

Ginecología y Obstetricia

Vol. IV

MARZO, 1958

Nº 1

Trabajos Originales

ALGUNS ASPECTOS DA PATOLOGIA DO TROFOBLASTO

PROF. MARTINIANO FERNANDES (*)

(*Maternidade da Encruzilhada — Recife — Brasil*)

O emaranhado de problemas clínicos, histológicos e biológicos que nos oferece a patologia do trofoblasto, empresta ao estudo destas lesões um interesse apaixonante, não só quanto aos aspectos meramente especulativos, mas antes de tudo no que respeita a pontos de vista práticos que o assunto sugere pela sua inegável importância clínica.

Aspectos histológicos de difícil interpretação, testes hormonais muitas vezes discordantes, associados a uma evolução clínica de sequência muito caprichosa, dão às alterações do trofoblasto uma importância que nunca deveria ser subestimada. Representam elas ocorrências onde se entrelaçam e equiparam a responsabilidade do patologista ao afirmar um diagnóstico de benignidade absoluta, ou não, à decisão do tocoginecologista ao ditar sua escolha de tratamento nem sempre livre de surpresas e decepções.

Nesse terreno as dificuldades e dúvidas surgem frequentemente por tal forma intrincadas, que o erro por exagero ou por deficiência se aponta amiúde na clínica, conseqüente à imprecisão de diagnóstico.

O estudo histológico das alterações dos elementos vilosos exige do patologista não só uma grande experiência, conhecimentos da citologia do trofoblasta normal, como também uma boa dose de prudência, que neutralizem os exageros das apreciações precipitadas, não deixando por outro lado, se perder a oportunidade de uma intervenção salvadora não indicada ou protelada por interpretações falsamente negativas.

Em 54.646 pacientes registradas na Maternidade da Encruzilhada, em 10 anos e 6 meses, encontramos a seguinte incidência de casos de Mola Hidatiforme e de outras lesões do trofoblasto:

(*) Prof. Titular da Clínica Obstétrica, Director da Maternidade da Encruzilhada.

Mola Hidatiforme	51 casos	1 para	1.071	(0,93 %o)
Cório adenoma destruens	4 casos	1 para	13.661	(0,07 %o)
Endometrite sincicial	2 casos	1 para	27.323	(0,03 %o)
Córiocarcinoma	4 casos	1 para	13.661	(0,07 %o)

Nos últimos 5 anos o estudo da patologia da vilosidade corial deu margem a uma série de trabalhos muito importantes, como os de Hertig, Novak, Brindeau, Hinglais, Ahumada, Sammartino, Dockerty, Hunt, Chastrusse e Rivière, os quais de um certo modo permitiram uma melhor interpretação de muitos dos seus aspectos mais confusos, agora revistos em bases concretas decorrentes de material cuidadosamente selecionado, não só de natureza histopatológica como também de paciente sequência clínica onde os testes biológicos qualitativos e quantitativos foram largamente postos em prática.

Nêsse particular, é de justiça que se destaque o contingente formidável oferecido pelos arquivos do "Memorial Albert Mathieu". "Corio carcinoma Registry", tão habilmente supervisionado por Novak, cuja competência, zêlo e paixão pelo assunto são universalmente reconhecidos.

ASPECTOS CLINICOS DA MOLA HIDATIFORME

De modo muito aproximado dos quadros clínicos considerados clássicos, a degeneração cística do vilo tem se apresentado nas pacientes por nós observadas na Maternidade da Encruzilhada.

Em sua totalidade elas procuravam o Serviço para internamento levadas pelo receio que lhes causavam as perdas sanguíneas repetidas.

A hemorragia predominava como sinal de alarme. Quase sempre estas doentes se internavam já em trabalho de abortamento, apresentando de modo evidente ou discreto, aquelas outras características verificadas no curso da prenhez molar: aumento exagerado do volume do útero, contrastando com o tempo de amenorreia, história de várias perdas sanguíneas anteriores sem acompanhamento doloroso, caprichosas, não respondendo nem ao repouso nem ás várias medicações aconselhadas, dia á dia se tornando mais freqüentes e abundantes. Muito poucas vêzes observamos formas predominantemente tóxicas ou infectadas na ocasião do internamento. Como também em poucas oportunidades houve a expulsão de fragmentos ovulares com as características de degeneração cística durante as perdas que antecederam a entrada da paciente no Serviço.

De norma, realizamos tão pronto quanto possível o esvaziamento da cavidade uterina, na maioria das vêzes por via vaginal. Em uma curagem procuramos retirar a maior parte possível do conteúdo uterino e em seguida ou posteriormente praticamos uma curetagem com cureta romba tipo "Wallich", tendo-se previamente injetado Methergin ou Pituitrina no colo uterino com intuito de obter mais rápida retração do utero, o que favorece sobremodo um esvaziamento completo, com melhor e mais perfeita revisão intracavitária.

Em algumas pacientes, preferimos transferir a curetagem para 4 ou 5 dias depois, época em que uma cavidade uterina menos espaçosa e com pa-

redes mais espessas e firmes, permitia que a intervenção se processasse com menor risco e mais eficiência.

Quando porém o diagnóstico de prenhez molar firmado, encontrávamos o útero exagêradamente volumoso, com o fundo ultrapassado em alguns centímetros a cicatriz umbelical, como se fôsse de uma gravidêz de 6 meses e meio para 7, colo grosso pouco permeável deixando prever difícil acesso cavitário, preferimos o esvaziamento por meio de hysterotomia abdominal, tendo-se por habito fazer algumas picadas de Methergin no útero antes de incisá-lo.

A observação de 2 casos de hemorragia fulminante, nessas degenerações vilosas, em pacientes cujos úteros ultrapassavam a cicatriz umbelical, sendo que em uma delas já se temendo a possibilidade do acidente, foi operada com oportuna transfusão, o que não impediu o seu falecimento em poucos minutos durante o esvaziamento vaginal, nos fêz advogar esta conduta.

Não nos recordamos de têr visto perda tão profusa em tão pouco tempo. A impressão era a de uma rotura de saco aneurismático.

Ê preciso não esquecer o fato de que essas pacientes já haviam sofrido várias perdas sanguíneas anteriormente.

Nessas oportunidades, muitas vantagens encontramos no esvaziamento uterino por via abdominal: maior facilidade em controlar a hemorragia durante a intervenção; esta se executa sob a vista do operador, podendo-se colher no momento material em local mais suspeito, permitindo ainda, fazer nesta ocasião, o diagnóstico macroscópico de mola invasiva ou mesmo de coriocarcinoma concomitantes, condição esta última considerada excepcional.

A escolha da via abdominal é referida por Novak 11 vêzes nos 120 casos por ele revistos.

Wilson na Austrália, é um adépto desta via nas oportunidades em que nós a defendemos. Cartroux, Schuman e Curtis também a preferem.

Ên 8 vêzes ela foi indicada no nosso Serviço nos 51 casos alí registrados.

Houve em 3 das pacientes portadoras de mola hidatiforme, indicação para realizarmos logo de início hysterectomia total.

Tratava-se de pacientes de mais de 40 anos de idade, grandes múltiparas e duas delas portadoras de fibromatose uterina evidente. (A fig. I e II documentam uma destas observações).

Na fase que segue o abôrto molar as pacientes são advertidas da necessidade de procurarem mensalmente o Serviço para testes hormonais e exames ginecológicos subsequentes. A observação dessa pacientes durante esse tempo de intranquilidade deve se estender em média até 18 mêses, sendo feito de preferência por meio dos testes hormonais.

Em sua grande maioria as reações biológicas tornaram-se negativas após o 2º mês do abôrto molar, fato que coincidia em regra com uma perfeita evolução uterina e desaparecimento dos cistos ovarianos satélites e ausência de quaisquer outros sintomas genitais ou gerais. No entanto em cêrca de 15 oportunidades de M. H. de sequências anormais, observamos persistência da po-



Fig. I.—Diagnostico: Leiomioma do utero, gravidez molar no curso do terceiro mês. Histerectomia total. São observados na parede do utero nodulos miomatosos de volume discreto

M. R. C.— Reg. 49774, Mat. da Encru-
zilhada — Grande Multipara, 45 años.

Fig. II.—A mesma peça operatoria da Fig. I depois de esvaziada do conteúdo molar, deixa se perceber a delgada parede uterina ao nível da porção fundica. Ausencia de cistos luteinizados.

sitividade do teste em 14, sendo que em algumas delas em urina diluida á 1 por 10,50 e até 1 por 100 (casos de corio carcinoma), associada em quase totalidade à perdas hemorrágicas de maior ou menor porte, conforme se verá no resumo das histórias clínicas, sintoma êste que fez voltar as pacientes ao Serviço.

De acôrdo com o conceito universalmente aceito e bem destacado por Novak, a persistência de positividade da reação após esvaziamento uterino em caso de mola hidatiforme implica em considerar uma das seguintes eventualidades: (a) persistência de resíduos de ôvo molar intracavitários, fato muito bem destacado por Ecalle e Briat; (b) volumosos cistos ovarianos luteínicos armazenando grande quantidade de hormonio gonadotrófico; (c) corio carcinoma ou corio adenoma destruens em evolução; (d) aparecimento precoce de nova gravidês.

Aí estão as 4 eventualidades mais frequentes que explicam a positividade persistente do teste biológico ou do seu reaparecimento nesta fase crítica de vigilância do pós-abôrto molar.

Poderíamos acrescentar outras oportunidades, como aparecimento precoce de metástases pulmonar, vaginal ou em qualquer outra parte, estando ausente do útero quaisquer elementos do componente viloso (Novak, Hertig).

Vejam os fatos segundo a nossa observação nos 15 casos de seqüências anormais: Em 14 vêzes os testes persistiam positivos e se associavam a perdas hemorrágicas. Havia sub involução uterina em 11 oportunidades nas quais 7 vêzes ovários císticos e volumosos eram palpáveis. Sômente em um caso de corio adenoma destruens não estêve presente a perda hemorrágica durante os 3 menses do pós-abôrto molar. Dêsses 15 casos, em um só deles, a 4ª observação de corio adenoma destruens, com metastase vaginal sub involução uterina, com retenção de restos ovulares, o teste se mostrou negativo duas vêzes antes e duas depois da operação.

O diagnóstico pós-operatório nessas observadas, confirmado histologicamente foi o seguinte: Restos ovulares 5, endometrite sincicial 2, corio adenoma destruens 4, corio carcinoma 4. (Nos últimos 10 casos, os exames histológicos foram realizados em material das peças operatórias — hysterectomias).

A pontencialidade de transformação maligna pertinente a qualquer caso de mola hidatiforme, ou mesmo sua capacidade de adquirir atributos de franca invasão miometrial ou parametrial na sua variedade de corio adenoma destruens, situam a face mais importante e mais discutida do seu problema clínico.

Será que já se conta hoje com meios propedêuticos fieis para um controle eficiente nessa fase de intranquilidade que segue o abôrto molar e que ao nosso vêr se prolonga por 12 à 18 menses?

Nos nossos 15 casos de seqüências anormais nenhum dêsses meios pôstos em prática nos forneceu sempre resultados abso'utamente seguros na elaboração de um diagnóstico certo e oportuno.

Frizamos muito a questão da oportunidade, por isso que se trata de reconhecer uma transformação maligna com precoce capacidade de disseminação e subseqüentes fôcos de metastase.

Nos testes biológicos com fundamentos na elaboração elevada de hormônios coriônicos gonadotróficos já se depositou com exclusividade tôda a esperança, infêlizmente vêz por outra frustrada ao apresentarem resultados discordantes e inexplicáveis. Temos no nosso segundo caso de corio carcinoma, em que houve metastase pulmonar em evolução, 6 menses após hysterectomia, testes biológicos durante cêrca de 60 dias negativos por 3 vêzes.

Em outro caso de corio adenomadestruens, com metastase vaginal, restos ovulares intra uterinos, sub involução, ovários císticos, foi a reação de Galli Mainini negativa duas vêzes nos dias que antecederam a operação e três vêzes após a mesma, e para nosso maior desapontamento na 1ª observação de endometrite sincicial deste trabalho, o teste continuava positivo em urina diluida à 1 por 10, havendo continuo sangramento e se apresentando por tal forma volumosos os ovários císticos, quadro que não cedeu depois de duas curetagens, evolução esta que nos levou a praticar em mulher jovem uma operação mutiladora dois menses e meio após abôrto molar.

No nosso relatorio "Hormonologia obstétrica -patologia" citamos uma série de casos falsos negativos e falsos positivos anotados em literatura recente sôbre o assunto.

Por isso mesmo, o entusiasmo excessivo que já existiu em relação á êstes testes biológicos durante as sequências anormais do abôrto molar ou de qualquer outra especie, inclusive ectópico ou até de uma gravidês normal em que haja suspeita de transformação maligna do epitelio corional, arrefeceu bastante, embora com certas restrições, ainda seja um precioso elemento, principalmente quando depois de negativo venha tornar-se de novo positivo, afastada a hipótese de nova gravidês ou quando ascendente em suas determinações hormonais quantitativas. A sua importância ainda mais se amplia, quando verificado após duas ou três curetagens nas quais não foram encontrados residuos ovulares intra-cavitários.

A anatomia microscopica das porções do ôvo molar expulso ou retirado em curetagem, como já frizamos, poucas vêzes poderá ser considerado elemento de positivo interêsse no diagnostico de provavel ou possivel transformação maligna dos componentes vilosos.

A coexistência de mola hidatiforme e corio carcinoma é fato de grande raridade. Rodrigues Lima, considera a pretensão de se avaliar a benignidade de um caso de mola hidatiforme na basedos exames histopatológicos no material colhido após o abôrto, como trabalho inteiramente inútil, como reputa de contra senso se procurar deduzir a sua malignidade nos exames histológicos de porções ovulares retiradas cirurgicamente.

Mesmo em face as afirmações de Hertig e Scheldon, Hunt e Dockerty, os quadros característicos das suas descrições histopatológicas mui difficilmente são encontrados em situação de não merecer duvida ou provocar confusão.

A nossa observação pessoal está concorde com as restrições feitas por Rodrigues Lima e sobretudo por Novak neste particular.

Quanto aos exames histológicos realizados em material posteriormente retirado da cavidade uterina na segunda ou terceira curetagem, tivemos oportunidade de encontrar em uma vêz elementos para o diagnóstico indiscutível de corio carcinoma e em uma outra apreciava-se tão notável anaplasia do revestimento viloso, que a transformação maligna foi suspeitada, porém não confirmada na peça operatória. Nas outras vêzes não houve margem para realizar êstes exames ou o material disponível foi tão escasso que não nos permitiu nenhum diagnóstico concludente. Julgamos porém que em certos casos de corio carcinoma com desenvolvimento exofítico, poder-se-á sem dúvida colher material suficiente para um diagnóstico preciso, porém não mais precoce. Quando a invasão fôr preferentemente miometrial e em trêchos discretos, pouca oportunidade tem a cureta de colher porção tumoral para elucidação anátomo patológica.

Isso se deu em dois dos nossos casos de corio adenoma destruens. No entanto Hertig e Mansell, apresentam em seu trabalho "Tumors of the female sex organs — Hidatidiform mole and choriocarcinoma", uma excelente "foto-micro" de corio adenoma destruens em material de curetagem.

Outra questão intrigante vem sêr a das metástases vaginais, fato considerado sempre com justa apreensão. Novak, Hertig, Mansell, Willis, Hines,

Browne e Brews, tiveram oportunidade de observar casos de corio adenoma destruens e de corio carcinoma de prognóstico favorável, pois curaram com histerectomia e extirpação da zona vaginal lesada. O quarto caso nosso, de corio adenoma destruens está segundo os cortes histológicos expostos dentro dêsse raro grupo.

As propriedades histolíticas, angioclásticas e anticoagulantes do epitélio corial jovem que se evidenciam em gráu máximo e sem limite de tempo na mola hidatiforme, principalmente na variedade invasiva e sobretudo no corio carcinoma, justificam as dificuldades de interpretação dos cortes histológicos, mesmo daqueles provenientes de material das peças operatórias.

A zona de impiatação de um ôvo jovem já tem sido confundida com transformação maligna do tipo corio carcinoma, (Chastrusse).

Um polipo de placenta já recebeu por parte de duas das maiores autoridades nêsse terreno, diagnóstico de corio carcinoma conforme observação referida por Nückls e Fine. Mais ainda, o que nos parece sujeito a falsas interpretações vêm sêr, o quadro da invasão miometrial por elementos sinciciais isolados com núcleos gigantes, bizarros, hiper Cromáticos, múltiplos, às vêzes associado ou não a infiltração leucocitária, caracterizando o quadro da endometrite sincicial, possível de sêr considerado um corio carcinoma atípico, daquela variedade referido por Robert Meyer em sua clássica descrição.

Nos casos francamente benignos ou indiscutivelmente malignos o diagnóstico se oferece acessível a todos, o que não acontece porém nos estados intermediários nos quais as semelhanças morfológicas condicionam dificuldades quase intransponíveis, nem sempre superadas mesmo pelos mais experimentados.

A prova irrecusável das dificuldades dessas interpretações está bem evidente na relação encontrada por Novak no material do "Memorial - Albert Mathieu Chorio Epithelioma Registry":

Em 159 casos examinados, 74 vêzes o diagnóstico fôra corrêto, em 85 errado. Este fato é tão eloquente que dispensa qualquer comentário.

Poderíamos dizer sem receio de ser considerado como exagêro, que o diagnóstico de transformação maligna nessas ocorrências na grande maioria dos casos só se faz mesmo corrêtamente com o material colhido na peça operatória e isso mesmo nem sempre, pois ha oportunidades que sômente com a necrópsia fica a observação de todo elucidada, exemplo: útero livre de um trofoblastoma em que a paciente tenha vindo falecer de metastase cerebral corio carcinomatosa.

Nessa fase de rigorosa vigilância do pós-abôrto molar em que séria ameaça paira sôbre a paciente, se estendendo pelo espaço de um ano e meio em média, principalmente quando anormais tenham sido as suas sequências, a conduta mais prudente, poderá ser aquela em que todos os meios sejam mobilizados no sentido de um diagnóstico precoce de uma transformação corio carcinomatosa: Exames clínicos-ginecológicos, testes biológicos, verificação histopatológica, tudo realizado em tempo oportuno e repetidamente. Talvez as-

sim se consiga diminuir tão elevada percentagem de êrro, favorecendo-se a doente com tratamento mais eficiente e de resultados menos decepcionantes.

Vejam agora 10 casos registrados por nós nesse período de intranquilidade do pós-abôrto molar, atravêz dos resumos das suas observações cínicas e da documentação dos respectivos diagnósticos: Quatro (4) de corio carcinoma; 4 de corio adenoma; 2 de endometrite sincicial.

MATERIAL

1ª Observação.

M.B.C., 34 anos, casada, branca, domestica, residente em Nova Olin-da - Beberibe, Recife. Matriculada no Serviço Pré-Natal da Maternidade da Encruzilhada, em 2-10-1947 Registro nº 2695.—*Historia*: 7 gestações das quais somente 3 chegaram a termo. Teve 3 abortamentos sendo o último molar, tendo se submetido em consequencia do mesmo a uma curetagem uterina na Maternidade da Encruzilhada em 4-6-1946 Registro operatório nº 465.

Dizia tér passado bem até Agosto de 1947, quando então as regras que vinham sendo normais desapareceram, julgando-se por este fato novamente grávida.

Tournou a procurar a clínica onde havia sido tratada, porque lhe appareceu perda vaginal sanguinolenta sem dôr que já durava uns 20 dias.

A ficha do ambulatório registrava: útero de volume aproximado a de um punho de adulto, amolecido, móvel, não doloroso e facilmente percibido pelo paipar abdominal.

Ao toque colo fechado e pouco amolecido, deixando sair sangue de cor escura atravêz do orifício externo. O corpo uterino oferecia características de uma gravidês tópica no curso do 2º mês e meio. Não foram percebidas alterações anexiais.

Estes informes induziram á hipotese de ameaça de abortamento tópico, razão porque foi a paciente internada em nosso Serviço. Durante 15 dias as perdas sanguineas persistiram, ora mais abundantes, ora escassas, as vêzes aquosas porém nunca ausentes. Durante todo este periodo não percebemos nem aumento do volume do útero nem alterações do coio.

Em vista da falência da terapêutica empregada e do estado de anemia cada vêz mais acentuado que a paciente vinha apresentando, já estavam dispostos a realizar o esvaziamento uterino por via vaginal, quando deparamos na visita da manhã, com flagrante modificação do estado geral da internada: Queixava-se a doente de dôr muito forte na região hipogastrica com irradiação lombar, associada a um quadro típico de hemorragia interna (mucosa extremamente descorada, pulso rápido e fino, com pressão de 7x4 e discreta defesa hipogastrica).

Esperamos que o estado da paciente melhorasse um pouco enquanto nos preparavamos para intervir por via alta, pois que recompondo a observação, onde se anotava em passado recente um abôrto molar, associado a um útero aumentado de volume, sangrando constantemente nos últimos dias

e no momento evidenciando-se um quadro típico de hemorragia intra-abdominal, todos estes fatos nos levaram a pensar na possibilidade de corio carcinoma ou mola invasiva, terem a responsabilidade do quadro de abdomên agudo, ou ainda na hipótese de uma concomitância de gestação tópica e ectópica.

Estes dois diagnosticos foram por nós discutidos antes da intervenção.

OPERACÃO

Celiotomia mediana infra-umbelical sob anestesia éter exigênio. Encontramos na cavidade peritonial grande quantidade de sangue em parte já coagulado, enchendo todo cavo de Douglas.

O útero apresentava o volume semelhante ao de uma gestação de 3 menses, tinha consistência amolecida, deixando-se perceber proximo ao fundo e pouco abaixo da inserção tubaria esquerda uma pequena zona tumoral, vegetante e friável de côr arroxeada com uma perfuração, por onde ainda se processava perda sanguinea, estando esta mesma zona em continuação com uma outra de aspecto semelhante que se estendia entre os folhetos do ligamento largo esquerdo indo alcançar a porção terminal do sigma e o seu meso em

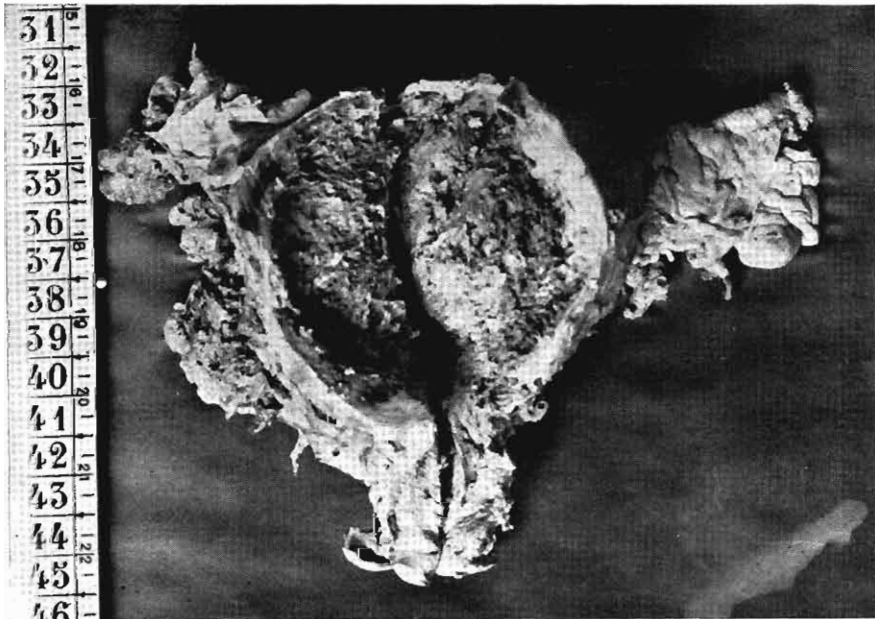


Fig. III.—HISTERECTOMIA TOTAL.—Tumor vegetante de aspecto fungoso com areas hemorragicas tendo infiltrado e destruido largas zonas do miometrio, ocupa toda cavidade uterina.—Nota-se em plena porção muscular pontilhado de côr vinhosa.—Na porção fundica a destruição alcançou a serosa provocando hemorragia intra-abdominal e infiltração para o ligamento largo esquerdo.—Ovários com discretas formações cisticas.

M. B. C.— Reg. 2695.

Instalou-se grave estado de choque dificilmente afastado com os meios empregados. No terceiro dia do pós-operatório, novamente agravou-se o estado da paciente, embora sem reação abdominal, já em funcionamento o anus ilíaco, apresentando temperatura entre 37 e 38 graus, instalou-se quadro típico de insuficiência cardíaca do qual veio a falecer a doente na manhã do 6º dia do pós-operatório.

Macroscopicamente o útero se encontrava ocupado por um tumor vegetante que já lhe havia destruído grande parte da sua porção miometrial, tendo-a perfurado e se propagado ao ligamento largo esquerdo e última porção do sigma. Fig. III.

Os ovários e trompas não evidenciavam alterações dignas de registro especial.

Verifica-se nos cortes histológicos (Fig. IV e V), que o tecido neoplásico é integrado por formações atípicas, constituídas por elementos com caracteres daqueles que revestem o corio. A disposição dos seus elementos, especialmente a anaplasia das suas células, a maneira de invasão do miométrio com destruição franca de suas fibras, assim como alterações semelhantes encontradas para o lado do sigma não deixaram dúvida quanto ao diagnóstico de corio carcinoma.

Diagnóstico definitivo — Corio carcinoma do útero com perfuração e inundação peritoneal propagado ao ligamento largo e sigma.

2ª Observação.

A.M.O., 36 anos, branca, casada, doméstica, pernambucana, residente á Rua Campo do Universo, Santa Isabel -Recife. Registro nº 3.865 Entrada na Casa de Saúde São João em 8 de outubro de 1949.

A história clínica da paciente era a seguinte: Grande multipara, partos e pureperios sempre normais. Nenhum abortamento. Estava amenorreica há 3 meses e meio. No último mês tinha tido várias perdas sanguíneas sem dor, que ora desapareciam para tornar a voltar sempre mais profusas.

Medicada pelo nosso Chefe de Clínica que do seu exame anotou: útero aumentado de volume, palpável na região hipogástrica, tendo o cólo muito amolecido e ligeiramente entre aberto, através do qual saia discreta quantidade de sangue.

Diagnóstico — abortamento uterino evitável no curso do 2º para o 3º mês.

Nos 3 dias seguintes as perdas tornaram-se muito mais profusas, tendo a paciente eliminado alguns fragmentos de aspecto esponjoso e cor esbranquiçada, de permeio com coágulo.

O clínico que a atendeu, realizou em 12 de outubro de 1949 uma curetagem uterina, retirando grande quantidade de coágulos negros e um ovo macroscopicamente já em decomposição.

Alta em boas condições 4 dias depois.

Em 14 de Novembro, isto é pouco mais de 1 mês de operada, tornou a internar-se perdendo novamente sangue abundantemente. Com o diagnóstico de retenção de restos ovuários, o nosso assistente repetiu a curetagem, encontrando nessa ocasião alguns restos ovuários sem alterações macroscópicas especiais.

Até Janeiro (fins), tinha passado sem perder sangue, quando as perdas, tornaram a aparecer agora acompanhadas de dores abdominais fortes e constantes.

No dia 31 deste mês foi vista por nós em consultório: palpava-se na região hipogástrica, um tumor volumoso liso um tanto amolecido e sensível. O toque combinado acrescentava, ser o referido tumor formado pelo útero o qual tinha consistência cístico pastosa, deixando-se perceber também um exagerado pulso vaginal através dos fundos de sacos, assemelhando-se ao "Thirl" dos aneurismas artério-venosos.

Após esse exame a paciente sentiu uma dor muito aguda apresentando-se em estado lipotímico com pulso filiforme, mucosas descoradas suores profusos na face e torax.

Demorou neste estado cerca de uns 40 minutos sendo então transportada para a Casa de Saúde S. João, onde foi instalada imediata transfusão de sangue.

Fizemos o diagnóstico de inundação peritoneal, motivado por perfuração do útero de provável origem tumoral (corio carcinoma). Ainda tínhamos bem nitido na memória o quadro clínico da nossa primeira observação.

OPERACÃO

Laparotomia mediana infra umbelical. Anestesia geral ciclo éter oxigênio.

Verificamos depois de aberto o peritônio a existência de abundante quantidade de sangue líquido banhando toda a pelve, enchendo o fundo de saco posterior o de permeio com alças do delgado.

A inspecção dos órgãos genitais externos revelava um útero aumentado de volume semelhante ao de uma gravidês de 3 meses. Deixando-se perceber na sua face posterior a existência de 3 perfurações.

Para o lado das trompas e ovários não eram percebidas alterações anatomicas macroscópicas. Realizamos uma histerectomia total com anexectomia bilateral.

O útero retirado encontrava-se ocupado em toda sua cavidade por um tumor vegetante de cor escura, tendo destruído a porção miometrial em mais de 2/3 e perfurado por completo em 3 pontos a porção fundica do mesmo, onde já se percebia proliferação na superfície serosa. Fig. VI e VII.

Histologicamente a massa tumoral era constituída por formações que podiam sêr reconhecidas como estruturas do revestimento corial, deixando perceber raras vilosidades muito irregulares em forma e tamanho.

Certos aspectos histológicos chamavam a atenção de início pela falta

de vascularização dessas formações, assim como pela extrema rarefação dos elementos que constituíam os seus eixos conjuntivos, de maneira que se apresentavam como verdadeiras - estruturas císticas. Os elementos que recobriam essas vilosidades, se aproximavam pelos seus caracteres histológicos, às células de Langhans e em muitos trechos dispunham-se de maneira ordenada. Em outras porções porém observava-se hiperplasia atípica desses mesmos elementos os quais constituíam amontoador desordenados em torno de raras estruturas vesiculosas, evidenciando características citológicas peculiares às neoplasias malignas. Os cortes do miométrio ao nível da perfuração e os cortes da zona

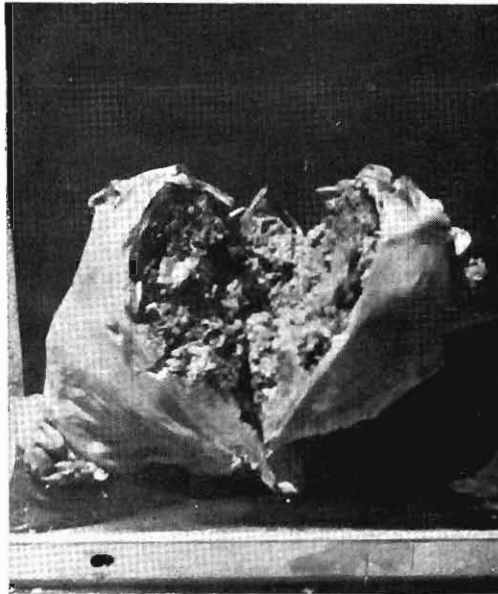


Fig. VI.—HISTERECTOMIA TOTAL.—As paredes uterinas apresentam-se reduzidas a delgada lamina do miométrio. Toda cavidade se encontra ocupada por tumor fungoso de caráter vinhoso e com trechos de necrobiose.

A. M. O.— Reg. 3.865.— Obs.: II Corio carcinoma.

limite entre o tumor e a porção da parede, mostravam igualmente aspectos francos de invasão com destruição notável das fibras musculares por elementos coriários em acentuada anaplasia.

Sequências operatórias Pós-operatório tranquilo, alta no 9º dia, reação de Galli Mainini no dia em que deixava a clínica fôra positivo em urina diluída a 1 por 100.

Em 6 de março de 1951, positiva a reação sómente em urina sem diluição, em 22 de 3, negativa em 5 sapos em urina não diluída, em abril do mesmo ano, depois de um acesso de tosse espasmodica teve escarros sangui-

nolentos, as radiografias do pulmão evidenciavam pequenas imagens opacificadas arredondadas na porção mediana e base de ambos os campos pulmonares, os escarros hemoptoicos tornaram a aparecer mais abundantes.

A paciente fez uso de 3 séries de 500 mgs. de propinato de testosterona nos 3 meses seguintes, aparentemente apresentava um bom estado geral, não tendo tido mais escarros sanguinolentos já havendo também reiniciado em suas ocupações domésticas.

Em Outubro do mesmo ano 1951 a reação de Galli Mainini foi positiva em urina sem diluição. No espaço de 2 meses (novembro e dezembro) não nos avistamos com a paciente nem tão pouco se fizera reação de Galli Mainini. Em 2 de janeiro de 1952 novamente com escarros hemoptoicos, tosse freqüente, terrível dôr de cabeça. Radiografia dos campos pulmonares no

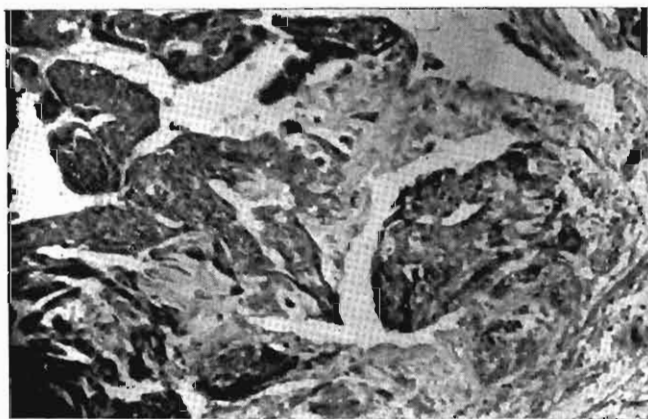


Fig. VII.—Quase toda porção muscular se encontra substituída por espessas formações colunares formadas por elementos indiferenciados francamente anaplásicos — somente à direita e na porção inferior do corte percebem-se elementos musculares.

A. M. O.— Reg. 3865.— Obs. II.

dia 8 do mesmo mês evidenciava um grande nódulo arredondado na região do hemitorax esquerdo de contornos bem assinalados exceto na porção externa onde se confundia com tecido pulmonar. Parenquima pulmonar restante de boa aparência.

Reação de Galli Mainini positiva a 1 por 100.

Exame do fundo do olho: apagamento dos bordos papilares em O. D. com algumas zonas de hemorragia punctiforme na região peripapilar, estrabismo divergente, estase papilar, só se evidenciando o disco óptico pela confluência dos vasos. No dia 24 de janeiro de 1952, instalou-se subitamente após forte crise de cefaléia um estado de paraplegia associado de completa cegueira.

A paciente faleceu nesta mesma noite. A família não consentiu na realização da necropsia.

3ª *Observação.*

S.M.C., 24 anos, parda, solteira, residente em Aliança, Pernambuco, terciária.

Entrada na Maternidade da Encruzilhada, em 7 de fevereiro de 1953. Registro nº 26.822.

Em 20 de setembro de 1952 fôra curetada neste Serviço por abôrto incompleto. Exame ginecológico em 2 de novembro do mesmo ano evidenciava: útero do volume de uma gravídês de 2 meses, amolecido liso nóvel indolor.

Por falta de vaga fôra internada em uma enfermaria de clínica gineco-

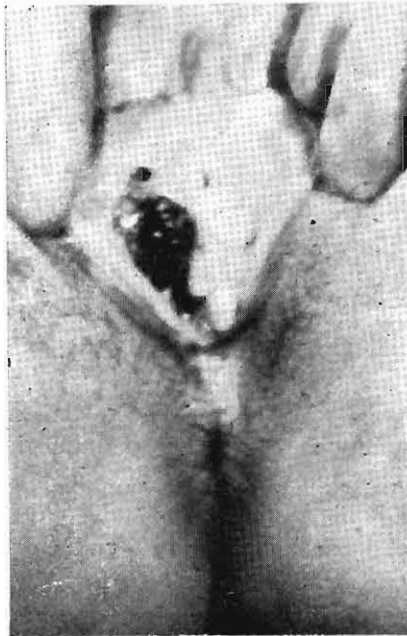


Fig. VIII.—Metastase vaginal de coriocarcinoma do utero -Pequeno tumor de côr vinhosa preso a parede anterior da vagina proximo do meato, sangrante e friável.
S. M. C.— Reg. 26.822.—Obs. III Corio carcinoma.

logica do Hospital Pedro II, onde sofrêra histerectomia total. O exame histopatológico do material colhido na peça operatória revelara corio carcinoma.

Em 7 de fevereiro ingressava na Maternidade da Encruzilhada apresentando um pequeno tumôr no 1/3 inferior da parede anterior da vagina se propagando até o pequeno lábio do mesmo lado decôr vermelho arroxeado de aspecto vegetante e semelhante a pequeno trombo. Fig. VIII e IX.

Diagnóstico provável — Metastase vulvo vaginal de corio carcinoma. Fêz duas sérias de propinato de testosterona de 500 mgs. cada. Após esse tratamento notou-se franca regressão da porção vegetante da provável metastase, restando nesta região apenas um endurecimento da mucosa de côr ar-

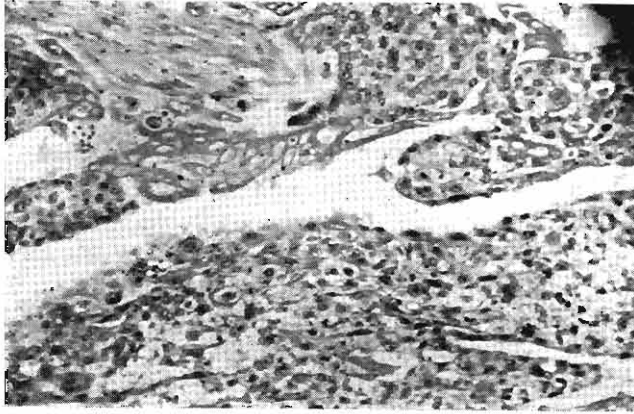


Fig. IX.—Infiltração maciça por grossas colunas do trofoblasto, estando o miométrio reduzido no corte a discreta área na porção superior esquerda.
S M. C.— Reg. 26822.

roxeadas. Radiografia dos campos pulmonares evidenciavam imagens pequenas numulares na região juxta hilar de ambos os lados. Galli Mainini positivo á 1 por 50 duas vêzes. Aita a pedido, voltando para o interior onde faleceu segundo noticias de parentes, no mesmo ano.

4ª Observação.

A. E. A., solteira, branca, Suribin -Pernambuco.

Registro nº 30477, Maternidade da Encruzilhada, 1953 24 de agosto.

Em abril de 1953 ingressou nesta Maternidade, queixando-se de têr abortado há 6 menses, e desde aquela época vinha constantemente perdendo sangue. Foi operada pelo nosso assistente Pedro Alves. O material retirado deixava dúvidas quanto a possibilidade de degeneração molar. Em fins de agosto do mesmo ano voltava a se internar queixando-se de perdas sanguíneas e aquosas de odôr fétido e de um tumor abdominal palpável.

Ao exame, o útero apresentava volume de uma gravidês de 3 menses, muito omolecido, doloroso, estando o colo permeável a um dedo, sangrando profusamente. Anexos de ambos os lados palpaveis.

Diagnóstico clínico: Coriocarcinoma provavel. Galli Mainini positivo em urina diluida a 1 por 50 — Histerectomia total M. Fernandes, J. Constantino Jr.

Útero volume de um punho de adulto ocupado por um tumor de aspecto esponjoso vermelho palido, tendo destruido grande porção do miométrio e atingido a serosa em alguns pontos onde o grande epiplon o revestia. Ambos os ovários císticos com volume aproximado de uma laranja comum.

Diagnóstico Histológico: Corio carcinoma do útero. Fig. X e XI Galli

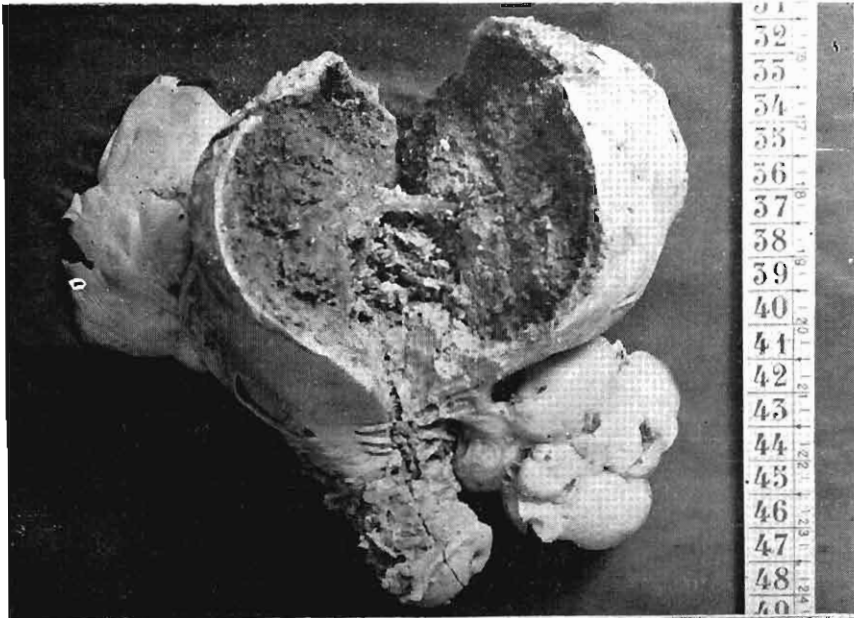


Fig. X.—Toda cavidade uterina se encontra ocupada por tumor de côr escura, de aspecto semelhante ao de velho coagulo, tendo infiltrado e destruido quasi que por completo o porção miometrial onde em certa area da região fundica a serosa já foi atingida.—Ovários com volumosas formações cisticas.

Reg. 30477.—Obs.: 4.—A. E. A.

Mainini sempre positivo durante o tempo em que esteve internada no Serviço. Radiografia dos campos pulmonares negativa. Alta a pedido em 21 de outubro de 1953. Falecida 8 meses depois em sua cidade.

MOLA INVASIVA

1ª Observação.

A. S. S., 21 anos, branca, solteira, residente em Nazaré Pernambuco. II para. Registro 27.855 —Maternidade da Encruzilhada.

Entrada em 2 de abril de 1953.

Sófrera no Hospital de Nazaré, em novembro de 1952, uma curetagem uterina por abôrto molar. Desde aquela época que vem perdendo sangue, por este motivo internou-se na Maternidade da Encruzilhada, onde foi novamente curetada em 3 de abril de 1953. Alta em 22 de abril de 1953. 4 dias depois da alta tivera novas perdas, agora mais intensas ainda. Volta ao Serviço onde se faz o diagnóstico de sub involução pós-abôrto molar mais suspeita de degeneração coriocarcinomatosa. Reação de Galli Mainini positiva sem diluição. Realizou-se uma terceira curetagem cujo resultado histologico evidenciou aspectos de franca anaplasia, reforçando a suspeita de transformação maligna. Fig.: XII e XIII.

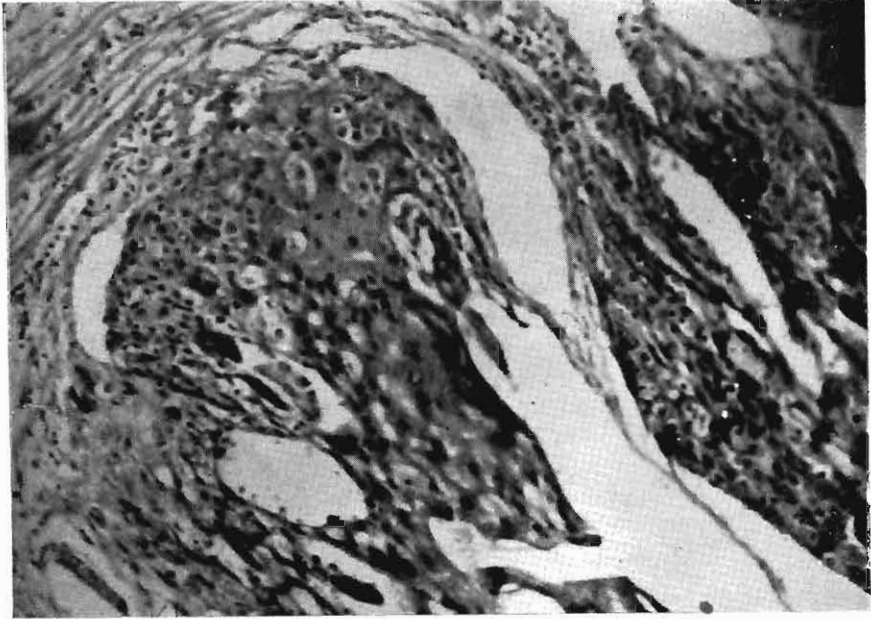


Fig. XI.—Os elementos que compoem o trofoblasto apresentam colunas plexiformes de invasão, típica de processo maligno, precebendo-se também pequenos espaços hemorrágicos em zonas de destruição miometrial — A anaplasia é flagrante.

Reg. 30477.—Obs. 4.—A. E. A.

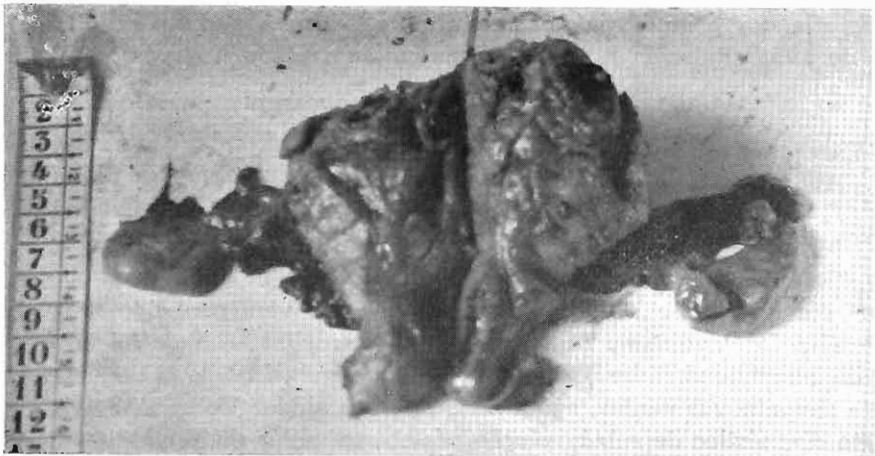


Fig. XII.—Diagnóstico: Mola invasiva — Histerectomia Total. Utero aberto, podendo -se observar na espessura do miométrio, formações cavitárias ocupadas por material grumoso e coágulos sanguíneos.

A. S. S.— Reg. 27855 Maternidade da Encruzilhada.— 21 anos, II para.

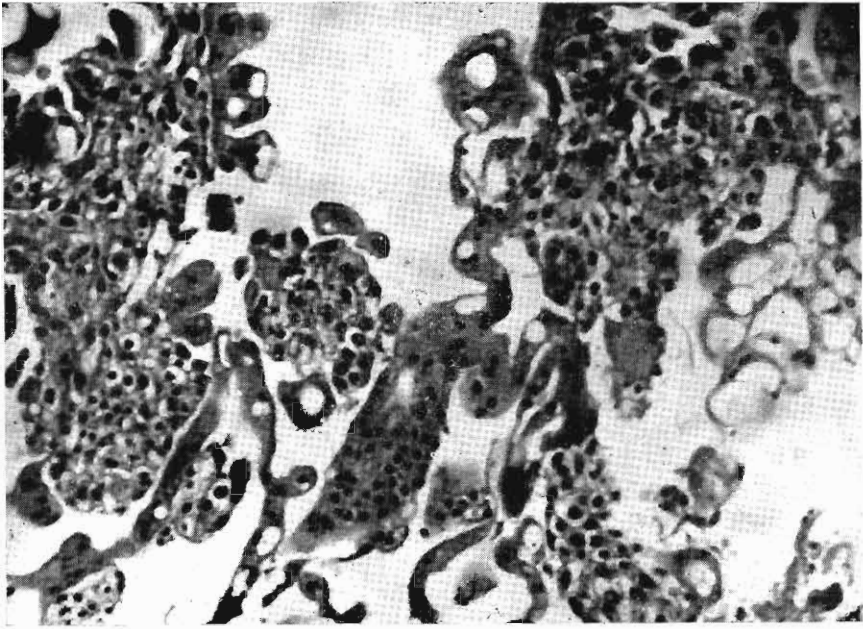


Fig. XIII.—Material colhido em 3ª curetagem - no pós-abórto molar.—Porções do trofoblasto, evidenciando aspectos de franca anaplasia, principalmente dos elementos sinciciais onde as figuras de gigantismo nuclear e de mitoses anormais presentes, sugerem possível transformação coriocarcinomatosa —O EXAME DO MATERIAL— da peça operatória afirmou o diagnóstico histológico de CORIOCARCINOMA DESTRUENS.

A. S. S.— Reg. 27.855.— I Obs.

Reação de Galli Mainini agora positiva em diluição a 1 por 10. Realizamos uma histerectomia total em 28 de abril de 1953. O útero apresentava algumas zonas de destruição do endométrio e miométrio, recobertas por tumoração friável com coágulos negros. O exame histológico do material colhido na peça operatória evidenciava alterações peculiares á mola invasiva.

2ª Observação.

N.S., 45 anos, casada, parda, -Recife, Grande multipara.

Registro nº 34.277 — Maternidade Encruzilhada. Entrada em 6 de março de 1954.

Sofreu no Serviço Histerotomia por via abdominal, para o esvaziamento de prenhez molar em 26 de outubro de 1953, sendo operada por indicação de um de nós M. F. pelo assistente Silvio Gonçalves.

Em 22 de fevereiro foi acometida de forte hemorragia sendo socorrida pelo Pronto Socorro, tornou a se internar nesta Maternidade. Reção de Galli Mainini positiva em urina não diluída.

Uma nova hemorragia que a deixou em anemia aguda pelo que precisou fazer duas transfusões em 10 de março de 1954. Com o diagnóstico de

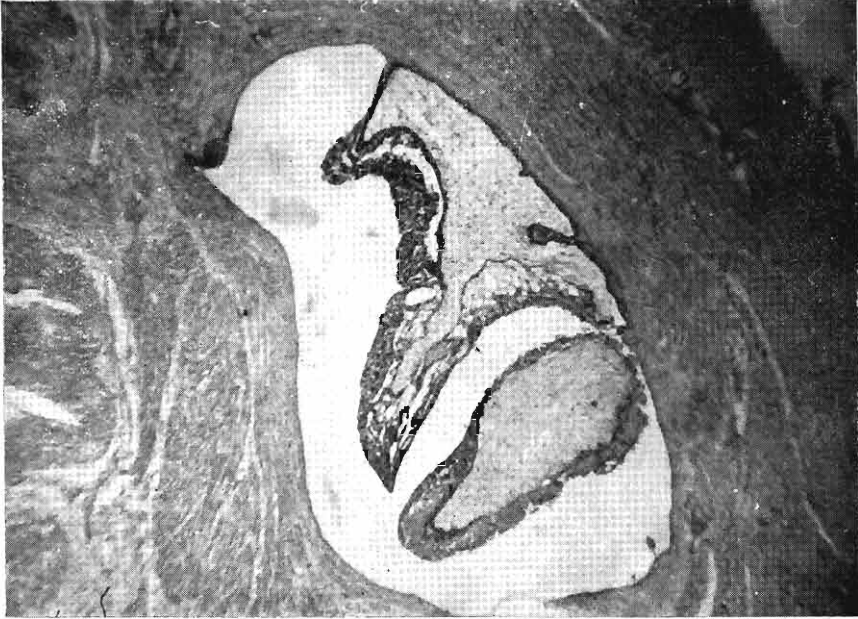


Fig. XIV.—Encontra-se em plena espessura do miométrio, uma cavidade ocupada por duas vilosidades com revestimento trofoblástico muito hiperplásico.
B. F. S.— Reg. 39.317.— Obs. III.— Corioadenoma destruíens.

corio adenoma destruíens ou corio carcinoma, praticamos uma histerectomia total com anexectomia bilateral em 18 de março de 1954, isto é, 4 meses e 20 dias depois do esvaziamento uterino por aborto molar.

O útero apresentava-se com um tumor de cor vermelho escuro semelhante a um velho coágulo do volume de um ovo de galinha, enchendo a cavidade uterina e preso à zona profunda da parede miométrial que se encontrava destruída em vários pontos. Ovários císticos. Fig. XIV, XV e XVI.

Diagnóstico pós-operatório — Mola invasiva.

Reação de Galli Mainini positiva em 18 de fevereiro de 1954, em 18 de março de 1954 e daí em diante negativa, até 21 de setembro de 1955.

A paciente se encontra em bom estado de saúde.

3ª Observação.

B.F.S., 27 anos, casada, parda, — Recife — Tercípara.

Registro 39317 e 41515 — Maternidade da Encruzilhada.

Entrada em 9 de outubro de 1954.

Ingressou no Serviço com diagnóstico de gravidez molar e ameaça de abortamento.

No mesmo dia do seu internamento apresentou hemorragia profusa, tendo sido tamponada enquanto se preparava para a operação.

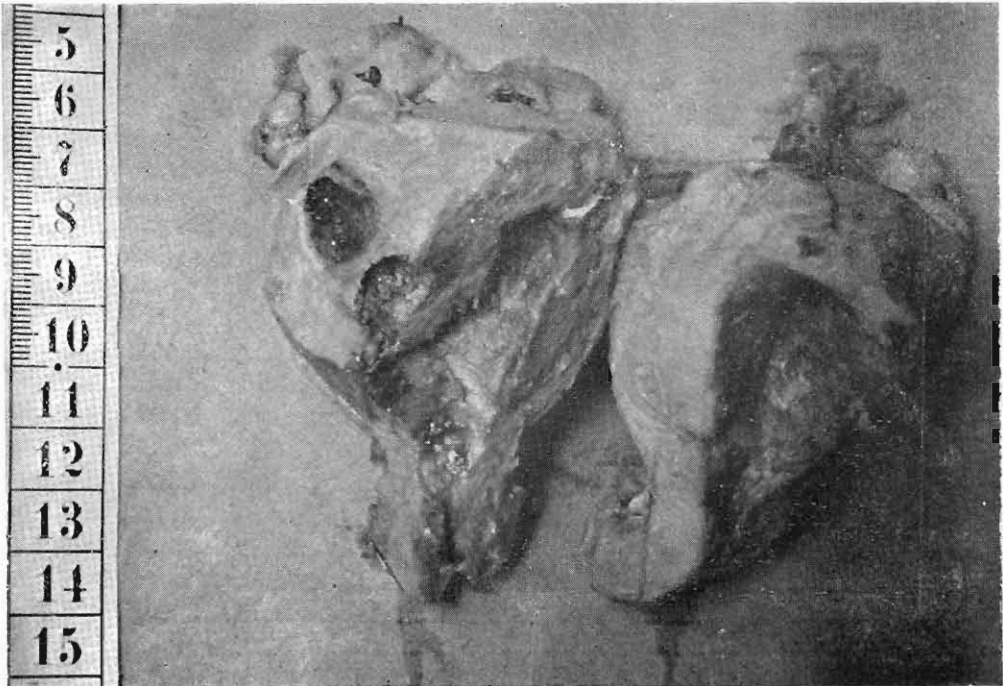


Fig. XV.—Utero com parede espesada em cujo miometrio se observam cavidades irregulares, cheias de coágulos sanguíneos.

N. S. Reg. 34.277 Mat. da Encruzilhada, 45 anos, VIII para Mola invasiva -Histerectomia total.—Observação, II corioadenoma destruído.

Transusão pré-operatória de 600 cc. seguida de esvaziamento por via abdominal (Histerotomia) que decorreu sem incidente. Alta 12 dias depois. Reação de Galli Mainini efectuada depois de 30 dias foi positiva na diluição de 1 por 10. Sessenta dias depois apresentava-se positiva em diluição de 1 por 100, fato que nos levou a indicar uma nova intervenção com a suspeita de degeneração corio carcinomatosa ou mola invasiva.

Esta paciente não apresentara em nenhum momento perdas sanguíneas por via vaginal depois do esvaziamento uterino.

Operada em 19 de fevereiro de 1955 (M. F.) Histerectomia total e Anexetomia bilateral. Diagnóstico pós-operatório-mola invasiva. Fig. XVII e XVIII.

Reação de Galli Mainini negativa em 9 de março de 1955, 26 de março de 1955, 20 de abril de 1955, 20 de julho de 1955 e 18 de agosto de 1955.

4º Observação.

Registro: 54307.

E. A., 27 anos, branca, casada, residente em Monteiro - Paraíba, internada na Maternidade da Encruzilhada, em 6 de agosto de 1956, V para.

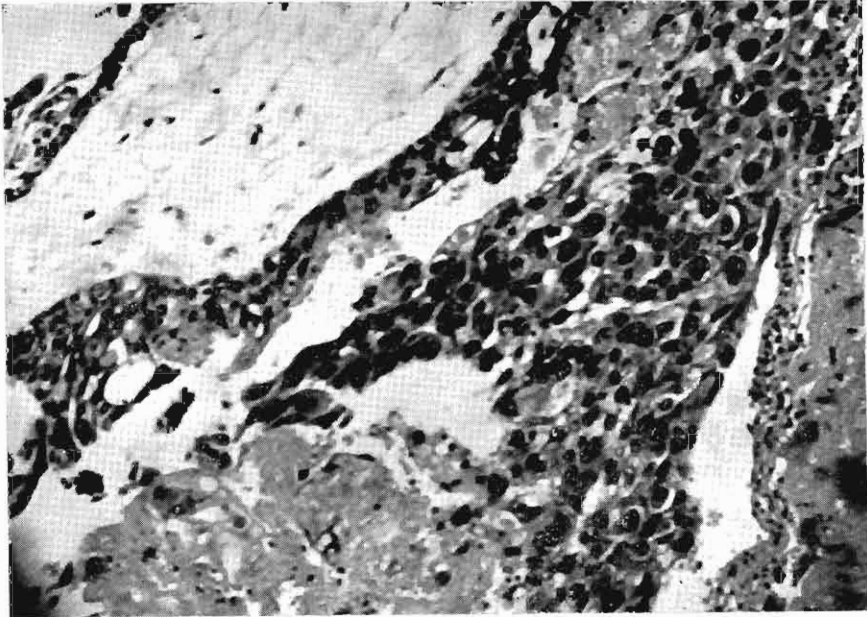


Fig. XVI.—Estructura vilosa bem constituída, sem vascularizaçãõ. Observa-se franca hiperplasia do-trofoblasto. Caso referido na fig. Reg. 34277.—N.S.

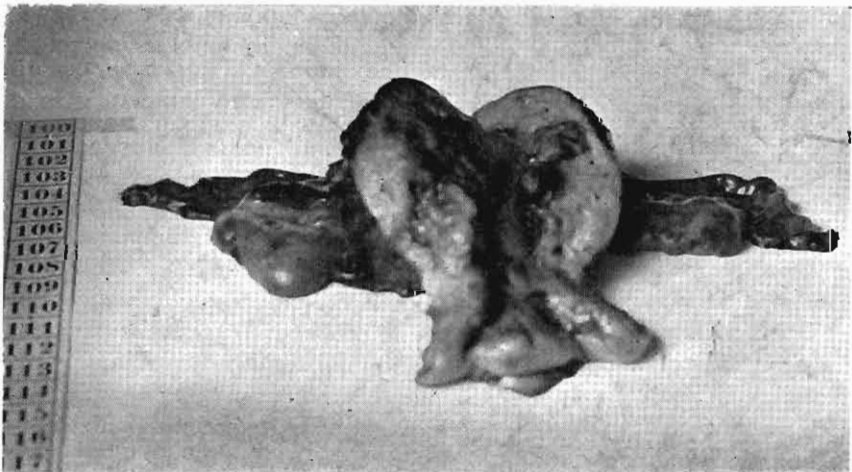


Fig. XVII.—Mola invasiva -Histerectomia total. Utero aberto, vendo-se ocupada a cavidade e infiltrando o miométrio, tecido de aspecto esponjoso e hemorrágico. Vesículas com suas estruturas conservadas encontram-se em plena porção mural -terc. inferior -próximo do orifício externo.

B. F. S.— Reg. 39317. Maternidade da Encruzilhada, 27 anos. III para.

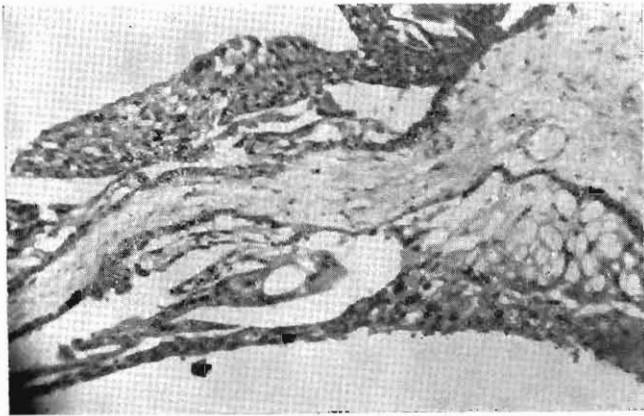


Fig. XVIII.—Estructura vilosa gigante, atípica, revestida por trofoblasto evidentemente hiperplásico. Aspecto Histopatológico.
Reg.: 39.317.—B. F. S.

Há 3 meses foi curetada no decurso de um abortamento molar em Cajaseiras e desde essa data que vem perdendo sangue por via vaginal em quantidade variavel, dias mais, dias menos.

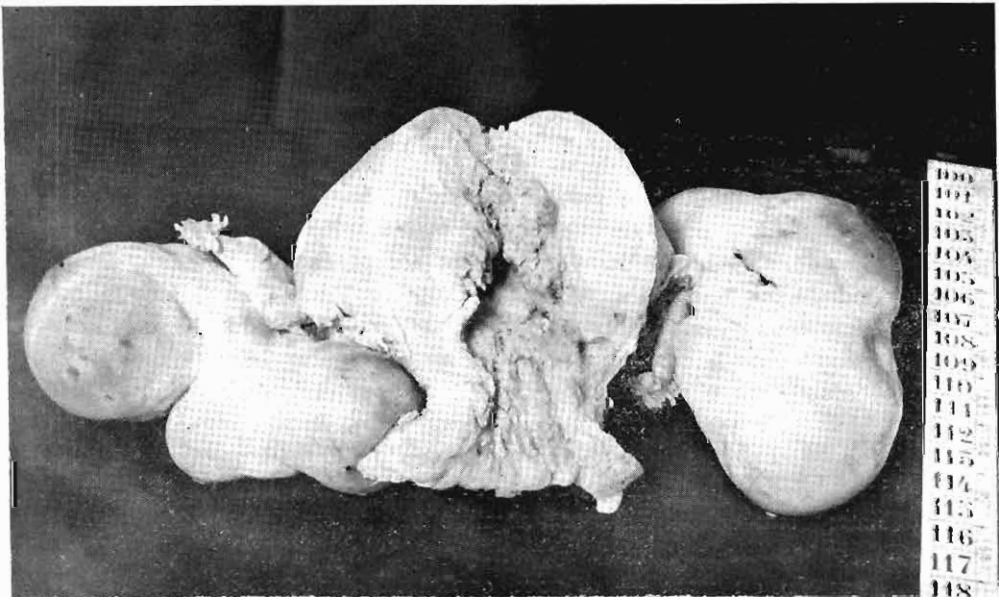


Fig. XIX.—Mola invasiva Metastase vaginal -Histerectomia total -Extirpação -Metastase vaginal. A peça cirúrgica mostra um útero com cavidade ocupada por tecido de aspecto esponjoso. Ovários muito aumentados de volume pela presença de cistos luteínicos.
E. A. 27 años -V para- Internada na Maternidade da Encruzilhada em 6-8-56. Reg. 54.307.— Obs.: IV.

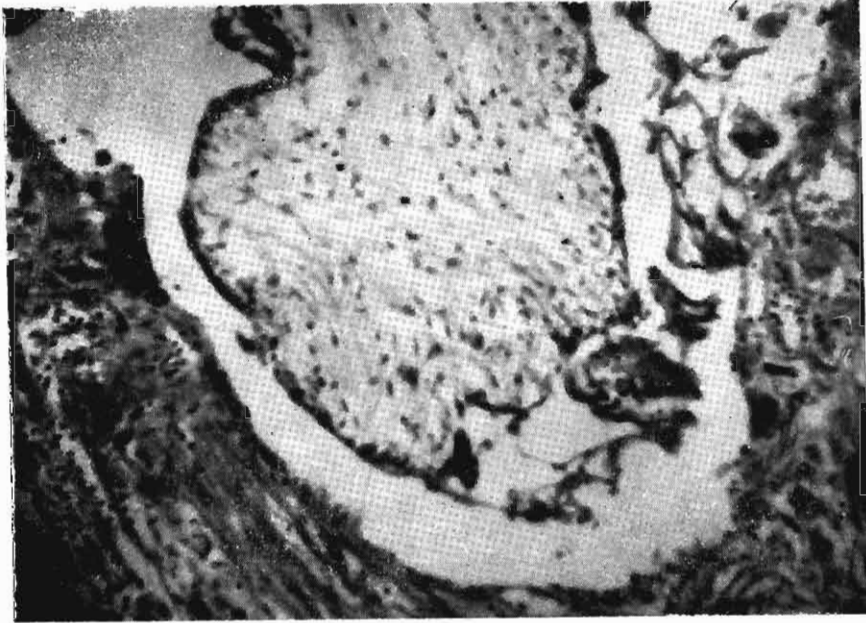


Fig. XX.—Aspecto microscópico do tumor referido na figura.—Observa-se parte de uma vilosidade gigante sem vascularização revestida por trofoblasto hiperplásico.
Obs.: IV.— E. A.—Corio Adenoma.

Por conselho do médico que a operou foi transferida para esta Maternidade com diagnóstico suspeito de transformação corio carcinomatosa.

Exame na ocasião do internamento - Palpava - se na região hipogástrica um tumor do volume de um punho de adulto, liso, ligeiramente doloroso e meio amolecido. Notava-se na parede da vagina, terço inferior, um pequeno tumor do volume de um ovo de pombo de cor arroxeadada vinhosa, sangrando e circundada por zona dura infiltrada. Colo amolecido deixando sair liquido sero sanguinolento. Útero globoso flácido, sensível e de volume aproximado de uma gravidês de 2 meses. Palpava-se dois tumores laterais móveis lisos não dolorosos e com o volume aproximado a de uma laranja comun. Reação de Galli Mainini em urina concentrada, negativa, dois dias seguidos.

Dianóstico provavel — Corio carcinoma do útero com metastase vaginal. Operada no dia 9 de agosto de 1956.

Histerectomia total à Gosset, seguido de exereses de metastase vaginal.

Pós-operatório tranquilo.

Descrição da peça — A peça operatoria constava de um útero que aberto no sentido longitudinal deixava perceber em sua cavidade uma zona de infiltração tumoral com destruição de discreta porção do miométrio.

Os ovários apresentavam-se cisticos e com volume bem aumentado. Fig. XIX e XX.



Fig. XXI.—Corioadenoma destruído com metástase vaginal, terço inferior da parede anterior.—Tumor referido nas figuras.
Reg. 54.507.—Obs.: IV.—E.A.

A porção ressecada da vagina constava de um tumor de cor arroxeada do volume de um grão de fava, contendo sangue coagulado e apresentando infiltração da mucosa.

O exame histológico do material retirado da cavidade e paredes uterinas revelou aspecto típico da mola invasiva, somente em pequena área, conforme figura.

Na porção vaginal, encontramos de permeio com sangue coagulado, elementos do componente trofoblástico, destacados, sem formação de colunas nem aspecto vilositário.

Diagnóstico pós-operatorio - Mola invasiva com metástase vaginal. Reação Galli Mainini por 3 vezes negativa em urina concentrada. Alta a pedido em 21 de outubro de 1956. Fig. XXI e XXII.

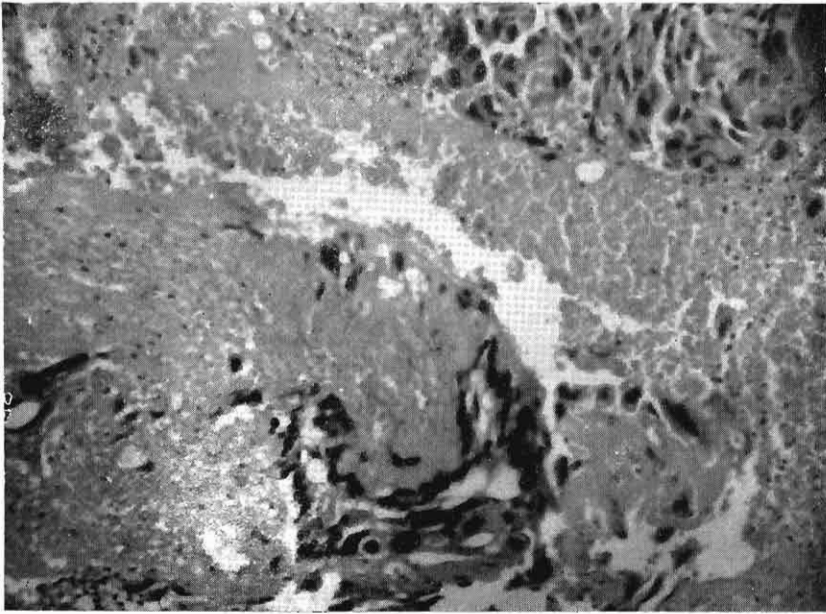


Fig. XXII.—Aspecto microscópico da metastase vaginal do caso referido na figura. Veém-se grupamentos de elementos do trofoblasto de permeio com coágulos sanguíneos. Reg. 54507.—Obs. IV.—E. A.

ENDOMETRITE SINCICIAL

1ª Observação

M. A., 38 anos, casada, branca, residente em Recife.

Registro nº 3.562 - Entrada em 20 de maio de 1950.

Diagnóstico: Missed abortion.

Referia a paciente que depois de uma amenorreia de 3 meses vinha perdendo sangue por via vaginal já há 4 meses.

Ao iniciarmos uma curetagem para esvaziamento uterino, verificamos que logo de inicio se havia perfurado o fundo do útero, o qual se mostrava sobremodo amolecido e friável.

Nessa situação preferimos realizar imediata laparotomia. Encontrava-se na porção fundica do útero uma brecha de 2 cms. com bordos sangrantes, suspeitando de moia invasiva, realizamos uma histerectomia com conservação anexial.

Aberto o útero, verificamos que o seu conteúdo constava de um ovo retido, notando-se na zona de perfuração, paredes muito amolecidas, infiltradas e em parte destruídas.

O material enviado para exame histológico, examinado por diferentes patologistas teve os seguintes diagnósticos: Coriocarcinoma ou endometrite sincicial, sendo êste ultimo o que nos pareceu mais acertado.

Reação de Galli Mainini em todas as oportunidades, negativa. Esta

paciente tem sido sempre examinada, encontrando-se em ótimo estado de saúde. Fig. XXIII.

2ª *Observação.*

O.B.M., 23 anos, parda, casada, residente em Recife. III para. Maternidade da Encruzilhada - Registro nº 25717.

Entrada em 1º de outubro de 1952, internada com o diagnóstico de aborto molar.

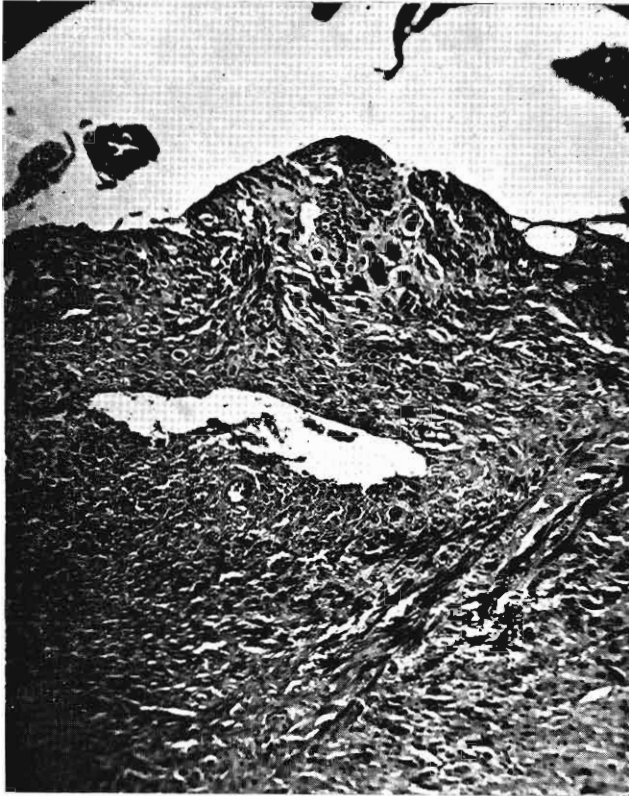


Fig. XXIII.—ENDOMETRITE SINCICIAL. São percebidas células do trofoblasto em discreto agrupamento ou dispersas pelo miométrio oferecendo aspectos morfológicos de anaplasia evidente, associada a franca infiltração leucocitária.

M. A.— Reg.: 3.562.— Obs.: I.

Foi realizado por um de nós M. F. histerotomia por via abdominal em 3 de outubro de 1952, para o esvaziamento uterino de uma gravidez molar. Cistos luteínicos de volume discreto no momento, Galli Mainini positivo em 20 de outubro de 1952, quando teve alta.

Em dezembro do mesmo ano, internou-se porque perdia sangue abun-

dantemente. Apresentava um útero grande subinvoluído com dois volumosos cistos facilmente percebidos pela palpação abdominal!

Curetada por via vaginal para retirada de material destinado a exame histológico (não foi possível colher material algum). Cada vez mais perdia sangue. Galli Mainini positivo, a 1 por 50.

Com o diagnóstico suspeito de corio carcinoma ou mola invasiva, realizamos uma histerectomia total e anexectomia bilateral em 22 de dezembro de 1952.

O útero apresentava pequena zona de destruição endométrio miome-

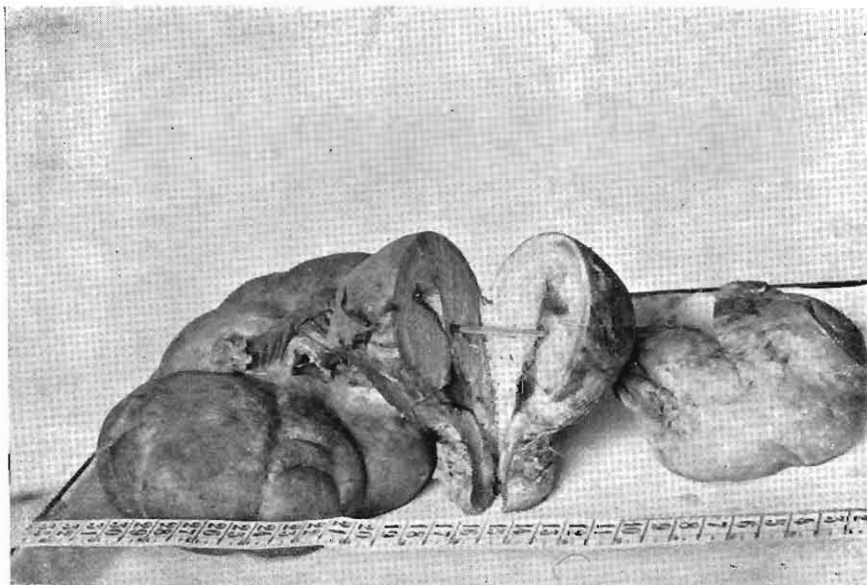


Fig. XXIV.— HISTERECTOMIA TOTAL. Utero volumoso cuja cavidade se encontra vazia apresentando-se ambos ovários volumosos e policísticos.

Reg.: 25.717.— O.B.M.— Obs.: II.—Endometrite sincicial.

trial, de onde se retirou material para exame histológico cujo resultado foi de uma "Endometrite Sincicial". Fig. XXIV e XXV.

Galli Mainini um mês depois negativo, quando teve alta do Serviço.

Por três vezes esta reação foi repetida com igual resultado. Até o momento apresenta-se com bom estado de saúde.

DIAGNOSTICO CLINICO

Os fatos clínicos referidos nas histórias das portadoras de corio carcinoma, se depois de um certo período de sua evolução, oferecem quadros mais ou menos sugestivos, na fase inicial a sintomatologia possível de alertar ou aliar, é muda ou tão discreta que se acoberta e se dilui nas aparências de uma inocente sub involução do pós-abôrto ou do pós-parto.

De regra depois de algum tempo, quando a persistência da perda sanguínea, às vèzes exacerbada, impõe revisão da cavidade uterina com exame do material colhido é que poderia fazer sugerir a hipótese de uma transformação coriocarcinomatosa, principalmente se acompanhada de teste hormonal positivo.

Em se tratando de uma sequência de abôrto molar, só os inteiramente jejunos dêsses rudimentares conhecimentos obstétricos, não se alarmariam com uma sequência evidentemente intranquila.

Já o mesmo não acontece no pós-abôrto não molar ou no pós-parto onde o rabitual é o esquecimento de uma possível transformação coriocarcinoma-

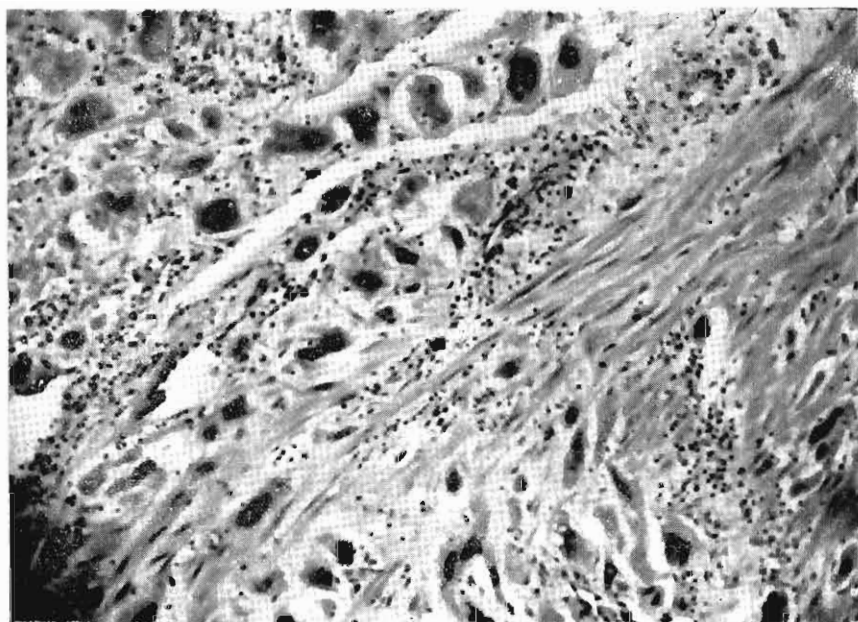


Fig. XXV.—Corte Histológico do material retirado da peça-acima descrita.—Infiltração miometrial por elementos do trofoblasto em franca anaplasia, sendo notável o gigantismo nuclear.—Ha também patente infiltração leucocitária.

Reg.: 25.717.—O.B.M.—Obs.: II.

tcsa, falta esta que distrai e afasta o profissional do caminho de um diagnóstico certo e de uma possível solução oportuna.

Acosta Sisson com a invulgar experiência com que lhe tem favorecido a terrível frequência de coriocarcinoma das Filipinas, a proposito das possibilidades de um diagnóstico clínico dessas lesões, agrupou em quatro símbolos os seus elementos cardinaes (History - Hemorragia - Enlargement - Softy) H-H-E-S.

Os quais em nosso idioma poderiam ser resumidos em 2H e 2A meio prático para ser guardado na memória.

Historia — Hemorragia — Aumento de volume e amolecimento uterino, são sem dúvida sintomas de suspeição e muitas vezes de quase certeza, que os testes biológicos reforçam e os exames histopatológicos confirmam em muitas oportunidades mas que infelizmente são já tradução de um estado avançado de uma lesão de alta malignidade e prematuramente favorecedora de metastase.

Nos quatro casos de coriocarcinoma por nós observados todas as pacientes já se encontravam nessas fase avançadas de sua evolução, e todas elas tiveram em poucos meses o desfecho fatal, habitual nesses tumores.

Todas ofereciam ao exame clínico sintomas que se ajustavam aos quatro pontos capitais descritos.

A história clínica referia abortamento molar evidente na 1ª paciente, não reconhecido, mas presente no material das duas curetagens sofridas pela 2ª. Abôrto molar incompleto na 3ª e um "misséd abortion" ou assim considerado na 4ª, embora o estado de necrose adiantado das porções ovulares extraídas não permitisse a verificação característica da prenhez molar.

A hemorragia foi anotada em todos as pacientes por nós vistas, sendo que na 1ª observação houve um período de 2 meses e meio em que o sangramento desaparecera, fato que desorientou o diagnóstico dando margem a se supôr a presença de uma gravidês de 2 para 3 meses com ameaça de abortamento. Observação identica se encontra nos arquivos do C. C. Albert Mathieu Register sob o nº 194.

Nas outras 3, a perda sanguínea foi de 2,4 e 5 meses antes da operação, sempre presente e associada na última à perdas serosas fétidas estado febril e acentuada anemia.

Kinbrough e Payne referem que somente em muito poucas vezes a hemorragia deixava de ser referida como sintoma constante, pertinaz e primeiro a aparecer.

Na fase inial, dizem os de maior experiência, ser o estado ginecológico muito pouco elucidativo: o útero moderadamente aumentado de volume, um tanto amolecido, globoso, liso, com um colo as vezes permeável, anexos silênciosos ou deixando-se perceber tumores bilaterais de volume variável.

Nêsse período quadros semiológicos típicos de sub involução uterina, ou de ameaça de aborto raramente permitem o diagnóstico clínico de inicio, sendo este praticamente impossível no dizer de Ahumada.

Se porém depois de uma ou mais curetagens, as perdas sanguíneas continuarem ou reaparecerem após curto intervalo e o estado de sub involução persistir, o quadro clínico nessas oportunidades já obriga que se o considere cuidadosamente, podendo então sugerir desde a transformação coriocarcinomatosa, mola invasiva, ou ainda a endometrite sincicial, fato que implica no dever de se procurar por todos os recursos confirmar ou excluir tais suspeitas.

Será este quadro clínico ginecológico presente com todas as suas características, inclusive metastase, privativo do corio carcinoma? Não.

De acôrdo com as nossas observações de mola invasiva, ele esteve pre-

sente em todas as oportunidades, apresentando até mesmo uma delas, típica metastase vaginal, assim como foi francamente anotado na nossa 2ª observação de endometrite sincicial.

Poderíamos então afirmar que segundo os fatos por nós observados, o exame clínico ginecológico quanto as suas possibilidades no diagnóstico do corio carcinoma e mola invasiva, limitou-se a uma suspeição, que nos imporá sempre investigar com todos os meios de que dispomos todos os sinais e sintomas para elaboração de um diagnóstico preciso e não esperar que o tempo se encarregue de fazê-lo.

A verificação de metastases vaginal ou pulmonar, localizações mais frequentes nesses lesões, ou para a pele, mama, como também quadros de embolia pulmonar ou de hemorragia cerebral, de oclusão intestinal, poderão em certas oportunidades conduzir ao verdadeiro diagnóstico etiológico, e a biopsia das lesões acessíveis, irá ou não confirmar em seguida.

As imagens radiograficas dos campos pulmonares, encefalograficos e os aspectos histopatológicos do material colhido em necrópsias, poderão esclarecer a natureza de lesões inacessíveis em certos casos, sem a menor lesão uterina.

DIAGNÓSTICO ANÁTOMO PATOLÓGICO

Os exames histopatológicos para o diagnóstico diferencial do corio carcinoma, corio adenoma destruens ou mola invasiva e endometrite sincicial, podem ser realizados em material colhido nas seguintes oportunidades: a) durante o abôrto molar; b) posteriormente em qualquer época das suas sequências anormais ou no curso de uma sub-involução de pós-parto ou do pós-abôrto não molar; c) no material retirado das peças operatórias; d) material colhido nas zonas de metastase. Como já relatamos na primeira parte do nosso trabalho, por ocasião do abôrto molar, o material colhido nas nossas observações foi inteiramente inconcludente.

Façamos nossas as mesmas palavras de Hertig "...it is important to emphasize that the pathologist is usually unable to predict which, if any of the potential post-molar sequelae will develop in any specific patient... Never have the author seen or heard of a case of choriocarcinoma diagnosis from curetings obtained at the time of the delivery of the mole..."

Já o mesmo não se dá com os exames histológicos em material colhido em curetagens subsequentes, as quais além de oferecer eficientes possibilidades terapêuticas na grande maioria dessas sequências anormais, com retenção de restos ovulares ou molares, (Ecalte, Briant) facultam também em algumas oportunidades porções de trofoblasto histologicamente denunciadoras de maior ou menor malignidade. Seriam estas curetagens muito mais elucidativas se elas conseguissem sempre sem os riscos de perfuração alcançar pequenas porções do miometrio permitindo assim ao patologista têr noção mais precisa, não só do grau de anaplasia, que é representação de aspectos morfológicos como principalmente denunciar o comportamento desses elementos coriais em

relação com o tecido muscular, com os seus feixes de fibras e seus vasos, que é a tradução do poder de agressão, da maneira de invadir e da capacidade de destruição.

Em raras oportunidades hemos encontrado quadros microfotograficos já publicados, com êsses diferentes e interessantes aspectos de porção tumoral e de miometrio, obtidos em curetagens (Hertig).

Convenhamos no entanto que fóra dos casos de corio carcinoma intra-uterino tipo exofitico, em que as porções tumorais se oferecem facilmente á cureta, na maioria das vêzes as zonas lesadas são de inicio, discretas e intramurais e por conseguintefóra do alcance do instrumento.

Insistir em trabalhar as cegas nos planos mais profundos em terreno pouco firme e com possiveis areas já destruidas, é tarefa algo arriscada.

Então poder-se-ia têr três eventualidades consequentes á curetagem nessas condições: 1º conseguiu-se retirar restos ovulares molares abundantes, histoiologicamente benignos e tudo se normalizaria em seguida; 2º a cureta não colhera material algum além de restos mais ou menos necrosados de caduca, sem significação, continuando presentes os mesmos sintomas de uma sub involução, permanecendo em suspenso o diagnóstico; 3º houve margem para se recolher material suficiente para exame microscópico e nêle um dos três quadros descritos por Hertig recentemente, poderia sêr identificado: aspecto aparentemente benigno, potencialmente maligno e aparente ou absolutamente maligno.

No 1º caso não se justificam maiores discussões; no 2º teremos que nos valer de outros meios de diagnóstico, (testes Hormonais etc.) já o mesmo não se verificando quando se consideram aparentemente malignos as características histológicas de determinados cortes.

Em material assim colhido, poucas vêzes se tem os elementos precisos para afirmar ou negar com segurança a presença de um corio carcinoma.

Novak, já informou que sòmente em 18 oportunidades, nos 74 casos de verdadeiros corio carcinomas registrados, pôde observar diagnóstico certo nêses exames histopatológicos.

Robert Meyer, visando facilitar esta tarefa, classificou histologicamente os corio carcinomas em típicos e atípicos:

Os primeiros seriam aqueles em que os dois elementos que compõem o trofoblasto se encontrem igualmente presentes: sincicio e células de Langhans.

Os últimos poderiam sêr constituídos exclusivamente por células de Langhans (tipo A); sòmente por sincicio (tipo B); um terceiro grupo por células destacadas gigantes (tipo C) que invadem isoladamente a porção mio-metrial.

Os quadros profundamente anaplasicos com formações maciças parecendo uma resultante da fusão de vários revestimentos do trofoblasto, podem em algumas oportunidades raras não deixar nenhuma dúvida quanto a sua real malignidade.

Mas já o mesmo não acontece com os aspectos mais discretos de hiperplasia e anaplasia, em que estas alterações não são muito evidentes nem tão intensas.

Palmilhando essas dificuldades, o patologista apegase a aspectos celulares os mais variados os quais reunidos em um determinado corte, adquirem maior importância na decisão diagnóstica: Células de Langhans reunidas em grandes acumulos, atípicas, possuindo um protoplasma escuro ou opaco, acidófilo, com núcleos hiper Cromáticos e volumosos, associadas a abundante porções de um sincício caracteristicamente jovem (Meyer), condições essas que Hertig e Sheldon associam a franca e exuberante hiperplasia, marcada anaplasia do trofoblasto com tendência a retomar o tipo original de maturidade e apresentar franca invasão do estroma vilositário pelas células coriais amadurecidas (Ahumada).

Crescem em importância esses aspectos histológicos, quando ausentes restos placentares de uma gravidez de mais de 2 e meio meses de evolução, assim como depois de três ou quatro semanas de uma curetagem uterina completamente esvaziadora.

Aqui embora não se dêa ser demasiadamente formal, o achado de uma estrutura vilosa completa com seu estroma conjuntivo alterado, já nos levaria para o diagnóstico da mola hidatiforme invasiva ou não.

É bom que se repita no entanto que a possibilidade de se encontrar no mesmo útero, corio carcinoma e mola hidatiforme, se bem que rara é possível.

Na nossa 2ª observação de corio carcinoma esta eventualidade para surpresa nossa foi verificada e documentada.

Também Delfs muito recentemente 1957, relatou um caso de mola invasiva metastática, que em todas as localizações extra uterinas, a estrutura vilosa estava sempre presente: pulmão, coluna vertebral (região dorso lombar), vindo a falecer a paciente em 3 anos e 4 1/2 meses de doença.

São justamente estas dúvidas e dificuldades que os exames histopatológicos do material de curetagem não conseguem muitas vezes esclarecer, ou afastar as suspeitas de malignidade em que todos os testes hormonais se apresentam às vezes discordantes, dando margem a diagnósticos falsos e a intervenções descabidas.

De passagem citamos ainda como provável causa de erro, uma possível incidência tangencial em determinado corte do revestimento trofoblástico de um vilos, evidenciando por este motivo vastos acumulos de células coriais sem nenhum traço de vilosidade.

Adverte Novak por esta razão, ser critério imperioso examinar-se vários cortes em incidências diferentes antes de se firmar o diagnóstico histopatológico definitivo.

Concordam os mais experientes (Novak, Ahumada, Hertig, e Delfs) que o diagnóstico histológico diferencial de um corio carcinoma e mola invasiva ou mesmo endometrite sincicial só poderá ser seguramente estabelecido na maioria das vezes com material colhido na peça operatoria.

No corio carcinoma estariam presentes franca invasão mural, com necrose e destruição de zonas musculares indo até a perfuração.

O tumor se apresenta formado só pelos componentes do trofoblasto, que exibem franca invasão plexiforme partindo da zona em que se assestaram primitivamente, oferecendo um conjunto morfológico quasi patognomônico com a fusão de colunas ou cordões de células de Langhans recobertas por lençóis de sincício que também foram espaços cheios de sangue, semelhantes aqueles encontrados entre as formações previosas jovens de 14 á 18 dias.

Entre êsses quadros histológicos típicos de um corio carcinoma e as inúmeras variantes que ele pode oferecer, há oportunidade para frequentes erros de interpretação.

Citamos por exemplo as dificuldades de um diagnóstico diferencial entre um corio carcinoma atípico do grupo C de Meyer com células aberrantes de grandes núcleos, dispersas, morfológicamente malignas, encontradas em pleno miométrio e o quadro histopatológico de uma simples endometrite sincicial.

Essa semelhança é tão notável que mesmo depois de operadas as pacientes o diagnóstico pode algumas vezes continuar em suspenso (Rubin e Joseph Novak).

Há muito porém, que a endometrite sincicial é considerada apenas uma acentuação morfológica do leito placentar em que o endométrio e miométrio se encontram mais ou menos infiltrados.

Sob o ponto de vista clínico é um quadro benigno. É provável que os erros de diagnóstico entre essas duas lesões expliquem a razão de muitas curas definitivas de falsos corio carcinomas do útero.

Hertig, destacou últimamente mais um quadro de invasão em pequenas áreas restritas, por elementos trofoblasticos aglomerados e anaplásicos que ele denominou "corio carcinoma in-situ".

Todas as suas observadas porém, com essas mínimas lesões curaram, algumas apenas com uma simples curetagem do endométrio.

Na mola invasiva ou corio adenoma destruens a invasão se faz em regra mais discretamente, procurando os elementos coriais que revestem vilosidades de tamanho variável, ora pequenas ora gigantes, caminhar entre os feixes musculares de preferência em busca de seios venosos.

A necrose não se processa em zonas tão extensas como no corio carcinoma, embora possam perfurar por completo as paredes uterinas.

A unidade vilosa que rubrica o seu diagnóstico, só excepcionalmente em sido anotado nos casos de autêntica transformação coriocarcinomatosa.

Macroscopicamente verificamos nas nossas observações os seguintes aspectos: na mola invasiva ou corio adenoma destruens, a destruição das paredes uterinas se processa de maneira mais ou menos regular, formando escavações de bordos nitidos, de extensão e de profundidade variáveis, em zonas distintas da cavidade uterina, estando na maioria das vezes ocupadas por velhos coágulos de cor escura. Em uma delas (3ª observação) um cacho de vesículas intactas, abrigava-se enchendo por completo uma destas perfurações da parede uterina.

As porções miometriais destruídas, formando **escavações** regulares, não chegavam contudo a apresentar o classico aspecto de cortiço de abelha.

O contrário verificamos nas peças operatórias dos casos de corio carcinoma: as paredes uterinas se achavam regularmente destruídas e em todas o revestimento seroso já havia sido perfurado, a destruição mural se havia verificado em grandes áreas restando apenas delgada camada miometrial.

O resto já tinha desaparecido na necrose e necrobiose.

A cavidade uterine em todas, se apresentava ocupada por tumor escuro fungoso constituído principalmente por coagulos velhos de permeio com zonas de franca necrose. Eram todos, casos de lesão muito avançada.

Muito mais vêzes encontramos ovários císticos nos casos de mola hidatiforme. Em dois casos de corio carcinoma os ovários eram aparentemente normais. Os cistos luteinizados mais volumosos das nossas observações foram vistos no 2º caso de endometrite sincicial pós abôrto molar esvasiado por histerotomia.

PROGNÓSTICO E TRATAMENTO DO CORIO CARCINOMA

Tumôr constituído por um epitelio eminentemente hemofilo, unico na patologia humana por se originar de uma matriz extranha ao organismo que o abriga, privado de estroma e vasos próprios, adquirindo características de um perfeito tumor parasitário, ele é obrigado a nutrir-se tal como o ôvo jovem dos tecidos e sangue maternos (R. Meyer e Ahumada).

Justificam estas peculiaridades biológicas fatos os mais paradoxais e aberrantes: sendo o corio carcinoma um dos mais malignos tumores conhecidos, pode oferecer curas espontaneas.

O aparecimento de metastases, ocorrência sempre considerada com justas apreensões, também tem dado margem a observação de regressões espontaneas após extirpação dos tumores uterinos, mesmo aqueles considerados aparentemente inoperáveis (Hertig).

A proposito dessa intrigante questão das metastases vaginais em autenticos casos de corio carcinoma, correspondendo a localização mais frequente de prognóstico favorável, presente em 21 dos 32 casos citados por Hertig, dá margem a conjeturas muito dispares, indo desde o pravavel erro de diagnostico á possibilidade de uma verdadeira regressão espontanea da lesão.

Gerin Lajoir, referiu também 20 casos de regressão expontanea de metastases coriocarcinomas, nas quais 12 vêzes elas se haviam localizado no pulmão (Mazer e Peightel).

A possibilidade de exteriorização tardia de lesões metastasicas coriocarcinomas foi referida por Lynch com o intervalo de 31 anos e por Feiner, citando uma outra, 13 anos após a uma histerectomia por corio carcinoma.

Por outro lado, há observações de doentes sem nenhuma localização uterina que terminaram falecendo em consequência de metastase pulmonar, cerebral ou pélviana.

Lewis expôs em seu livro um critério na base dos achados histopatológicos, para se diferenciar em metastase vaginal os quadros próprios de um corio carcinoma e um corio adenoma destruens:

No primeiro são encontradas verdadeiras colunas dos elementos trofoblásticos agrupados, expondo aspectos típicos de malignidade, enquanto nas metastases por corio adenoma, são apenas percebidos descretos pontilhados de células de permeio com coágulos, quadro este muito bem verificado na foto-micro da metastase vaginal da 4ª observação de mola invasiva que apresentamos.

Novak em um dos seus últimos trabalhos publicado em janeiro deste ano, na Revista de Ginecologia e Obstetrícia do Brasil, afirmou que em 7 lâminas enviadas ao Albert Mathieu Registry ultimamente, somente, uma lhe parecera realmente de corio carcinoma, porém todas 7 pacientes já haviam sofrido uma histerectomia, em seis oportunidades, provavelmente desnecessária.

Fatos dessa natureza, que não devem ser raros, talvez expliquem a alta percentagem de cura de supostos corio carcinomas após histerectomias em certas estatísticas, como também alguns casos considerados como cura espontânea.

Quais os fatores intrínsecos e extrínsecos que poderiam determinar estas curas ditas espontâneas?

Porque motivo será que elementos do componente trofoblástico transportados ao pulmão, na grande maioria das vezes são destruídos de pronto nas gestações normais ou mesmo nas molares e em certas ocasiões persistem como verdadeiras metastases tumorais e assim evoluem até a morte da paciente?

Porque tanto o trofoblasto do ovo normal; como o da mola hidatiforme dita benigna e de sua variedade invasora pode apresentar quasi na mesma proporção transformações coriocarcinomatosas? Porque a capacidade de invasão trofoblástica, se encontra tão acentuada nas placentas acretas e a sua evolução clínica e aspectos histopatológicos diferem tanto daquele da mola invasiva e corio carcinoma?

São perguntas que ainda permanecem no domínio das hipóteses, a espera de respostas convincentes.

Sem duvida deve existir alguma causa impeditiva, que nas nossas conjecturas poderiam ser responsabilizadas por tão flagrante disparidade de comportamento desses elementos coriais.

A existência de um meio de defesa neutralizante dessa notável capacidade transitoria de agressão do trofoblasto seria talvez a ponta do fio a conduzir as nossas indagações a regiões muito pouco exploradas.

Montgomery em 1947 discutindo uma comunicação de Hertig e Sheldon, frisou bem essa face do problema "...I would say that this contribution has squeezed the orange dry" o mesmo fazendo Novak recentemente (1957) quando salientou com muita ênfase os fatos pouco lembrados de proteção e de defesa que oferece a caduca, em relação á agressão do epitelio de revestimento corial.

Acosta Sisson no entanto teve oportunidade de observar a ocorrência em uma mesma paciente de gravidês gemelar bi-vitelina em que um ôvo obri-gava um feto vivo e o outro uma degeneração molar, que se transformou em corio carcinoma logo depois do parto e em pouco tempo terminara com a vida da paciente.

Esta observação é um tanto desconcertante para os que atribuem só aos meios de defesa uterina a chave do problema de esquecem que as condições res-ponsaveis por alterações definitivas do epitelio do trofoblasto podem ter a sua origem nos primeiros momentos de vida do ovo.

Na avaliação prognostica das sequencias de um abôrto molar ou do pós-operatório mediato das histerectomias por corio carcinoma uterino, as reações homonais são sem duvidas os unicos e validos meios á nossa disposição, para se seguir observando os bons resultados do tratamento, ou descobrir a sua falencia consubstanciada no aparecimento de uma metastase ainda em fase ini-cial pré-clinica.

De qualquer maneira nêsses tumores com localizações inacessiveis, de outro meio igualmente não dispomos, excluindo-se as possibilidades dos exames radiograficos que não são precoces e operações exploradoras, para o diagnos-tico de um corio carcinoma ou de uma mo!a invasiva com capacidade metas-tatica em evolução.

O prognostico dos casos de autenticos corio carcinomas operados é ainda muito severo e já foi muito mais sombrio sem duvida, a ponto de Ewing ter dito com a sua autoridade e experiencia não haver nenhuma possibilidade de cura para as portadoras dêsse tipo de tumor, como também já se ter chegado ao exagêro de afirmar que sòmente os casos de termino fatal deveriam ser con-siderados como de reais corio carcinomas.

Por seu turno Albert Mathieu conceituou o seu pensamento em um simposium publicado em 1937 a proposito destes fatos, dizendo que naquele tempo o criterio era o de diagnóstico precoce e do tratamento immediato com possibilidades de 95 % de curas e ainda com conservação ovariana.

Essa ansia e angustia de reconhecimento muito prematuro da lesão nos impõe sem duvida os riscos de interpretações erradas e consequente terapêu-tica exagerada ou desnecessária, com operações mutiladoras. "Surgeons who attach too much importance to the loss of the uterus are apt to neglect the common good".

Entre êsses dois pontos de vista extremados, o primeiro altamente pes-simista (Ewing), o segundo de exagerado otimismo (Mathieu), preferimos aceitar como o mais razoavel as modestas possibilidades de 17 % de cura re-feridas nos mais recentes informes de Novak, baseados nas estatisticas do "Al-bert Mathieu Chorionepithelioma Registry" considerada a mais autorizada de todas as fontes de informações neste particular.

A nossa experiência pessoal refere quatro casos de coriocarcinoma, que tiveram todos um desfecho fatal, após o tratamento cirurgico: um ano no maximo, quatro mêses no minimo.

Todos os 4 casos de corio adenoma destruens e de endometrite sincicial referidos nêsse trabalho continuavam vivos e com repetidos testes de Galli Mainini nagativos.

TRATAMENTO ATUAL DO CORIO CARCINOMA

Com o intuito de tratamento profilatico do corio carcinoma uterino, seria uma conduta muito aconselhavel, a de se procurar retirar cuidadosamente todas as porções de tecidos coriais intra-uterinos não só nos casos de mola hidatiforme, como se deveria ter o mesmo cuidado no tratamento do abortamento não molar e no curso de qualquer delivramento.

O fato divulgado por Novak de que os 74 casos de autenticos corio carcinomas relatados no seu mais recente trabalho, tiveram origem em proporção quasi igual, na degeneração molar e abôrto não molar, 39.2 % no primeiro e 37,8 % no segundo, justifica bem a advertência.

Útero que continua sangrando no pós-abôrto molar ou não em seguida a uma duas ou mais curetagens, apresentando quadro de sub invoição, impõe que se considere devidamente de modo a se poder firmar diagnóstico certo e oportuno nestas sequências intranquilas.

Afirman as estatisticas que são justamente os casos de abôrto não molar, aqueles que apresentando transformações coriocarcinomasas oferecem quadros mais sombrios de prognóstico pelo, fato de que só tardiamente, na maioria das vêzes, são essas lesões diagnosticadas.

O tratamento do corio carcinoma, uterino, inclusive de colo, da trompa dos ovários de suas metastases vaginais, intraligamentar e até mesmo de certas lesões bem delimitadas de um puímão, pertence a cirurgia.

No corio carcinoma uterino uma hysterectomia total, à Gosset ou à Al-drige, tem indicação precisa. Uma tecnica subtotal é deficiente, uma hysterectomia alargada do tipo Wertheim é excessiva.

Na 1ª corre-se o risco de deixar lesão istimo-cervical, na 2ª só, se praticaria esta intervenção nas raras propagações do tumor até as bases do ligamento largo ou parametrio lateral (Ahumada).

Aconselham com muita razão Hitschmann e Cristofolletti, Wood Siegler, Kond, Tobin, reduzir ao minimo o manuseio do utero, tendo-se o cuidado prévio de realizar as ligaduras dos pediculos vasculares e ás vêzes da iliaca interna, como também o pinçamento tubario justa uterino, chegando alguns até a conselhar a sutura do colo por via vaginal antes de se iniciar a laparotomia.

Assim se procedendo, tem-se em mira evitar possiveis embolias corio carcinomasas, por mobilização ocasional de trombo já existente nos pediculos.

A questão da conservação ovariana nessas operações tem sido encarada de uma maneira diferente, divergindo muito as opiniões a respeito.

Enquanto Hitschmann - Panheuf, Novak, Siegler, Lewis, aconselham anexectomia bilateral sistematica, por oferecer mais garantia quanto a possibilidade da lesão já têr alcançado o ovário e seus ligamentos Mathieu, Cos-

grave, Holman, Wood, se mostram partidários da conservação das gonadas por considerarem as metastases destes órgãos muito raras.

Hinselmann, mais discreto, justifica a conservação de um só ovário em se tratando de paciente jovem.

Ahumada, sugere que se deve levar em consideração, a idade da paciente, a precocidade de diagnóstico, o volume do tumor, e a extensão da lesão, como guias na orientação de tratamento e ressalva, que em face a casos duvidosos o melhor será optar-se pela tratamento radical.

Não se poderia recorrer antes da extirpação bilateral de ovários suspeitos, á exames em cortes de congelação de zonas observadas em uma hemissecção?

Seria talvez mais uma tentativa no sentido de se ter um criterio mais seguro e livre das decisões sujeitas aos palpites de um simples e perfunctorio exame macroscopico.

Descobrir elementos do trofoblasto na zona cortical ou medular do ovário não parece sêr tarefa demasiadamente difficil nessas oportunidades, para quem possua experiênciã em cortes de congelação.

Não temos bastante experiênciã para tomar partido nesta questão.

Diremos apenas que nas pacientes que operamos de corio carcinoma realizamos com a hysterectomia total, extirpação bilateral dos anexos uterinos, o mesmo acontecendo nos quatro cassos de corio adenoma destruens e em um de endometrite sincicial, o que de fato nessas duas ultimas variedades de lesão consideradas benignas foi terapeutica excessiva .

No corio adenoma destruens teria sido suficiente uma hysterectomia com conservação ovariana. Nos casos de endometrite sincicial não há cabimento para nenhuma mutilação.

É preciso frisar que nêies o diagnóstico certo só pôder sêr feito com o material colhido nas peças operatórias.

Hertig e Mansel, citam em sua monografia, a proposito da conservação ovariana nas hysterectomias por corio carcinoma, a observação de Karl Bachman em que já havia franca propagação coriocarcinomatosa ovariana no momento de tratamento cirurgico.

A radioterapia pode sêr considerada como um tratamento eficiente para determinadas localizações do corio carcinoma quer sob a forma de Curie-terapia ou de Roentgenterapia, processos que muito raramente poderã sêr tidos como de eleição.

A experiênciã ainda escassa não permitiu um juizo definitivo sôbre o seu verdadeiro valôr.

Nas metastases vaginais, pelvianas, pulmonares, estes meio terapêutico conta com alguns casos de cura de mais de 5 anos, (Wintz, Lakner e Leventhal — citados por Ahumada).

Como complemento do tratamento cirurgico, em determinadas oportunidades, a radioterapia tem sido empregada mais frequentemente.

Em duas das nossas pacientes de corio carcinoma tivemos ensêjo de

usar propionato de testosterona em séries de 500 mgs. repetidas por 3 vêzes, (segunda e terceira observações), tendo coincidido a fase de tratamento hormonal com reações de Galli Mainini temporariamente negativas em uma e com desaparecimento espontaneo da metastase vaginal na outra.

Ambas porém falecerem 6 e 4 meses depois.

Hínglais, Kullander, usaram estrogénos de síntese, em altas doses, observando bons efeitos transitórios principalmente quanto às metastases, coincidências estas que não alteraram porém o termino fatal em nenhum dos casos de corio carcinoma.

Folke, Holtz, mostraram-se partidários do emprego de propionato de testosterona, apresentando uma observação de grande interesse clínico ao Congresso da Federação das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia em Tunis, 1952.

Recentemente está sendo experimentado em várias países na Europa o "Parahidroxypropiophenone", mais conhecido por H 365.

Os fundamentos terapêuticos desta nova droga em face aos trofoblastomas, são os mesmos atribuidos aos estrogénos: inibição da produção de hormônios gonadotróficos, supondo -se com isto poder neutralizar e fazer parar a evolução desses tumores.

Perrault, desde 1951 que vem empregando esta nova terapêutica com muito entusiasmo nas suas possibilidades.

Roman e Piet, também a tem utilizado, observando segundo os resultados colhidos, uma regressão dos sinais clínicos e negatividade das reações biológicas.

Dickson, Manhoff, Acosta Sisson, Barnes, usaram na terapêutica dos corio carcinomas transfusões com sangue de puerperas, de gestantes, ou soro de gestantes por via intra muscular, com resultados aparentemente favoráveis poucas vêzes, decepcionantes por fim na sua totalidade.

O mesmo póde-se dizer do emprego do gás mustarda "HN 2" que não passou ainda na fase de tentativa para deter o curso irremediável da doença (Beecham - Pearle - Robbin).

A proposito destes metodos terapêuticos repetimos oportunas palavras de Novak: "Não é de extranhar que varias novos tratamentos, alguns um tanto empíricos estejam sendo experimentados, porém sem parecer têm justificado qualquer grau de otimismo".

Diremos como conclusão final que nestes tumores de tão eievada malignidade, quanto mais precoce o diagnostico, mais favoravel o prognostico, porém as possibilidades de falsas interpretações são muito mais frequentes nos estados iniciais da doença.

Fica-se então nesse dilema: ou operar cedo para curar mais, embora se possa correr o risco de mutilar sem cabimento, ou aguardar uma certeza na caracterização da lesão que só se alcança muitas vêzes tardiamente, já fóra de qualquer possibilidade de uma cura definitiva.

A divulgação de mais de 50 % de erros em pacientes hysterectomizadas

por supostos corio carcinomas anotados na mais autorizada fonte de informação sobre o assunto, o "Mathieu Memorial Choriophitelioma Registry", confirma bem o estado de indecisão e intranquilidade que ainda perdura no critério de diagnóstico e na oportunidade de tratamento do corio carcinoma.

RESUMO E CONCLUSÕES

1º A incidencia de Mola Hidatiforme e Corio Carcinoma no nosso Serviço, aproxima-se mais daquela referida nas estatísticas de procedencia europea e americana do que nas de origem asiática "Novak - Hertig - Brindeau Acosta Sisson e Cartroux".

2º Nas pacientes com Mola Hidatiforme, a hemorragia sempre foi o sintoma predominante sendo a orientação de tratamento do Serviço, curagem, seguida ou não de curetagem inediata, que as vezes é protelada para 4 ou 5 dias depois. Nos casos de associação de Mola Hidatiforme e Fibromiomas uterina ou em multiparas de mais de 40 anos portadoras de exagerado volume uterino, uma histerectomia com conservação ovariana tem as suas indicações.

3º As indicações de esvaziamento uterino por histerotomia abdominal nos casos de Mola Hidatiforme com útero volumoso como se fôse de uma gravidez de 6 para 7 meses tem a sua razão no controle facil de graves hemorragias, impraticavel por via vaginal, (dois casos fatais já observamos nessas ocorrências), e não por qualquer pretensão em se afastar uma possivel transformação maligna ou de a diagnosticar quando já existente.

4º Nas sequências de um abôrto molar observamos por meio dos testes biologicos durante 18 meses esse período de intranquilidade. Quando nelas se instala um quadro de persistente sub involução uterina associado a perdas hemorrágicas repetidas, praticamos uma curetagem uterina que pode ou não retirar restos ovulares e em seguida tudo se normaliza. O material colhido é sistematicamente examinado pelo anatomopatologista do Serviço.

5º Se depois de uma ou mais curetagens, não regride a sub-involução, agora associada á cistos ovarianos bilaterais com testes biologicos permanentemente altos ou em ascensão, não tendo sido encontrados restos ovulares intracavitários, há possibilidades de Corio Carcinoma, Corio Adenoma destruens ou Endometrite Sincicial (5ª e 10ª das nossas observações). Em muitas dessas emergências só o exame do material retirado da peça operatória poderá esclarecer o diagnóstico.

6º É muito rara, mas possível, a coexistência de Mola Hidatiforme e Corio Carcinoma (2ª observação). O achado de uma vilosidade não é patognomônico da Mola Hidatiforme, assim como é possível a verificação da unidade vilosa em metastases varias de termino fatal. (Delfs).

7º A mola invasiva além da possibilidade de provocar hemorragias graves pode também perfurar as paredes uterinas dando margem a inundação intra-abdominal, como alcançar os parametrios e dar metastase para a vagina (8ª observação).

8º O prognostico da Mola Hidatiforme está na razão direta dos seus

quadros tóxicos e das perdas sanguíneas durante a sua evolução no decorrer do abortamento ou posteriormente nas suas sequências com possível passagem para o grupo das lesões invasivas ou malignas.

9º A histopatologia das porções ovulares colhidas em curetagens durante o abortamento molar na grande maioria das vezes é inconcludente (Meyer Novak - Hertig - Delfs).

10º Os exames feitos em material colhido em segunda ou terceira curetagens, no curso de uma sequência suspeita de Moia Hidatiforme podem algumas vezes fornecer elementos muito sugestivos ou de certeza de uma transformação maligna ou de uma mola invasiva, quando conseguem apresentar com os componentes trofoblasticos porções do miométrio (Observação de Hertig).

11º Na maioria das observações revistas e em nove das que apresentamos só o exame do material retirado da peça operatoria deu margem para um diagnóstico de certeza.

12º O achado de porções de células de Langhans, reunidas em cordões, com revestimento sincicial que também fôrra os espaços vasculares como se fôssem um trofoblastico de 14 dias, com as demais características de anaplasia e de hiperplasia, retratam imagens histológicas próprias do corio carcinoma, são no entretanto apenas aspectos morfológicos.

13º A penetração destes elementos na porção muscular do útero com necrose e franca invasão plexiforme associadas às alterações acima descritas, dão a certeza do corio carcinoma.

14º O teor hormonal nem sempre é indicativo do tipo da lesão existente: há molas hidatiformes que se exteriorizam em suas sequências anormais com teor muito alto, como é possível se deparar com corio carcinoma que evolue com um teor relativamente baixo até próximo da sua fase final.

15º Há casos de endometrite sincicial que podem também oferecer teor coriogonadotrófico elevado e persistente sem retenção de restos ovulares (Nossa 10ª Observação).

16º Os corios carcinomas em fases avançadas de evolução podem destruir e perfurar as paredes uterinas provocando quadros típicos de inundação peritonal, (Observações 1 e 2). Como também é possível que apresentem necroses de extensas zonas uterinas sem a menor perda hemorrágica intra-abdominal (Observação 4).

17º Se o diagnóstico do corio carcinoma destruído pudesse sempre ser feito pré-operatoriamente com absoluta segurança a conservação dos ovários seria assunto pacífico no seu tratamento cirúrgico.

18º Os cortes para exames histopatológicos de congelamento com material retirado do útero como também com o colhido em uma hemisseção ovariana exploradora, poderiam oferecer alguma possibilidade de maior segurança na escolha do tratamento durante o ato cirúrgico. O achado de uma vilosidade na cavidade uterina ou nas suas escavações murais inclinaria-nos para a conduta conservadora dos ovários. A verificação de componentes do trofoblasta intra-ovariano implicaria na escolha radical do tratamento.

19º O prognóstico dos corio carcinomas consequentes a abôrto não molar ou a partos normais é mais grave segundo a maioria das observações revistas, do que naqueles originados em uma degeneração cística do villo, pelo fato de só se fazer em regra o diagnostico muito tardiamente nos primeiros.

20º O exame histopatologico é o arbitro final do diagnostico do corio carcinoma. O material para o mesmo pode sêr colhido em curetagens, nas peças operatórias, nas metastases e em necropsia.

21º A hysterectomia total é o tratamento de escolha do corio carcinoma uterino e da mola invasiva. Todos os demais não têm passado de tentativas cheias de esperanças e ainda mais de desilusões.

22º Todas as pacientes de corio carcinoma por nós observadas faleceram poucos mêses após o tratamento cirurgico. A sôbre-vida maior foi de um ano e dois mêses, a menor de quatro mêses.

23º As doentes em que o diagnostico fôra de corio adenoma destruens e endometrite sincicial estão todos vivos e têm apresentado sempre testes biologicos negativos.

24º Os resultados muito favoraveis de cura de corio carcinoma de certas estatísticas, principalmente aquelas em que foram usados metodos terapêuticos um tamto empiricos, devem esperar um pouco mais pela confirmação do tempo de sôbrevida dos daentes, como também de um cuidadoso reexame dos cortes histopatologicos. O exemplo de mais de 50 % de erros retificados pelo Mathieu Memorial Choriopithelioma Registry, é muito eloquente e dispensa outros comentários.

SUMMARY AND CONCLUSIONS

1. The incidence of mola hydatiformis and choriocarcinoma in our Service has presented more likelihood to data as suggested by European and American statistics, than to evaluations provided by European and American statistics, than to evaluations provided by Asiatic authors (Novak — Hertig — Brindeau — Acosta Sisson and Cartroux).

2. Hemorrhage has been the outstanding symptom among patients suffering of mola hydatiformis and treatment in our Service has been carried out as follows: curage, either single or sometimes follo wed by immediate curetage, the latter being post-poned to 4 or 5 years later in certain instances.

When mola hydatiformis is associated with uterine fibromyomatosis or whenever multiparas aged over 40 years and presenting exaggerated uterine volume, are considered, Histerectomy with ovarian conservation is recomended.

3. Indications of uterine emptying by means of abdominal hysterectomy in cases of mola hydatiformis with a voluminous uterus wich gives the appearance of 6 to 7 months pregnancy, originate in the fact that its easy control severe hemorrhages which may occur. an operation which is not likely to be performed through the vagina (we have already observed two fatal cases under similar circumstances).

These indications are not based anyhow on our preventing either the danger of a malignante transformation taking place or the diagnosis of such a transformation whenever it already exists.

4. In the subsequente stages following a molar abortion we have observed through the help of biological tests carried out for 18 months, a period of uneasiness on the part of the patients under examination, and if a permanent condition of persistent uterine sub-involution takes place together with repeated hemorrhages, we use to make a uterine cure-

tage which may not succeed in removing the ovular remains and everything becomes normal afterwards. The findings thus obtained, undergo as a rule, examination by a specialist.

5. There probably is either Choriocarcinoma, chorioadenoma destruens or syncicial endometrites (numbers 5 and 10 of cases observed). If no modification of the sub-involution following two or more curetages, takes place, the subinvolution beign now associated with bilateral ovarian cysts presenting permanently high or over increasing biological tests. without any intracavitary ovular remains.

In many of these emergencies, only microscopical examination of the material obtained from the surgical substance will enable us to make our diagnosis.

6. Coexistence of mola hydatiformis and choriocarcinoma is seldom found, though it is possible (case number 2).

The finding out of a villosity is not pathognomonic of mola hydatiformis and, on the other hand, it is possible the observations of the villosity unit in variuos metastases leading to letal exitus (Delfs).

7. The invading mola besides being able to provoke severe bleedings, may also lead to perforation of the uterine walls generating intraabdominal inundation, and it may also reach the parametria and give metastases to the vagina (case 8).

8. Prognosis of mola hydatiformis is indirect relation to its toxic symptoms and to blood losses during its evolution in the course of abortion or later on, in its subsequent stages when it may changes to invading or malignante lesions.

9. Histopathology of ovular portions obtained through curetages in the course of molar abortion proves to be of no conclusive value, in the large majority of cases (Meyer — Novak — Hertig — Delfs).

10. Examination made upon material removed in the course of the second or third curetages, during a condition which may be throught to be mola hydatiformis, may sometimes afford eiter strongly suggestive data or true data indicative of a malignante change or of an invarise mola, provided that the said examinations display trophoblastic elements together with myometrial findings (Hertig's observation).

11. In the majority of cases laid under contribution and in 9 cases we actually present, only the examination of the material taken from the surgical substance provided us with a final diagnosis of certainty.

12. The finding of portions of Langhans cells arranged in strings with a syncial coating which also coats the vascular spaces as is it were a fourteen-day trophoblast with the accessory characteristics of anaplasia and hyperplasia, displays histological features which are peculiar to the coriocarcinoma, although these features we are dealing with, may only stand for morphological feature.

13. The ingress of these elements into the muscular portion of the necrosed uterus the evident plexiform invarion together with the above mentioned changes provide us with the certainty of choriocarcinoma.

14. Hormonal content is not always indicative of the type of the existing lesion which exists.

There are cases of mola hydatiformis which are denounced in their abnormal sequenes by a very high amount of hormones and we also find choriocarcinoma which evolve with a relatively low hormonal amount until they reach their final stages of development.

15. There are cases of syncicial endometrites which may also present high and persistent choriogonadotrophic value without retention of ovular remains (observe case number 10).

16. Higly developed choriocarcinomas may be able to destroy and perforate the uterine wal's thus originating typical conditions of peritoneal involmente (Obs. cases number 1 and 2).

The appearance, is also possible of necrosis of large uterine zones without the least indication of intrabdominal hemorrhage (obs. case 4).

17. If the diagnosis of chorioadenoma destruens could always be made in a pre-surgical stage with absolute certainty, conservation of the ovaries would be an undiscussed subject in the surgical treatment of the chorioadenoma.

18. Sections for histologic examinations, under freezing, of uterine material as well as of material from exploratory ovarian hemisection could offer some opportunity for greater safety in the choice of the adequate form of treatment to be followed during the surgical performance. The finding of a villosity in the uterine cavity or in its walls excavations would turn the choice to the conservative conduct of the ovaries.

Evidence of components of the intraovarian trophoblast would mean a radical choice of treatment to be followed.

19. Prognosis of choriocarcinomas following non molar abortion or normal childbirth, is more severe according to the majority of observations laid under contribution, than is the case with those forms of choriocarcinoma which follow a cystic degeneration of the villus, because of the fact that the diagnosis, as a rule is only made very late in the first mentioned cases.

20. Histopathological examination is the final word in the diagnosis of the choriocarcinoma. Material for the examination may be extracted by curettage from surgical pieces, from metastases and from necropsia.

21. Total hysterectomy is the treatment of choice of the uterine choriocarcinoma and of the invasive mola.

All other forms of treatment are only attempts and also deceitful ones.

22. Every patient of choriocarcinoma which we have been observing died a few months after surgical treatment and the greatest space of life was one year and two months, the least duration of 4 months.

23. All patients are still alive whose diagnosis was chorioadenoma destruens and syncicial endometritis and their biological tests have always proved to be negative.

24. Very favorable results or cure of choriocarcinoma related in some statistics namely those in which rather empirical therapeutic methods have been used ought to wait a little more for confirmation provided by the time of survival of the patient, as well as for a careful re-check of histopathological sections.

The example of more than 50 % of errors which have been corrected by the Matlieu Memorial Chorioepithelioma Register is very eloquent and needs no further commentaries.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahumada, C. J. *Sipnosis Obst. Ginecol.* 1: 53 — 1954.
2. Ahumada, C. J. — Chevalier, R. M. — Sammartino, R. *El Cáncer Ginecológico* 2:431 — 1953.
3. Allison, R. M. *Am. J. Obst. & Gin.* 71: 155 — 1956.
4. Alter, N. M. — Cosgrove, S. A. *Obst. & Gyn.* 5: 755 — 1955.
5. Barnes, L. *Obst. Gynec.* 4: 227 — 1954.
6. Becker, — Blender — Lowenstein — Meyer, R. — Phillips — Gincliger *Noveno Cong. Argent. Obst. Ginec.* 1: 272 — 1955.
7. Beecham, C. — Peale, A. Robbins, R. *Am. Jour. Obst. Gynec.* 69: 510 — 1955.
8. Blake, T. *Gin & Obst.* 5: 653 — 1955.
9. Brindeau, A. — Hinglais, M. *Bul. Gyn. et Obst.* 15: 3 — 1952.
10. Boiman, R. — Holzaepfel, J. H. *Am. Jour. Obst. Gynec.* 72: 1319 — 1956.
11. Cartroux, G. — *Ginec. et Obst.* 54: 638 — 1955.
12. Crisp, W. — *Am. Journ. Obst. Gynec.* 71: 442 — 1956.
13. Cosgrove, S. A. *Am. Jour. Obst. Gyn.* 37: 658 — 1939.
14. Delfs, E. — *Obst. and Gynec.* 9: 1 — 1957.
15. Dubreuil, G. *Ginec. et Obst.* 52: 1 — 1953.
16. Duffy B. Ame. *Jour. Obst. Gynec.* 69: 898 — 1955.
17. Ecalle, G. Briant, M. *Ginec. et Obst.* 52: 34 — 1953.
18. Ewing, J. *Neoplastic diseases-Sauders Co.* 625 — 1940.
19. Feiner, D. *Am. Jour. Obst. Gyn.* 29: 840 — 1935.

20. Fernandes, M. Marques, C. Anais Bras. Ginec. 41:1 — 1956.
21. Fernandes, M. Marques, C. — Kelner, M. Nono Cong. Int. do Col. Int. dos Cirurgiões — 277 — 1954.
22. Fernandes, M. — Netto, M. Anais Bras. Ginec. 34:5 — 1952.
23. Fernandes, M. — Noveno Cong. Obst. Ginec. Arg. 1: 272 — 1955.
24. Giroy, A. Palacios Costa, N. — Ahumada, J. C. — Sammartino, R. — Dionisi, H. — Picorene — Chevalier, R. — Wood, J. Bull. Sociedade Obst. y Ginec. 31: 426 — 1952.
25. Hertig, T. A. Sheldon, W. Am. Jor. Obst. Gynec. 53: 1 — 1947.
26. Hertig, T. A. Progress in Gynecology Vol. II 372 — 1950.
27. Hertig, T. A. — Mausell, H. Tumor of de female sex organs part I Hidatiforme mola and Choriocarcinoma (Armed forces Institute Pathology — 1956.
28. Hinselman, H. Apud. Ahumada El Cancer Ginecológico.
29. Hitschmann, F. — Cristofolletti Apud de Ahumada El Cancer Ginecológico.
30. Holtz, T. Bul. Gyn. et Obst. 15: 415 — 1952.
31. Hrasko, M. Gyn. et Obst. 46:564 — 1947.
32. Hunt, W. — Dockerty, M. Randall, L. Obst. and Gynecol. 1:593 — 1953.
33. Hunter, J. Dockerty, M. Obst. & Gynec. 5: 598 — 1955.
34. Hinglais, H. — Hinglais, M. Ginec. et Obst. 52:191 — 1953.
35. Kanter, A. E. — Nauer, R. Amer. Jour. Obst. & Gynec. 68: 1136 — 1954.
36. Kimbrough, R. A. Am. Jour. Obst. Gyn. 28: 12 — 1928.
37. Kullander, S. The Lancet 994: 945: 1948.
38. Kuperstein, D. — Abranham, M. Ame. Jour. Obst. & Gynec. 68: 1136 — 1954.
39. Kurzrok, R. Sur. Gynec. Obst. 68: 67 — 1939.
40. Lajoir-Guerin, J. Am. Jour. Obst. Gyn. 68: 391 — 1954.
41. Lewis, T. L. T. Prog. Clinic. Obst. Gynec. (J. A. Churchill) 564 — 1956.
42. Lima, O. R. Anais Bras. Ginec. 18: 1 — 1944.
43. Lynch, F. W. Surg. Clin. North America 2:577: 1922.
44. Mazer, C. Surg. Gyn. Obst. 68: 7; 1939.
45. Mathieu, A. Surg. Gynec. Obst. 68: 52 — 1939.
46. Montgomery, T. (Discussion Am. Jour. Obst. Gynec. 53: 32:1947.
47. Moore, J. — Forks, G. Am. Jour. Obst. Gynec. 9: 205 — 1955.
48. Moraes, A. Anais Bras. Gynec. 19: 3 — 1945.
49. Mullikan, D. Obst. & Gynec. 6: 219 — 1955.
50. Novak, E. Am. Jour. Obst. & Gynec. 59: 1355 — 1950.
51. Novak, E. — Seach, C. S. Am. Jour. Obst. Gynec. 67: 933 — 1954.
52. Novak, E. — Seach, C. S. Am. Jour. Obst. Gynec. 68: 376 — 1954.
53. Novak, E. — Revista Bras. Ginec. Obst. 51: 163 — 1957.
54. Novak, E. Obst. Gynec. Survey Vol. II 135 — 1956.
55. Payne, F. J. Surg. Gyn. Obst. 73: 86 — 1941.
56. Peightal, T. C. Am. Jour. Obst. Gyn. 28: 435 — 1934.
57. Perrault, M. Presse Medicale 59: 1348 — 1951.
58. Rivier, M. Chstrusse, L. Gynec. et Obst. 52: 350 — 1953.
59. Roman, C. Piet, H. Bull. Gyn. et Obst. 15: 413 — 1952.
60. Rubin, I. C. — Novak, J. Integrate gynecology Vol. II 203: 1956.
61. Shettles, L. Am. Jour. Obst. Gyn. 69: 869 — 1955.
62. Siegler, S. Ravid, S. — Tobin, S. Am. Jour. Obst. Gyn. 60: 586 — 1950.
63. Shuman, — Voegelin — Fredrikson — Burenther — Lazar — Kliman — Linet — Chamorro — Chiroda — Tauber — Studeiford — Richilli. Noveno Congresso Gynec. Obst. 1: 272 — 1955.
64. Sisson, A. H. Am. Jour. Obst. Gynec. 70: 666 — 1955.
65. Sisson, A. H. Am. Jour. Obst. Gynec. 71: 1292 — 1956.
66. Sisson, A. H. Am. Jour. Obst. Gynec. 69: 442 — 1955.
67. Sisson, A. H. Am. Jour. Obst. Gynec. 507 — 1950.
68. Sisson, A. H. Obst. Gynec. Vol. 19:233 — 1957.
69. Stroup, P. E. Am. Jour. Obst. Gyn. 72:294 — 1956.
70. White, T. G. E. Jour Obst. Gynec. British. Empire 62: 372 — 1955.