

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA

Dr. Jorge

dia 12/12 - 8 horas.

RELATO DE CASO

- CARCINOMA "IN SITU" DE VULVA

AURTORES: *Almir Adir Gentil

*Carlos Fernando Soares

*Acadêmicos do Curso de Graduação de medicina da Universidade
Federal de Santa Catarina - 11^a Fase.

Florianópolis, novembro de 1983.

AGRADECIMENTOS

Prof. Dr. Luiz Carlos de Souza

Profa. Dra. Lilia Rosa Marques

Profa. Dra. Sandra Mara Wiethorn Rinaldi

I N D I C E

RESUMO	02
INTRODUÇÃO	03
RELATO DO CASO	14
COMENTÁRIOS	16
SUMMARY	17
BIBLIOGRAFIA	18

RESUMO

Os autores apresentam um caso de Carcinoma intraepitelial de Vulva em uma paciente de 49 anos. O diagnóstico foi através de biópsia.

O tratamento realizado foi Vulvectomia simples, tendo a paciente apresentado problemas psiquiátricos em decorrência deste.

INTRODUÇÃO

O Carcinoma "in situ" de vulva tem sua importância pelo fato de poder ser considerado uma forma pré-invasiva do carcinoma epitelial. Isto não significa que, necessariamente, ele evolua a este estágio. Nem que um carcinoma invasivo seja sempre precedido da fase "in situ". Este, pode ser, tanto um achado isolado como um achado histológico concomitante a um carcinoma invasivo.

Estudando-se o carcinoma "in situ" vulvar, observamos que até há alguns anos este era referido na literatura por várias designações, tidas até 1975 como entidades distintas.

A doença de Bowen (John T. Bowen, dermatologista Americano, 1875-1941) foi descrita pela primeira vez em 1912, através do relato de 2 casos. Foi observada em seus aspectos clínicos e histopatológicos evolutivamente, em homens, na idade de 49 e 52 anos (Bowen, 1912). Somente em 1922, Hudelo e cols., relataram-na no sexo feminino, em território vulvar.

A Eritroplasia de Queyrat (M. Queyrat, dermatologista francês, 1856-1933) foi relatada em 1911, em 4 pacientes do sexo masculino sendo descrita originalmente na glândula. (Queyrat, 1911).

O carcinoma simplex apresentava alterações macroscópicas e microscópicas distintas das patologias anteriores, porém com um padrão semelhante aos carcinomas "in situ" de células

las escamosas de qualquer localização.

A doença de Paget extra mamária foi observada pela primeira vez por Dubreuilh, em 1901. Atualmente, sabe-se que o achado de células de Paget em um carcinoma "in situ" de vulva demonstra que o ectoderma e a pele desta região tem um potencial para diferenciar-se em tecido glandular e em epitélio escamoso. Assim, a Doença de Paget vulvar nada mais é do que uma variante particular do carcinoma "in situ".

A Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças de Vulva em seu 2º Congresso, realizado em 1975 na Flórida, adotou uma nova nomenclatura para as doenças vulvares. Partindo da observação de que doença de Bowen, eritroplasia de Queyrat e Carcinoma simplex, constituam na verdade variantes clínicas e/ou histopatológicas de uma mesma entidade patológica, denominou-se de carcinoma "in situ" de Células escamosas. A Doença de Paget, por ter características singulares próprias, continua como tal.

A partir desta nova nomenclatura uma lacuna foi preenchida. A dificuldade de se obter dados estatísticos fidedignos a respeito de carcinoma "in situ" de vulva foi sanado. Os trabalhos que até então apresentavam-nos, por vezes forneciam dados controversos e discutíveis, dificultando uma avaliação criteriosa. Dados epidemiológicos, clínicos, histopatológicos e terapêuticos podem agora ser melhor avaliados, nos fornecendo estatísticas reais.

Para termos idéia da incidência, fica evidenciado que tenhamos que realizar um ligeiro apanhado literário. Os trabalhos publicados até 1975 devem ser confrontados com os

que sobrevivi eram após. Certamente atingiremos um índice crescente de carcinoma "in situ" de vulva tanto pela unificação numa terminologia própria, quando então as estatísticas eram individualmente conhecidas, quando pelo reconhecimento de alguns fatores de risco envolvidos na gênese desta patologia, hoje admitidos. Também pelo maior interesse dos serviços especializados no diagnóstico de lesões malignas da vulva.

A idade das pacientes acometidas com carcinoma "in situ" de vulva, tem sido uma preocupação de vários autores. O que se evidencia em todos os trabalhos é que juntamente com o aumento da incidência, a faixa etária incidente tem diminuído, com índices alarmante em mulheres jovens.

Buscema e cols. (1980), num relato de 106 casos obtiveram uma idade média de 47 anos. Collins e cols. (1970), reportando 41 casos objetivaram idade média de 49,17 a. Boutselis (1972), de 41 casos, obteve 47,8 anos de idade média. Já Jopazzi e cols (1977), revisando 192 casos, obtiveram média de idade de 39 anos. Jeffcoate (1979) relata casos de pacientes de 14 a 80 anos de idade, sendo que 40% das pacientes tinham menos de 40 anos de idade. Tal índice também foi observado por Buscema e cols. (1980).

Quanto à raça das pacientes acometidas de carcinoma "in situ" de vulva, Woodruff e Hildebrandt (1958), de 14 casos reportados, obtiveram um índice de 78,5% em pacientes da raça branca. Japaze e cols. (1977), de 192 casos, 64% destes eram em caucasianas. Woodruff e cols. (1980), de seus 106 casos coletados, a raça branca foi acometida em 70% deles. Alguns trabalhos citam o aspecto racial como fator insignificante, P.E., Woodruff (1976).

A paridade não é um determinante de importância (Buscema e cols. 1980; Woodruff e Hildebrandt, 1958).

Certos fatores predisponentes demonstram ter alguma influência no desenvolvimento da lesão. Na série de

Woodruff e cols. (1973), de 44 pacientes com carcinoma "in situ" de vulva, 4 delas tinham antecedentes de doenças venéreas (2 com sífilis, 1 com teste de Frei positivo, e 1 com história de linfogranuloma inguinal). Condiloma acuminado foi observado em 4 pacientes. Uma apresentava Molusco contagioso.

O Herpes simplex virus tipo 2 tem sido descrito como precursor de lesões até pré-malignas e malignas do aparelho genital feminino. (Schwartz e Naftolin, 1981). Kaufman e cols. em sua série de 10 casos, encontraram prova imunológica positiva para este agente, em 9 casos. Tem sido apregoado que o vírus responsável pelas verrugas seria um suposto agente causal (Jeffcoate, 1979). Baggish e Dorsey (1981) citam também as clamídeas e bactérias como agentes responsáveis ao desenvolvimento da lesão, baseando-se na relação entre certas distrofias vulvares, tais como, líquen escleroatrófico e prurido vulvar idiopático. Sugerem também a relação entre agentes químicos utilizados para o tratamento de doenças benignas, que causariam uma atipia celular no epitélio, citando como exemplo a Podofilina.

Estes fatores acima citados seriam, provavelmente, as causas do aumento de incidência da lesão em mulheres jovens.

De maneira geral, podemos considerar certos epitélios atípicos não invasores como formas iniciais do Carcinoma "in situ" de vulva. Dentre estes, podemos citar Leucoplasia hipertrofica. Destas somente 10% evoluem à forma de carcinoma.

Boutselis (1972), em 24 casos descritos, encontrou 12 pacientes com história de algum tipo de leucoplasia anterior

ou associada, lesões ulceradas em 4 pacientes e lesões exofíticas foram encontradas em 3 pacientes.

A irradiação pélvica da pelve tem sido descrita como fator de risco (Woodruff e cols., 1973). Porém é discutível se é a própria exposição ao Raio-X que predispõe à doença ou se a lesão surge em razão de neoplasias ginecológicas que indicaram tal terapêutica visto que o carcinoma "in situ" de vulva pode ter características multicêntricas.

Há alguns anos, citava-se a hipertensão e a obesidade, juntamente com o Diabete Mellitus como condições predisponentes (Woodruff e cols., 1973). O mesmo autor, em 1980, cita estes aspectos, como de pouco valor.

A associação com outras neoplasias, intra e extrapélvicas é frequente. Collins e cols. (1970) em sua série, demonstra tal associação relatando 5 carcinomas "in situ" de cervix, 3 carcinomas invasores de cervix, 1 carcinoma de endométrio, 1 caso de leucemia linfocítica e 1 de carcinoma de bexiga. Na série de Woodruff e cols., (1973) há o relato de 8 casos de neoplasias cervicais associadas ao carcinoma "in situ". Buscema e cols., (1980), em seus 106 casos, obteve 28 carcinomas cervicais, 2 ovarianos e 1 de vagina. Ainda, 3 neoplasias de mama, 1 de pulmão, 1 de glândula lacrimal e 1 de colon. Woodruff e Hildebrandt (1958) de 14 casos, 3 haviam sido tratadas anteriormente de carcinoma de colo de útero e 1 paciente o desenvolveu posteriormente.

Estes relatos ilustram bem a multicentricidade dos carcinomas vulvares e também a frequente associação destes com outras neoplasias. Porém, as lesões unifocais são mais comuns.

O prurido é o sintoma mais frequente e também o mais precoce em todas as patologias vulvares. É citado por Woodruff (1980) em 50% das pacientes acometidas de carcinoma "in situ", Barclay e Collins (apud Arrighi, 1976) também o descreve em 50%. O próprio Arrighi observou tal sintoma em 50% das mulheres. Outros aspectos clínicos que merecem destaque são: edema, dor, hemorragia e tumoração. A lesão pode ser definida pelas pacientes como uma alteração na cor ou consistência da pele. Tais sinais são citados numa incidência variável porém, sempre bem inferiores ao prurido.

O número de pacientes assintomáticas atinge cifras significantes. Buscema e cols. (1980), descreve um índice em torno de 20%. Nestes casos Carcinoma "in situ" de vulva foi diagnosticado casualmente.

A localização mais comum, originariamente, é ao redor do intróito vaginal, a partir daí pode disseminar-se em qualquer sentido e direção. Pode comprometer a área perineal e perianal sem causar alterações macroscópicas relevantes.

Macroscopicamente, a lesão pode surgir como uma área hiperpigmentada, liquenificada (branca), hiperkeratótica, eczematosa (rôsea) ou eritroplásica (vermelha). Dependendo da localização na superfície cutânea ou mucosa, do tratamento prévio e higiene local, pode adquirir estes diferentes aspectos.

O diagnóstico precoce do carcinoma "in situ" de vulva só poderá ser uma realidade quando houver uma preocupação maior por parte das pacientes para uma avaliação médica periódica. Já os serviços médicos, devem atentar-se a um exame clínico mais detalhado. Os profissionais da medicina devem estar

cientes de que as lesões malignas da vulva podem incidirem em mulheres de todas as faixas etárias a partir da puberdade. Outro aspecto relevante é a necessidade da realização de biópsia em todas as lesões suspeitas. Goldstein e Kent (1975) afirmam: "Toda lesão de vulva deve ser biopsiada, isto porque, frequentemente é impossível determinar a natureza desta, simplesmente pela sua aparência". Em todos os trabalhos revistos, a biópsia foi a técnica mais eficaz, sendo o melhor indicador para o potencial neoplásico da lesão.

Histopatologicamente, o carcinoma "in situ" de vulva se caracteriza por: desorientação e perda da arquitetura epitelial que se estende a toda espessura do epitélio (sem incluir a superfície mais externa da camada de queratina), Pode observar-se células gigantes, multinucleadas, anormalidades na relação núcleo /citoplasma, disceratoses, células com queratinização, formação de corpos redondos, mitoses anormais e figuras de mitose abaixo da camada basal. Há um aumento do número de células e estas são encontradas em qualquer de seus estágios de desenvolvimento.

Outros meios diagnósticos tem sido utilizados, porém têm pouco valor.

A Colposcopia tem sido um mau indicador de neoplasia precoce. Por ser ainda um meio pouco empregado, suas imagens típicas ou atípicas são ainda pouco conhecidas. Além do que, o epitélio vulvar tem particularidades estruturais que dificultam uma perfeita distinção entre as zonas de lesão e as normais. A Colposcopia tem seu grande valor no reconhecimento de áreas com epitélio hiperplásico, visualização e individualiza

ção de uma superfície de epitélio distrófico branco para posterior biópsia e, quando associada ao teste de Collins, na localização de uma região que não se descorou com o ácido acético.

O teste de Collins (teste do azul de toluidina) consiste em embrocar o epitélio vulvar com um corante nuclear. Sabendo-se que as alterações de epitélio displásicos cursam com multinucleação, teremos uma hipercromasia dos mesmos, detectando-se assim as áreas suspeitas. O alto número de falsos positivos e falsos negativos deve-se a zonas de fissuras e úlceras benignas. Também a retenção normal do epitélio do vestibulo e da mucosa vaginal, contribuem para erros diagnósticos.

Citologia oncótica da superfície é outro meio diagnóstico. É um exame que deve ser realizado rotineiramente. A dificuldade de interpretação deste método, deve-se particularmente do fato do epitélio vulvar ser muito ressequido e a exfoliação celular torna-se inadequada. Por serem as áreas vulvares suspeitas, muitas vezes extensas, fica também difícil de se ter um local exato para a feitura do esfregaço. Porém, o fator que torna este método de pouca credibilidade é a dificuldade nas interpretações da lâmina pelos patologistas, o que já não ocorre com as lesões do colo do útero.

O teste de fluorescência da tetraciclina baseia-se na observação de áreas fluorescentes na vulva, após injeção intravenosa de tetraciclina marcada. Estas áreas devem ser biopsiadas. Tal efeito fluorescente deve-se à afinidade da tetraciclina pelos núcleos celulares principalmente os atípicos. Não é comumente realizada em nosso meio.

Diante destes aspectos, enfatizamos o valor da bióp

sia como sendo o método mais eficaz e que deve ser realizado precocemente nas atipias vulvares.

A biópsia é um procedimento simples que pode ser realizado tanto a nível ambulatorial, quanto de consultório. Deve ser realizada sem antissepsia prévia para evitar alterações do epitélio. Somente faz-se leve lavagem com soro fisiológico. Realiza-se infiltração local de xilocaina a 2%. A área biopsiada geralmente sangra muito pouco. Deve-se incluir parte de tecido são, facilitando o estudo histopatológico comparativo.

O tratamento do carcinoma "in situ" de vulva consiste classicamente na vulvectomy simples.

A vulvectomy radical não tem sido habitualmente empregada devido à incomum metastatização desta patologia.

O aumento da incidência do carcinoma "in situ" vulvar em pacientes jovens associado às sequelas psíquicas importantes nas pacientes submetidas a vulvectomy e ainda o constante questionamento da progressão deste carcinoma à invasor e a multicentricidade desta lesão, são responsáveis pelo surgimento de terapêuticas, menos agressivas. - 5 - fluoracil, CO₂ laser, a simples exérese da lesão e a vulvectomy cutânea com enxerto.

A vulvectomy simples consiste na retirada em monobloco dos grandes e pequenos lábios, juntamente com o clitoris, mantendo um orifício uretral e parte do canal vaginal.

Esta técnica demonstra resultados bastante satisfatórios, atingido em alguns relatos, a cifra aproximada de cura em 100% dos casos (Woodruff e Cosbie, apud Arrighi, 1976).

A vulvectomy cutânea com enxerto posterior tem sido indicada principalmente em pacientes jovens. Sua grande vantagem sobre a técnica anterior se assenta no fato de resultar num melhor resultado estético-funcional, conservando a secreção glandular e as zonas erógenas da paciente. (Rutledge e Sinclair, 1968).

A retirada simples da lesão, com margem de segurança é defendida por alguns, que alegam ser a vulvectomy um procedimento mutilante. Afirmam ainda terem encontrado em cortes histológicos seriados de peças de vulvectomy, muitas áreas de tecido normal.

Buscema e cols. (1980) é categórico em dizer que o tratamento deve ser conservador em pacientes jovens, fundamentado em dados estatísticos de seu trabalho em que o sucesso obtido com excisão simples foi de 68%. (63 pacientes). Realizando vulvectomy simples, o índice atingido foi de 70% (28 pacientes).

A aplicação local de um agente antimetabólico, o 5-Fluoruracil, que age inibindo a síntese do DNA, pode ser tentada. Seu resultado é discutível. Lifshitz e cols. (1979) relatando 12 casos em que se utilizou tal quimioterápico, obteve resultados satisfatórios em apenas 2 deles. Buscema e cols. (1980), em 11 pacientes, obteve êxito em apenas 3 delas.

Mais recentemente o CO₂ laser tem sido experimentado em alguns serviços norteamericanos. Baggish e cols. o utilizaram em 35 pacientes que haviam rejeitado a vulvectomy como meio terapêutico. Seus resultados foram consideráveis, pois apenas 3 delas (8,7%) persistiram com a lesão. O tratamento

teve que ser realizado em mais de uma sessão para que algumas pacientes obtivessem cura total. É importante salientar que das 35 pacientes 30% tinham idade entre 20 e 29 anos. Do total, 20 eram acometidas de envolvimento perianal, 11 com neoplasia intraepitelial de vagina, 16 com carcinoma "in situ" de cervix e 5 tinham lesões em vulva, vagina e cervix associados.

O uso do CO₂ laser tem aspectos vantajosos relevantes. É de uso estritamente local, age e faz a remoção somente dos locais onde existe a lesão, não necessita de hospitalização posterior, é um método altamente hemostático e é de fácil acompanhamento pelo uso da colposcopia durante seu uso, fazendo desta técnica uma verdadeira microcirurgia.

A radioterapia não tem indicação no carcinoma "in situ" de vulva. Jeffcoate (1976) relata ter indicado em alguns casos, quando a extensão da lesão impedia a cirurgia, tendo obtido resultados razoáveis.

Após estas considerações, nos parece clara a indicação da vulvotomia simples. No entanto, os mais recentes estudos sobre esta patologia, o aumento da incidência em pacientes jovens e as verdadeiras síndromes psíquicas desenvolvidas após vulvotomia, nos alertam para as técnicas mais conservadoras.

A infrequente evolução do carcinoma "in situ" de vulva para carcinoma invasivo e relatos de cura espontânea contribuem para reforçar esta teoria.

Novos trabalhos devem surgir confrontando os resultados dos diversos métodos terapêuticos, quando talvez possamos indicar-mos técnicas mais apropriadas, condizentes com cada caso.

RELATO DO CASO

I.C.B., 49 anos, feminino, branca, casada, funcionária pública, natural de tubarão (SC) e procedente de Florianópolis (SC), 2 internações anteriores. Número de registro: 030129 do Hospital Governador Celso Ramos (Fpolis-SC).

Encaminhada a este Hospital em 30 de agosto de 1981 para tratamento cirúrgico, com a seguinte história: a cerca de 5 meses começou a apresentar prurido vulvar sem qualquer outra manifestação. Há 1 mês observou lesão de cor castanho-escuro em grandes lábios. Em meados de agosto procurou o serviço médico quando foi realizada biópsia da referida área.

Antecedentes de doenças próprias da infância e paratifo. Em março de 1973 realizou tratamento clínico-hospitalar de cardiopatia (Taquicardia atrial paroxística). Em maio de 1974 submeteu-se à tumorectomia mamária à esquerda associada à ooforectomia direita por cisto de ovário.

Pai com carcinoma de próstata e tia materna diabética. Inquerida sobre antecedentes ginecológicos e obstétricos referia nunca ter tido leucorréia, Menopausa há 9 anos. Gestas VIII- Para VII com 1 abortamento espontâneo, puerpérios normais, aleitamento materno de todos os filhos por um período de 3 a 6 meses.

Ao exame físico geral não apresentou quaisquer alterações. A inspeção da genitália observou-se manchas pigmentadas multifocais, predominante na face interna dos pequenos lá

bios, no seu terço superior; manchas esbranquiçadas mal definidas, atingindo pequenos e grandes lábios; a área do períneo posterior estava preservada.

Os exames laboratoriais de rotina foram normais. O teste de Collins foi negativo. A biópsia foi realizada em área mais saliente hiperpigmentada e o exame histopatológico revelou: "fragmento de pele de transição cutâneo-mucosa exibindo ambas neoplasia intraepitelial, representada por células escamosas atípicas em atividade mitótica exuberante dispostas de sordenadamente". Foi conclusivo de carcinoma "in situ" multicêntrico de vulva.

A paciente foi orientada quanto ao tratamento cirúrgico a ser submetida.

A cirurgia realizada foi vulvectomia simples e o pós-operatório transcorreu satisfatoriamente tendo a paciente recebido alta hospitalar após 4 dias.

Acompanhamento ambulatorial revelou um bom resultado estético-funcional da cirurgia. A paciente desenvolveu alterações psíquicas, com repúdio à atividade sexual e certo grau de depressão. Foi encaminhada à tratamento psiquiátrico tendo abandonado o mesmo.

Periodicamente é submetida a avaliação clínica, não tendo apresentado qualquer outra anormalidade. O resultado da última colpocitologia oncótica em 2 de março de 1983 foi normal, tendo a última revisão sido feita a 23-11-83.

COMENTÁRIOS

6/2 sobre o
Carcinoma in situ!

O relato deste caso tem como objetivo alertar-nos para a importância do carcinoma "in situ" de vulva como uma patologia de incidência cada vez maior em uma faixa etária jovem.

Mostra-nos que o prurido é o principal sintoma e normalmente o mais precoce.

Confirma os relatos de que o teste de Collins quando negativo não descarta possibilidade de Carcinoma "in situ" de vulva. Um outro aspecto relevante é o da realização da biópsia quando do teste de Collins negativo, e a importância desta como meio diagnóstico altamente eficaz, em todas as lesões vulvares suspeitas.

A vulvectomy simples confirmou ser uma técnica eficiente no tratamento da lesão. No entanto a paciente no presente relato desenvolveu problemas psíquicos em decorrência desta terapêutica.

Apresentamos uma revisão bibliográfica sobre os novos métodos propostos no tratamento desta patologia, mostrando assim a atual preocupação em se encontrar uma forma terapêutica tão eficaz quanto a vulvectomy, sem as complicações decorrentes da alta agressão imposta por esta.

A vulvectomy deve ter indicação precisa, nos casos em que outros tratamentos menos agressivos não possam ser indicados.

SUMMARY

The authors present a case of intraepithelial carcinoma of the vulva in a 49 year old patient.

The diagnose was made by biopsy.

The treatment was simple vulvectomy and after this treatment the patient presented psychiatric problems.

BIBLIOGRAFIA

- 01 - ARRIGHI, L.A., OTTURI, J.E., RUEDA, N.G. Lesiones Prema
lignas Ginecológicas. Lopez Libreros Editores, 1976
Buenos Aires (Arg), P. 311-325.
- 02 - BAGGISH, M.S., DORSEY, J.H. CO₂ Laser for the treatment
of vulvar carcinoma in situ. Instruments & Methods.
Vol. 57, nº 3, March 1981. p. 371-375.
- 03 - BARCLAY, D.L., COLLINS, C.G. Intraepithelial cancer of
the vulva. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 86, nº 1,
may 1963. p. 95-106.
- 04 - BOUTSELIS, J.G. Intraepithelial carcinoma of the vulva.
Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 113, nº 6, july 1972.
p. 733-738.
- 05 - BOWEN, J.T. Precancerous Dermatoses: A study of two cases
of chronic atypical epithelial proliferation Journal Cut.
Dis. (j: Cut. Dis.), Incl. Ann. De Dermat. et de syph.
30, 1912. P. 241-255.
- 06 - BÜSCEMA, J. WOODRUFF, J.D., PARMLEY, T.H. AND GENADRY, R.
Carcinoma In Situ of the vulva. Obstetrics and Gynecology.
Vol. 55, nº 2, February 1980. p. 225-230.
- 07 - CARSON, T.E., HOSKINS, W.J., AND WURZEL, J.F. Topical 5 -
Fluorouracil in the Treatment of Carcinoma In Situ of
the vulva. Obstetrics and Gynecology. Vol. 47, nº 1
(supplement), January 1976. p. 59-62.
- 08 - COLLINS, C.G., ROMAN-LOPEZ, J.J. AND LEE, F.Y. Intraeph
telial Carcinoma of the vulva. Amer. J. Obstet. Gynecol.
Vol. 108, nº 8, December 1970. p. 1187-1191.

- 18 - RUTLEDGE, F. AND SINCLAIR, M. Treatment of Intraepithelial Carcinoma of the Vulva by skin excision and graft. Am. J. Obst. Gynecol. Vol. 102, nº 6, novembre 1968. P. 806-818.
- 19 - SCHWARTZ, P.E., NAFTOLIN, F. Type 2 herpes simplex virus and Vulvar Carcinoma In Situ. The new England Journal of Medicine. Vol. 305, nº 9, August 27, 1981. p.517-518.
- 20 - SOUEN, J.S., SALVATORE, C.A. Pré-Cancer em Ginecologia, Editora Manole, 1981 - São Paulo (Brasil). p. 221-251.
- 21 - WOODRUFF, J.D. Vulvar Atypia and Carcinoma In Situ the Journal of Reproductive Medicine. Vol. 17, nº 3, September 1976. p. 156-158.
- 22 - WOODRUFF, J.D., HILDEBRANDT, E. Carcinoma In Situ of the Vulva. Obstetrics and Gynecology. Vol. 12, nº 4, October 1958. p. 414-423.
- 23 - WOODRUFF, J.D., JULIAN, C., PURAY, T., MERMUT, S. KATAYAMA, P. The Contemporary Challenge of Carcinoma In Situ of the Vulva. Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 115, nº 5, March 1, 1973. p. 677-686.
- 24 - Proceedings of Second Int. Congr. of the Int. Society for Study of Vulvar Disease. Miami, January, 1975.

TCC
UFSC
TO
0262

N.Cham. TCC UFSC TO 0262
Autor: Gentil, Almir Adir
Título: Carcinoma "in situ" de vulva..



972811449

Ac. 254394

Ex.1

Ex.1-UFSC BSCCSM