo mediante nuevas biopsias y sólo entonces tratar a la paciente.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Antoine, T.: "Early diagnostic of cancer of the cervix". Am. Jour. Obs. Gyn. 1954, 68:446.
- 2.—Ayre, J. E.: "Pregnancy following cervix cancer". Surg. Gyn. Obst. 1950, 90:298.
- 3.—Berchtold, E. Reicher, B. N.: "The relationship of trichomonas infestations to false diagnoses of squamous carcinoma" Cancer: 1952, 5:442.
- 4.—Brown, W. E., Jerningan, G. C.: Citado por Peckman y colaboradores. Am. Surg. 1951, 17:441.
- 5.—Carrow, L. A., Greene, R. R.: "Epithelia of the pregnat cervix". Am. Jour. Obs. Gyn. 1951, 61:237.
- 6.—Carson, P. R., Gall, A. E.: "Preinvasive carcinoma and precancerous metaplasia of the cervix". Am. Jour. Path. 1954, 30:15.

- 7.—Castellano, C. J.: "Incidencia del cáncer en 4000 mujeres aparentemente sanas". Comunicación al Congreso Americano de Cirujanos. Lima, enero 1955.
- 8.—Clifton, E. E., Rush, B. Jr.: "Centro detector de cáncer". *Sur. Gyn. Obst.* 1951, 93:719.
- 9.—Daro, A., Primiano, N. P., Gollin, H. A. Nora E.: "Post partum cervical carcinoma". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1954 67:1.
- 10.—Avis, C. H.: "Management of carcinoma in situ of the cervix" en el que cita a Carter et Al. *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1952, 64:807.
- 11.—Di Fiore, M. S. H.: "Diagnóstico histológico" Ed. "El Ateneo", Buenos Aires, 1952.
- 12.—Douglas, G. W., Studdinford, W. E., citan a Rubín en *Sur. Gyn. Obs.* 1950, 91:728.
- 13.—Douglas, G. W., Studdinford, W. E., citan a Schotlaender y Kermauner en *Sur. Gyn. Obs.* 1950, 91:728.
- 14.—Epperson J. J. W., Hellman, L. M., Galvin, G. A., Busby, T.: "The morphological changes in the cervix during pregnancy including intraepithelial carcinoma". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1951, 61:50.
- 15.—Fennell, R. H. and Castleman, B.: "Carcinoma in situ". *N. Eng. J. Med.* 1955, 252:985.
- 16.—Fluhmann, F.: "Squamous cell metaplasia of the cervix and endometrium" *Sur. Obs. Gyn.* 1953, 97:45.
- 17.—Foot, N. C. and Papanicolaou, G. N.: "Early Renal Carcinoma in Situ Detected by Means of Smears of Fixed Urinary Sediment". *J.A.M.A.* 1949, 139:356.
- 18.—Galvin, A. G., Jones, W. H., Telinde, R. W.: "Clinical relationship of the carcinoma in the carcinoma in situ and invasive carcinoma of the cervix". *J.A.M.A.* 1953, 97:45.
- 19.—Class, M., Rosenthal, A. H.: "Cervical changes in pregnancy, labor and puerperium". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1950, 60:353.
- 20.—Gordillo, R.: "Comunicación a la Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología". Lima, 1954.
- 21.—Greene, R. R., Peckman, B. M., Chung, J. T. Bayly, M. A., Bernaron H. B. W., Carrrow, L. A., Gardner, G. H.: "Preinvasive carcinoma of the cervix during the pregnancy". *Sur. Gyn. Obs.* 1953, 96:71.
- 22.—Greene, R. R., Peckman, B. M.: "Squamous papilloma of the cervix". *Sur. Gyn. Obs.* 1954, 67:883.
- 23.—Hellman, L. M., Rosenthal, A. H., Kistner, W., Gordon, R.: "Some factors influencing the proliferations of the reserve cells in the human cervix" *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1954, 67:899.
- 24.—Hertig, A. T., Sommers, S. C. and Bengloff, H.: "Genesis of Endometrial carcinoma. III. Carcinoma in situ. *Cancer* 1949, 2:964.
- 25.—Hertz, R., Cromer, J. K. Young, J. P., Westfall, B. B.: "Observation on the effect of progesterone of carcinoma of the cervix". *Jour Nat. Can. Instit.* 1951, 11:867.
- 26.—Hirst, J. C.: "Carcinoma of the uterine cervix complicating pregnancy". *J.A.M.A.* 1950, 142:230.
- 27.—Hirst, J. C.: "Carcinoma of the cervix uterine during pregnancy with special reference to comparison of sponge biopsies with diagnostic Papanicolaou smears". *Am. Jour. Obs.* 1951, 61:860.
- 28.—Hirst, J. C. Brown, M. L.: "The diagnosis of very early carcinoma of the uterine cervix during pregnancy". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1952, 64:1296.
- 29.—Hoffman, J., Hahn, G. A., Farrell, D. M.: "Review of 4152 biopsies of the cervix with relation to carcinoma in situ". *J.A.M.A.* 1953, 151:7.
- 30.—Howard, L. Jr., Erickson, C. C., Stoddard, L. D.: "Estudio de la incidencia y de la histogénesis de la metaplasia endocervical y el carcinoma intraepitelial". *Cancer* 1951, 4:1210.
- 31.—Huey, T. W., Large, H. L., Kimmelsteil, P., Charlotte, N. C.: "Preinvasive carcinoma of the cervix". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1954 68:761.
- 32.—Landauro, A.: "Carcinoma y gestación". *Boletín de la Maternidad del Callao* 1948, II:186.
- 33.—Mallory, T. Quoted by Papanicolaou and Koprowska (37).
- 34.—Murphy, E. J., Herbut, P. A.: "The uterine cervix during pregnancy". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1950, 59:384.
- 35.—Nesbitt, R. E. L. Jr., Hellman, L. M.: "Histopathology and citology of the cervix in pregnancy". *Sur. Gyn. Obs.* 1954, 67:1.
- 36.—Nolan, J. J., Pollak, O. J.: "The ectocervix during gestation". *Sur. Gyn. Obs.* 1951, 93:609.
- 37.—Novak, E.: "Pseudomalignant and precancerous lesion of the cervix". *J.A.M.A.* 1937, 108:1145.
- 38.—Papanicolaou, G. N. y Traut, H. F.: "Diagnosis of the uterine cancer by the vaginal smear". *Commonwealth Fund London* 1943.
- 39.—Papanicolaou, G. N. and Koprowska, Irene: "Carcinoma in Situ of the Right Lower Bronchus". *Cancer* 1951, 4:141.

- 40.—Peckman, B., Greene, R. R., Chung, J. T.: "Abnormalities epithelial of the cervix in pregnancy". *Am. Jour. Obs. Gyn.* 1954, 67:21.
- 41.—Peckman, B., Greene, R. R., Chung, J. T., Bayly, M. A., Benaron, H. B. W.: "The relation of pregnancy abnormalities of the cervical epithelium". *Sur. Gyn. Obs.* 1954, 99:401.
- 42.—Quiroga, E.: "Estudio histológico y citológico del cervix uterino en el embarazo". Tesis de Bachiller en Medicina, Lima, 1952.
- 43.—Regato, del A. J.: "Grados del carcinoma del cuello uterino". *Am. Jour. R. R. T.* 1953, 69:652.
- 44.—Rocha, A. H.: "Carcinoma del colo uterino grau O". *Anais das sectas jornadas brasileiras de Ginecología e Obstetricia*, 1954, pp. 431:531.
- 45.—Rubin.
- 46.—Scarpier, J., Emerson, D., Durfee, G. R.: "Intraepitelial Carcinoma of the cervix". *Cancer*: 1952, 5:315.
- 47.—Schotlander (14).
- 48.—Stoddard, L. D.: "Problem of Carcinoma in Situ. In *Progress in Fundamental Medicine*. Edited by J. F. A. Mc. Manus Lea & Febiger, 1952.
- 49.—Telinde, R. W.: "Discusión al trabajo de Peckman y colaboradores: "The relation of pregnancy abnormalities of the cervical epithelium". *Sur. Gyn.* 1954, 99:401.
- 50.—Umiker, W., and Story, C.: "Bronchogenic Positive Biopsy. *Citological Examination and Lobectomy*". *Cancer*: 1952, 5:369.