

8017
UNIVERSITATEA REGELE FERDINAND I., CLUJ
Facultatea de Medicină.

No. 1151

Considerațiuni anatomo-clinice
asupra tumorilor placentare:
Hamartome, molă hidatiformă
și corioepiteliome

TEZĂ
PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSȚINUTĂ ÎN ZIUA DE 1 IULIE 1937



SCHÄFFER VASILE

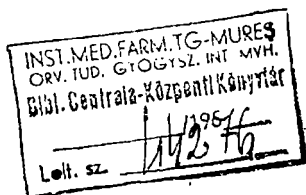
CLUJ
INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
Str. Memorandului 22.

Considerațiuni anatomo-clinice
asupra tumorilor placentare:
Hamartome, molă hidatiformă
și corioepiteliome

TEZĂ
PENTRU
DOCTORAT ÎN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE
PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 1 IULIE 1937
DE



SCHÄFFER VASILE



CLUJ

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
Str. Memorandului 22.

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I“, DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Domnul Prof. Dr. D. MICHAÏL.

Profesor:

Clinica stomatologică	Prof. Dr.	Aleman I.
Istoria medicinei	„	Bologa V.
Bacterologie	„	Baroni V.
Patologia generală și experimentală	„	Botez A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	„	Buzoianu G.
Clinica ginecologică și obstetricală	„	Grigoriu Cr.
Istologia și embriologia umană	„	Drăgoiu I.
Semiologie medicală	„	Goia I.
Clinica medicală	„	Hațieganu I.
Clinica chirurgicală }	„	Pop A.
Medicina operatoare }	„	
Medicina legală	„	Kernbach M.
Farmacologia și farmacognozia	Supl.	Popoviciu Gh.
Clinica infantilă	Prof.	Popoviciu Gh.
Clinica oftalmologică	„	Michail D.
„ neurologică	„	Minea I.
Igienă și igienă socială	„	Moldovan I.
Radiologia medicală	„	Negru D.
Anatomia descriptivă și topografică	„	Papilian V.
Fiziologia umană	Prof.	Benetato Gr.
Balneologie	Prof.	Sturza M.
Clinica dermato-venerică	„	Tătaru C.
„ urologică	„	Țeposu E.
Chimia biologică	„	Manta I.
Clinica psihiatrică	„	Urechia C.
Anatomia patologică	„	Vasiltu T.
Chimie	Prof.	S. Secăreanu
Fizică	Conf.	N. Bărbulescu

JURIUL DE PROMOTIE

Președinte: Prof. Dr. Titu Vasiliu

Membrii:	}	Domnul Prof. Dr. V. Papilian
		„ „ „ D. Michail
		„ „ „ M. Kernbach
		„ „ „ V. Bologa

Supleant: Doc. Dr. I. Voicu

INTRODUCERE ȘI ISTORIC.

Tumorile placentare formează un teren foarte interesant și plin de necunoscute al patologiei umane precum și al biologiei în general.

Cauzele generale ale formării tumorilor sunt necunoscute. Cunoașterea tumorilor placentare va suferi și mai mult, prin raritatea lor relativă.

Nu voi înșira ipotezele actuale, cari totuș nu explică formarea tumorilor. Voi aminti doar, că gândirea „patologică celulară“ este tot mai mult îndreptată înspre patologia tisulară și patologia constituțională.

Prima concepție, dusă la desvolare maximă de Virchow a adus la rândul ei servicii foarte mari anatomiei-patologice și în general bio-patologiei. Dar s'a văzut că edificiul acesta pur morfologic, cu toată perfecțiunea ei, n'a ajuns la rezultatul dorit, de a explica fenomenele patologice și reacțiunea necesară s'a și ivit: Tindem spre o explicație constituțională, încercăm să dăm cuvenita importanță eredității, influenței mediului și mai ales funcțiunii.

Aici țin să explic și titlul lucrării mele: *Hamartomele*. după concepția lui *E. Albrecht* (Hamartema (grec.)=lipsă) sunt tumori de țesut conjunctiv, ce se desvoltă în lipsa țesutului funcțional, ce trebuia să se desvolte.

Deci, diferitele feluri de țesuturi (ce formează un organ) nu se desvoltă în felul regulat, standardizat sub numele de „normal“ — ci unele elemente intră într'o proliferație exagerată față de altele sau ating grade de desvoltare diferite. *Albrecht* le numește, „producte pentru înlocuirea golului“ (Fehlbildung) — dând o explicație mai mult patogenică, de-

căt morfologică, acestor formațiuni. Ceeace deosebește aceste tumori de proliferațiile celulare simple. este cooperarea diferitelor țesuturi spre produse ordonate. Că aceste produse constituie pentru corp formații inutile, deseori chiar nocive, constă în greșeala de legătură, sau înmulțirea anormală a elementelor normale. Multe din tumorile benigne placentare intră în acest cadru noso-patologic.

Mola hidatiformă este o afecțiune a placentei, diferit încadrată după autori. Unii o așează între turburările de dezvoltare, alții între tumori. Credem justificată așezarea între tumori, urmând clasificarea lui *G. Roussy*, căci corespunde criteriilor de tumoră. Mai grea este încadrarea între tumorile benigne sau maligne, căci poate evolua benign sau poate lua caractere de malignitate (proliferație rapidă, invadantă și distructivă — definiția lui *Roussy*).

Corioepiteliomul este o tumoră, asupra căreia s'au ivit multe discuții. Originea era la început atribuită țesutului decidual uterin (dându-i-se numele de deciduom malign), până ce lucrările lui *Marchand* și *Kastschenko* au clarificat originea lui fetală și ectodermică. Evoluția lui constituie un sprijin gândirii biologice (*H. Albrecht*): poate evolua malign, constituind una dintre cele mai maligne tumori ale organismului matern, dar poate evolua (foarte rar) și spre regresare și chiar vindecare deplină, chiar având metastaze demonstrate.

Deci este un exemplu convingător pentru variabilitatea „caracterelor maligne“ ce vor depinde de energia potențială a celulei tumorale dar și de forțele de desarmare, de apărare ale organismului matern, despre cari, trebuie să recunoaștem, că știm foarte puțin.

Cunoscând mai de aproape aceste mari necunoscute ale orei actuale, se va putea face cândva o medicină, deci o terapie mult mai rațională, mai conservatoare; vom putea evita multe operații socotite azi vitale, dar cari, eliminând marele rău al momentului, lasă o mulțime de sechele post-interventive, neputând readuce echilibrul armonios al con-

stiluției individuale din starea de deplină sănătate. Sperăm în venirea acestor timpuri, în propășirea medicinei, care va putea cândva să prevină și bolile socotite azi incurabile, sau curabile numai prin intervențiuni mutilante.

Aici țin să-mi exprim mulțumirile mele dlor Prof. Titu Vasiliu, Doc. I. Voicu, șef de lucr. Rubin Popa, asist. P. Radu și asist. D. Căprioară pentru bunăvoința ce mi-au arătat.



CONSIDERAȚIUNI ANATOMO-FIZIOLOGICE.

Placenta este un organ cu existență temporară în organismul femeii. Îndeplinește rolul de intermediar, între organismul matern și fetal. Ia naștere din ectodermul și mezodermul oului, ce s'a inclus în mucoasa uterină, precum și din mucoasa uterină, mai exact din caduca bazală sau serotină. Este un organ circular sau ovalar cu un diametru de 16—20 cm., grosime de 2 cm. și greutate de 500—600 gr. Pe partea maternă prezintă cotiledoane.

Istologie: Placenta fetală se compune din corionul mesodermic format din celule conjunctive tinere și din ramificațiile vaselor ombilicale, acoperite pe partea fetală de amniosul monostratificat, iar pe partea maternă prezintă vilozități cu acoperiș ectodermic (trofoblastic) bistratificat: un strat intern, compus din celule rotunde sau neregulat cubice, cu protoplasmă clară, cu nucleu mare, rotund, numit stratul lui Langhans și un strat extern, sincițial, format dintr'o protoplasmă continuă, mai închisă, densă, cu nucleii rotunzi sau ovalari și cu conținut de granule fine proteice și vacuole. Cu evoluția sarcinei, stratul lui Langhans dispare, iar stratul sincițial prezintă muguri solitari la vârful vilozităților.

Placenta maternă, formată din mucoasa uterină proliferată, se compune dintr'o regiune superficială compactă, cu celule mari conjunctive, numite celule deciduale, apoi o spongioasă, cu glande dilatate și o bazală nealterată. Formează septe, între cari se găsesc compartimente, pentru recepționarea cotiledoanelor fetale.

Funcțiunea placentei: Servește la schimburile nutritive între mamă și făt, adică: respirație, nutriție și excreție fetală. Nu ne extindem asupra acestor importante funcțiuni, amin-

tim doar că placenta își asumă și rolul de glandă endocrină. Se crede că secreția hormonală se datorește epiteliului corial (*Kemp-Okkels*): S'au demonstrat mai mulți hormoni; unul asemănător foliculinei și alții asemănători hormonilor gonadotropi din lobul anterior hipofizar. Asemănători și nu identici, după cum demonstrează mai ales experiențele lui *Collip (Rivoire)*. Aceștia din urmă denumiți *Prolan A* și *B*, prezidează la maturația foliculului (*A*) și la formarea corpului galben ovarian (*B*). Prezintă o importanță practică, deoarece servesc la demonstrarea precoce a sarcinei și la relevarea unor stări patologice placentare. Reacția este foarte sensibilă, a fost descoperită de *Zondek și Ascheim (1928)*, se bazează pe evidențierea prezenței hormonilor sus amintiți într'o cantitate mărită în sângele și urina gravidelor, chiar din prima săptămână de după concepție. *Prolanul A* produce maturație foliculară ovariană la femela de șoarece împuberă (Reacția *Zandek-Aschneim I*), iar *Prolanul B* produce emoragii (R. Z.—A. II.) și corpi galbeni în foliculii ovarieni (R. Z.—A. III). Cantitatea minimă de hormoni (împărțită în 6 părți egale și administrată în interval de 36 ore), ce poate declanșa aceste reacțiuni în timp de 100 ore, se numește „Unitate șoarece“ (U. Ș.).

În urina gravidelor se află în prima lună peste 10.000 U. Ș. la litru. În stări patologice, tumorale ale placentei, se poate ridica la peste 100.000 U. Ș.

ANATOMIE PATOLOGICĂ.

Tumorile benigne, sunt destul de rare. Se găsesc la suprafața sau în interiorul placentei fetale; se pot localiza mai superficial sau mai profund; au mărimi variabile dela o cireașă până la un ou de găscă sau chiar un rinichiu. Sunt bine circumscrise, au un pedicul mai larg sau mai subțire, care conține o arteră și o venă. Au consistență de organ, sau de burete, au culoare gălbue-roșie sau roșie-brună. Pe secțiune au aspect (de parenchim) de ficat, sunt friabile.

Istologie: se compun din țesut mezenchimatous embrionar, compus din celule conjunctive tinere, cu nucleii mari, bine colorați și din capilare înmulțite, dilatate, bine diferențiate, cu caracter adult (*Beaufays*). Endoteliul capilar este proliferat, cu nucleii mari, ce prezintă mitoze.

Nomenclatura este foarte variată. Se găsesc în literatură sub numirile de: Angiom placentar, chorangiom, chorioangiobrom (*Walsh*), sarcom angioplastic, etc... *II. Albrecht* este de părere, că aceste tumori placentare se deosebesc de țesuturile înconjurătoare numai prin organizarea anormală a țesuturilor normale, sunt un amestec greșit de țesuturi. Într'adevăr, prezintă vase capilare înmulțite, cu caracter adult și țesut mezenchimatous embrionar; deci și deosebiri cantitative, de masă și calitative, de grad de diferențiere — sunt deci hamartome, cu aspect angiomasos sau fibromatos, după predominanța țesuturilor componente. Evoluția lor e benignă. În etiologia lor s'a învoat sifilisul, apoi staza vasculară. Ne pare mai verosimilă explicația hamartomică.

Mola hidatiformă este o tumoră placentară relativ rară: După *R. Meyer* variază între 0.05 până la 3.7% din totalitatea sarcinilor. Etatea, la care survine mai des, este între 21—40 ani. Se naște în general în luna 3—4-a a sarcinei.

Macroscopic este asemănătoare unor ciorchine de struguri. Poate fi totală sau parțială. Se compune din vezicule translucide, albe-albăstrii, de dimensiuni ce variază între capul acului de gămălie până la o cireașă și reprezintă vilozitățile schimbate patologic. Se susțin pe pediculi de lungimi variate, cari la rândul lor sunt fixate de placa corială. Intre aceste vezicule se găsesc chiaguri sanghine.

Istologic: se compun dintr'o stromă degenerată, edematoasă, cu celule abia vizibile. Importanță mai mare prezintă epiteliul vilozitar, care abia este schimbat calitativ, însă prezintă o înmulțire cantitativă considerabilă. Stratul celulelor Langhans este deseori foarte dezvoltat și mitotic (Kaufmann, R. Meyer), alteori aproape dispărut (Roussy). Ambele straturi prezintă o proliferare excesivă, ce depășește uneori caduca maternă, pătrunzând în musculatura uterină (ceace se remarcă uneori și în placentajia normală, diferențele sunt pur cantitative!) Uneori pătrunderca este așa de profundă, încât poate depăși musculatura, ajungând la seroasa uterină, perforând uneori chiar peritoneul. Totodată se remarcă și pătrunderi în venele uterine, sau chiar embolii depărtate, cari însă se vindecă spontan, printr'o transformare în țesut conjunctiv (*Dunger*, din *Kaufmann*). Aceste forme cu tendință de malignitate clinică se numesc mole destructive. S'a demonstrat că deseori mola este asociată de o degenerescență chistică luteinică a ovarelor (ce ajung la dimensiuni de cap de făt), care este benignă și regresează după depărtarea molei. Mola hidatiformă prezintă o importanță practică, deoarece se poate transforma în corioepiteliom (6.5% după *Seitz*, 9% după *Merger*).

Fizio-patologic este important, că prezintă o hipersecreție pronunțată de Prolan A și B, față de graviditatea normală. În urină se poate demonstra prezența acestor hormoni, în cantitate de 50.000—100.000 U. Ș., uneri chiar 1/2 milion la litru. După îndepărtarea totală a molei, scade secreția până la zero (*Kemp*). Hipersecreția prolanilor ar explica și formarea secundară a chistelor luteinice.

Uterul se mărește, pentru a putea recepționa această masă mărită și nu mai corespunde vârstei sarcinei.

Etiologia este necunoscută. Unii invocă o endometrită deciduală, alții spun că ar fi o turburare primară a oului. (*Risel, Seitz după Kaufmann*). In ceea ce privește patogeneza, *Hinselmann* crede, că mola s'ar produce în urma unor turburări de dezvoltare ale vaselor fetale.

Corioepiteliomul este o tumoră embrionară malignă (secundară) a uterului, mai rar a trompei sau a ovarului. Diferă de sarcome prin lipsa vascularizației proprii, iar de cancere, prin lipsa propagării pe cale limfatică (*Merger*). Survine în urma molei hidatiforme (40—50% *R. Meyer*), mai rar după avort și naștere. Uterul este mărit de volum, corespunzător unei gravidități de luna 2—4-a. Suprafața uterului este regulată, câteodată are mici neregularități produse prin propagare sau prin metastaze tumorale. Este de consistență moale, de burete; pe secțiune se poate observa o tumoră, așezată în fundul uterului, sau aproape de col (formă rară). Tumora are mărime de cireșă sau de nucă. In raport cu uterul, poate să aibă o bază de implantație largă sau poate fi sesilă, mai rar pediculată. Aspectul este de conopidă, exuberant, de culoare roșie-brună, cu vascularizație abundentă, ușor sângerând și ulcerat la suprafață. Alteori ia formă ulcerativă profundă, producând cavități în musculatura uterină. Tumora este mai des unică.

Complicații: Perforația peretelui uterin. Metastazele vaginale (23% *Merger*) sunt în descreștere. Localizate mai frecvent în peretele anterior vaginal, în apropierea meatului urinar, mai rar în peretele posterior, de culoare violacee sau roșie brună. Evoluiază spre ulcerare și infecție secundară.

Metastazele pulmonare, de aspect marmorat. Prin precocitatea diagnosticului sunt mai rare, decât cum arată statisticele mai vechi (25% *Merger*). Se pot localiza pe tot câmpul pulmonar. Se mai descriu metastaze cerebrale, hepatice, renale, splenice, uterine, tiroidiene (*Voicu—Popa Rubin*), etc. Mai rar în ganglionii limfatici regionali (*Hinselmann*).

Istologie: Secțiunile trebuie să cuprindă tot peretele uterin, de la mucoasă până la seroasă. Are caracterul epiteliului corial normal, cu diferențe mai mult sau mai puțin marcate.

Stroma vilozitară lipsește (după *Seitz*), iar după *Leroux* și *Merger* este prezentă. *R. Meyer* admite prezența lor, dar cere prudență în diagnostic. Țesutul epitelial este mult proliferat. După *Marchand* se împart cantitativ în forme tipice și atipice.

a) Forma tipică: elementele componente, deci celulele Langhans, sincițiul și celulele infiltrative intramurale se găsesc în cantități aproape egale.

b) Formele atipice: unul dintre cele trei elemente prevalează. Vom avea prin urmare trei feluri de atipii.

Leroux și *Merger* preconizează o altă clasificare:

a) Corioepiteliome pure: cu proliferare tipică a celulelor Langhans și a plasmodiului, fără reacțiune deciduală.

b) Corioepiteliome cu celule intramurale: proliferare de elementele placentare, a celulelor corionului mucoasei uterine, precum și prezența elementelor localizate în musculatura uterină, fiind de natură necunoscută, poate cu caractere maligne. Mai nou *Leroux* și *Isidor* cred cu *Durante*, că sunt celule musculare modificate (în cari se pot evidenția miofibrile prin colorare cu hematoxilină ferică), probabil prin secreția hormonală placentară, sau prin rolul de „spini iritativi“, ce au elementele placentare invadante.

c) Tumori pur deciduale, fără celule placentare, produse numai de proliferarea celulelor deciduale; ele trebuiesc excluse din cadrul corioepiteliomelor.

Leroux și *Merger* cred, că formele a) și b) corespund capurilor „tipice“, pe când forma c) corespunde unei părți din cazurile „atipice“ ale lui *Marchand*. Caracterele clinice ale acestora sunt mai puțin nete.

Celulele Langhans: Celula are formă rotundă, poliedrică, de mărime foarte variabilă. Corpul celular este clar, conține glicocen. Are un singur nucleu. În apropierea lui se văd granulații fine și rețele, ce se orientează spre membrana celulară. Formele evolutive au o protoplasmă mai închisă, mai compactă, nucleii au formă neregulată, sunt săraci în cromatină, cu 1—2 nucleoli. Se observă diviziuni mitotice, confluențe multinucleare, ce denotă o transformare sinciția-

lă (R. Meyer). Structura epitelială nu mai este bine păstrată, formează travee, ce pătrund în țesuturile materne.

Sincițiul (Plasmodiul): Este ca și normal, cu diferențe cantitative. Unde țesutul se găsește într'un mediu nutritiv lichid, proliferează în abundență. Mitozele sunt rare, se observă des diviziune simplă nucleară. Nucleii festonați denotă o regresare (R. Meyer).

Celulele infiltrative intramurale: Sunt o dispersare de celule individualizate, de dimensiune și formă variabilă, mononucleate sau gigante, multinucleate. Protoplasma nu este așa de omogenă ca la sincițiu, iar asemănarea cu celulele Langhans dispăre. Protoplasma este granulară, reticulară și prezintă vacuole. R. Meyer crede, că sunt forme de trecere între celulele Langhans și sinciții.

În ansamblu: Intricări neregulate de benzi anastomozate sincițiale și de celule individuale. Erodează pereții venelor și formează lacune, unde circulă sângele matern. Lacunele nu sunt căptușite de endoteliu vascular. Mai deseori sincițiul predomină cantitativ.

Țesuturile materne uneori nu reacționează, alteori prezintă infiltrație leucocitară, cu celule mici, rotunde. Alteori se remarcă o necroză fibrinoidă a țesuturilor din jurul tumorii, datorită probabil acțiunii toxinelor sincițiale, alteori în sfârșit se observă o hiperplazie deciduală.

În ceea ce privește celule infiltrative, recapitulăm: După R. Meyer sunt de origine fetală: celule Langhans modificate (fără să fie suficiente, pentru diagnosticul corio-epitelionului). După Leroux și Merger sunt celule coriale materne, probabil maligne. Sunt reacțiuni musculare și deciduale benigne (Oberling), produse prin acțiunea hormonilor placentari (Simard, Ladreyt-Drugman); sunt fibre musculare modificate Leroux-Isidor).

Fizio-patologie: epiteliul transformat malign secretă aceiași hormoni ca și placenta normală însă în cantitate mărită. Prolanul B se găsește în cantități de peste 100.000 U. Ș. la litru de urină. Secrețiile hormonale au influență asupra organismului matern, ce se manifestă prin producerea de deciduă uterină, mamelele pot intra în funcțiune, iar celulele

luteinice ale ovarului proliferază (*Meyer*). Această ultimă proprietate este foarte marcată, încât corioepiteliomul este des însoțit de chiste ovariene bilaterale.

Etiologie: Se amintește endometrita deciduală, alterația primară a oului și chistele ovariene, ca fiind cauzatoarele degenerării maligne a epiteliului corial.

Cu R. Meyer credem că echilibrul, ce există între proprietățile epiteliului corial și reacția țesuturilor și umorilor materne, este turburat. Din nefericire, aici tatonăm pe un teren foarte puțin cunoscut.



SIMPTOMATOLOGIE.

Hamartomele, fiind așezate mai des în zona cea mai funcțională a placentei, se vor putea manifesta prin turburări multiple. *Beaufays* descrie un caz cu hidramnios considerabil și naștere prematură. Citează statistica lui *Szathmáry*, pe care o reproduc și eu:

Graviditățile cu tumori benigne (238 cazuri din literatură) au dus la: hidramnios (37%), la nașteri anormale și premature (42%). Dintre nașterile premature 75% din feți s'au născut morți sau au murit în primele zile. S'a recurs la deslipire manuală de placenta în 12% a capurilor, pentru emoragii.

Mola hidatiformă se caracterizează prin simptome subiective și obiective. Cele subiective se produc probabil în urma resorbției toxinelor secretate de placenta anormală: survin grețuri, vărsături și vertigii în primele luni ale sarcinei, mult mai accentuate, ca în sarcinile normale anterioare. *Obiectiv*: anemie, tendință spre sincopă, ptializm, nefrită cu albuminurie și edeme ale membrilor inferioare sau generalizate. Se observă aproape constant pierderi de sânge, continue sau intermitente. Alteori se remarcă scurgeri sanguinolente-apoase, în luna 2—5-a a sarcinei. Uterul este de cele mai multeori mărit, necorăspunzător datei sarcinei, este moale. Nu se palpează părți fetale, nici bătăile cordului fetal nu se aud.

Cel mai important simptom este însă eliminarea de vezicule unice de molă, apoi se instalează dureri și se naște mola în întregime. *Complicații*: peritonite, emoragii interne, evoluție spre corioepiteliom.

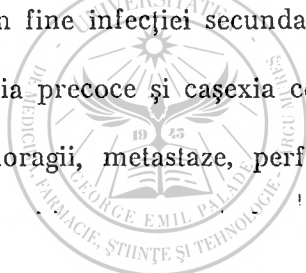
Corioepiteliomul: Se tradează prin pierderi de sânge prin vagin, continue sau intermitente (ce nu cedează la tra-

tament medicamentos), mai des la femei, cari au prezentat în antecedente o molă. Simptomele pot apare la 2—3 luni după molă. Uterul este mărit, corăspunzător unei sarcini de 2—3 luni, de consistență moale. Prin tușeu se mai pot evidenția des chiste ovariene bilaterale. Într'o fază mai înaintată se prezintă metastaze vaginale și pulmonare, cu infecții secundare vaginale și expectorații sanghinolente. Fenomene generale: uneori febră, totdeauna astenie, anemie din ce în ce mai profundă și cașexie, cauzată de toxinele neoplasmului placentar. Dacă nu se intervine, pacienta sucombă în urma cașexiei și intoxicației generale endogene sau în urma complicațiilor.

Uneori survin vindecări spontane sau regresii, chiar în cazuri cu metastaze demonstrate (Hörmann, Remzi-Erez). Se datoresc probabil necrobiozei celulare materne, coagulării sanghine, sau în fine infecției secundare (supurarea tumorii).

Emoragia, anemia precoce și cașexia constituesc un sindrom caracteristic.

Complicații: emoragii, metastaze, perforații uterine în peritoneu, etc.



DIAGNOSTIC.

Hamartomele nu se pot diagnostica, simptomul prenatal de hîdromnios cel mult ne îndreptățește la punerea diagnosticului diferențial, fără să putem exclude toată gama de boli ce reproduc acelaș simptom.

Mola hidatiiformă se diagnostică în caz de semne exagerate de intoxicație gravidică, cu metroragii continue sau intermitente, volumul uterului este mărit, chiste ovariene bilaterale. Nu găsim semnele prezenței fătului în cavitatea uterină. Se elimină vesicule molare. În urină reacția *Zondek-Aschheim* II—III intens pozitivă — (deci secreție exagerată de prolani: până la 500.000 U. Ș.).

Corioepiteliomul: Diagnosticul clinic: Triada; Metroragie, anemie precoce și cașexie — este caracteristică. Celelalte semne de diagnostic — la capitolul precedent.

Diagnosticul microscopic: Se face din elementele descrise la isto-patologie. Însă distincție netă între unele mole și corioepiteliom multeori nu se poate face.

R. Meyer afirmă că corioepiteliomele adevărate se deosebesc de cele mai multe ori de invaziile simple, chiar cele mai intensive, prin pătrunderea masivă de travee largi în țesuturile materne, prin prezența atât a celulelor Langhans cât și a sincițiului. Celulele mari, epiteloide, caracteristice neoformațiunilor maligne se recunosc prin mitoze frecvente aspect proaspăt și mai ales prin nucleii net circumscriși și repartizarea uniformă a cromatinei. În fine se remarcă infiltrații leucocitare, necroze, tromboze.

Totuș, multe corioepiteliome, diagnosticate istologic s'au dovedit a fi de evoluție benignă (*Merger*).

Ca o concluzie generală, putem să afirmăm cu *Merger*, că examenul istologic nu dă deplină siguranță.

Diagnosticul biologic: Se bazează pe evidențierea prolanului B, secretat de epiteliul corial, prin reacțiile *Zondek-Aschheim* în urină și lichidul cefalo-rachidian (*Clauberg*) și prin reacția *Brindeau-Hinglais* în sânge.

Dacă se prezintă reacție pozitivă, ce nu are tendință de scădere până la zero — după evacuare de molă, trebuie să bănuim prezența unui corioepiteliom. Deasemenea, dacă reacția pozitivă persistă după histerectomie întreprinsă pentru corioepiteliom, trebuie să ne gândim la metastaze.

S'a dovedit, că reacția este foarte sensibilă (*Machado*).

Brindeau și *Hinglais*, lucrând cu serul sanghin și luând ca test femela de epure, fac cercetări seriate (în intervale de 2—3 săpt.) cu paciente, cari au eliminat o molă. Ei constată, că după eliminare, cantitatea de prolan B scade simțitor, până ce dispare. Inșă, unde se constată o ridicare a acestei valori — deci o ridicare a curbei hormonale, trebuie să suspectăm prezența unui corioepiteliom. Fixează ca punct optim pentru operație de histerectomie timpul, când valoarea hormonală se ridică la 2—5000 U. Ș. (după o scădere prealabilă).

Reacția *Zndek-Aschheim* (1928): Se ia urina de dimineață proaspătă. Se injectează la 5 femela de șoareci impubere (6—8 gr.) cantitate totală de 1—3 cc. (la fiecare), în timp de 48 ore (repartizată în 6 doze egale). Se sacrifică animalele la 100 ore. Reacția este pozitivă, dacă prezintă Z.—A. II și III la cel puțin una dintre cele 5 animale. Desavantajul este, că durează 4 zile.

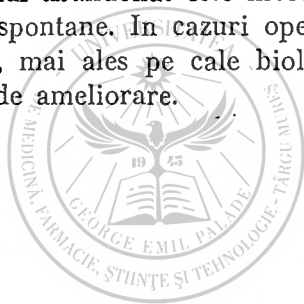
Reacția rapidă: *Friedmann-Schneider*: Animalele de experiență: femela infantile de cobai (1500 gr.) în etate de 3—6 luni, ținute de 3 săpt. în cuști separate. Se administrează 10 cc. urină intravenos (vâna marginală a urechii). Reacția este pozitivă, dacă se observă maturație foliculară: emoragii punctiforme la suprafața ovarelor. Se produc chiar la 10 ore. Proba se face la 3 cobai: se sacrifică la 10, la 24 și la 36 ore.

PROGNOSTIC.

Hamartomele au prognostic bun în ceea ce privește mama, dar problematic în ceea ce privește viabilitatea fătului.

Mola hidatiformă are un prognostic bun în sine, dar complicațiunile ce pot surveni, fac să fim rezervați și să controlăm des starea generală a pacientei.

Corioepiteliomul abandonat este mortal, deși se constată rareori vindecări spontane. În cazuri operate în urma diagnosticului precoce, mai ales pe cale biologică, prognosticul prezintă tendință de ameliorare.



TRATAMENT.

Hamartomele, fiind tumori benigne, ce nu se pot nici diagnostica, nu vor fi supuse decât unui tratament simptomatic. În caz de aderență placentară, vom institui manopera lui Credé sau deslipire placentară în caz de metroragii în perioada placentară.

Mola hidatiformă: a) Așteptăm, ca mola să se nască singură, ceea ce se și întâmplă de cele mai multe ori, fără inconveniente. Putem să accelerăm procesul prin administrare de hormon oxitocic hipofizar (*Seitz-Stoeckel, Lecéne-Leriche*).

b) În caz de suspiciune de retenție vilozitară facem deslipire manuală: Intrăm cu 1—2 degete în cavitatea uterină, după o dilatare prealabilă cu Hegare, dacă colul nu este dilatat, și deslipim mola foarte prudent și cu finețe de pe baza de implantație, presând totodată cu mâna liberă fundul uterului.

c) Raclajul cu cureță îl facem cu mare precauțiune, numai la 10—14 zile după nașterea molei (*Seitz-Stockel*), sau îl facem în doi timpi: după expulsie, foarte fin, și mai energetic după 48 ore, după ce peretele uterin s'a mai restabilit (*Letulle-Ounegawsky*). Inconveniente ce se pot produce, sunt: Perforația, infecția și producerea de embolii vilozitare.

S'au mai descris ca metode de tratament: histerotomia (Violet) și historectomia — ce pare a fi justificată numai în caz de complicații.

Corioepiteliomul: a) Histerectomia abdominală este tratamentul de elecție; nu trebuie să facem histerectomie lărgită, căci ganglionii nu sunt afectați (*Merger*) să fie totală și nu subtotală, luând în considerare localizările tumorale în apropierea colului.

Metastazele vaginale nu contraindică histerectomia radicală. Se mai excizează și tumorile vaginale.

b) Tratamente ajutătoare: 1. Raclajul se folosește azi numai pentru diagnostic. Poate fi periculos: Pe lângă nesiguranța diagnosticului din elementele raclate, poate favoriza infecții generale și poate produce perforații (*Bologa*), emoragii, metastaze.

2. Transfuzia sanghină: La paciente foarte anemiate, atât înainte, cât și după intervenție.

3. Metoda lui Wipple: administrare de ficat crud, în supă caldă — după intervenție.

4. Agenții fizici: Radiul: *Payne* relatează un caz, unde a administrat 1.800 mhr intrauterin: S'a observat o ameliorare evidentă. *Maricot* arată efectele bune ale radiului.

Radioterapia este indicată ca tratament (de bază: *Wintz-Wittenbeck*: 9 cazuri vindecate din 11) în metastaze (*Peigh-tal*, *Ruzicska*).

Ruzicska propune să se facă radioterapie pulmonară preventivă, pentru a înlătura metastazele pulmonare de relativ dese.

Rezultatele operatorii mai vechi au fost: Vindecări 32% (*Sunde* după *Merger*), 52% (*Merger*). Însă vindecările acestea sunt postoperatorii și nu definitive.

Concluziunile mai noi ale lui *Merger* ne arată 85—100% — reunite 88.8%. Deci operabilitatea precoce poate să ducă la vindecare definitivă și la înlăturare de metastaze.

OBSERVAȚIUNI CLINICE.

Caz de hamartom placentar.

Comunicat de -mii Prof. Vasiliu și asist. Căprioară.

Obs. 1. Voiu descrie rezumativ datele găsite în foaia de obs. 2740—1936, a Clinicei Obstetricale din Cluj.

Bolnava Sz. C. 23 ani, muncitoare. Intră în serviciul Clinicii la 21 Aug. 1936. Antecedente h. c. fără importanță. Aut. pers.: neagă boli infecto-contagioase și venerice. Menarcha la 13 ani, de atunci periodicitate de 6—8 săpt., durată 7 zile, cantitate abundentă, fără inconveniente. Nașteri, avorturi n'a avut. Ultima menstr. la 16 Febr. 1936.

A prezentat edeme la membrele inferioare. De câteva zile dureri de facere. Tens. art.: $9\frac{3}{4}$ — $6\frac{1}{2}$ (V.—L). Wassermann (—), în urină albumină (+).

Abdomen bombat, contractat, uterul mai înalt situat decât ar corespunde datei sarcinii. Bătăile cordului fetal nu se aud, prezentația nu se poate determina.

25. Aug. 1936: Durerile se accentuează. Abdomen contractat: prezentația nu se poate determina. Se presupune sarcină gemelară. Naștere: gemelară prematură, luna VII. Primul copil măscut mort, al doilea se naște viu, sucombă după 3 ore.

Placenta: expulsie spontană și completă; este biamniotică, monovitelină. Greutatea 760 gr., mărime 25×20. Pe partea maternă se observă o bombare excentric situată de culoare mai închisă. Credem că este un infarct (din întâmplare am fost prezent la naștere). La examinarea mai atentă observăm că sub stratul subțire și ciuruit al cotiledoanelor se găsește o tumoră net circumscrisă, ovalară, de mărimea unui rinichiu (12×10 cm.), consistență de organ, fiind așezată într'o scobitură a placentei, legată de ea printr'un pedicul vascular. Suprafața tumorii este netedă. La secțiune are aspect de ficat. Facem diagnosticul macroscopic de tumoră placentară.

Rezumăm diagnosticul istopatologic, dat de dl Prof. Vasiliu (3994/B): Se vede o rețea de vase capilare sanghine, între ele se văd celule histocitare cu prelungiri, dintre cari unele sunt tot celule din peretele vascular, iar altele constituiesc un reticul. Este un hamartom al placentei.

In rezumat: Bolnava prezintă edeme, albuminurie; naștere prematură l. VII, gemelară. Feții nu sunt viabili. Pe partea maternă a

placentei este o tumoră de mărimea unui rinichi, istologic un hamartom. Probabil turburările au fost produse de tumoră.

Cazuri de corioepiteliom malign. Comunicate de Doc. Dr. Voicu.

Obs. 2. Bolnava C. E. 35 ani, moașă. Menarcha la 13 ani, de atunci periodicitate de 4 săpt., durata de 4—5 zile. O naștere spontană și la termen.

Din Maiu 1920 se oprește menstruația. În August metroragii, apoi elimină o molă hidatiformă. Metroragiile persistă, intră în Clinica Obst. din Cluj, unde i-se face un raclaj. Examenul isto-patologic nu arată degenerări maligne. Emoragia încetează. Bolnava pleacă, acasă, însă după câteva zile emoragia se prezintă din nou, devine continuă, nu cedează la stiptice. Bolnava devine anemică, slăbește și revine la clinică în 16 Martie 1921.

Examen ginecologic: Uterul în anteversie-flexie, mărit de volum, moale. Ovariele mărite, chistice. Ușoare scurgeri de sânge din uter. Se bănuiește un corioepiteliom.

La 19 Martie 1921 se dilată colul uterin, unde se palpează digital o tumoră friabilă ce sângerează cu ușurință, aderentă de peretele uterin. Se deslipește parțial.

Examen isto-patologic: Prof. T. Vasiliu: Masse sanghine cu fibrină, cu polinucleare, mai în interior o rețea de celule, ce seamănă cu celulele deciduale. Se mai vede o cantitate de celule enorm de mari cu nucleul intens colorat și cu structură albastră, iar protoplasma mare și spontagioasă, având tendința de a se grupa într'un caracter epitelial. Aceste cordoane celulare patologice sunt formate din celule neoplastice, constituind un corio-epiteliom malign.

La 16 Apr. 1921 se face histerectomie (Prof. C. Grigoriu) și ligatura arterei ipogastrice. Piesa extirpată: Uter de 10 cm. lungime, 5½ cm. lățime 4 cm. grosime, moale. Anexele libere. Ovariele chistic degenerat. Pe uterul secționat: Pe peretele posterior și în fund excrescențe friabile. Tumora pătrunde în profunzime, până la apropierea seroasei. Examenul piesei: Acelaș rezultat ca la raclaj. Mersul postoperator bun. Control din 3 în 3 luni. Până la 6½ ani după operație, controlul n'a găsit semne de recidivă.

Obs. 3. Femeea V. S. 26 ani, intră în Clinica Obst. în 12 Dec. 1925. Antecedentele h. c. fără importanță. Menstruată la 17 ani, de atunci periodic la 4 săpt., durata 6—7 zile. Nașteri, avorturi n'a avut. Ultima menstruație la 10 Oct. 1925.

Din 2 Dec. 1925 pierderi ușoare de sânge prin vagin, cu caracter intermitent. Junghiuri în fossa iliacă dr. Prezintă stenoză mitrală compensată: miocardită. Wassermann negativ. Examen ginecologic: Porțiunea vaginală moale. Uterul înglobat într'un bloc de mărimea unui cap de făt, de consistență moale, nedureros. Se face diagnosticul de sarcină extrauterină.

17 Dec. 1925 intervenție (Prof. C. Grigoriu): Blocul este însuș uterul, iperemiat, arcuat. Nu se simt părți fetale. Se punționează uterul și se extrage un lichid sero-sanghinolent. Ovarul drept chistic degenerat se extirpă. Se închide cavitatea abdominală.

La 28 Dec. 1925 expulsează spontan o molă hidatiformă, după care mai persistă 4 zile ușoare pierderi de sânge. Bolnava părăsește serviciul la 13 Ian. 1926, vindecată.

Este sfătuită să se prezinte la controluri. Timp de 5 luni menstruația regulată. Din Iunie 1926 metroragii neregulate, ce nu cedează la medicamente. Slăbește mult. Se prezintă la clinică în Martie 1927, când se bănuiește un corioepiteliom, se recomandă intervenție. Bolnava nu primește. Simptomele persistă. În Nov. 1927 are dureri și junghiuri în ămitoracele drept, tuse seacă, câteodată expectorație sanghinolentă. Remarcă și o excrescență de mărimea unei alune la nivelul gingiilor incisivilor inferiori, de culoare violacee-neagră, ce sângerează foarte ușor. Revine la clinică în 6 Nov. 1927. Examen ginecologic: pe peretele posterior vaginal, o excrescență de mărimea unei alune, de culoare albăstruiie-neagră, ce sângerează cu ușurință. Altă excrescență în fundul de sac lateral stâng. Din cavitatea uterină se scurge o secreție sanghinolentă brună. Uterul în anteversie-flexie, mărit, fundul la 1 deget deasupra simfizei, moale. Ovarul stâng mărit, chistic degenerat. Parametrele libere. Bolnava este emaciată. Metastaze neoplazice în pulmon. Tbc. pulmonară bilaterală. Hemoglobina (Sahl) 48. Valoare globulară 0.45. Glob. roșii 3.680.000.

Tratament cu Röntgen, se renunță la operație. Bolnava prezintă edeme ale gambelor, albumină în urină (+). Frisoane zilnice și vărsături. Sucombă la 14 Dec. 1927.

Autopsia Inst. Anat. Pat. Cluj (Prof. T. Vasiliu): Plămânul stâng, în apropierea bazei lobului inferior, o formațiune tumorală, rotundă, de mărimea unei nuci mari, consistență moale, spongioasă, sanghinolentă, bine delimitată de parenchimul pulmonar. Plm. dr.: În lobul sup. o serie de nodozități, de aspectul tumorii descrise. Tromboză a arterei pulmonare. Splina: două formațiuni tumorale, de aspectul și mărimea tumorii din plămâni.

Rinichiul drept și stâng invadate de tumori.

Organele genitale: Aderențe cu organele vecine, între ele colecții purulente. În Douglas 100 cc. puroi fetid. Uterul: mărit, bombează în partea stângă a fundului. În cavitatea uterină puroi. În fundul uterului la stânga, eroziune de mărimea unei piese de 5 lei, peretele uterin fiind redus la o membrană, pe care este un orificiu de perforație. La dreapta acestei erodări: vegetații friabile, sanghinolente. Vaginul: eroziune și tumoră în apropierea porțiunii vaginale la stânga, de culoare roșie-violacee, moale. Tumoră de mărimea unei nuci a maxilarului inferior, precum și în femurul drept.

Examen istologic (Dr. Popa Rubin): Rezumativ: Se observă placarde de celule cu aspect epitelial, separate între ele prin masse emoragice. Tendință de pătrundere a acestor celule în parenchimul organelor în cari se găsesc. Variațiune a celulelor, ce constituie placardele epiteliale: unele fiind mai mari, altele mai regulate, mai mici. La obiectivul mai mare: caracterul epitelial al tumorii este evident, celulele mari apar ca simciti, masse protoplazmatice intens colorate bazofil, conținând mai mulți nuclei de formă variată, ovalară, sau alungiți, destul de bine colorați. In unele locuri formează spații pline cu sânge. Celulele mai mici au nucleul aproape rotund cu bazicromatină dispusă în grupuri, protoplazma abundent vacuolară, formează placarde. In alte porțiuni, amestec neuniform din ambele forme celulare. Este un corioepiteliom uterin.

Din cazurile de corioepiteliom reese, că diagnosticul s'a făcut precoce, mai ales din semnele, pe cari le-au prezentat bolnavele. Istologia a confirmat în ambele cazuri diagnosticul clinic.

Istologic sunt corioepiteliome tipice, după clasificarea lui *Marchand*.



CONCLUZIUNI.

1. Cauze predispozante manifeste, pentru formarea tumorilor placentare, nu sunt. Corioepiteliomul se produce după o molă hidatiformă, și mai rar după avort sau naștere.

2. Rolul organismului matern, în declanșarea corioepiteliomului, nu ne este cunoscut.

3. Hamartomele placentare sunt tumori mezenchimatoase benigne, ce se dezvoltă în lipsa țesutului funcțional, spre a-l înlocui.

4. Hormonul prolactin este secretat de placenta; în caz de molă și corioepiteliom se observă o hiperproducție de prolactin.

5. Histogeneza corioepiteliomului nu este definitiv clarificată. Este de cercetat originea celulelor intramulare.

6. Hamartomele placentare n'au simptomatologie clinică definită, deci diagnosticul se pune numai după expulzarea placentei.

7. Diagnosticul istologic al materialului rălat în corioepiteliom, confirmă diagnosticul clinic. Reacțiunile biologice vin în ajutorul stabilirii precoce al diagnosticului.

8. Prognosticul hamartomelor este bun. Prognosticul corioepiteliomelor s'a ameliorat prin tratament precoce.

9. Tratamentul corioepiteliomului este histerectomia abdominală totală. Tratamentul ajutor: Radio- și radiumterapia.

Bună de imprimat.

Președintele tezei:
ss. Prof. Dr. TITU VASILIU

Decanul Facultății:
ss. Prof. Dr. D. MICHAİL

BIBLIOGRAFIE.

1. *E. Albrecht*: Die Grundprobleme der Geschwulstlehre. Frankfurter Zeitschrift f. Path. Bd. I Hft. 2, p. 221. Wiesbaden 1907.
2. *Dr. H. Albrecht*: Die Geschwülste des weiblichen Genitaltractus in ihrer Bedeutung für die allgemeine Geschwulstlehre. Frankfurter Zeitschr. f. Path. Bd. I, Hft. 3—4 p. 581.
3. *B. Aschner*: Lehrbuch der Konstitutionstherapie. Auflage VI. Hippokrates Verlag 1934.
4. *I. Beaufays*: Angioma mesenchymale der Placenta. Archiv f. Gynäk. Bd. CLXII, Hft. 1, (Ref. Zblatt f. Gyn. 1936, 47, p. 2817.
5. *E. Bologa*: Considerațiuni clinice și medico-legale asupra perforațiunilor uterine. Teză, Cluj 1937, p. 51.
6. *A. Brindeau, H. Hinglais și M. Hinglais*: Le diagnostic précoce du chorio-épithéliome malin. Presse Méd. 1935, Nr. 51, p. 1017.
7. *Dr. O. Burmester*: Chorionepitheliome als Ursache lebensbedrohender innerer Blutung. Zblatt. f. Gyn. 1936, 51, p. 3021.
8. *I. Drăgoiu*: Elemente de Istologie, Vol. II, P. 4, p. 587, ș. u.
9. *G. Durante și Lecuelent*: Neuro-miome arteriel de l'uterus. Ann. Anat. Path. 1928, t. 5, No. 5, p. 489.
10. *F. K. Ewald*: Zur Diagnose des Chorionepithelioms aus dem Liquor. Zblatt, f. Gyn. 1936, Nr. 10, p. 559.
11. *J. L. Faure și Siredey*: Traité de Gynecologie medico-chirurgicale. 1928, p. 1165—1180.
12. *Dr. H. Feenders*: Blasenmole bei einer 55 jährigen Frau. Zblatt f. Gyn. 1936, 39, p. 2308.
13. *Prof. Dr. C. Grigoriu și Dr. G. Purge*: Mola hydatiformă (studiu ormonal). Endocrinologie, Gynecologie, Obstetrică, 1936 Nr. 3, p. 240.
14. *Dr. O. Hajek și Dr. A. Bareuter*: Chironepitheliometastase im Gehirn bei negativem Hormonbefund. Zblatt f. Gyn. 1936, Nr. 6. p. 322.
15. *Hinselmann*: Ätiologie, Symptomatologie und Diagnostyk des Chorionepithelioms. Veit-Stoeckel: Handbuch der Gyn. Bd. VI, H. 1. p. 1109—1132. München 1930.
16. *Dr. K. Hommerich*: Hamartoma haematoplasticum hepatis. Frankfurter Zeitschr. f. Path. Bd. I, Hft. 1, p. 126.

17. *Hörmann*: Zur Frage der Bösartigkeit und der Spontanheilungen von Chorionepitheliomen. Beitr. zur Geb. und Gyn. Bd. 8, p. 418.
18. *Kastschenko*: Das menschliche Chorionepithelium und dessen Rolle bei der Histogenese der Placenta. Arch. f. Anat. n. Phys. Abt. 1885.
19. *Dr. E. Kaufmann*: Lehrbuch der speziellen Path. Anat. Ed. VII—VIII, Vol. II, p. 1333. Berlin 1922.
20. *Dr. T. Kemp și Dr. H. Okkels*: Lehrbuch der Endokrinologie. 1936. p. 9, 126, 192, 198.
21. *Ladreyt și Drugman*: Coexistence d'un épithélioma d'origine glandulaire et d'un chorio-épithéliome dans un même Uterus. Bull. du Cancer 1935, Nr. 1, p. 64.
22. *Lecène și Leriche*: Thérapeutique chirurgicale. Tratat. p. 605.
23. *R. Leroux și P. Isidor*: Les fibres musculaires lisses de l'uterus au cours des C.-E. Bull. du Cancer 1935, Nr. 1, p. 46.
24. *R. Leroux și R. Merger*: Remarques sur l'histologie du C.-E. de l'uterus. Ass. franç. p. l'ét. du Cancer. Juin 1931, p. 408.
25. *Linett*: Beobachtungen über die Konzentration des Hypophysen vorderlappenhormons im Urin bei einem C.-E. Amer. J. Obst. 31, 128—131, 1936 (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936, 21).
26. *L. M. Machado*: Über 7 Fälle von C.-E. Rev. Gyn. Port. 1935, H. 5. (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936, 21).
27. *A. Mandelstamm*: Beitrag zur Frage des C.-E. und seiner hormonalen Untersuchung. Arch. f. Gyn. Bd. CLX, Hft. 2, (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936).
28. *Marchand*: Über die sogen. decidualen Geschwülste. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. 1895, Bd. I, p. 419, 513.
29. *Maricot*: C.-E. malin de l'uterus. Teză. Paris 1927.
30. *Ā. Mathieu și A. Palmer*: Die Frühdiagnose des C.-E. Surg. etc. 61, 336. (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936, 21).
31. *C. Menge și E. Opitz*: Handbuch der Frauenheilkunde. Wiesbaden 1913.
32. *R. Merger*: Contribution à l'étude du C.-E. malin. Teză, Paris 1932.
33. *R. Meyer*: Mola hydatiformis und C.-E. malignum uteri. Henke-Lubarsch: Handbuch der speziellen Path. Anat. und Hist. Vol. VII, T. I, p. 625, Berlin 1930.
34. *G. Motta*: Zur Kenntnis der ektopischen Blasenmole. Arch. Ostetr. 1935, H. 6, (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936, 21).
35. *Ounegowsky*: C.-E. de l'uterus. Teză. Paris 1929.
30. *Payne*: C.-E. par dégénérescence d'une môle. Traitement par le radium. Ann. of. Surgery. Aug. 1921, vol. 74.
37. *Th. C. Peightal*: C.-E. des Uterus. Amer. J. Obstetr. 28, 435—438, 1934. (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936, 21).

38. *T. Remzi și H. N. Erez*: A propos de la guérison spontanée du C.-E. Bull. du Cancer 1935, Nr. IV, p. 331.
39. *R. Rivoire*: Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson et Cie. 1935. Paris.
40. *G. Roussy, R. Leroux și Ch. Oberling*: Précis d'Anatomie Path. p. 1312, Paris 1933. Masson et Cie.
41. *I. Ruzicska*: C.-E. und Mola hydatidosa aus dem Gesichtspunkte der Quantitativen Hormonbestimmung. Arch. f. Gyn. Bd. CLX. Hft. 1.
42. *L. Seitz*: Neubildungen der Placenta. Stoeckel: Lehrbuch der Geburtshilfe. Jena 1923, p. 574 ș. u.
43. *Siredey, Brocq*: Placentome malin. etc. Gyn. et Obst. 1925 t. XII. p. 349.
44. *Dr. L. G. Stiegelmann*: Über ein Fall von C.-E. Zblatt f. Gyn. 1936, 28, p. 1639.
45. *A. Szüts*: Autolytische Vorgänge im Bau des malignen C.-E. Zbl. Path. 61, Nr. 10. 1934.
46. *Dr. M. Trappe*: Über geschwulstartige Fehlbildungen von Niere, Milz, Hant und Darm. Frankfurter Ztsch. f. Path. Bd. I, Hft. 1, p. 109, 1907.
47. *Prof. Vasiliu T. și D. Căprioară*: Hamartom al placentei. Comunicare. Soc. Endocr. Gyneec. și Obstetrică, 1937 Aprilie.
48. *Violet*: A propos d'un cas de môle hydatiforme. L'avenir Médicale 1920, p. 114.
49. *E. Vogt*: Eine C.-E. in Gebärmutterkörper. Sesellschaft f. Geb. u. Gyn. Leipzig. 17 Febr. 1936. (Ref. Zblatt. f. Gyn. 1936).
50. *Doc. Dr. I. Voicu*: Asupra a două cazuri de Ch.-E. malign. Clujul medical 1928, Nr. 2.
51. *Doc. Dr. I. Voicu și Dr. Rubin Popa*: Haemoperitoneu mortal prin ruptura nodulilor metastatici, într'un caz atipic de C.E. generalizat. Cancerul 1936, Nr. 4, p. 190.
52. *C. H. Walsh*: Chorioangiofibrom. Lancet 229, 1296. (1935). (Ref. Zblatt f. Gyn. 1936).
53. *Weill-Spire*: Formes cliniques et évolution de la môle hydatiforme. Teză, Paris 1927.
54. *H. Wintz-F. Wittenbeck*: Klinik der Gynäk. Röntgentherapie. Veit-Stoeckel: Handbuch der Gynäkologie. Bd. IV, H. 2, T. 2, p. 740.