

1/4/51 Do Carlos Alberto com um
cordial abraço do
Nilton.

FACULDADE DE MEDICINA DE PÔRTO ALEGRE

MARTIM GUARACY GRAUDENZ

ESTÁDIOS PRÉ-CARCINOMATOSOS
DA ECTOCERVIX

(CONTRIBUIÇÃO AO SEU ESTUDO)

TESE INAUGURAL

Cadeira de
Anatomia e Fisiologia
Patológicas.

1950

ERRATA

Pág.	Linha	Onde se lê :	Leia-se :
14,	30	Processo	Processos
14,	30	benignos	benignos,
14,	43	cérvixes	cervizes
17,	12	descreve	descrevem
18,	21	têros	têrmos
19,	27	reconhecem	reconheça
19,	28	constituam	constitua
23,	15	Inicialmente	Inicialmente
29,	40	dêles	delas

Tabela II, caso 3, linha 1 : paraquetose — paraqueratose

*Aos meus pais,
a quem tudo devo,
dedico êste trabalho
inaugural.*

FACULDADE DE MEDICINA DE PÓRTO ALEGRE

Diretor: Prof. LUIZ FRANCISCO GUERRA BLESSMANN

Secretário: JOSÉ ALMEIDA PINTO

PROFESSORES CATEDRÁTICOS

José Carlos Fonseca Milano	Anatomia
Francisco de Castilhos Marques Pereira	Histologia e Embriologia Geral
Ney da Costa Cabral	Física Biológica
Mário Bernd	Química Fisiológica
Raul Pilla	Fisiologia
Pery Riet Corrêa (int. subst.)	Fisiologia
Manuel José Pereira Filho	Microbiologia
Manuel Loforte Gonçalves	Farmacologia
Raul Franco Di Primio	Parasitologia
Walter Hugo Castilho	Patologia Geral
Paulo de Queiroz Telles Tibiriçá	Anatomia e Fisiologia Patológicas
Mário Degni	Técnica Operatória e Cirurgia Experimental
Rubens Mário Garcia Maciel	Clínica Médica Propedéutica
Elyseu Paglioli	Clínica Propedéutica Cirúrgica
Alberto de Souza	Clínica Otorrinolaringológica
Carlos Leite Pereira da Silva	Clínica Dermatológica e Sifiligráfica
Paulo Maurell Moreira	Higiene
Celestino Moura Prunes	Medicina Legal
Eduardo Zacaro Faraco (int.)	Terapêutica Clínica
Homero Kroeff Fleck	Clínica Urológica
Basil Sefton	Clínica de Moléstias Tropicais e Infectuosas
Antônio Saint Pastous de Freitas	3.ª Clínica Médica
Eduardo Sarmento Leite da Fonseca Filho	4.ª Clínica Médica
Jacy Carneiro Monteiro	1.ª Clínica Cirúrgica
Luiz Francisco Guerra Blessmann	2.ª Clínica Cirúrgica
Gert E. S. Eichenberg (int. subst.)	2.ª Clínica Cirúrgica
Othon Soares de Freitas	Clínica Obstétrica
Thomaz Larangeira Mariante	1.ª Clínica Médica
Álvaro Barcellos Ferreira	2.ª Clínica Médica
Martim Gomes	Clínica Ginecológica
Ari Borges Fortes	Clínica Neurológica
Celso M. de Aquino (int. subst.)	Clínica Neurológica
Ivo Corrêa Meyer	Clínica Oftalmológica
Décio Soares de Souza	Clínica Psiquiátrica
Raul Moreira da Silva	Clínica Pediátrica e Higiene Infantil
Cesar Augusto da Costa Ávila	Clínica Cirúrgica Infantil e Ortopédica

PROFESSOR HONORÁRIO

Olimpio Olinto de Oliveira

PROFESSÓRES EM DISPONIBILIDADE

Álvaro Fróes da Fonseca Anatomia
Mário de C. Pinheiro Bittencourt Fisiologia

PROFESSÓRES JUBILADOS

Manuel Gonçalves Carneiro Clínica Pediátrica Médica e Higiene Infantil

PROFESSÓRES APOSENTADOS

Aurélio de Lima Py Clínica Médica
Fernando de Paula Esteves Terapêutica Clínica
Moysés Menezes Anatomia
Raymundo Gonçalves Vianna Anatomia e Fisiologia Patológicas
Ulisses de Nonoai Clínica Dermatológica e Sifiligráfica

PROFESSÓRES DA ESCOLA DE FARMÁCIA

Antônio Bottini Farmácia Química
Germano Roman Ros Química Analítica
Henrique Oliveira Química Toxicológica e Bromatológica
João Rache Vitello Farmácia Galênica
Alfredo Silveira Netto Botânica Aplicada à Farmácia
Enio Moniz Vasconcellos Química Industrial Farmacêutica

PROFESSÓRES DA ESCOLA DE ODONTOLOGIA

Antônio Verissimo de Mello Ortodontia e Odontopediatria
Adalberto Pereira da Câmara Clínica Odontológica
João Rache Vitello Prótese Dentária
José Chahér Patologia e Terapêutica Aplicadas
Oton Santos e Silva Técnica Odontológica
Aurelino Santos Reis Metalurgia e Química Aplicadas
Osman Velasques (interino) Prótese Buco-Facial

DOCENTES LIVRES — A) MEDICINA

Adair Eiras de Araujo Clínica Urológica
Técnica Operatória e Cirurgia Experimental
Alberto Viana Rosa Clínica Urológica
Almir Alves Técnica Operatória e Cirurgia Experimental
Álvaro Murillo da Silveira Clínica Neurológica
Antero do Prado Lisbôa Clínica Médica
Antônio Alves de Paula Azambuja Clínica Propedêutica Médica
Antônio P. Louzada Clínica de Moléstias Tropicais e Infecciosas
Antônio de Souza Clínica Otorrinolaringológica
Apolo Corrêa Gomes Clínica Médica
Argemiro Dornelles Clínica Ginecológica
Artur Coelho Borges Clínica de Moléstias Tropicais e Infecciosas
Arthur Mickelberg Clínica Propedêutica Cirúrgica
Artur S. Mascarenhas Clínica Otorrinolaringológica
Ary Barcellos Ferreira Clínica Propedêutica Médica
Athayde de Simões Pereira Química Fisiológica
Ayres Maciel Higiene
Bruno Marsicaj Anatomia
Carlos Machado Carrion Física Biológica
Carlos Candal dos Santos Patologia Geral
Carlos de Britto Velho Clínica Médica
Cássio Annes Dias Clínica Médica

Celso Cesar Papaléo	Medicina Legal
Celso Machado de Aquino	Clínica Neurológica
Cesar José dos Santos	Clínica de Moléstias Tropicais e Infectuosas
Coradino Luppi Duarte	Clínica Obstétrica
Custódio Vieira da Cunha	Histologia e Embriologia Geral
Darcy Farias Lima	Parasitologia
Darcy José da Rocha	Clínica Dermatológica Sifiligráfica
Décio de Almeida Martins Costa	Clínica Pediátrica Médica e Higiene Infantil
Duilio Perrone	Clínica Cirúrgica
Eduardo Assis Brasil	Clínica Oftalmológica
Eduardo Zacaro Faraco	Terapêutica Clínica
Ênio Marsiaj	Clínica Obstétrica
Ervino João Carlos Presser	Técnica Operatória e Cirurgia Experimental
Feliciíssimo Difini	Química Fisiológica
Fradique Corrêa Gomes	Clínica Ginecológica
Gorki Mecking de Lima	Anatomia e Fisiologia Patológicas
Heitor Masson Cirne Lima	Clínica Propedêutica Cirúrgica
	Anatomia e Fisiologia Patológicas
Hélio Lopes Medeiros	Física Biológica
Helmuth Fischer Weinmann	Histologia e Embriologia Geral
Hermes Rodrigues	Higiene
Ivo Barbedo	Clínica Oftalmológica
Jaime Guimarães Domingues	Fisiologia
Jaime Vignoli	Fisiologia
Jandyr Maya Faillace	Higiene
João de Almeida Antunes	Clínica Cirúrgica
João Cahen Fischer	Clínica Ginecológica
João Carlos Gomes da Silveira	Clínica Ginecológica
Jorge Mazoner Fonyat	Clínica Propedêutica Cirúrgica
José Eboli	Técnica Operatória e Cirurgia Experimental
José dos Anjos Vasconcellos	Clínica Cirúrgica Infantil e Ortopédica
José Maria Santiago Wagner	Medicina Legal
Leônidas Palmeiro Escobar	Clínica Médica
Leônidas Soares Machado	Higiene
Luiz Soares Sarmento Barata	Clínica Urológica
Luiz Assumpção Osório	Clínica Oftalmológica
Luiz Germano Rothfuchs	Clínica Psiquiátrica
Manuel J. Gonzalez	Terapêutica Clínica
Manoel Júlio Gonzalez	Clínica Médica
Manuel Madeira da Rosa	Clínica Médica
Maria Clara Mariano da Rocha	Clínica Pediátrica Médica e Higiene Infantil
Mário Araujo Azambuja	Clínica Oftalmológica
Mário Rangel Ballvé	Clínica Médica
Mário Corrêa Staedter	Farmacologia
Newton Adherbal Prates de Lima	Clínica Ginecológica
Nino Marsiaj	Clínica Médica
Norman Sefton	Medicina Legal
Odone Marsiaj	Clínica Obstétrica
Oscar Bernardo Pereira	Microbiologia
Osmar Pilla	Farmacologia
Otávio Couto Barcellos	Patologia Geral
	Higiene
Paulo Frederico Ludwig Becker	Anatomia e Fisiologia Patológicas
Paulo Luiz Vianna Guedes	Clínica Psiquiátrica
Pedro Álvaro José Strangelo	Farmacologia
Pery Riet Corrêa	Fisiologia
Rafael Cabeda Sobrinho	Parasitologia
Raul Jobim Bittencourt	Medicina Legal
	Clínica Psiquiátrica

Ramiro Frota Barcellos	Química Fisiológica
Rubens Mário Garcia Maciel	Clínica Médica
Ruy Lauer Simões	Histologia e Embriologia Geral
Tauphick Saadi	Anatomia
Telêmaco Estivalet Pires	Clínica de Moléstias Tropicais e Infectuosas
Tenack Wilson de Souza	Clínica Propedêutica Médica
Victor Rabello Miranda	Clínica Neurológica
Victor Salazar Rangel	Microbiologia
Waldemar de Ávila Castro	Anatomia e Fisiologia Patológicas
Waldemar da Silva Job	Terapêutica Clínica
Waldemar Niemayer	Clínica Oftalmológica
Walter Ghezzi	Anatomia
Elias Kanan	Clínica Cirúrgica Infantil e Ortopédica

B) ODONTOLOGIA

Antônio Rosat	Prótese Dentária
Aurora Nunes Wagner	Ortodontia e Odontopediatria
Ennio Pessoa	Metalurgia e Química Aplicadas
Hardy Ebling	Patologia e Terapêutica Aplicadas
Januário Marques da Costa	Técnica Odontológica
Jerônimo Xavier de Azambuja	Técnica Odontológica
João Benedito de Souza	Prótese Dentária
Luiz Carlos Guimarães	Clínica Odontológica
Miguel Saldanha	Metalurgia e Química Aplicadas
Nicolau Fonseca Milano	Técnica Odontológica
Osman Velasques	Prótese Buco-Facial
Paulo P. Louro Filho	Patologia e Terapêutica Aplicadas
Waldemar Barbedo	Prótese Buco-Facial

C) FARMÁCIA

Francisco Chagas e Souza	Microbiologia
José Viana Rocha	Farmácia Química
Rubens Green Ribeiro Dantas	Química Toxicológica e Bromatológica



P R E F Á C I O

Já que nos países que marcham na vanguarda da investigação científica se multiplicam as pesquisas no campo da Anatomia Patológica, impulsionados pelo desejo de penetrar mais fundo em alguns problemas relacionados com êste ramo do saber científico, pareceu-nos de bom aviso escolher como assunto de nossa tese de doutoramento Os Estádios Pré-Carcinomas da Ectocérvix.

Na verdade, o estudo desses estádios encerra um potencial científico da mais alta significação, e acreditamos que da melhor compreensão de seus processos íntimos resulte a solução de um dos mais difíceis e renitentes problemas da medicina.

Estamos perfeitamente a par dos obstáculos que se nos antolham já na complexidade do assunto, já em nossa própria inexperiência. Apesar disso nos lançamos à feitura dêste trabalho que é a expressão de nosso interesse pelo estudo da oncologia.

A divisão do nosso trabalho compreende 2 capítulos: no primeiro, sob o título de Generalidades, fazemos uma exposição dos estádios pré-carcinomas, quanto ao seu conceito, etiopatogenia e aspecto histopatológico.

No segundo capítulo, contribuição pessoal, estudamos o material ao nosso alcance, descrevendo os métodos utilizados e os achados histopatológicos. Em seguida fazemos nosso comentário e apresentamos nossas conclusões. Acrescentamos afinal a bibliografia e documentação microfotográfica.

NOTA: O trabalho microfotográfico foi feito no Laboratório da Cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas.

GENERALIDADES

ESTÁDIOS PRÉ-CARCINOMATOSOS. CONCEITO

Da multiplicidade de interpretações existentes a respeito dêste termo, decorre certamente a dificuldade em defini-lo. Autores existem, para os quais os estádios pré-carcinomatosos são destituídos de sentido, enquanto que para outros, o reconhecimento de sua existência constitui uma imposição dentro da anatomia patológica e da clínica. Entre êsses últimos existem ainda aquêles que restringem seu significado.

Limitar-nos-emos ao estudo dêsses estádios em relação à cérvix uterina, pois além de atêrmos ao proposito de nosso trabalho, acreditamos que a justificação dêste termo encontra seu melhor exemplo precisamente nesta porção anatômica e concordamos assim com Ewing (16), quando o mesmo diz que as alterações pré-cancerosas diferem em cada órgão como fazem também muitos dos verdadeiros carcinomas daqueles órgãos.

Para um grupo de autores, entre os quais Dubreuilh, Orth e Bergmann (cit. por 26), o termo é aplicado em sentido lato, isto é, a todos aquêles estados patológicos ou alterações estruturais processadas na cérvix e que se acreditam predispor ao câncer. Assim estariam incluídas as erosões, inflamações, cicatrizes, leucoplasias, ulcerações específicas ou não, as everções de mucosa, etc.

Para o segundo grupo de autores, o conceito de pré-câncer se refere às lesões que exibem quadros histológicos tais, cujas características, por diferirem tanto das alterações de aspecto benigno e, por outro lado, não possuírem suficiente critério morfológico para considerá-los como malignos, devem por isso ser encarados como pré-cancerosos. Entre êstes, temos Smith e Gault (49), Freedman (18), Novak (33), Ewing (16), Wespi (56), Aschoff (4), Ayre (7).

Constituem o segundo grupo os que consideram o termo pré-câncer destituído de significação. No parecer de Te Linde e Galvin (51), seu emprego pelo patologista não revela senão uma compensação à sua falta de conhecimento do quadro histológico que se apresenta. Borst (10), radical em seu ponto de vista, afirma que "uma lesão é câncer ou não é". Também para Te Linde (52), Higman (cit. por Reyes 41), Meyer (31), Schiller (45), o termo pré-câncer é sumamente impróprio. Sulzberger (cit. por 38), emprega êste termo nas afecções, que certamente se transformariam em processos cancerosos, caso não fôssem tratadas.

Bruno Block (cit. por 38), chama de pré-câncer às modificações patológicas de tecidos que, não sendo câncer, mostram uma tendência maior ou menor de se transformar em câncer. Para Pereira (36), sob a denominação de estádios pré-cancerosos se englobam lesões de tipo e natureza diversas que têm como caráter comum uma franca inclinação à degeneração.

O problema da aceitação ou não do termo pré-câncer nos parece bem evidenciado por Sylla Mattos (30), quando diz que "nesse complexo de hipóteses, ou admitimos a existência deste termo e adotamos as medidas modernas tendentes a combater as afecções consideradas como pré-carcinomatosas, ou negamos a existência dêle e cruzamos os braços esperando que o câncer apareça em tôda sua evidência".

Aceitamos a significação dêste termo em seu sentido restrito e constituí nosso objetivo justificá-lo neste trabalho.

Convém advertir, no entanto, desde logo, que a significação gramatical do vocábulo, forçosamente, evoca a idéia de que os diversos processos que se assinalam e descrevem como pré-carcinomatosos deveriam necessariamente evoluir para o carcinoma, o que não pode ser provado e acreditamos mesmo que nestes estádios, tais alterações sejam ainda reversíveis, ou pelo menos, nas suas expressões mais atenuadas.



ETIOPATOGENIA

A freqüência do carcinoma do colo uterino é grande, chegando a constituir, segundo Pessano (37), a terceira parte de todos os cânceres femininos, o que se deve atribuir em parte, às características anatômicas e fisiológicas dêste órgão, e muito especialmente à sua disposição para as distintas formas de traumatismo e irritação.

O aparecimento do carcinoma em multíparas é superior a 90%, segundo estatísticas de Smith e Gault (49). Autores existem para os quais o colo são e indene de lesões inflamatórias ou traumáticas, não se canceriza, permitindo esta frase do Prof. Stajano (cit. por 37): "as virgens, não fazem câncer cervical".

Torna-se assim o colo submetido a traumatismos fisiológicos (coitos, obstétricos, etc) facilmente acessível às infecções próprias do aparelho genital e, em especial ao nível do orifício externo, séde de uma estrutura histológica dinâmica, pela intranqüilidade constante a que fica submetido. Speert (50), chama atenção para o aspecto histológico da pórtio nas meninas e mulheres, mostrando que os anos juvenis constituem um período de relativo repouso do epitélio estratificado, apresentando-se o mesmo mais delgado do que na mulher adulta. A espessura do epitélio superficial está claramente ligada ao contróle estrogênico, e, como nesses casos ainda é baixo, a linha de junção entre ecto e endocérvix permanece relativamente estática. Na mulher adulta, por outro lado, o aumento de título de estrógenos e as flutuações que resultam dos ciclos menstruais e das gestações, tendem a fazer da junção entre ecto e endocérvix, uma região de inquietude, na qual o epitélio pavimentoso ora avança, ora retrai. É precisamente nessa junção entre o epitélio pavimentoso e o cilíndrico que se origina a grande maioria dos carcinomas, segundo Novak (33), Te Linde e Galvin (51), e outros.

Para Lahm (26), o carcinoma local sempre se desenvolve abaixo da influência de agentes locais. Acrescenta que as causas (energéticas) do carcinoma residem na organização interna (rica em energias do epitélio). Motivo para o transtôrno do mesmo pode ser qualquer irritação, que, vencendo o plano estrutural íntimo do epitélio isto é, a energia estática do sistema, se transforma em outra dinâmica. O repouso se converte então em movimento (proliferação) e ao crescimento organotípico bem planejado sucedem os desenvolvimentos citotípicos e citopotenciais.

Recentes trabalhos de pesquisas vêm centralizando sua atenção sobre as alterações químicas processadas nas células. Assim Koegel (cit. por 31), demonstrou que os constituintes químicos das células são continuamente renovados. Irritações crônicas causam distúrbios no sistema de fermentos celulares, acarretando para as células a perda da capacidade de incorporação de amino-ácidos normais. Uma síntese de proteínas anormais ocorre, a qual progride lentamente até que a célula se torne em definitivo cancerosa. A renovação de proteínas leva alguns meses. A este período tem sido dado o nome de estágio pré-canceroso. A identificação deste estágio pré-canceroso no sentido bioquímico, acha sua equivalência nas alterações morfológicas que procuram identificar este estágio. Segundo a objeção formulada por Meyer (31), até o presente momento não se sabe se as alterações químicas nas células são inevitavelmente progressivas e permanentes (obrigatoriamente cancerosas) ou se as células podem recuperar sua faculdade de produzir constituintes químicos normais (facultativamente cancerosas). Apenas nestas últimas circunstâncias é que seria lógico o uso do termo pré-câncer.

Não é este o ponto de vista por nós esposado, e quer nos parecer que precisamente esta objeção favorece o nosso assêto. Se as alterações metabólicas das células submetidas a um processo crônico, e paralelamente as modificações teciduais às mesmas irritações, nos mostram que estas células se afastam de seu equilíbrio bioquímico estrutural, sem todavia satisfazerem às exigências de malignidade, nada mais fazem do que ocupar um estado intermediário entre estes dois extremos. A este estágio intermediário chamamos de pré-canceroso. Compreende-se que os estádios pré-cancerosos não estão condicionados à exigência de evolução franca para a carcinoma, porquanto a reversibilidade destas lesões é possível. Todavia as provas acumuladas sugerem que à medida que tais alterações mais se aproximam do carcinoma, tanto maiores se tornam suas características de processo irreversíveis. Precisar os limites entre estádios benignos pré-carcinomatosos e malignos e caracterizá-los histologicamente constitui um problema ainda sem solução. Acreditamos na participação ativa dos processos inflamatórios crônicos na gênese do carcinoma do colo uterino, o que não significa sejam eles os únicos responsáveis. Novak (35) chama a atenção sobre o papel importante da genética, e acreditamos, secundando a opinião de vários autores como a de Maude Slye (cit. por 57), que a predisposição genética e mais o fator extrínseco, sejam necessários ao desenvolvimento da doença, assim evidenciada pela participação da hereditariedade transmitida como um gene recessivo na etiologia do câncer.

Para Loeb, Lacassagne e Gardner (cit. por 35), as glândulas endócrinas têm um papel importante no desenvolvimento do câncer uterino. Ayre (6), em apresentação de trabalho recente, chega à conclusão de que a concentração e fixação de estrógenos nos tecidos de cérvixes inflamadas seja possivelmente um fator estimulante e predisponente ao câncer. O parecer deste autor, no entanto, foi contestado por Greene e Suckow (22) ao examinarem o endométrio de pacientes com carcinoma de cérvix. A incidência da hiperplasia foi muito baixa nos casos estudados pelos autores.

Roussy (42) sintetiza seu ponto de vista, afirmando que o carcinoma uterino aparece como resultante das ações combinadas de fatores conhecidos e desconhecidos, provocando distúrbios intracelulares que, uma vez estabelecidos, são definitivos e irreversíveis. Para Hyams (24), algumas das mudanças teciduais de cervicite crônica são indiscutivelmente pré-cancerosas e, por vezes, a última seqüela de erosão é malignidade. Para Ewing (16), parece claro que o câncer nasce somente sobre tecidos previamente alterados por inflamação crônica.

Para Te Linde (53), não existe relação entre cervicite e carcinoma.

As observações clínicas de certos autores nos parecem particularmente sugestivas para ilustrar a importância da irritação crônica como fator genésico tumoral do colo uterino. Assim temos as estatísticas apresentadas pelos seguintes autores (cit. por 54):

Bossi diz que, em 7.000 operadas de plástica de colo, nenhuma apresentou câncer. Spirito não encontrou câncer em paciente que tivesse sofrido amputação de colo. Hunner, em 2.895 casos tratados por eletro-coagulações, não viu nenhum câncer. Segundo Pemberton e Smith, entre 3.814 casos em que se praticou uma traquelorrafia, apareceram 5 casos de carcinoma; ao contrário, em 1.408 cauterizações e 740 amputações, não se viu nenhum câncer. Hamaut e Koenig chegam à conclusão de que o tratamento das cervicites é o melhor meio de fazer a profilaxia do câncer.

Novak (33) relata que, de 18.562 pacientes que tiveram tratamento adequado para lesões inflamatórias, apenas 15 desenvolveram cânceres posteriormente. Por outro lado, de 2.255 pacientes que apresentaram carcinoma cervical, apenas 33 tiveram tratamento adequado para lesões cervicais pré-existentes. Para Cashman (11), a cervicite é um fator contribuinte na causa do carcinoma da cérvix. Propõe que na cervicite seja praticada cauterização profunda e extensa. Cauterização profunda, segundo êle, constituiu método efetivo de prevenir o câncer numa série de 10.000 casos, pois destes, só dois apresentaram câncer na cérvix posteriormente. Andrade (3) propõe o uso sistemático da biopsia do colo, quando em presença de cervicite, diante do elevado número de carcinomas incipientes encontrados em lesões de aspecto benigno. Baudilla e Günther (9), estudando 73 casos, submetidos a colposcopia e cortes microscópicos, chegam à conclusão de que, nas prostitutas, a possibilidade de futuros carcinomas é muito grande em virtude de lesões pré-existentes encontradas. Lehner (cit. por 27), cita que entre 406 casos taxados como erosão, foram achados 50 casos de carcinoma. Leizinger (27) apresenta observações de 2 mulheres jovens tendo apresentado gonorréia com erosão rebelde do colo e que, rapidamente sofreram degenerescência maligna. O autor alerta para ulcerações post-blebnoorrágicas do colo que se apresentam sem tendência à cicatrização. Moacir de Amorim (1) cita 3 casos em que conclui que os carcinomas se tenham desenvolvida sobre erosões primitivas.

ASPECTO HISTOPATOLÓGICO

Estabelecer normas objetivas para determinação ou reconhecimento do quadro histológico dos estádios pré-carcinomatosos, constitui certamente problema cheio de dificuldades, se atentarmos para o fato de que a própria definição de malignidade carece de meios suficientes para caracterizá-la. Borst (10), em seu trabalho sobre tumores malignos, assim se expressa: "A histologia patológica não tem até hoje uma base sólida para chegar ao estabelecimento de grupos de malignidade ou mesmo para avaliação numeral de malignidade potencial. Chega-se à confissão que não há um específico histológico único, que nos permita estabelecer com segurança absoluta a malignidade pela análise do parênquima ou do estroma da neoplasia". Compreende-se, pois, a dificuldade em determinar características microscópicas para os estádios pré-carcinomatosos, os quais continuam sendo uma resultante de interpretações pessoais, com possíveis restrições para o futuro.

Tibiriçá (54) afirma que "diante de certos quadros microscópicos, o patologista não encontra elementos suficientes para diagnosticar o carcinoma, porém "sente" que as células epiteliais estão sujeitas a entrar em crescimento neoplástico maligno de um momento para outro. Ele acha que o clínico deve ter ciência disto, e assim sendo acrescenta o diagnóstico: "estádio pré-carcinomatoso".

São antagônicas as opiniões expressadas pelos autores a cerca dum reconhecimento do pré-câncer histológico.

Prudente (38) defende a inexistência do pré-câncer histológico, acrescentando ser o subsídio da histologia muito precário para a clínica. Para este autor o anátomo-patologista, quando muito, pode observar a passagem brusca de uma lesão qualquer ao câncer, sem que se possa reconhecer uma zona intermediária. Neste parecer, Prudente secunda a Borst: "ou é câncer, ou não é".

Sylla Mattos (30) faz restrições às possibilidades histológicas no diagnóstico de estádios pré-carcinomatosos. Montel (32) descreve nos processos puramente inflamatórios grupos celulares atípicos no epitélio superficial, os quais ele considera pré-cancerosos. Estas células seriam maiores do que as normais, e tendo um núcleo caracterizado por figuras mitóticas pronunciadas. Bailey (8), baseado em estudo de 850 peças operatórias de

colo uterino procura estabelecer uma relação entre cervicite e carcinoma. Na primeira parte de seu trabalho relata as diversas fases de cicatrização que se processam na cérvix, apontando para os sinais de irritação que o epitélio pavimentoso mostra após desalojar o cilíndrico, tais como proliferação papilar profunda. Na segunda parte de seu trabalho nos mostra as múltiplas transições possíveis entre este epitélio mais ou menos irritado, e o carcinoma franco. A ruptura da basilar, as monstruosidades celulares seriam sinais de uma transformação maligna e que se vão caracterizando progressivamente até rematarem num processo maligno, irreversível. Seriam estes aspectos celulares os encontrados nos estádios pré-carcinomatosos.

Ewing (16), ao abordar o capítulo de alterações pré-cancerosas da cérvix, cita Schauenstein e Schottlaender que assim descreve esses processos:

1) A posição de grupos irregulares de células epiteliais hipertrofiadas e núcleos hiper cromáticos e irregularidade de seus confusos bordos celulares.

2) Perda de estratificação das camadas celulares, especialmente das células basilares proliferativas.

3) Presença de acentuada granulação nuclear.

Para Ewing (16), as alterações consistem principalmente em epidermização dos condutos e fundos glandulares, com proliferação atípica de células planas e cilíndricas. Acrescenta não ser necessário supor que qualquer caso que apresente as alterações mencionadas dê origem obrigatoriamente ao câncer.

Hinselmann (cit. por 55), descreve alterações carcinomatosas progressivas que se processariam nas leucoplasias, dividindo as mesmas em quatro grupos, dos quais os dois últimos denominados carcinóides, seriam os verdadeiros precursores do câncer uterino. Para êle o grupo quatro seria caracterizado por epitélio pavimentoso carcinóide, cornificado ou não com proliferação para a periferia ou profundidade. Hinselmann (23), num trabalho apresenta dois casos de leucoplasia, enquadrados nos grupos 3 e 4 de sua classificação. Acrescenta o autor que se trata de lesões pré-cancerosas, que, entregues à sua evolução normal, se transformariam, em alguns meses, em carcinoma, pois embora os grupos 1 e 2 sejam reversíveis, os dois últimos, em especial o quarto, não o são. Salaber (44), seguindo a orientação de Hinselmann, chama de leucoplasias carcinomatosas, as que histologicamente se apresentam como verdadeiros carcinomas, ainda que não haja penetração em profundidade, tratando-se de variações mais quantitativas do que qualitativas. Relata assim este autor aspectos histológicos do carcinoma "in situ".

Para nós, que concordamos com Thomson (cit. por 55), só admitimos leucoplasias quando existe cornificação, de modo que muitas das chamadas leucoplasias carcinomatóides do grupo 4 de Hinselmann, para nós já não são leucoplasias e sim processos sujeitos à outra interpretação, como veremos mais adiante.

Autores como Philipp e Schaefer, Meyer, Schiller, Anderes, Wespi e Treiter (cit. por 55), mostram-se céticos em relação à evolução dos carcinomas a partir de leucoplasias. Deelman (14), em seu trabalho sobre o pré-carcinoma, atribui à leucoplasia verdadeira significação de pré-carcinoma, com evolução obrigatória à malignidade, referindo-se entretanto apenas às leucoplasias das vias aéreas e digestivas superiores.

Tem suscitado grande interesse a significação de pequenas superfícies focais de células atípicas na ectocervix e sua relação com o carcinoma. Essas alterações, estudadas sob o nomenclatura geral de carcinoma "in-situ", são consideradas pela grande maioria dos patologistas, em trabalhos atuais, como verdadeiros carcinomas em estado inicial. Entre estes citam-se Meyer (31), Schiller (45), Galvine e Te Linde (19), Te Linde (52), Salaber (44), Ashworth e Diddle (5), Jounge, Hertig e Armstrong (25).

Entretanto encaramos o carcinoma "in-situ" como pertencente aos estádios pré-carcinomatosos e é este o motivo pelo qual passaremos à descrição de suas características histológicas defendendo posteriormente nosso ponto de vista.

Os primeiros trabalhos que ressaltam a existência dessas alterações intra-epiteliais foram apresentados por Schottlaender e Kermauner, Rubin e Schiller (cit. por 15). Em 1932, Broders (cit. por 25), introduziu o termo "carcinoma in-situ". A mesma lesão é freqüentemente descrita por outros termos, tais como "carcinoma potencial não invasivo" — "carcinoma incipiente" — "carcinoma pré-invasivo" — "carcinoma intra-epitelial" — "epitélio cervical anaplástico".

Como deixa explícito o termo, trata-se de alterações no epitélio superficial da "pórtio". No epitélio cervical normal, existe uma transição gradual do tipo de células epiteliais da base à superfície. Para efeito prático podem ser divididas em três camadas:

1) Camada basilar, próxima ao tecido conjuntivo, sobre o qual o epitélio repousa, é constituída de células cilíndricas com núcleo pequeno, cromático, muito próximos uns aos outros. São células jovens.

2) Zona de transição, é composta por células poliédricas com núcleo maior, ainda cromáticos. São células mais adultas.

3) Na superfície do epitélio normal, a camada de células espinhosas ou mucosas, com núcleo maior, pálido, nitidamente separado por citoplasma. As células mais superficiais podem ser inteiramente achatadas.

Te Linde (52), assim caracteriza o carcinoma "in-situ": Perda da estratificação normal e as diferentes células acima mencionadas são substituídas por formas atípicas, variando em forma, tamanho e coloração. Os núcleos aumentados de volume com hiperchromatismo pronunciado. Figuras mitóticas freqüentes". A hiperatividade de células basilares, envolvendo completamente a espessura do epitélio seria para este autor também suficiente para o diagnóstico do carcinoma "in-situ".

Para Schiller (45), o ponto principal do diagnóstico é, primeiro, a linha oblíqua freqüentemente visível que limita os epitélios normal e anormal, além da atipia anaplástica e polimorfismo celular. Para Ashworth e Diddle (5), o principal critério histológico do diagnóstico é hipertrofia nuclear, hiper cromatismo e variações em tamanho em forma nuclear.

Segundo Meyer (31), o diagnóstico pode ser feito, quando apenas tivermos epitélio superficial para o estudo e sem necessidade de observar as relações com o tecido adjacente. Acrescenta ser quase possível estabelecer normas objetivas para o reconhecimento dessas lesões, como sejam: distúrbios de forma ou tamanho nuclear, aumento de conteúdo cromático e ausência usual de mitoses.

Ewing (16) descreve estas zonas de epitélio atípico, emprestando-lhes as seguintes características: células epiteliais hiper cromáticas, ligeiramente desordenadas no seio da capa epidérmica, sem nenhum sinal de heterotopia ou de invasão, assemelhando-se com as conhecidas lesões pré-cancerosas da pele (enfermidades de Bowen).

Desejamos ainda fazer referência aos resultados obtidos pelo esfregaço vaginal, na interpretação dos estádios pré-carcinomas. Ayre (7), em seu trabalho procurando estabelecer um critério histológico para o reconhecimento de células pré-carcinomas, conclui que ainda não nos encontramos em condições de responder positivamente que as células achadas sejam pré-cancerosas, embora sugestão exista para supôr esteja-se estudando um tipo de células que se aproximam às apresentadas no tipo de carcinoma franco.

Skapier (46), e (47), é de opinião de que a citologia esfoliativa constitui, até o momento, um meio precário para o reconhecimento de lesões pré-carcinomas, embora reconheçam que para os tipos pré-invasivos constituam um teste eficiente.

Para Lock e Caldwell (28), o diagnóstico citológico destas lesões se restringe a patologistas especializados e que este método será apenas praticável eficientemente, após vários anos, fundamentado em dados experimentais mais completos. Para Novak (34), a citologia vaginal não é capaz de diferenciar entre lesões pré-invasivas e invasivas, cabendo portanto grande responsabilidade ao patologista na interpretação dos resultados. Para Runge (43), os novos métodos microscópicos que estão sendo postos em prática e que permitem o estudo da célula viva, certamente apresentarão maior evidência morfológica de células pré-cancerosas e cancerosas.

Contribuição Pessoal

MATERIAL E MÉTODOS

O nosso material consta de 30 casos, colhidos por biopsia do colo uterino e pertencentes a cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas da F. M. P. A..

Este material por nós estudado está assim distribuído:

Estádios pré-carcinomatosos: 24

Carcinomas "in-situ": 6

Foi utilizada como fixador a solução de formalina a 10%.

A inclusão foi feita em parafinã.

O método a que recorremos foi o seguinte: hematoxilina—eosina.

As lâminas foram examinadas pelos seguintes patologistas: Prof. Tibiriçá, Docente Livre Dr. Becker, Docente Livre Dr. Gorki, Dr. Degrazzia, Dr. Bornancini e Dr. Flôres.

Estas lâminas foram por nós revisadas, de modo que a discordância com o patologista se fêz sentir quanto à interpretação de algumas delas.

Inicialmente revisamos 441 fichas, existentes nos arquivos da cadeira de Anatomia e Fisiologia Patológicas da F. M. P. A., referente ao material obtido por biopsia de colo uterino, compreendendo o período de 1945 até 1949, (junho) e assim discriminadas:

	{	crônicos: 290
	{	agudos e sub-agudos: 3
Processos inflamatórios da cervix	}	{ aspectos da "pórtio"
		{ aconselhando vigilância: 10.
		{ aspectos da "pórtio"
com Nota	}	{ aconselhando
		{ do severa vigilância: 2
Estádios pré-carcinomatosos: 40		

Carcinomas "in-situ": 4

Carcinomas	{	baso celulares: 33
		mistos: 30
		planocelulares: 29

Na tabela I, anexa, fazemos a enumeração do material: caso, idade, raça, nacionalidade, enfermidade, evolução e dados clínicos, seguindo ordem cronológica.

ACHADOS HISTOPATOLÓGICOS E ESTUDO COMPARATIVO

O estudo microscópico dos 30 casos (Tabela II) revelam:

Presença de infiltrado linfo-plasmocitário constante no córion.

O quadro histológico que permite melhor caracterização tem seu exemplo nos casos: A. P. 720-47, A. P. 132-45, A. P. 1669-48, A. P. 459-46, A. P. 1312-47, A. P. 3075-49, e diagnosticados como carcinoma "in situ". Nestes casos foi possível reconhecer: proliferação da camada basilar, cujas células ocupam tôda espessura do epitélio; hiperromatismo nuclear, polimorfismo celular e perturbação completa da estratificação. Presença de células gigantes, no caso A. P. 459-46 e granulações nucleares nos casos A. P. 720-47, A. P. 1312-47 e A. P. 459-46. Mitoses, raras, presentes na lâmina A. P. 132-45.

Apresentando um epitélio atípico menos pronunciado, temos os casos em que a presença de células jovens se faz notar até 2/3 da sua espessura, como: A. P. 1591-48, A. P. 530-46, A. P. 1231-47. Nestes quadros histológicos notamos a presença de estratificação normal apenas no 1/3 superior do epitélio, hiperromatismo nuclear variado.

Espessamento da camada de células espinhosas, notamos nos casos: A.P. 142-45, A.P. 758-47, A.P. 1766-48.

Limite da basilar com o córion, nítido em tôdas as lâminas, menos nos casos A.P. 1243-47, A.P. 896-47, A.P. 1312-47.

Basilar de contornos sinuosos: A.P. 1269-47, A.P. 530-46, A.P. 1244-47, A.P. 776-47, A.P. 1566-48, A.P. 1312-47.

Basilar, emitindo brotos ou pontas para o córion: A.P. 142-45, A.P. 896-47, A.P. 1575-48, A.P. 758-47, A.P. 1591-48, A.P. 697-47, A.P. 616-46, A.P. 870-47, A.P. 1697-48. Com invasão mais profunda para córion: A.P. 1243-47.

Presença de papilas: A.P. 1575-48, A.P. 2107-48, A.P. 530-46, A.P. 758-47 e A.P. 1243-47.

Evolução de células basilares até 1/3 do epitélio: A.P. 2107-48, A.P. 697-47, A.P. 870-47, A.P. 1299-47, A.P. 1244-47.

Em certas lâminas nota-se o desdobraimento da basilar, isto é, a impressão de 2 camadas de células basilares superpostas, como nos casos: A.P. 1575-48, A.P. 1269-47, A.P. 776-47, A.P. 1566-48.

Atipias na camada basilar: A.P. 1884-48, A.P. 896-47, A.P. 616-46, A.P. 1243-47, A.P. 781-47.

Cornificação do epitélio em paraqueratose: A.P. 13-45, A.P. 142-45.

Falta de polaridade celular: A.P. 1660-48 e A.P. 720-47.

No córion:

Infiltrado linfo-plasmocitário.

Fibrose discreta em: A.P. 1591-48, A.P. 721-47, A.P. 896-47, A.P. 1575-48, A.P. 758-47, A.P. 1231-47, A.P. 1312-47.

Dilatação glanular cística: A.P. 1591-48, A.P. 1669-48, A.P. 896-47.

Proliferação conjuntiva: A.P. 1766-48, A.P. 870-47.

Metaplasia glandular para o tipo pavimentoso estratificado: A.P. 1575-48.

Em certas lâminas nossa interpretação difere daquela feita pelo patologista. Assim:

A.P. 459-46 (microf. 13, 14, 15): o patologista diagnosticou: cervicite crônica. Estádio pré-carcinomatoso. Para nós, trata-se de um carcinoma "in situ", ou epitélio carcinomatóide, como preferimos.

A.P. 721-47 (microf. 10 e 11): Diagnóstico do patologista: carcinoma misto predominantemente baso-celular em fase pré-invasiva. Para nós, trata-se dum epitélio atípico, cujo aspecto geral e o polimorfismo celular ainda são insuficientes para um diagnóstico de carcinoma pré-invasivo.

A.P. 3075-49 (microf. 5 e 6). O patologista diagnosticou: cervicite crônica. Vigilância.

O aspecto de certas áreas do epitélio, onde é encontrada a proliferação das células basilares até a superfície, nos leva a diagnosticar: epitélio carcinomatóide.

Os elementos mais constantes, presentes no estudo das lâminas foram:

a) No epitélio: hiperatividade basilar de maior ou menor intensidade, perturbação da estratificação, hiper cromatismo nuclear e poliformismo celular.

b) No córion: infiltrado linfo-plasmocitário.

Notamos pelo estudo das lâminas certa transição de atipias mais simples até as mais pronunciadas e é o aspecto geral do epitélio que permite caracterizá-lo melhor, como o sugerem as microf. apresentadas. Faremos aqui a descrição das mesmas:

A.P. 1884-48 (microf. 1, 2 e 3). Epitélio atípico simples, em que se encontram apenas discretas alterações celulares na basilar; certo polimorfismo e alguns núcleos hiper Cromáticos. A basilar dá a impressão de desdobramento. A diferenciação das outras camadas é mantida.

A.P. 1566-48 (microf. 4). Nota-se um epitélio proliferado, apresentando a basilar irrequieta e presença de células jovens no 1/3 inferior do epitélio. Estratificação perturbada nessas camadas. Certo polimorfismo celular.

A.P. 3075-49 (microf. 5 e 6). Hiperatividade da basilar, cujas células ocupam toda a espessura do epitélio. Estas células apresentam polimorfismo, hiper Cromatismo nuclear pronunciado. A ausência da estratificação é notada.

A.P. 1660-48 (microf. 7). Epitélio delgado, ocupado por células volumosas, algumas das quais hiper Cromáticas. Polimorfismo celular discreto. Ausência de estratificação.

A.P. 1243-47 (microf. 8 e 9). Invasão do epitélio no córion subjacente. As células nesta área apresentam hiper Cromatismo nuclear com polimorfismo discreto. Neste caso o processo inflamatório certamente foi responsável pela invasão fácil do epitélio no córion.

A.P. 721-47 (microf. 10 e 11). Epitélio, apresentando em certo trecho presença de células jovens em quase a totalidade de sua espessura. Estas células polimorfas apresentam hiper Cromatismo nuclear. Estratificação visível na camada superior. Em certos trechos a proliferação da basilar se faz apenas em porções inferiores do epitélio.

A.P. 1231-47 (microf. 12). Hiperatividade da basilar, cujas células ocupam 2/3 da espessura do epitélio. Estratificação normal visível no 1/3 superior. Células fusiformes com polimorfismo e hiper Cromatismo nucleares.

A.P. 459-46 (microf. 13, 14 e 15). Células basilares ocupando, em certos trechos, toda a espessura do epitélio, dirigindo-se por vezes à superfície, em forma de cordões. Células com atípicas mais pronunciadas, presença de células gigantes, hiper Cromatismo nuclear e ausência de estratificação.

NOTA:

a) A respeito do caso A.P. 1243-47; para Ewing (16), de ordinário uma proliferação mais acentuada em profundidade da superfície epitelial vai precedida de infiltração de células redondas com debilitação do tecido conjuntivo. O equilíbrio entre o epitélio e o tecido conjuntivo é alterado por esse procedimento, e, então, aquêle começa a baixar seus limites normais, com o que se estabelece rapidamente uma heterotopia cancerosa verdadeira.

b) Quanto aos casos A.P. 1884-48 e A.P. 1669-48: segundo Meyer (31), os polipos, embora cobertos por epitélío pavimentoso maduro e exposto às irritações, não se tornariam carcinomatosos, e, para Anderson (2), tal transformação seria muito rara. Os casos estudados revelaram na lâmina A.P. 1884-48: estádio pré-carcinomatoso sôbre polipos inflamatórios crônicos da cervix e na lâmina A.P. 1669-48: carcinoma "in situ" desenvolvido sôbre polipos crônicos. Tais achados, portanto, revelam a possibilidade de cancerização, a partir dos polipos crônicos, porquanto a passagem do carcinoma "in situ" ao carcinoma franco é de observação freqüente.

COMENTARIO

A) Cervix e estádio pré-carcinomatoso



A presença constante do infiltrado linfocítico nos casos em estudo sugere uma relação entre processos inflamatórios crônicos e a formação do carcinoma. No presente trabalho foi observado que a ocorrência de processos inflamatórios na parede dos canais pré-carcinomatosos é bastante comum e semelhante àquela que se observa nos casos de carcinoma. Admitindo assim que no caso em estudo a transformação do carcinoma em processo crônico de modo contínuo e persistente é uma possibilidade. Semelhante conclusão foi alcançada em outros trabalhos de natureza semelhante. A nota de Williams (32) sobre a ocorrência de infiltrado linfocítico em casos de carcinoma da cervix é bastante interessante. O autor afirma que a presença de infiltrado linfocítico em casos de carcinoma da cervix é uma indicação de que o processo inflamatório crônico é uma característica importante do carcinoma da cervix. Para tanto cita os trabalhos de Williams (32), Ewing (33), Meyer (31), Schuller (34), e outros. Williams (32) afirma que a presença de infiltrado linfocítico em casos de carcinoma da cervix é uma indicação de que o processo inflamatório crônico é uma característica importante do carcinoma da cervix. Ewing (33) afirma que a presença de infiltrado linfocítico em casos de carcinoma da cervix é uma indicação de que o processo inflamatório crônico é uma característica importante do carcinoma da cervix. Meyer (31) afirma que a presença de infiltrado linfocítico em casos de carcinoma da cervix é uma indicação de que o processo inflamatório crônico é uma característica importante do carcinoma da cervix. Schuller (34) afirma que a presença de infiltrado linfocítico em casos de carcinoma da cervix é uma indicação de que o processo inflamatório crônico é uma característica importante do carcinoma da cervix.

COMENTÁRIO

A) Cervicite e estádios pré-carcinomatosos

A presença constante do infiltrado linfo-plasmocitário nos casos estudados sugere uma relação entre processos inflamatórios crônicos e os estádios pré-carcinomatosos. Na parte inicial deste trabalho já foi discutida a ação do processo inflamatório na gênese dos estádios pré-carcinomatosos, e foram citadas as modificações bioquímicas que se processam na célula, com a conseqüente alteração morfológica que se deixa sentir pelo patologista. Admitimos assim que no colo uterino a transformação cancerosa se processa geralmente de modo contínuo e progressivo, e não de modo abrupto. Somente admitindo tais condições é que se compreende e justifica o termo pré-câncer. A ação da inflamação crônica sobre o epitélio se faz sentir, segundo a maioria dos autores, sobre a camada de células basilares. Seriam tais células que reagiriam por proliferação a êsses estímulos irritativos, multiplicando-se rapidamente por divisão celular. Para Bailey (8), a ação prolongada da irritação produziria proliferação exagerada dessas células as quais, jovens e portanto instáveis, seriam as mais suscetíveis às transformações cancerosas. Para grande número de patologistas, entre os quais, Te Linde e Galvin (51), Ewing (16), Meyer (31), Schiller (45), Wespi (56), Bailey (8), o carcinoma se iniciaria precisamente na camada basilar e Galvin e Te Linde (19), acrescentam que pequenas alterações nesta camada podem ser precursoras de carcinoma intra-epitelial, e conseqüentemente de um carcinoma invasor.

O estudo das lâminas apresentadas deu-nos a impressão de reconhecer quadros histológicos em transição progressiva desde epitélios atípicos simples até aqueles que apresentam atípicas mais pronunciadas. A continuidade destas fases é, no entanto, tão insensível que se torna difícil caracterizá-las objetivamente. Apenas o aspecto geral do epitélio por estudo comparativo sugere um processo em maior ou menor evolução. Os dados histológicos mais constantes achados pelo estudo das lâminas foram: infiltrado linfo-plasmocitário no córion, proliferação da basilar, cujas células vão evoluindo às camadas superiores até encherem toda a espessura do epitélio com conseqüente desaparecimento da estratificação normal das camadas. O polimorfismo celular geralmente discreto, e o hiper cromatismo nuclear de células isoladas ou em grupos celulares, sempre presente, o que certamente denota uma nutrição intensificada, a qual aumenta o po-

der da proliferação. Tão somente no carcinoma "in situ" torna-se possível estabelecer critério histológico mais preciso pela presença de células jovens em toda espessura do epitélio e poliformismo citológico presente.

B) Estádios pré-carcinomatosos e carcinoma "in situ"

Procurar determinar diante de um quadro histológico de pré-câncer, a reversibilidade do processo, é praticamente impossível, embora exista certa sugestão no sentido de acreditar que quanto mais atípico fôr o aspecto do epitélio tanto maior sua tendência para evolução ao carcinoma. Tais alterações encontram sua melhor expressão no carcinoma "in situ", onde o epitélio apresenta aspecto carcinomatoso. Aqui chegamos ao ponto de decisão entre aceitar o carcinoma "in situ" já como sendo câncer ou como pré-câncer. A tendência dos patologistas ao abordarem este problema, é de considerar o carcinoma "in situ" como sendo canceroso e orientar as medidas terapêuticas neste sentido. Te Linde e Galvin (51), Te Linde (52), Schiller (45), Ashworth e Diddle (5), Jounge, Hertig e Armstrong (25), secundam o parecer de Meyer (31), quando, referindo-se ao carcinoma "in situ", diz: "parece claro que estas primeiras alterações morfológicas visíveis são reconhecidas atualmente como de carcinoma irreversível e não devem ser consideradas pré-cancerosas".

Não é este o ponto de vista esposado por nós e o justificaremos.

Se atentarmos para a definição de carcinoma, torna-se claro, que a condição de proliferação atípica e destrutiva não é satisfeita nestas alterações, estritamente intra-epiteliais. Embora o aspecto histológico desta camada seja carcinomatoso, existe o perigo em relacionar exclusivamente a dados microscópicos um prognóstico clínico. Para Novak (33), a malignidade é, antes de tudo, um atributo clínico e não patológico. A feitura patológica que determina a malignidade é a invasão. O carcinoma "in situ" não satisfaz tal requisito.

Não foi provado que a evolução do carcinoma "in situ" para o câncer, se deveria processar sempre, embora isto possa ser correto. Novak (34), noutro trabalho afirma que lesões pré-invasivas por vezes nunca se tornam clinicamente cancerosas.

Te Linde e Galvin (51) apresentam uma estatística de 11 casos diagnosticados como carcinoma "in situ" e submetidos a histerectomia. O material estudado em cortes seriados revelou a presença de 10 carcinomas francos, o que não deixa de ser fortemente sugestivo. Todavia, a literatura revela achados de carcinomas "in situ", nos quais os exames complementares não conseguiram demonstrar a presença de carcinomas. Assim temos: Stevenson e Scipades, (cit. por 16), seguiram o curso de 18 destas lesões durante o período de anos, e observaram que a maioria deles se curaram por biopsia ou tratamento: 2 não tratados deram origem a um câncer típico, uma após três e outra após 8 anos. Outra que não recebeu tratamento nenhum estava completamente livre de sinais do processo ao

cabo de 6 anos. Te Linde e Galvin (19) revelam que 55 de 75 casos, nos quais a biopsia primitiva assinalou o carcinoma "in situ"; estudos em cortes seriados revelaram evidência definitiva de invasão. Cox, B. e Mixson (12) citam as seguintes observações:

Caso 3: Paciente de 23 anos. Biopsia deu carcinoma "in situ". Feita a histerectomia com a conservação de anexos. Secção histológica de blocos múltiplos falharam para revelar algum foco adicional de carcinoma "in situ".

Joungé, Hertig e Armstrong (25) apresentaram os seguintes exemplos:

12 casos diagnosticados como carcinoma "in situ" receberam tratamento inadequado ou nenhum tratamento, 5 dos quais desenvolveram carcinoma invasor. Em 2 casos a moléstia persistia após histerectomia. Em 4 outros houve regressão, sendo a doença curada, no final, pela remoção de um polipo cervical.

Wespi (56) relata 5 casos (obs. 28 a 32) em que os exames em cortes seriados não confirmaram a presença de carcinoma "in situ" revelada pela biopsia.

Observações de Pund, Nieburgs, Nettles e Caldwell (39):

Caso 4: Biopsia revelou carcinoma "in situ". Histerectomia. O exame posterior não revelou carcinoma. Dos 7 casos apresentados, em apenas 1 (caso 6) foi achada a presença de câncer. Interessante assinalar é que o microf. do caso 6 apresenta um epitélio de estratificação normal em seu terço superior, apresentando apenas presença de células jovens até 2/3 de sua espessura.

Nossa observação pessoal diz respeito a uma paciente na qual a biopsia revelou carcinoma "in situ" (lam. 1312-47): a paciente, de 33 anos foi submetida à histerectomia total. O segundo exame histológico do colo uterino revelou: cervicite crônica (lam. 1397-48). Nota: não foram feitos cortes seriados.

Os estudos de Shiller (45) revelaram a presença deste epitélio carcinomatoso nas proximidades de um processo canceroso invasor, argumentando assim a favor da malignidade deste aspecto histológico, como precursor inevitável da neoplasia maligna. A este respeito Martzloff (cit. por 20), assim se manifesta: "é um grande erro, creio eu, falar de carcinoma "in situ" em paciente que tem um câncer "bona fide" estabelecido. Obviamente muitos carcinomas apresentam, nalgumas áreas da periferia, alterações carcinomatosas do epitélio. Aqui se trata, pois, não de carcinoma "in situ" mas de "bona fide" câncer. Mais adiante este autor acrescenta que não foi provado ainda evoluírem tais alterações carcinomatosas não invasivas (sui generis) ao carcinoma, embora possa ser correto.

Para aumentar a confusão reinante na avaliação destas lesões pré-invasivas, autores como Novak (34) apresentam figuras exatamente iguais ao carcinoma "in situ", encontradas nas cervizes de mulheres grávidas.

Compare-se a microf. n.º 1 de seu trabalho. O papel dos hormônios na gestação, produzindo quadros semelhantes ao carcinoma, seria evidenciado pelo fato de que, nalguns casos, êles costumam regredir, após o parto.

A própria distinção entre carcinoma "in situ" e processos inflamatórios se torna por vêzes sumamente difícil, e a literatura é rica em exemplos de casos que foram a princípio diagnosticados como cervicites crônicas e, posteriormente, após revisão meticulosa, verificou-se que êstes quadros histológicos correspondiam em verdade ao carcinoma "in situ". Assim, Jounge, Hertig e Armstrong (25) citam 3 casos em que o diagnóstico primitivo foi de cervicite crônica, e que revisadas as lâminas pelos autores, o mudaram para carcinoma "in situ".

Dos 16 casos de carcinomas "in situ" apresentados por Smith e Pemberton (48), 10 dêles foram diagnosticados, no primeiro exame patológico, como cervicite ou lesão não maligna.

Te Linde e Galvin (51) reconhecem que os conhecimentos atuais são incompletos para permitir que se estabeleça qual o critério histológico suficiente para determinar um diagnóstico do câncer.

Portanto, não está provado que tais alterações evoluam fatalmente para o câncer invasor, como também não existe resposta a respeito da reversibilidade de alguns dêstes casos. Ewing (16), ao analisar êste problema sintetiza seu pensamento ao dizer que, enquanto algumas dessas lesões podem progredir e converter-se em verdadeiros cânceres, outras são reversíveis e experimentam uma regressão espontânea, de modo que não se pode aceitar o diagnóstico correto de câncer.

Martzloff, (cit. por 51), propõe para tais carcinomas intra-epiteliais o termo de "alterações carcinomatóides não invasoras", porquanto o mesmo expressaria a idéia de que esta lesão, embora semelhante ao câncer, pode não ser de fato uma neoplasia maligna. Aachamos o termo proposto muito razoável, por expressar com mais fidelidade a natureza dessas lesões e particularmente porque sua adoção evitará talvez maiores exageros terapêuticos, o que nem sempre poderá ser evitado pelo clínico ao depôr com o termo "carcinoma" no laudo patológico. Senão vejamos: Te Linde e Galvin (19) indicam a histerectomia encarando os carcinomas pré-invasores como um subgrupo de grau 1 e tratados por uma operação de Wertheim modificada. Pund, Nettles e Caldwell (40) igualmente recomendam a histerectomia total com ou sem ooforectomia. Tal orientação terapêutica é seguida por outros autores.

Não achamos justo tratar uma paciente, muitas delas em plena atividade sexual, por uma histerectomia Wertheim modificada, meramente como medida preventiva. Muito razoável seria a amputação do colo uterino, segundo a técnica de Sturmdorff, para em seguida, submeter a peça a cortes seriados, aplicando o processo de inclusão proposto por Foote (17). As razões são as seguintes:

a) Retira-se assim material suficiente para um estudo completo, antes de indicar medidas mais radicais.

b) Caso os cortes já não mais revelem presença de carcinoma "in situ", a operação realizada é suficiente medida terapêutica.

c) Caso exista indício de invasão, em qualquer parte do tecido, a histerectomia total ou Wertheim modificada será indicada.

d) Quando nos cortes seriados, as lâminas não conseguem limitar o processo carcinomatóide, que já se estende além dos limites longitudinais dos mesmos, a histerectomia será indicada como medida profilática.

Para os outros estádios pré-carcinomatosos, propomos o método de conização de Hyams (24), para estudo histopatológico do material retirado. Em caso de dúvida a amputação do colo poderá ser praticada perfeitamente, mesmo em mulheres jovens, pois observações clínicas existem atestando a inocuidade desta operação. Hinselmann (cit. por 56), diz que a fertilidade e o parto normal não seriam influenciados pela amputação da "pórtio". Wespi (56), relata 2 casos (n.ºs 16 e 32) de gestação e partes normais, após operação de Sturmdorff.

No entanto o tratamento mais eficiente será o da cervicite como verdadeira profilaxia do carcinoma da "pórtio".

Chamamos ainda a atenção para o fato de que os carcinomas "in situ", ou alterações carcinomatóides, por nós estudados, vieram acompanhados de infiltrado parvicelular. Essas observações apenas sugerem uma conexão entre processo inflamatório e tais alterações, e representam dois aspectos do processo de cancerização do colo uterino. Wespi (56), em 75 casos de carcinoma "in situ", achou, por anamnese ou exames diretos, a presença de processos inflamatórios locais, anexites e parametrites. Chama êste autor a atenção sobre êstes dados, afirmando que a grande concomitância dêstes dois processos deveria ser pesquisada seriamente pela ligação íntima que parecem implicar.

C) Cervicites, estádios pré-carcinomatosos e carcinomas. Relações.

Ao revisarmos as fichas, referentes a cervicites, estádios pré-carcinomatosos, foi nossa preocupação estabelecer o confronto de dois ou mais exames anátomo-patológicos duma mesma paciente, a fim de surpreender eventualmente uma transição de um a outro quadro histológico. Selecionamos os seguintes casos relacionados ao nosso tema:

Paciente M. V.	{	A.P. 489-46 — Processo inflamatório sub-agudo (biopsia) — 11/9/46.
		A.P. 521-46 — Carcinoma basocelular (biopsia) — 26/9/46.

- Paciente A. R. { A.P. 1014-47 — Endocervicite crônica (biopsia) — 1/8/47.
 { A.P. 1013-47 — Carc. plano-cel. cornificado (biopsia) — 1/8/47.
 { A.P. 1048-47 — Endocervicite crônica (útero) — 28/8/47.
- Paciente A. R. S. { A.P. 1447-48 — Cervicite crônica (biopsia) — 15/3/48.
 { A.P. 1460-48 — Carcinoma baso-cel. "in situ" (útero) — 13/4/48.
- Paciente M. B. { A.P. 1312-47 — Carcinoma "in situ" (biopsia) — 18/12/47.
 { A.P. 1397-48 — Cervicite crônica (útero) — 19/2/48.
- Paciente C. B. { A.P. 1731-48 — Cervicite crônica (biopsia) — 9/8/48.
 { A.P. 1830-48 — Cervicite crônica. Estádio pré-carcinom. adiantado (útero) — 21/9/48.
- Paciente L. F. { A.P. 1566-48 — Cervicite crônica. Estádio pré-carcinomatoso adiantado (biopsia) — 26/5/48.
 { A.P. 1651-48 — Cervicite crônica com hiperancantose. (biopsia) — 5/7/48.
- Paciente M. F. { A.P. 1033-47 — Cervicite crônica. Estádio pré-carcinomatoso (biopsia) — 12/8/47.
 { A.P. 1064-47 — Cervicite crônica (útero) — 12/8/47.

É evidente que desses resultados nenhuma conclusão pode ser tirada, porquanto o espaço de tempo entre um e outro exame é tão pequeno que apenas se pode supor que tais alterações existiam concomitantemente. Interessante é apenas o resultado patológico da peça operatória em relação ao primeiro resultado (A.P. 1312-47 e A.P. 1397-48).

Quanto ao caso das lâminas A.P. 1731-48 e A.P. 1830-48, dois esfregaços vaginais após a primeira biopsia revelaram carcinoma. Os resultados destes confrontos seriam possivelmente mais elucidativos, se fosse possível acompanhar os exames anátomo-patológicos sistemáticos de pacientes portadores destas diversas lesões, o que no entanto é difícil, pois o material é obtido da Santa Casa de Misericórdia de Pôrto Alegre, onde nem sempre os pacientes são encaminhados ao mesmo serviço, perdendo-se assim oportunidade de acompanhar a evolução da moléstia.

Todavia, observações clínicas existem de diversos autores, onde esta avaliação se torna possível, mediante exames sistemáticos. Wespi (56) apresenta uma boa estatística, podendo observar a evolução progressiva de cervicites e atipias epiteliais até o carcinoma "in situ" (casos 2, 30, 32, 45).

Também Glathaar e Leip (cit. por 56) acompanharam dois casos com evolução de epitélios atípicos simples até carcinoma "in situ".

Resumindo o que foi dito:

Acreditamos ser a cervicite crônica um fator ativo na participação da gênese do carcinoma do colo uterino, secundado por outros fatores de ordem genética e hormonal. Aceitamos a hipótese de que os efeitos acumulativos da irritação crônica alteram a nutrição e as atividades proliferativas das células, de tal maneira que, ao isolar-se, não são células normais, se não que se acham num estado de alteração de seu equilíbrio com certa tendência ao crescimento exagerado. As alterações morfológicas resultantes desta modificação do equilíbrio celular são reconhecidos como verdadeiros estádios pré-carcinomatosos. A caracterização histológica desses quadros é difícil, embora certas constantes tenham sido observadas pelo estudo do material disponível.



CONCLUSÕES

Razões fundadas existem para concluir:

- 1) que há participação ativa da cervicite crônica na gênese do carcinoma da ectocervix;
- 2) que essa transformação se faz geralmente de maneira lenta e progressiva;
- 3) que essa transformação se encontra expressa na existência de estádios pré-carcinomatosos, verdadeiros precursores do carcinoma da ectocervix;
- 4) que a passagem da cervicite ao carcinoma, através destes estádios pré-carcinomatosos, se faz de maneira insensível;
- 5) que, embora difícil estabelecer um critério histológico objetivo para o reconhecimento destes estádios pré-carcinomatosos, as alterações mais constantes em nossas observações foram: a presença de infiltrado linfo-plasmocitário no córion, a proliferação da camada basilar do epitélio, hiper cromatismo nuclear e perturbações de estratificação das camadas celulares, o polimorfismo celular discreto mais ou menos pronunciado, presente em todos os casos;
- 6) que o estudo histológico comparativo permite o reconhecimento de um epitélio de maiores ou menores atipias, evidenciando uma graduação entre os diversos estádios pré-carcinomatosos;
- 7) que a dificuldade existente em formular um critério histológico claro, para êsses estádios pré-carcinomatosos, não exclui contudo sua existência;
- 8) que os estados pré-carcinomatosos podem ser considerados processos sujeitos à reversibilidade, embora em suas expressões histológicas mais acentuadas, a evolução ao carcinoma, seja frequente, pelas observações clínicas colhidas no estudo bibliográfico;
- 9) que deve ser preferido o termo de "alterações carcinomatóides" em lugar de carcinoma "in situ" ou equivalentes, por expressar o primeiro com mais precisão a natureza destes processos;
- 10) que devemos considerar tais alterações carcinomatóides como verdadeiros estádios pré-carcinomatosos.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Amorim, M. de F. — Fundamentos gerais da gradação da malignidade dos carcinomas. Empresa Gráfica da "Revista dos Tribunais" Ltda. São Paulo 1942.
- 2) Anderson, W. A. D. — Synopsis of Pathology. C. V. Mosby; St. Louis, 1944.
- 3) Andrade, C. G. — Some Histopathologic Aspects of Early diagnosis of cancer of uterine cervix. Rev. de Ginéc. e d'obst. 42:264-274, 1948. In Year Book of Obstetrics and Gynecology 1949.
- 4) Aschoff, L. — Tratado de Anatomia Patológica. Trad. da 7.^a Ed. Alemã. Editorial Labor, S. A. 1934.
- 5) Ashworth, C. T., Diddle, A. W. — Anaplastic cervical Epithelium: Relationship to cervical carcinoma. In Year Book of Pathology 1948.
- 6) Ayre, E. J. — Cervical cancer: a disordered growth response to inflammation in the presence of estrogen excess and nutritional deficiency. Am. J. Obst. & Gynec. 54:363 — 390, 1947.
- 7) Ayre, E. J. — The vaginal Smear. "Precancer" cell studies using a modified technique. Am. J. Obst. & Gynec. 58:1205 — 1219, 1949.
- 8) Bailey, K. V. — An Inquiry into the Basic cause and Nature of cervical cancer. Surg; Gynec. & Obst. 3:513 — 532, 1930 e Surg; Gynec. & Obst. 4:688 — 720, 1930.
- 9) Baudilla, O; Günther, E. — Über die Häufigkeit des Verhornenden atypischen Epithels bei den Puellae publicae. Zbl. Gynäk. 60:772, 1936.
- 10) Borst, M. — Die Histologische Erfassung der Bösartigkeit von Gewächsen. Zeitschr. für Krebsforschung. 40:344, 1933.
- 11) Cashman, B. Z. — The role of Deep Cauterization in the Prevention of Cancer of the Cérvix. Am J. Obst. & Gynec. 41:216, 1941. In Surg; Gynec. & Obst. 73, 1941.
- 12) Cox, R. E; Buhler, V. B; Mixson, W. C. — Changing concepts in cervical biopsy. Am J. Obst. & Gynec. 58:112 — 122, 1948.
- 13) Crossen, R. J. — Advances in practical prevention of Gynecologic Cancer. Am. J. Obs. & Gynec. 54:179 — 187, 1947.
- 14) Deelman, H. T. — Das Präcarcinom. Z. Krebsforsch. 29, 307 — 319, 1929.
- 15) Diddle, A. W.; Ashworth, C. T.; Brown, W. W; Bronstad, M. T. — Noninvasive Cervical Carcinoma. Am. J. Obst. & Gynec. 57:376 — 380, 1949.
- 16) Ewing, J. — Neoplastic Diseases. 4th. ed; W. B. Saunders Co., Philadelphia, 1941.
- 17) Foote, Jr. F. W.; Stewart, E. — Anatomic Distribution of Intraepithelial Epidermoid Carcinoma of Cérvix. In Year Book of Pathology & Clinical Pathology, 1948.

- 18) Freedman, N. — Precancer of the Cérvix Uteri. *Surg; Gynec. & Obst.* 58: 717 — 726, 1934.
- 19) Galvin, G. A.; Te Linde, R. W. — Present Day Status of Noninvasive Cérvical Carcinoma. *Am. J. Obst. & Gynec.* 57:15-36, 1943.
- 20) Graham, R. M; Meigs, J. V. — The Value of the Vaginal Smear. *Am. J. Obst. & Gynec.* 58:842 — 850, 1949.
- 21) Graves, W. P. — The Detection of the Clinically Latent Cancer of the Cérvix Surg; *Gynec. & Obst.* 56:317 — 322, 1933.
- 22) Greene, R. R; Suckow, E. E. — Excessive Estrogens and Cervical Carcinoma. *Am. J. Obst. & Gynec.* 58:401 — 403, 1949.
- 23) Hinselmann, H. — Zur Kenntnis der Präcancerösen Veränderungen der Portio. *Zbl. Gynäk.* 901 — 903, 1927.
- 24) Hyams, M. N. — Chronic Cervicitis. In Meigs and Sturgis: *Progress in Gynecology*, New York 1946, Grune & Stratton, Inc.
- 25) Jounge, D. A; Hertig, A.T.; Armstrong, D. — A Study of 135 cases of Carcinoma in situ of the Cervix at the Free Hospital for Women. *Am. J. Obst. & Gynec.* 58:867 — 895, 1949.
- 26) Lahm, W. — O carcinoma uterino do ponto de vista etiológico e anátomo-patológico. In Halban — Seitz: *Biologia e Patologia da Mulher.* — Tomo 8. Ed. Plus Ultra. Madrid, 1931.
- 27) Leinzinger, E. — Uterus — Collumkarzinom auf Gonorrhöischer Grundlage? *Deutsche Med. Wchnschr.* 66:768 — 776, 1940.
- 28) Lock, F. R; Caldwell, J. — Early Diagnosis of Carcinoma of Cervix with emphasis on Routine Biopsy. *Am. J. Obst. & Gynec.* 57:1133 — 1143, 1949.
- 29) Martzloff, K. — Leucoplakia of the Cervix uteri. *Am. J. Obst. & Gynec.* 24:56 — 67, 1932.
- 30) Mattos, S. O. — Considerações em torno de pré-câncer do colo uterino. *Hipocratéa*, 2:26, 1396.
- 31) Meyer, R. — The Histological Diagnosis of Early Cervical Carcinoma. *Surg; Gynec. & Obst.* 1941, 73:129 — 139.
- 32) Montel, G. — Some Histological Date Concerning Chronic Cervicitis and Precancerous Condition of the Cervix. *Rev. Franç. de Gynec. et. d'obst.* 25:269, 1930. In *Surg; Gynec. & Obst.* 51, 1930.
- 33) Novak, E. — Pseudomalignant and Precancerous Lesion of the Cervix. *J. A. M. A.* 108:1145 — 1151, 1937.
- 34) Novak, E. — What Constitutes an Adequate Cancer Detection Examination of the Cervix? *Am. J. Obst. & Gynec.* 58:851 — 866, 1949.
- 35) Novak, E. — Cancer of the Uterus. *J. A. M. A.* 135:199 — 206, 1947. In *I. A. C.* 2:250, 1948.
- 36) Pereira, B. P. — Haverá um determinismo para o câncer? *Rev. Gynec. e d'Obsteirica.* Rio 1 (1):155 — 170, 1938.
- 37) Pessano, J. E. — Cancer. Induccion a su Diagnostico. Talleres Gráficos P. R. C. C. M. O. Buenos Aires, 1947.
- 38) Prudente, A. — O pré-câncer em clínica. *Revista de Cirurgia de São Paulo* 2 (4):217 — 254, 1936.
- 39) Pund, E. R; Nieburgs, H. E; Nettles, J. B; Caldwell, J. D. — Preinvasive Carcinoma of the Cervix Uteri. *Archives of Pathology.* 44:571 — 577, 1947.

- 40) Pund, E. R.; Nettles, J. B.; Caldwell, J. D.; Nieburgs, H. E. — Preinvasive and Invasive Carcinoma of Cervix Uteri. In Year Book of Pathology, 1948.
- 41) Reyes, F. — Los Estados Llamados Pré-Cancerosos, Los Processos Inflamatórios y Traumatismos Obstétricos. Cirurgia y Cirurjanos. 14:429 — 438, 1946.
- 42) Roussy, G. — Le Cancer. Nouveau Traité de Médecine. Masson et Cia. Édit. 1929.
- 43) Runge, H. — Neue Methoden Zür Früherkennung des Uteruskarzinoms Unter Besonderer Berücksichtigung der Phasenkontrastmikroskopie. Neue Mtd. Welt. 29:448 — 1001, 1950.
- 44) Salaber, J. A. — Histologia del Epitelioma Incipiente del Ectocervix. Nocito & Rañó. Buenos Aires, 1940.
- 45) Schiller, W. — Early Diagnosis of Carcinoma of the Cérvix. Surg; Gynec. & Obst. 56: 210 — 222, 1933.
- 46) Skapier, J. — Evaluation of the Cytologic Test in the Early Diagnosis of Cancer. Am. J. Obst. & Gynec. 58:366 — 375, 1949.
- 47) Skapier, J. — Diagnosis of Preinvasive Carcinoma of the Cervix. Surg; Gynec. & Obst. 89:405 — 410, 1949.
- 48) Smith, G. V. S.; Pemberton, F. A. — The Picture of Very Early Carcinoma of the Uterine Cervix. Surg; Gynec. & Obst. 59:1 — 8, 1934.
- 49) Smith, L. W.; Gault, E. S. — Essentials of Pathology. 2nd. ed., Appleton — Century Co., New York, 1938.
- 50) Speert, H. — Cervical Cancer in Young Girls. Am. J. Obst. & Gynec. 54 — 982 — 986, 1947.
- 51) Te Linde, R. W.; Galvin, S. — The Minimal Histological Changes in Biopsies to Justify e diagnosis of Cervical Cancer. Am. J. Obst. 48:774 — 797, 1944.
- 52) Te Linde, R. W. — The Relation of Intra-Epithelial Carcinoma to Invasive Cancer of the Cervix. In Meigs and Sturgis: Progress in Gynecology, New York, 1946, Grune & Stratton, Inc.
- 53) Te Linde, R. W. — Ginecologia Operatória Ed. Guanabara, 1947, Traduç.: Operative Gynecology J. B. Lippencott Com.
- 54) Tibiriçá, P. de Q. T. — Ensaio Prático de Classificação das Neoplasias. Medicina e Cirurgia. (Pôrto Alegre, R. G. S.) 10 (1):5 — 16, 1948.
- 55) Usandizaga, M. — Cervicites. 2.^a Ed. Salvat Editores S.A., 1946.
- 56) Wespi, H. — Entstehung und Früherfassung des Portickarzinoms. Benno Schwabe & Co. Verlag. Basel, 1946.
- 57) White, W. J. — Multiple primary Malignant Tumors. The Am. J. of Surg., 1:71 — 88, 1941.

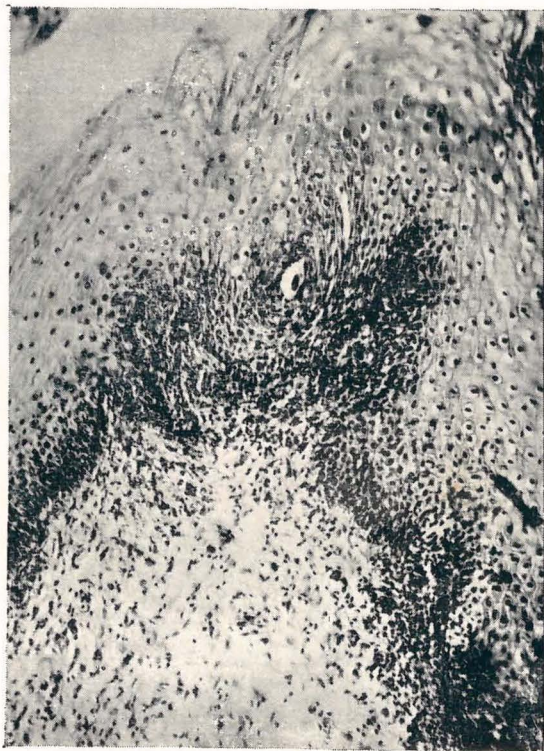


TABELA I

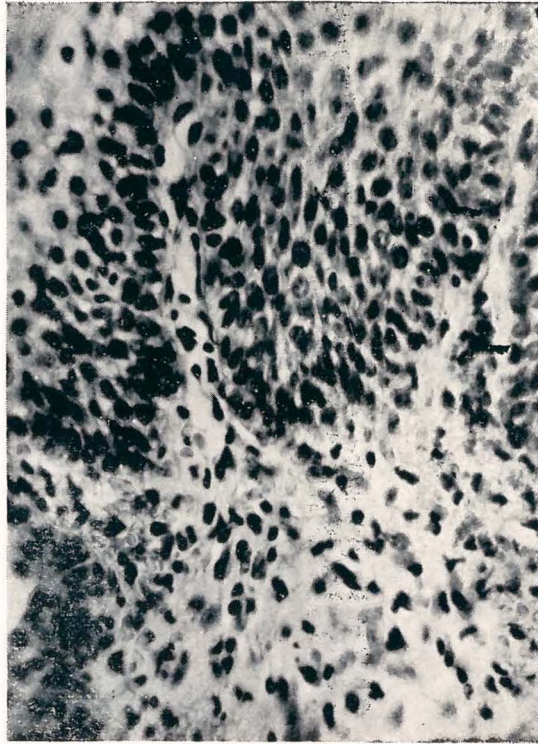
CASO	IDADE	RAÇA	Nacionalidade	Enfermaria	EVOLUÇÃO	DADOS CLÍNICOS	
A. P.	13-45	47	Branca	Brasileira	17. ^a	Lenta	Tumor de colo, duro, com grande infiltração. Não ulcerado.
A. P.	132-45	61	"	"	17. ^a	—	Metrorragias frequentes. Dores do baixo ventre.
A. P.	142-45	32	"	"	17. ^a	6 meses	Metrorragias frequentes. Colo duro.
A. P.	459-46	63	"	Lituana	17. ^a	12 meses	Erosão do colo com endocervicite crônica. Emagrecimento e anorexia.
A. P.	530-46	23	"	Brasileira	13. ^a	—	—
A. P.	616-46	40	"	"	17. ^a	4 anos	Metrorragias frequentes. Colo uterino com uma lesão de aspecto erosivo e resistente à electro-coagulação.
A. P.	697-47	32	Mixta	"	17. ^a	—	Corrimento amarelo e dores no hipogástrico.
A. P.	720-47	48	Branca	"	17. ^a	—	—
A. P.	721-47	33	"	"	17. ^a	—	Erosão no lábio anterior do colo uterino.
A. P.	758-47	36	"	"	22. ^a	1 ano	Metrorragias frequentes. Emagrecimento.
A. P.	776-47	39	Parda	"	22. ^a	—	Dores no baixo ventre. Metrorragias.
A. P.	781-47	43	Branca	"	22. ^a	—	Metrorragias 2 a 3 vezes ao mês. Corrimento amarelo sanguinolento.
A. P.	870-47	38	"	Russa	17. ^a	—	Erosão do colo uterino.
A. P.	896-47	35	"	Brasileira	Hosp. S. Fc. ^o	1 ano	Tumoração do lábio anterior do colo uterino.
A. P.	1231-47	50	"	"	22. ^a	—	Colo sangrando facilmente ao toque.
A. P.	1243-47	41	"	"	22. ^a	1 ano	Corrimento sanguinolento. Metrorragias. Cefaléia. Vômitos. Nódulo endurecido no lábio posterior do colo.
A. P.	1244-47	43	"	"	10. ^a	—	Metrorragias. Emagrecimento.
A. P.	1269-47	49	"	"	17. ^a	—	—
A. P.	1299-47	48	Branca	Brasileira	17. ^a	2 anos	Ulceração do colo uterino.
A. P.	1312-47	33	"	"	13. ^a	4 anos	Polimenorréia. Corrimento de coloração amarela e cheiro fétido.
A. P.	1566-48	44	"	"	32. ^a	1 ano	Ulceração do colo uterino.
A. P.	1575-48	43	"	"	32. ^a	—	—
A. P.	1591-48	35	"	"	22. ^a	1 mês	Metrorragia. Orifício do colo estreitado, tipo estenose.
A. P.	1660-48	57	"	"	27. ^a	—	Dores na região sacra e no hemitórax esquerdo.
A. P.	1669-48	47	"	"	22. ^a	—	Metrorragia. Discretos distúrbios do climatério.
A. P.	1697-48	34	"	"	22. ^a	—	Polipo endocervical inflamatório. Dôres no baixo ventre. Corrimento. Metrite crônica.
A. P.	1766-48	65	"	"	32. ^a	—	Tumoração.
A. P.	1884-48	35	"	"	22. ^a	—	Corrimento fétido. Hemorragia de contato. Nódulos endurecidos nos lábios anterior e posteriores.
A. P.	2107-48	32	"	"	27. ^a	1 ano	Lábio inferior semeado de pequenos nódulos branco-amarelados.
A. P.	3075-49	38	Branca	"	10. ^a	3 meses	Corrimento amarelado. Colo uterino sangrando ao toque.

TABELA II

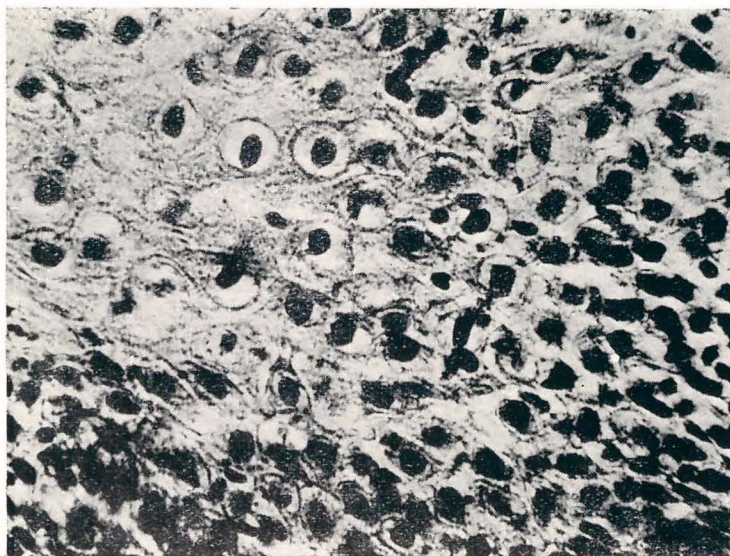
CASOS	EPITÉLIO	CÓRION	CASOS	EPITÉLIO	CÓRION
CASO 1 (A.P. 13-45)	Epitélio pavimentoso em parte cornificado em paraqueratose. Basilar, algo proliferada, apresenta células volumosas, de núcleos hiper cromáticos. Presença de papilas cortadas transversalmente. Estratificação perturbada.	Discreto infiltrado linfoplasmocitário.	CASO 16 (A.P. 1243-47)	Epitélio apresentando em certo trecho, invasão profunda no córion. As células aí apresentam certo polimorfismo e hiper cromatismo nuclear variado. Atípias celulares na camada basilar presente. Limite da basilar com o córion, nítido. Papilas em cortes transversais, frequentes.	Infiltrado linfoplasmocitário regular.
CASO 2 (A.P. 132-45)	Epitélio proliferado, no qual as células conservam o tipo basilar até as camadas superiores. Maioria das células tem núcleos alongados, hiper cromáticos, dispostos em paralelas entre si. Mitoses, raras, presentes. Perda de estratificação.	Infiltração com predominância de linfócitos.	CASO 17 (A.P. 1244-47)	Proliferação da basilar com evolução de células jovens até 1/3 da espessura do epitélio. Estas células apresentam hiper cromatismo e polimorfismo discretos. Basilar sinuosa e bem limitada do córion. Estratificação perturbada nas camadas inferiores.	Infiltrado linfoplasmocitário.
CASO 3 (A.P. 142-45)	Epitélio em parte cornificado em paraqueratose, com camada de células espinhosas aumentada. Basilar, invade por vezes discretamente o córion, apresentando-se aí as células com granulações nucleares e discreto polimorfismo. Estratificação perturbada.	Marcante infiltrado linfoplasmocitário.	CASO 18 (A.P. 1269-47)	Epitélio proliferado apresentando desdobramento da basilar. As células dessa camada apresentam-se por vezes hiper cromáticas e com atípias de forma e volume nuclear. Basilar de contornos sinuosos, parecendo, em certas áreas, invadir o córion. Estratificação perturbada nas camadas inferiores.	Infiltrado parvicelular.
CASO 4 (A.P. 459-46)	Proliferação da basilar, cujas células ocupam toda a espessura do epitélio. Núcleos de aspecto polimorfo, alongados e fusiformes. Hiper cromatismo de várias células, granulações nucleares e algumas células gigantes. Ausência de estratificação. Limite da basilar com o córion, regular e nítida.	Infiltrado linfoplasmocitário.	CASO 19 (A.P. 1299-47)	Epitélio proliferado com evolução de células basilares até 1/3 de sua espessura. Essas células apresentam certo polimorfismo e hiper cromatismo nuclear variado. Basilar levemente sinuosa e bem destacada do córion. Estratificação geralmente mantida.	Infiltrado linfoplasmocitário.
CASO 5 (A.P. 530-46)	Epitélio apresentando hiperatividade da basilar, cujas células evoluem até 2/3 de sua espessura. Estas células apresentam distribuição irregular da cromatina e alteração de forma. Cortes de papilas. Basilar sinuosa e bem destacada do córion. Estratificação normal nas camadas superiores.	Infiltrado linfoplasmocitário.	CASO 20 (A.P. 1312-47)	Pequeno fragmento do epitélio proliferado, cuja espessura está ocupada por células basilares. Estas células apresentam polimorfismo regular, hiper cromatismo e granulações nucleares. Basilar sinuosa de limites pouco nítidos com o córion. Estratificação ausente.	Infiltrado linfoplasmocitário denso.
CASO 6 (A.P. 616-46)	Proliferação discreta da basilar, apresentando-se as células dessa camada, com ligeira irregularidade de forma e dimensões. Em certo trecho, discreta invasão do córion. Hiper cromatismo nuclear de algumas células. Estratificação levemente perturbada.	Infiltrado linfoplasmocitário discreto.	CASO 21 (A.P. 1566-48)	Epitélio proliferado, apresentando desdobramento da basilar, cujas células evoluem em feixes isolados para as camadas superiores. São células jovens com polimorfismo e hiper cromatismo nucleares. Basilar sinuosa, bem delimitada do córion. Estratificação prejudicada nas camadas inferiores.	Infiltrado parvicelular.
CASO 7 (A.P. 697-47)	Proliferação da basilar, cujas células invadem as camadas superiores mais próximas. Estas células apresentam variado polimorfismo e hiper cromatismo nuclear. Invasão do córion por algumas células basilares. Estratificação perturbada.	Infiltrado linfoplasmocitário.	CASO 22 (A.P. 1575-48)	Epitélio apresentando certa proliferação basilar com desdobramento da mesma, apresentando-se as células desta camada com núcleos volumosos e hiper cromáticos. A basilar de aspecto irrequieto invade por vezes discretamente o córion. Presença de papilas cortadas transversalmente. Estratificação geralmente mantida.	Infiltrado linfoplasmocitário. Fibrose. Glândulas racemosas apresentando metaplasia para o tipo pavimentoso estratificado.
CASO 8 (A.P. 720-47)	Em certa extensão do epitélio, presença de células basilares em toda sua espessura. Núcleos nitidamente hiper cromáticos, frequentemente aumentados de volume e de contornos irregulares. Granulação nuclear, perda de polaridade e de estratificação.	Infiltrado linfoplasmocitário regular.	CASO 23 (A.P. 1591-48)	Epitélio proliferado, cujas células conservam o tipo basilar até 2/3 de sua espessura. Estas células apresentam polimorfismo discreto e alguns núcleos hiper cromáticos. Basilar, lançando brotos para a profundidade do córion. Estratificação normal nas camadas superiores.	Infiltrado linfoplasmocitário discreto. Fibrose. Glândulas racemosas em dilatação cística.
CASO 9 (A.P. 721-47)	Fragmento de epitélio com hiperatividade basilar, apresentando nas camadas superiores evolução para o tipo espinhoso. Polimorfismo celular e hiper cromatismo nuclear, visíveis nas camadas superficiais. Estratificação prejudicada nesses trechos.	Infiltrado linfoplasmocitário. Fibrose do córion.	CASO 24 (A.P. 1660-48)	Epitélio ausente em parte, cuja espessura está ocupada por células volumosas, de distribuição cromática irregular, polimorfas e com certa falta de polaridade. Ausência de estratificação.	Infiltrado parvicelular.
CASO 10 (A.P. 758-47)	Epitélio proliferado com aumento da camada de células espinhosas. Camada basilar apresentando variado polimorfismo celular e hiper cromatismo de alguns núcleos. Basilar de aspecto denteado em seus limites com o córion. Papilas presentes. Estratificação prejudicada.	Infiltrado linfoplasmocitário discreto. Fibrose do córion.	CASO 25 (A.P. 1669-48)	Fragmento de endocervix, revestido em quase toda a periferia por epitélio pavimentado estratificado não cornificado, cujas células, jovens, apresentam evolução até a superfície do epitélio. Polimorfismo e hiper cromatismo nucleares. Ausência de estratificação.	Infiltrado linfoplasmocitário regular. Glândulas cisticamente dilatadas.
CASO 11 (A.P. 776-47)	Epitélio proliferado, apresentando desdobramento da basilar. Estas células apresentam leve polimorfismo nuclear. Basilar ondulada e bem destacada do córion. Estratificação perturbada nas camadas inferiores.	Infiltrado linfoplasmocitário discreto. Fibrose do córion.	CASO 26 (A.P. 1697-48)	Camada basilar do epitélio pouco nítida, o qual apresenta células jovens e hiper cromáticas nas camadas superficiais. Estas células apresentam polimorfismo e hiper cromatismo nuclear. Epitélio invade por vezes discretamente o córion. Estratificação quase ausente.	Infiltrado linfoplasmocitário discreto.
CASO 12 (A.P. 781-47)	Basilar proliferada apresentando células polimorfas com aumento cromático de vários núcleos. Nota-se metaplasia da glândula racemosa subjacente, cuja luz está repleta de células epiteliais. Estratificação algo perturbada nas camadas inferiores.	Infiltrado linfoplasmocitário acentuado.	CASO 27 (A.P. 1766-48)	Epitélio delgado, apresentando células e núcleos hiper cromáticos e polimorfos, nas camadas inferiores. Basilar, praticamente ausente, predominando o tipo de células planas. Estratificação incompleta.	Infiltrado parvicelular. Proliferação conjuntiva.
CASO 13 (A.P. 870-47)	Proliferação da basilar, cujas células ocupam o terço inferior do epitélio. Estas células mostram ligeira irregularidade de forma e dimensões. Núcleos hiper cromáticos e de contornos irregulares. Basilar de aspecto denteado, invade discretamente o córion. Estratificação mantida nas camadas superiores.	Infiltrado linfoplasmocitário denso. Abaixo do epitélio, glândulas racemosas, em metaplasia para o tipo pavimentoso estratificado. Proliferação conjuntiva do córion.	CASO 28 (A.P. 1884-48)	Vários fragmentos de epitélio com proliferação da basilar, que por vezes invade discretamente o córion. As células basilares com atípias discretas e hiper cromatismos nucleares variados. Estratificação levemente perturbada.	Infiltrado linfoplasmocitário discreto.
CASO 14 (A.P. 896-47)	Epitélio proliferado, emitindo ramificações para o córion. Basilar, irregular apresenta por vezes pouca nitidez em seus limites com o córion. Células basilares apresentam polimorfismo na junção da ecto e endocervix. Células planas com aumento de volume e variabilidade discreta de forma. Estratificação perturbada.	Infiltração linfoplasmocitária. Glândulas do tipo endocervical em dilatação cística. Fibrose.	CASO 29 (A.P. 2107-48)	Epitélio, apresentando em certa extensão, evolução de células basilares até 1/3 da sua espessura. Estas células se apresentam com distribuição cromática irregular e certo polimorfismo. Papilas em cortes transversais. Basilar bem destacada do córion. Estratificação quase normal.	Infiltrado parvicelular.
CASO 15 (A.P. 1231-47)	Pequena extensão de epitélio, com hiperatividade basilar, cujas células ocupam 2/3 de sua espessura. Células volumosas, núcleos de hiper cromatismo variado e fusiformes. Camada basilar bem circunscrita do córion. Estratificação conservada nas camadas superiores.	Infiltrado parvicelular. Fibrose intensa.	CASO 30 (A.P. 3075-48)	Proliferação da basilar, cujas células ocupam um certo trecho, toda a espessura do epitélio. São células fusiformes, alongadas, apresentando acentuado hiper cromatismo nuclear. Basilar de limites imprecisos com córion. Ausência de estratificação.	Infiltrado linfoplasmocitário.



Microf. 1. Lâmina A.P. 1884-48. H.E. Pequeno aumento.



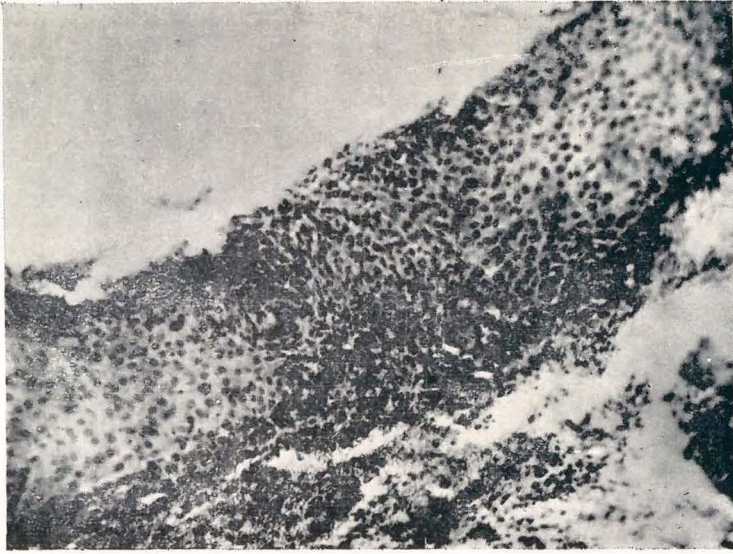
Microf. 2. Lâmina A.P. 1884-48. Mesmo caso anterior. H.E. Aumento médio.



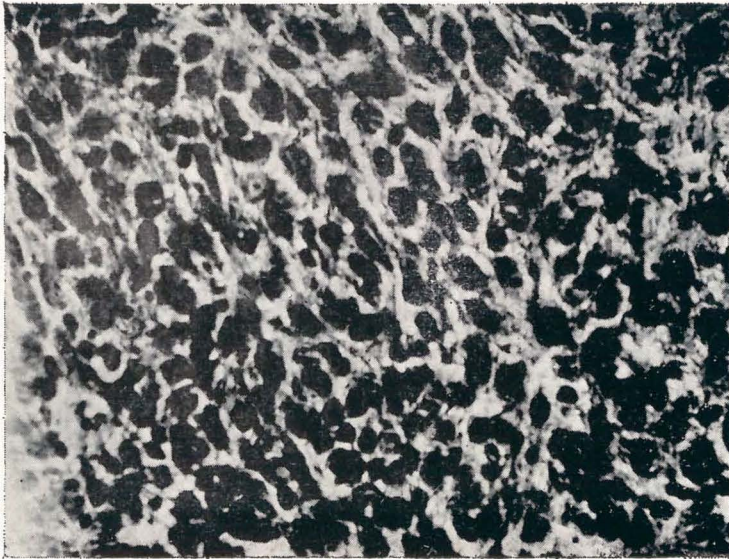
Microf. 3. Lâmina A.P. 1884-48. Mesmo caso anterior. H.E. Grande aumento.



Microf. 4. Lâmina A.P. 1566-48. H.E. Aumento médio.



Microf. 5. Lâmina A.P. 3075-49. H.E. Pequeno aumento.



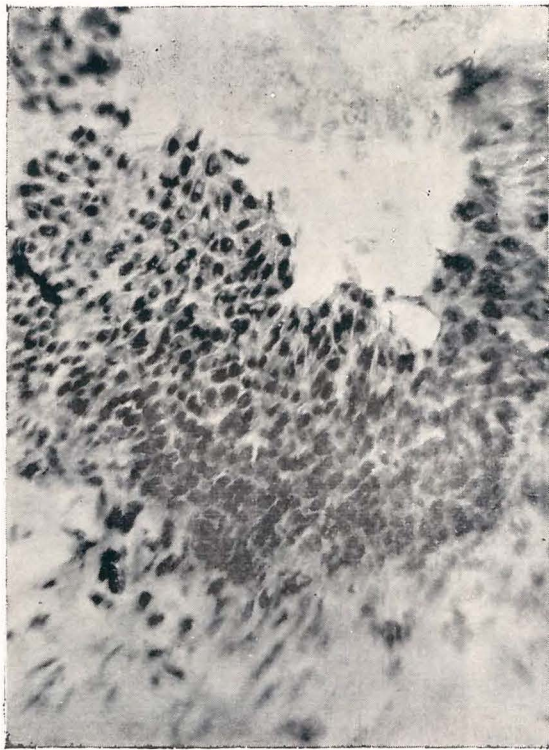
Microf. 6. Lâmina A.P. 3075-49. Mesmo caso anterior. H.E. Grande aumento.



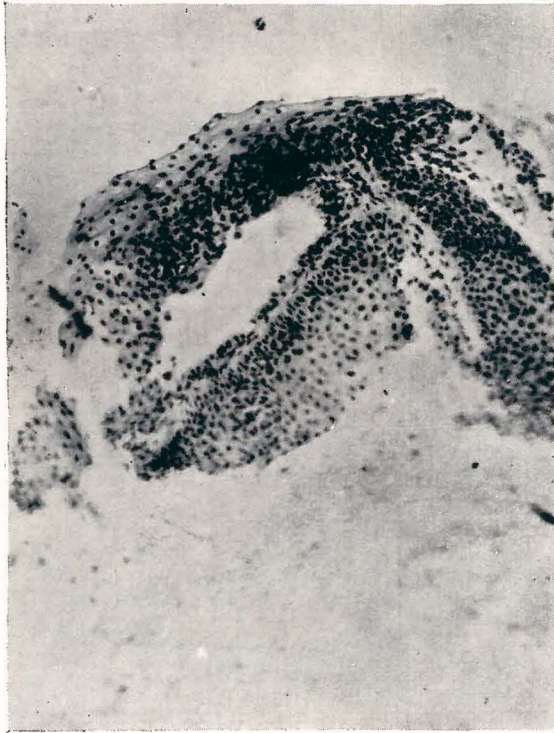
Microf. 7. Lâmina A.P. 1660-48. H.E. Aumento médio.



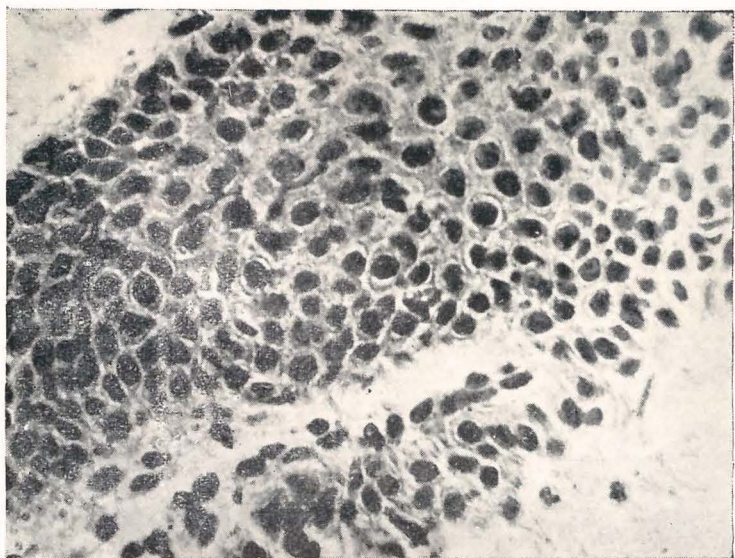
Microf. 8. Lâmina A.P. 1243-47. H.E. Pequeno aumento.



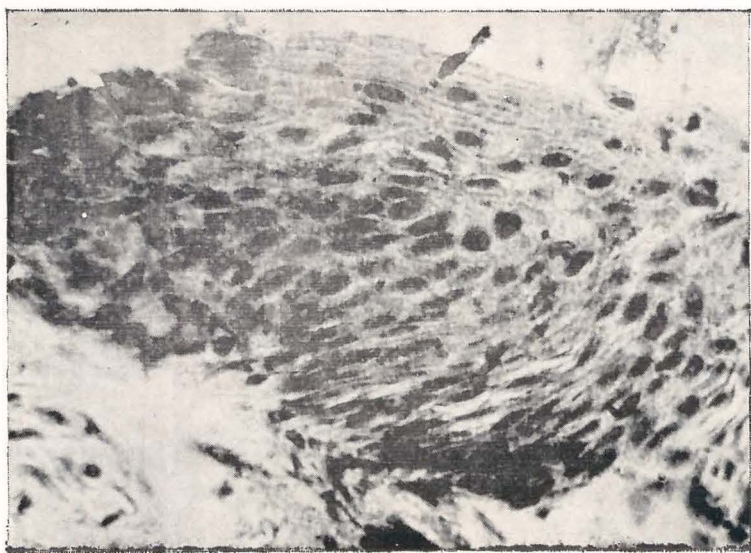
Microf. 9. Lâmina A.P. 1243-47. Mesmo caso anterior. H.E. Aumento médio.



Microf. 10. Lâmina 721-47. H.E. Pequeno aumento.



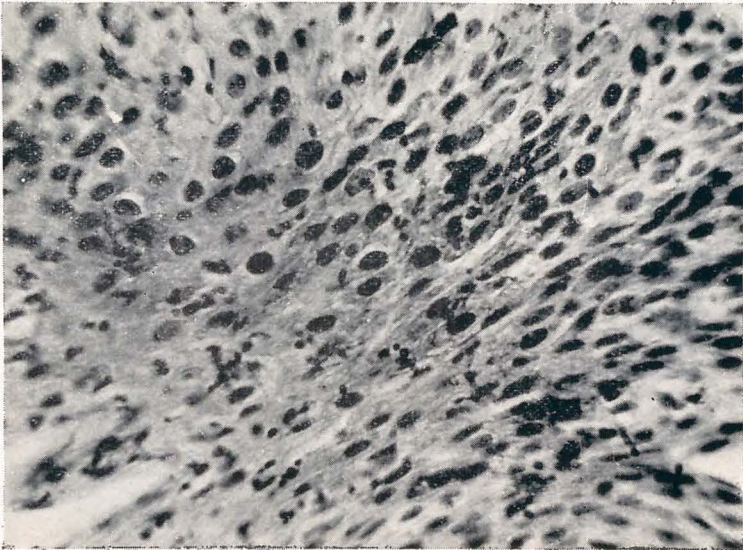
Microf. 11. Lâmina 721-47. Mesmo caso anterior. H.E. Grande aumento.



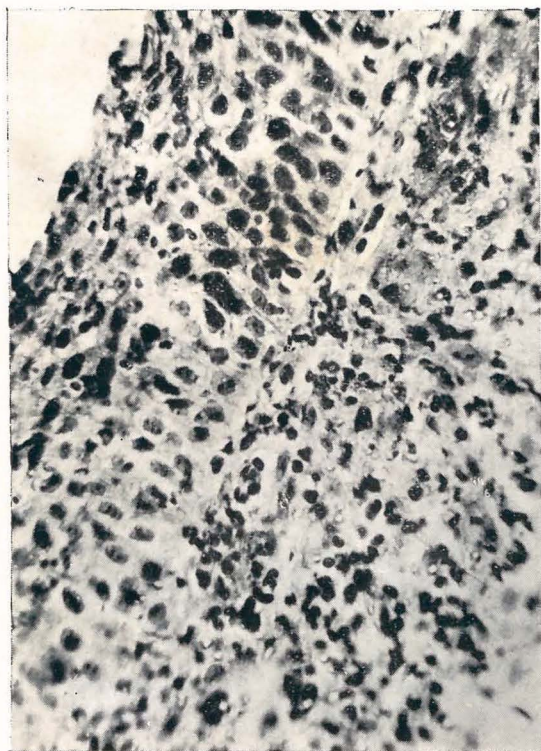
Microf. 12. Lâmina A.P. 123147. H.E. Grande aumento.



Microf. 13. Lâmina A.P. 459-46. H.E. Pequeno aumento.



Microf. 14. Lâmina A.P. 459-46. Mesmo caso anterior. H.E. Grande aumento.



Microf. 15. Lâmina A.P. 45946. Mesmo caso anterior. H.E. Grande aumento.