

CONSIDERACIONES CLINICO-PATOLOGICAS ACERCA DE CUATRO
CASOS DE CORIOCARCINOMA EN EL HOSPITAL OBRERO
DE LIMA.—CASO SINGULAR DE CORIOCARCINOMA
MASCULINO *

DRA. VILMA DE PAREJA BRACAMONTE

INTRODUCCION

EL Coriocarcinoma o Corioepitelioma es un tumor maligno, de evolución clínica caprichosa, desarrollado en las células epiteliales de revestimiento de las vellosidades coriales cuyas propiedades histológicas, funcionales y endocrinas reproduce. En casos excepcionales, el Coriocarcinoma se origina en gérmenes celulares disembrionarios, es decir, en un teratoma que, por lo general, es del testículo o del ovario.

En 1872, Netzel (56) presenta la observación que es reconocida como la más antigua de un Coriocarcinoma. Posteriormente, Maier (51), 1876, Chiari (22), 1877 y Hofmeir (39), 1885, publican casos similares. Gottschalk (37), 1893, fue el primero en considerar al tumor como de origen fetal y no materno. Poco tiempo después Fraenkel (33), 1895 reconoció por primera vez la naturaleza epitelial del tumor, al que hizo derivar del epitelio corial. Marchand (52), 1898 estableció definitivamente la naturaleza epitelial del tumor y dijo que el embarazo molar predispone al desarrollo del Coriocarcinoma; además, dejó establecido que las células deciduales no participan en la neoplasia y que las metástasis siguen la vía sanguínea.

El Coriocarcinoma en el hombre se encuentra ligado al estudio del teratoma testicular. Donat (23) 1896 describió un tumor testicular que contenía huesos y estructuras fetales. Wilms 1896, demostró que la mayor parte de los tumores del testículo son de origen teratomatoso.

Schalagenhauser 1902, (5) demostró que en el teratoma testicular con Coriocarcinoma, las masas sinciales procedían del epitelio de la neoplasia testicular. Identificó las células de Langhans, destacó el carácter hemorrágico de las metástasis y concluyó que el Coriocarcinoma testicular reproduce exactamente los detalles esenciales del Coriocarcinoma uterino.

La bibliografía sobre el Corioepitelioma uterino es hoy día sumamente extensa y no es nuestro propósito hacer una revisión de ella. Aquellos que estén interesados en una indagación casuística encontrarán abundante material en los trabajos de Acosta-Sison (1, 2, 3), Landrum (45) Macrae (50) Jordan (41) Flynn (31), etc.

En nuestro medio: Zorrilla Olivas (80), Larrañaga (46), Roe Gómez

* Tesis de Bachillerato, 1958.

(61), han estudiado los niveles de gonadotropinas en el embarazo normal, molar y en el Corioepitelioma.

Mogollón Reyes (53) presenta nueve casos de Coriocarcinoma estudiados en el I.N.E.N. en el lapso de cuatro años y señala que el Coriocarcinoma representa el 0.53 % entre las neoplasias malignas ginecológicas.

Ruiz Menacho (63) presenta dos casos de Corioepitelioma en el medio hospitalario de la Maternidad de Lima entre 85,000 pacientes.

Los Drs. Valdivia y Campos R. de C. (72) presentan el estudio de 14 casos de Corio-carcinoma en el I.N.E.N. en un total de 45,000 pacientes en los últimos 6 años.

En los últimos años se ha insistido sobre la importancia del diagnóstico precoz del Coriocarcinoma uterino. Zuckerman (81) señala que es fundamental hacer estudios histopatológicos de rutina en todas las mujeres que presenten hemorragias sospechosas en el post-parto cercano o alejado.

La terapéutica que hasta muy recientemente era sólo quirúrgica se ha modificado sustancialmente. Duffy (27) describe un tratamiento combinado a base de propionato de testosterona suministrado por largos períodos y cirugía. Otros (47, 24, 71) han utilizado Mostaza Nitrogenada asociada a radiaciones, Etil-uretano por vía intraarterial, Para-oxipropiona. Sin embargo, los tratamientos químicos parecían no dar resultados satisfactorios hasta que Li y colaboradores (47, 48) comunicaron sus sorprendentes hallazgos en casos de Coriocarcinoma tratados con el ácido 4-amino N-10-methyl-pteroyl glutamino, (Methotrexate) y la 6 mercaptopurina. No sólo se ha obtenido una mejoría clínica sino la total desaparición de las neoplasias incluso radiológicamente controladas. La segunda comunicación de este grupo de investigadores es tan alentadora que casi se puede decir que ya se cuenta con una medicación capaz de controlar al Coriocarcinoma químicamente. Es precisamente, este hecho el que nos ha impulsado a realizar el estudio que presentamos, pues, existiendo una esperanza para los pacientes, antes desahuciados, es importante revisar los problemas que se presentan en el diagnóstico de este tumor. Aun más, como veremos en la presentación casuística de los casos del Hospital Obrero, se ha hecho mención de una alteración endometrial asociada a la presencia de tejido coriónico, recientemente descrita por investigadores peruanos (8), la cual puede servir como auxiliar diagnóstico de primera importancia para la correcta identificación histológica de estos casos. En un caso en el que el Corioepitelioma esté situado intramuralmente y no se obtenga tejido coriónico en el legrado uterino, el hallazgo de la atipia del epitelio endometrial puede servir para sospechar la naturaleza del proceso. Tal ocurrió en uno de nuestros casos, lo que constituye primera observación de este tipo en la literatura mundial.

Dixon (26), Williams R. (75), Ewing (29), Selye (66) y otros han estudiado los problemas histogénicos y de clasificación de los tumores testiculares y dicen que, frecuentemente, se encuentra proliferación de tipo coriocarcinoma asociada a tumores embrionarios, seminomas u otras variedades. No sólo existe parecido histológico entre estas áreas coriocarcinomas con el

tumor uterino sino que biológicamente se comporta de manera similar. Hay formación de hormonas coriónicas y la historia natural y el carácter invasivo son en todo semejantes. En nuestro medio Barrionuevo, R. (12) y Chávez, C. (21) presentan el estudio de tumores testiculares en que al estudio histopatológico encontraron elementos de aspecto sincicial. En ninguno de estos trabajos se señalan estudios hormonales. Por ello, nos ha parecido de interés presentar también la observación de un tumor coriocarcinomatoso del testículo con metástasis y en el cual se comprobó niveles altos de gonadotrofinas.

La presentación de este trabajo es una manifestación de nuestra inquietud con respecto a los tumores derivados del tejido trofoblástico.

La incidencia de 4 casos en un lapso de 2 años en un medio hospitalario mixto, como es el Hospital Obrero, nos ha inducido a investigar en este terreno.

Hemos tenido gran acogida en los servicios especializados, los que nos han prestado su más amplia colaboración para poder culminar esta pequeña contribución.

Lamentablemente no hemos tenido la oportunidad de aportar una experiencia terapéutica por falta de nuevos casos, ahora, que ya tenemos conocimiento de los magníficos resultados que han obtenido en el extranjero con el tratamiento quimioterápico. Creemos que este punto tan interesante de la terapia en casos de Coriocarcinoma debe ser motivo de estudios posteriores que nos permitan subsanar esta deficiencia y por el momento, nos limitamos únicamente a presentar la experiencia de algunos autores extranjeros.

II. MATERIAL Y METODOS

Hemos revisado los archivos del Hospital Obrero de Lima, encontrando tres casos de Coriocarcinoma de un total de 74.094 pacientes ginecópatas que han acudido al Hospital durante los últimos 10 años (1948-1958). Y un caso de tumor corioepiteliomatoso en un hombre, de un total de 579.292 pacientes masculinos que han sido atendidos en el Servicio de Medicina General en el mismo lapso.

Estos casos han sido seguidos desde su ingreso y durante su evolución posterior.

Todos tienen estudios histopatológicos, hormonales, radiográficos; uno de los casos tiene necropsia.

En primer término presentamos el caso de un tumor corioepiteliomatoso en un hombre, hormonal e histológicamente bien verificado. Por su rareza y por la falta de previos trabajos al respecto en nuestro medio creemos que es de sumo interés.

El segundo caso es un Coriocarcinoma consecutivo a un embarazo y aborto molar.

El tercer caso es un Coriocarcinoma concomitante con un embarazo y parto normales, lo que es excepcional.

El cuarto caso ha sido concomitante con un embarazo molar, encontrán-

dose esta paciente viva y en perfectas condiciones cinco meses después de la hysterectomía.

Casos de coriocarcinoma

HISTORIA CLINICA Nº 1

Fecha de Ingreso: 13 de junio de 1957. Nombre: J.B.M. Edad: 29 años. Sexo: Masculino. Ocupación: Obrero en una fábrica de licores.

Antecedentes Familiares: Padre muerto, ignora la causa; madre viva y sana; dos hermanos vivos y sanos, dos hermanos muertos, ignora la causa; esposa viva y sana; 4 hijos vivos y sanos.

Antecedentes personales: a) Fisiológicos: nacido a término en la ciudad del Callao. Reside y trabaja en Lima. Sexualidad normal. b) Patológicos: Paludismo a la edad de 2 años, Fiebre intestinal y sarampión en la infancia. Traumatismo encéfalo craneano a la edad de 8 años, con pérdida del conocimiento durante 12 horas, convulsiones crónicas y pérdida de la visión durante 2 días. Las convulsiones no han vuelto a repetirse hasta la actualidad. En 1948, neumonía izquierda, curado médicamente.

Enfermedad actual.—Refiere el paciente que su enfermedad se inicia en el año de 1955, en que aprecia discreto aumento de volumen del testículo izquierdo, que paulatinamente fué incrementando su tamaño, hasta ser a la fecha de su ingreso el doble de lo normal. No se acompañó de dolor ni de ningún signo inflamatorio, por lo que el paciente no le concedió importancia. Manifiesta que a mediados de abril de 1957, presentó deposiciones líquidas que se acompañaban de sangre roja y de dolor en el hipogastrio. Posteriormente las deposiciones fueron de sangre pura.

En el mismo mes y conjuntamente con las pérdidas sanguíneas, sus familiares han observado palidez del paciente. Este, a la vez que acentuaba su palidez, comenzó a presentar, mareos, palpitaciones, cefálea intensa y dolor precordial.

En su domicilio recibió tratamientos diversos, alternando la asistencia médica con asistencia de empíricos, hasta que su estado de debilidad y postración, obligó a sus familiares a traerlo al Hospital.

Desde el mes de mayo de 1957 notó su esposa la presencia de tumoraciones, en la cara posterior del tórax, una del tamaño de una uva, azulada, dura y en zonas vecinas 3 de iguales características pero más pequeñas.

Examen Clínico: Estado general: En regulares condiciones; facies pálida; actitud; decúbito dorsal activo; tipo constitucional pícnico; estado de nutrición: conservado.

Piel: Muy pálida, con abundante panículo adiposo, elástica, húmeda y suave. En la cara posterior del tórax, lado derecho, tercio superior, zona escapular, se aprecia una tumoración del tamaño de una uva, de color azulado, de consistencia algo dura, móvil, por encima de los planos profundos. En zonas vecinas se aprecian 3 tumoraciones de iguales caracteres, aunque más pequeñas.

Cabeza: En la región retroauricular derecha, se presenta una tumoración del tamaño de un frijol, no adherida a los planos profundos, sin cambio de coloración, sin caracteres inflamatorios.

Ojos: Conjuntivas oculares y palpebrales muy pálidas. Movilidad intrínseca y extrínseca conservada. Reaccionan bien a la luz y a la acomodación. Pupilas isocóricas.

Cuello: Se palpaban ganglios pequeños submaxilares infartados

Aparato Respiratorio: A la inspección del tórax, se aprecia cierto grado de ginecomastia, siendo la expresión negativa. A la auscultación pulmonar se encuentran crepitantes disminuidos en ambos campos pulmonares.

Aparato génito-urinario: Testículo izquierdo aumentado de tamaño; consistencia casi pétreas, superficie nodular. Igual aumento de tamaño y consistencia se encuentra en el epidí-

dimo. No es doloroso a la palpación; no hay compromiso del cordón espermático. Al tacto rectal se aprecia próstata con caracteres normales. Glándula testicular derecha de caracteres normales.

Aparato Locomotor: En el brazo izquierdo, tercio inferior, cara anterior se aprecia una tumoración del tamaño de un limón, que forma relieve, sin cambio de coloración de la piel, de consistencia semi-dura, adherida a los planos musculares, no dolorosa.

El resto de caracteres normales.

Exámenes Auxiliares y de Laboratorio.—La radiografía de Pulmones (18-6-57): muestra imágenes opacas, nodulares de aproximadamente 5 cm. de diámetro en ambos campos pulmonares.

Las radiografías de los miembros (21-6-57) y cráneo, son normales.

El Hemograma de Schilling (15-6-57): Hematíes: 2'310,000. Hb 5.00 grms. % Leucocitos 10,000. Mielocitos —. Juveniles —. Abastoados 3. Segmentados 85. Gran. neutrófilos 88. Gran. eosinófilos 2. Gran. basófilos —. Linfocitos 8.

Formas anormales: Se aprecia anisocitosis, hipocromía y policromatofilia. La velocidad de sedimentación, según el método de Werterngreen: 80 mm. a la hora.

La reacción de Thevenon en Heces: Positiva +++ (17-6-1957).

Las constantes Corpusculares (18-6-57) (días después del Hemograma): Hematíes 2'590,000. Hb 6.96 gramos %. Hematocrito 24 %. Volumen corpuscular medio 89 m. Hb. corpuscular media 26. Concentración Hb. corpuscular media 29%. 24 de junio Galli-Mainini en orina: positivo. 2 de julio Galli-Mainini en orina: positivo.

Examen Histopatológico: 24 de junio de 1957.

Vista panorámica del corte del nódulo dermoepidérmico de la cara posterior del tórax, muestra dos pequeños nódulos, uno de ellos circular, compacto y el otro irregular con necrosis fibrinoide central (foto N° 1). Ambos están situados en la dermis profunda y separados por tejidos fibrosos colágeno denso. El examen a mayor aumento de los dos nódulos nos permite apreciar tejido trofoblástico atípico (células de Langhans, con núcleos bizarros, monstruosos, hiper cromáticos y escasa células sinciciales atípicas). Epidermis de características histológicas normales.

Diagnóstico: Cuadro Histológico compatible con Coriocarcinoma Metastásico. (Fotos 2, 3, 4, 5).

Evolución.—El paciente ingresó al Servicio de Medicina General, 1º B Oeste, en regular estado general, con marcada palidez de piel y mucosas; cefalea generalizada, continua; con melenas, tumoración testicular izquierda y tumoración en la cara posterior del tórax y tercio inferior del brazo izquierdo, cara anterior.

Durante la 1ra. semana su estado general vino a menos, presentando astenia, anorexia e insomnio. La palidez de piel y mucosa se hizo cada vez más notoria, persistiendo las melenas con iguales características. La cefalea continuó, intensificándose en el transcurso de los días. La tumoración testicular permaneció invariable.

A la sintomatología expresada se añadió dolor en hipocondrio derecho, de tipo gravativo, constante, de mediana intensidad, sin relación con los cambios posturales, con los movimientos respiratorios, ni con la ingestión de alimentos y que no cedía con la administración de analgésicos. En la semana siguiente desmejora aún más su condición general. La palidez continúa a pesar de una transfusión de 400 cc. de sangre total. En esta 2ª semana de hospitalización continúa con melenas. La cefalea se acentúa, no cediendo a los analgésicos. La tumoración testicular persiste invariable, y el dolor en hipocondrio persiste constante. Al inicio de la 2da. semana comienza a agregarse a la sintomatología náuseas constantes y vómitos biliosos con repulsión a los alimentos. Conjuntamente, presentó disnea en el reposo, que día a día se fué acentuando y al mismo tiempo tos no muy exigente con expectoración hemoptoica. La investigación de B.K. en esputo fué negativa y el Papanicolau practicado dió células del tipo II.

Se comprueba dolor en epigastrio y se constata resistencia muscular que se extiende

a ambos hipocondrios, dando la impresión de una tumoración epigástrica, siendo muy difícil de determinar sus características por la palpación.

Se le practica 3 transfusiones de sangre total: 1,150 cc. A pesar de ello, se acentúa la palidez. Los analgésicos no surten efecto y la dolorabilidad continúa. La disnea obliga a mantenerlo con oxígeno permanente.

A pesar del tratamiento instituido, no presenta mejoría, agudizándose, antes bien, la sintomatología general y local; ingresa al coma y fallece a los 20 días de su ingreso, por posible colapso cardio-vascular, el 3 de julio de 1957.

No se pudo hacerle necropsia a pesar de que insistimos para obtener el permiso de los familiares.

HISTORIA CLINICA Nº 2

Fecha de ingreso: 6 de marzo de 1958. Nombre: E.P.V. Edad: 42 años. Sexo Femenino. Estado civil: Casada, 14 años. Ocupación: Agricultura (despajadora).

Antecedentes Familiares: Padres muertos, ignora la causa. 2 hnos. muertos a la edad de 3 y 2 años con Sarampión y Viruela. Esposo vivo y sano. 2 hijos vivos y sanos. 7 hijos muertos en la Ira, infancia.

Antecedentes personales.—a) *Fisiológicos:* Menarquia a los 14 años, 5 días en pequeña cantidad. Régimen Catamenial 5/30 regulares. Carácter del flujo menstrual: escaso, rojo, líquido, sin coágulos. 9 embarazos con partos y puerperios normales. Niega abortos. b) *Patológicos:* Paludismo a la edad de 8 ó 9 años, 2 meses de evolución. Resfríos estacionales.

Enfermedad actual.—Refiere la paciente que el día 18 de diciembre de 1957, se le practicó un Curetaje Uterino en el Servicio de Emergencia del Hospital Obrero de Lima por presentar Aborto Molar, según consta en el informe de ese Servicio y en el informe histopatológico, siendo dada de alta en buenas condiciones.

El día 6 de marzo de 1958, refiere presentar una tumoración en sus genitales externos del tamaño de un frijol y pérdida sanguíneas vaginales en mediana cantidad. Concorre ese día al Consultorio Externo de Ginecología del H. Obrero, donde con el diagnóstico clínico de Corioepitelioma se indica su hospitalización. (El aspecto clínico del nódulo vaginal fué muy sugestivo de corioepitelioma).

Examen Clínico.—Estado general: Regular. Facies: pálida. Biotipo: normosómico. Actitud: Decúbito dorsal activo. Estado de nutrición: adelgazado.

Al examen clínico de los diversos Aparatos y Sistemas, sólo se encuentra como dato positivo a la auscultación pulmonar una respiración ruda y crepitante en base pulmonar derecha.

El abdomen es móvil, blando y doloroso, a la palpación profunda, en hipogastrio, lo que impide un buen examen.

Examen Ginecológico.—Genitales externos: Normal conformación. Cistocele: Negativo. Rectocele: Negativo. Glándulas: Negativo. Cérvix uterino: En posición intermedia, consistencia mediana, móvil e indoloro. Cuerpo uterino: En posición intermedia, discretamente aumentado de tamaño, consistencia mediana, móvil y discretamente doloroso a la palpación. Anexos: No palpable. Parametrios: Elásticos, no indurados. Examen rectal: Confirma los datos anteriores. Examen al speculum: Se aprecia a las 6 y a las 11, en paredes vaginales, tumoraciones de 3 x 2 cms. aproximadamente, de color rojo vinoso, adherentes, no móviles, con contenido sanguíneo.

Exámenes Auxiliares y de Laboratorio.—La Radiografía Pulmonar (21-III-1958) indicaba imágenes opacas, irregulares, algo confluentes, especialmente en las bases.

El Hemograma de Schilling: Hematías: 3'740,000. Hb. 10.36 grms.%. Índice de color: 0.97. Leucocitos: 5,500. Mielocitos: —. Juveniles: —. Abastionados: 7. Segmentados: 77. Gran neutrófilos: 84. Gran. eosinófilos: 2. Gran. basófilos: —. Monocitos: 1. Linfocitos: 13.

El dosaje hormonal cualitativo de Galli-Mainini (2-mayo-1958): débilmente positivo.

Las reacciones serológicas para lúes: positivo. Kahn cuantitativo 4 unidades.

Evolución.—Al día siguiente de su ingreso al Servicio de Ginecología del H. Obrero, se efectúa un Curetaje Uterino y se practica biopsia (7-3-58) de las tumoraciones vaginales arrojando el examen histopatológico; Endometrio: se ve fibrina, hematíes, y algunos fragmentos de glándula, con alteraciones descritas en asociación con la presencia de tejido coriónico.

Tumoración vaginal: epitelio poliestratificado plano, con área de cornificación. En el corion hemorragia y densos acúmulos de células trofoblásticas atípicas.

Diagnóstico: Metástasis de Coriocarcinoma, en pared vaginal. Endometrio con lesiones histológicas descritas en asociación con la presencia de tejido coriónico (aborto, embarazo ectópico, mola y corioepitelioma).

Cuando se determinó intervenir quirúrgicamente a la paciente, presentó un cuadro infeccioso caracterizado por escalofríos, alza térmica de 40°C. Color en hemitórax derecho, roncantes y crepitantes especialmente en hemitórax derecho. Se administran antibióticos, cede el cuadro febril y previa transfusión de sangre total en 2 oportunidades, de 500 cc. cada vez, se procede a efectuar una Histerectomía Total con Salpingooforectomía Doble el 26 de marzo de 1958. y se envía la pieza quirúrgica al laboratorio de Anatomía Patológica, cuyo resultado con fecha 29-marzo 1958 es: La matriz mide desde el fondo hasta el orificio cervical externo 9 cms. Abierto el órgano en su cara anterior se ve a nivel del cuerpo e implantado en las caras anterior, posterior y fondo uterino nódulo hemorrágico indurado de 5 cms. Ovario izquierdo con cuerpo lúteo hemorrágico quístico.

La conclusión fué: Corioepitelioma uterino y Quiste Luteínico hemorrágico.

En los primeros días de abril la paciente se encuentra en buenas condiciones generales, su numeración y fórmula es normal, aparte de una discreta anemia, pero la velocidad de Sedimentación (5-4-58) persiste acelerada.

El 22 de abril el médico radiólogo, después de un estudio comparativo de las placas radiográficas pulmonares anota: desaparición de casi todos los focos mayores de opacidad difusa, pero persisten pequeños, numerosos en ambos campos, más abundantes hacia la mitad inferior.

En el mes de mayo, el estado general de la paciente comienza a desmejorar, las metástasis vaginales comienzan a hacerse más grandes, a aumentar de número y a sangrar. Con taponamientos se cohibe al inicio las hemorragias, pero luego esto no basta y se efectúa en varias oportunidades suturas vaginales. La sintomatología respiratoria se reinicia nuevamente presentando tos con expectoración hemoptoica.

Como las hemorragias vaginales se van haciendo cada vez más profundas el día 22 de mayo se interviene ligando las dos arterias Iliacas Internas, con lo que desaparecen las hemorragias vaginales, pero el cuadro respiratorio persiste, aumentando la expectoración hemoptoica, agregándose al cuadro náuseas y vómitos, presentando además un abdomen tenso, no móvil y doloroso a la palpación profunda.

En los días subsiguientes aumenta el cuadro respiratorio y abdominal y comienza a comprometerse el estado general: se encuentra quejosa y obnubilada, sumiéndose luego en un estado de somnolencia y finalmente en coma, falleciendo el 29 de mayo de 1958.

HISTORIA CLINICA N° 3

Fecha de Ingreso: 1º de abril de 1958. Nombre: C. E. N. Edad: 38 años. Sexo Femenino. Estado Civil: Casada. Ocupación: Agricultura (despajadora).

Antecedentes familiares.—Padre muerto de "costado". Madre muerta, ignora la causa. Hijos 8, 4 vivos y sanos y 4 muertos en la 1ra. infancia.

Antecedentes personales: a) Fisiológicos: Menarquia a los 14 años. Régimen Catamenial 4/30 regulares. 7 partos normales, uno gemelar. (6º embarazo, con parto en su domicilio

y puerperio: hospitalario normal). Niega abortos b) Patológicos: Sarampión en la infancia. Paludismo.

Enfermedad actual.—Refiere la paciente que el día 5 de marzo de 1958, dió a luz en el Servicio de Maternidad del H. Obrero, un niño, siendo el parto y el alumbramiento normales según consta en la hoja Obstétrica.

El día 9 de marzo es dada de alta en buenas condiciones generales del Servicio de Maternidad. Cinco días más tarde empieza a presentar malestar general, tos con expectoración blanquecina y hemoptoica en regular cantidad, fiebre, sudoración, y cefálea. Permanece en su casa con esta sintomatología durante 15 días, reingresando al Servicio de Maternidad el 1º de abril de 1958, agregándose en la fecha de ingreso, náuseas y vómitos. En estas condiciones se le instituye tratamiento antibiótico, pero como el cuadro fabril no cede y el estado general empeora, se efectúa, previa radiografía pulmonar positiva, transferencia a Medicina General, 4º B. Este, por proceso respiratorio de etiología no determinada.

Exámen Clínico.—Estado general: Malo. Facies: disneica. Tipo constitucional: leptosómico. Estado de nutrición: adelgazado.

Los datos positivos del examen clínico fueron los siguientes:

Tórax: A la inspección de la cara anterior del tórax se observa acentuada dilatación venosa superficial.

Aparato Respiratorio.—Pulmones: a la inspección movimientos respiratorios superficiales y frecuentes. Palpación: vibraciones vocales disminuidas en el tercio inferior del hemitórax derecho. Auscultación: murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares, de preferencia en base izquierda. Discretos sibilantes diseminados en bases.

Aparato Circulatorio.—Pulso: aumentado de frecuencia, rítmico, de buena intensidad y fácilmente depresible. Corazón: Tonos cardíacos aumentados de frecuencia e intensidad rítmicos. No se escuchan ruidos sobreagregados.

Abdomen.—Piel del abdomen flácida, rugosa, con estrías atróficas. A la palpación superficial, dolor difuso en todo el abdomen. Borborismo en fosas ilíacas.

Bazo: Dentro de límites normales.

Hígado: Se palpa a dos traveses de dedo por debajo del reborde costal.

Puntos dolorosos: Cístico y epigástrico, positivos.

Sistema Linfático.—Se palpan ganglios inguinales aumentados de volumen.

Examen Ginecológico.—Sólo revela un útero algo blando y moderadamente aumentado de volumen. Cérvix: laceración cervical y cervicitis de tipo crónico. Vulva y vagina sin nada apreciable que mencionar.

Exámenes Auxiliares y de Laboratorio.—A su ingreso se le practica una Radiografía de pulmones (8 de abril de 1958): "Imágenes opacas, circulares, se proyectan en ambos campos pulmonares más abundantes hacia la mitad inferior, especialmente en el lado derecho, respetan el ápex y sólo existe una en el ápex izquierdo. Las dimensiones varían entre una guinda y una nuez; pueden corresponder a abscesos múltiples y hasta neoplasia secundaria. La evolución precisará así como los antecedentes".

El Hemograma se Schilling: (14 de abril de 1958) Hematíes: 3'470,000. Hb. 9.34 grms $\frac{1}{100}$ Índice de color 0.95. Leucocitos 5,800. Mielocitos —. Juveniles —. Abastionados 1. Segmentados 69%. Gran. Neutrófilos 70%. Gran Eosinófilos 3%. Gran Basófilos —. Monocitos 9. Linfocitos 18%.

Se encuentra anisocitosis y anisocromía.

Velocidad de sedimentación: 10 m. m. a la hora Westergreen).

Investigación de B. K. en esputo: No se encuentra.

Dosaje hormonal cualitativo, Galli-Mainini (16 de abril de 1958): *Positivo*.

Dosaje hormonal cuantitativo de gonadotropina (16 de abril de 1958): 320,000 U. I. por litro de orina.

Investigación de Papanicolaou en esputo: 16-IV-58. Nº Lab. 58-7 Se ven algunas células

redondas con dos y tres núcleos de aspecto sincicial, macrófagos, hematíes y células redondeadas y poligonales con núcleos picnóticos.

Diagnóstico: Células de tipo IV de Papanicolaou. Se sugiere enviar muestras diariamente.

Evolución.—La paciente, después de un parto y alumbramiento normales, es dada de alta en buenas condiciones generales. Cinco días después de su salida del Hospital acusa malestar general y cuadro febril que evoluciona durante 15 días; reingresando al Hospital en malas condiciones generales, con fiebre, tos con expectoración hemoptoica, náuseas, vómitos alimenticios y biliosos, cefalea.

En vista de presentarse una Radiografía pulmonar positiva y el antecedente de parto se sugiere un Galli-Mainini cuantitativo y un curetaje uterino para efectuar una biopsia del endometrio.

Se practica un legrado Uterino arrojando la histerometría previa 10 cms.; se retira abundante cantidad de trozos de endometrio al parecer hiperplásico y se envía una muestra al Laboratorio de Anatomía Patológica cuyo informe es (8-abril-1958) "Se recibe numerosos fragmentos de mucosa endometrial y pequeños coágulos, algunos de ellos de apariencia necrótica".

Examen microscópico: "Las secciones examinadas muestran endometrio de tipo mixto; glándulas secretoras especiales, con núcleos grandes e hiper cromáticos; glándulas pequeñas con escasos núcleos hipertrofiados e hiper cromáticos". (Lesión Arias Stella).

Estroma compacto con áreas de degeneración hialina. Escasas vellosidades coriales totalmente necrosadas y fibrosadas.

Conclusión: Cuadro histológico de endometrio descrito en asociación con la presencia de tejido coriónico (Corioepitelioma, Mola Hidatiforme, Aborto, etc.).

En vista del resultado del estudio histo-patológico del endometrio y del dosaje cuantitativo, así como del Papanicolaou en el esputo y como la paciente presentaba náuseas y vómitos con cefalea generalizada se le somete a un examen neurológico (19-4-58), por el especialista quien anota:

Paciente notablemente adelgazada, disnea y presentando cefalea.

Examen neurológico: Motividad activa conservada. Tono conservado. Reflejos óseo-tendinosos simétricos ++. Reflejos abdominales presentes. Tendencia a la dorsi-flexión de los dedos gordos del pie. No se encuentran signos meníngeos. Sensibilidad conservada.

Pares Craneales: No se presenta asimetría facial. No presenta anisocoria ni diplopia.

Fondo del ojo: No presenta edema papilar.

Resumen: En el momento actual no hay signos anormales evidentes de tipo neurológico, no obstante ello, no se elimina la existencia de metástasis cerebrales.

Se le practica una punción lumbar la que es contestada por el Laboratorio: (18-4-58).

Leucocitos: 2.7; Cantidad: 3 cc.; Alúminas: 0.42; Glucosa: 0.45; Polinucleares: 1.0; Linfocitos: 1.7; Aspecto: líquido sanguinolento; Película: líquido sed. hemática; Wasserman: negativo; Globuninas: no hay; Benjuí coloidal: 20000222200000; Observaciones: Hematíes: 2777.7.

Progresivamente la paciente va intensificando su disnea, y continúa con náuseas, vómito, y cefalea generalizada desde su ingreso agregándose insomnio.

A los veinte días de su ingreso se añade a su sintomatología melenas y hematemesis. Su estado general cada día es peor.

Se le practica radiografías del estómago y duodeno (17-IV-1958) con substancia de contraste y radiografías de tránsito intestinal anotando el radiólogo: Caracteres morfológicos y funcionales normales del estómago y duodeno.

Después de 1 y 2 horas se observan asas yeyunales e ideales de calibre normal. A las 3 horas empieza a llenarse el colon ascendente.

Al día siguiente se intensifica aún más la disnea, con intranquilidad, sudoración, cefalea intensa y náuseas.

Se le comienza a administrar oxígeno 5 ltrs. por minuto. Por la noche se siente muy

disneica y agitada, rechaza la sonda nasal, intenta bajar de la cama y continúa presentando vómitos mucosos. Entra luego en coma y fallece a los 24 días de su ingreso al Hospital. el 24-4-58).

Se le practica un estudio necroscópico y el protocolo de autopsia específica lo siguiente:

Diagnósticos anátomo-patológicos finales (23-4-58).— I.—Aparato Genito-urinario.—Corioepitelioma mural (cuerpo uterino). Metástasis de corioepitelioma en riñones.— II.—Aparato respiratorio.—Metástasis múltiples pulmonares bilaterales de corioepitelioma.— III.—Aparato circulatorio.—Normal.— IV.—Sistema nervioso.—Metástasis de corioepitelioma en cerebro (lóbulo frontal derecho, parietales y occipitales).— V.—Generalidades.—Metástasis de corioepitelioma en bazo, hígado, páncreas, tiroides, mesenterio, intestino delgado y estómago.

HISTORIA CLINICA Nº 4

Fecha de Ingreso: 24 de junio de 1958; Nombre: R. E. Ch.; Edad: 44 años. Sexo Femenino; Estado Civil: Casada 20 años; Ocupación: Costurera.

Antecedentes familiares.—Padre muerto con afección cardíaca a la edad de 34 años. Madre viva y sana. 3 Hnos. vivos y sanos. Esposo vivo y sano. 7 hijos vivos y sanos. 1 hijo nacido muerto.

Antecedentes personales: a) Fisiológicos: Menarquía a la edad de 13 años, 8 días de duración, en media cantidad, rojo líquido, sin dolorabilidad. Régimen Catamenial: 8/30 regulares. Después del primer año se establece una régimen catamenial de 4/30, regular, en mediana cantidad, rojo, líquido, sin coágulos y sin presentar dolorabilidad.— b) Patológicos: Sarampión en la infancia. Neumonía a la edad de 18 años, 15 días de evolución. Hace 2 años Hernioplastia Umbilical. Resfríos estacionales.

Enteemedad actual.—Refiere la paciente que el día 12 de junio de 1958, en el Servicio de Obstetricia, es sometida a Curetaje Uterino por presentar amenorrea de 6 meses de duración y embarazo molar, extrayéndose, según el report de ese Servicio, gran cantidad de vesículas molares. Como en los días subsiguientes al curetaje continuara presentando pérdidas sanguíneas vaginales en pequeña cantidad es transferida al Servicio de Ginecología. *Examen clínico:*—Estado General: Bueno. Facies: algo pálida. Tipo constitucional: leptosómico. Estado de nutrición: algo adelgazado. Actitud: decúbito dorsal activa. Los datos clínicos fueron negativos con excepción del examen ginecológico.

Examen ginecológico.—Genitales Externos: Normal conformación, bañados en sangre. Rectocele II Cistocele II. Glándulas: Negativo. Cervix uterino: Grueso, irregular, lacerado, de consistencia mediana, móvil e indoloro. Cuerpo uterino: Discretamente aumentado de volumen, algo blando, móvil e indoloro. Anexos: Se palpa ambos anexos aumentados de volumen. Parametrios: Elásticos. Examen al speculum: Cervix entreabierto dejando salir sangre de la cavidad, mediana cantidad. Signos de cervicitis crónica. Examen rectal: Confirma.

Exámenes auxiliares y de laboratorio:—A su ingreso se le practica un Hemograma de Schilling:— Mematías: 3'200,000. Hb. 8.70 grms. Índice color 0.95. Leucocitos 6,800. Mielocitos —. Juveniles —. Abastionados 5%. Segmentados 72%. Gran. neutrófilos 77%. Gran. eosinófilos 2%. Gran. basófilos —. Monocitos 3%. Linfocitos 18.— Formas anormales: Anisocitosis, ligera hipocromía. Radiografía de Pulmones: "No se encuentra anomalía en los campos pulmonares". Dosaje hormonal cualitativo (Galli-Mainini) en orina: "Fallece el sapo a la inyección de 8 cc. de orina".

Evolución.—Al día siguiente de su ingreso al Servicio, se le practica Curetaje con fines biopsicos por metrorragias contestando el Laboratorio de Anatomía Patológica (30-VI-1958) y número de biopsia 58-1401.

Los cortes muestran glándulas regulares a la sección transversa y longitudinal, revestidas por células cilíndricas en algunas de ellas se ven núcleos grandes, hipercromáticos (Lesión Arias Stella) estroma con inflamación aguda y crónica y grupos de células trofoblásticas atípicas. Necrosis fibrinoide.

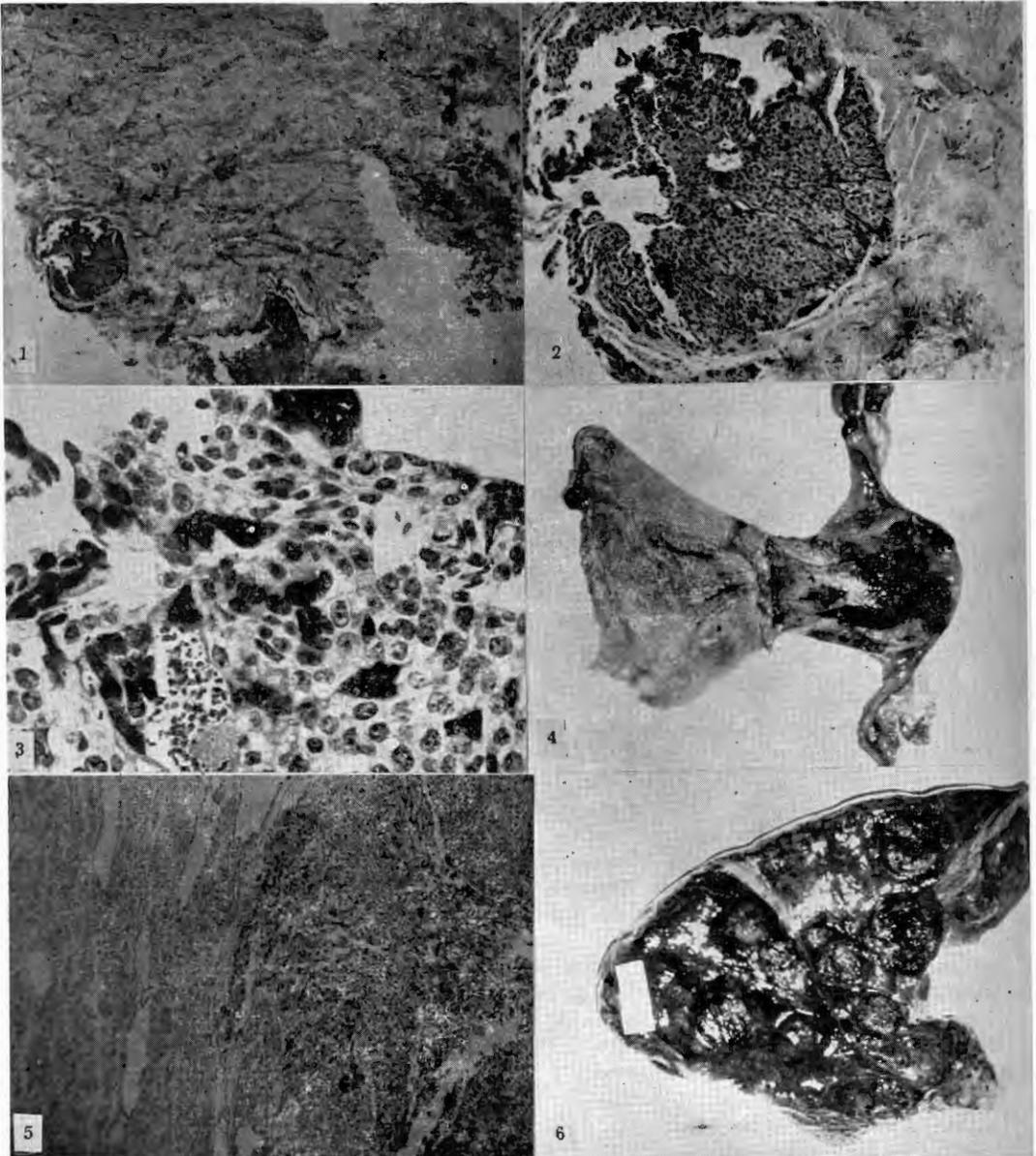


Fig. 1.—Nº 57-1384. Coriocarcinoma primitivo de testículo. Metástasis cutánea. En plena dermis hay dos nódulos tumorales.

Fig. 2.—Nº 57-1384. A mayor aumento. Células pequeñas claras típicas al lado de otras hiper cromáticas atípicas (células tumorales de Langhans). Escasas células sinciales.

Fig. 3.—Nº 57-1384. Capilar con hematíes rodeado por acúmulos de células de Langhans. Escasas células sinciales.

Fig. 4.—5817. Vagina y útero abiertos dejando ver la mucosa endometrial hemorrágica y un nódulo seccionado en pleno miometrio separado por escasa porción de tejido muscular.

Fig. 5.—58-7. Separación de tejido trofoblástico atípico (células de Langhans y sinciales) y miometrio.

Fig. 6.—58-7. Metástasis pulmonar. Nódulos hemorrágicos circunscritos de diferente diámetro.

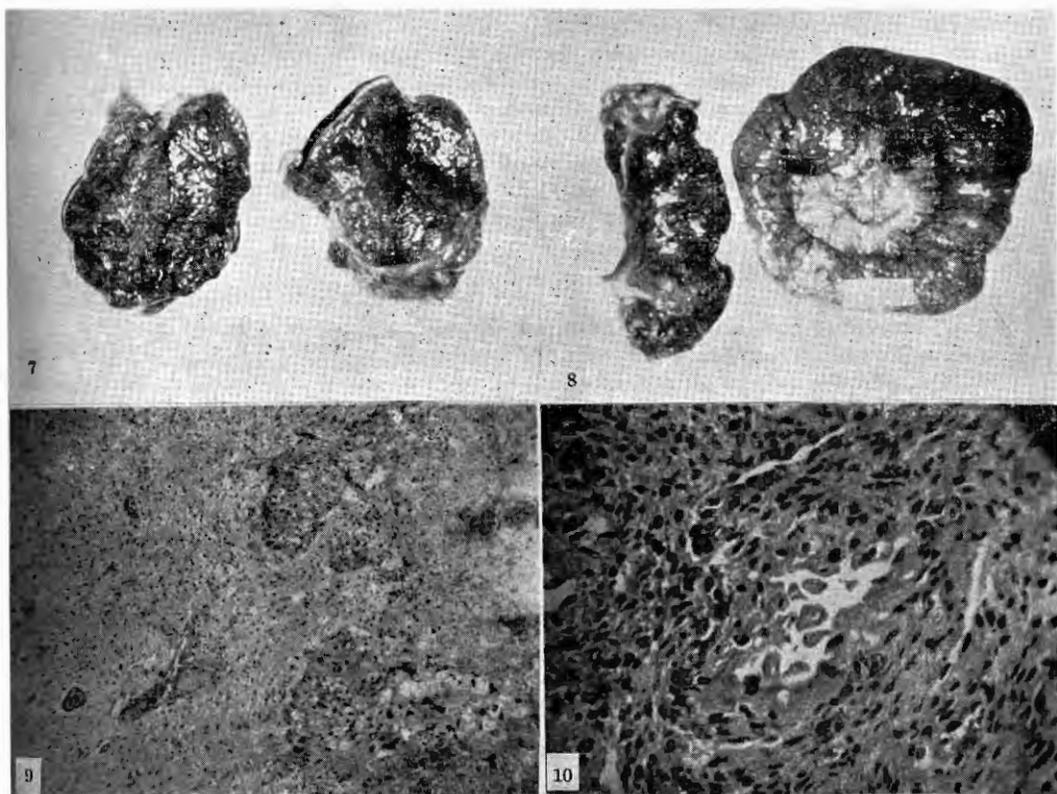


Fig. 7.—58-7. Metástasis tiroidea.

Fig. 8.—58-7. Arco duodenal y cola del páncreas con nódulos hemorrágicos metastásicos.

Fig. 9.—58-7. Metástasis de coriocarcinoma en cerebro.

Fig. 10.—58-794. Modificación atípica del endometrio por la presencia de tejido coriónico (fenómeno de Arias-Stella).

Diagnóstico: Cuadro histológico compatible con corioepitelioma.

En vista de estos antecedentes el día 5 de julio y encontrándose la paciente en buen estado general se procede a efectuar una Histerectomía Total con Salpingooforestomía Bilateral, enviándose la pieza quirúrgica al Laboratorio de Anatomía Patológica, la que informó de la siguiente manera: "Muestra: Utero y Anexos". (11 de julio de 1958). Biopsia N° 58-1495.

"Se recibe pieza quirúrgica de Histerectomía total. Utero abierto a nivel de su cara anterior, de 11 cms. del fondo hasta la superficie quirúrgica anterior, de 8 cms. de diámetro transverso y 4 cms. de diámetro antero-posterior, en el cuerpo uterino. Miometrio de 2 cms. de espesor. Endometrio de 6 mm. a nivel de su porción más gruesa. En el fondo uterino y en la cara anterior se ve un nódulo de 1.5 cms. que hace relieve sobre la cavidad endometrial. Cervix: orificio transversal, mucosa erosionada. Anexos: Derecho trompa de 5 cms. de longitud permeable, ovario de aspecto poliquístico de 3.5 x 2 x 2 cms. Anexo izquierdo, trompa de 4.5 cms. de iguales caracteres que la anterior. Ovario de 4 cms. con cuerpo lúteo quístico.

Examen microscópicos El nódulo descrito macroscópicamente está constituido por células trofoblásticas principalmente tipo Langhans atípicas que invaden el tejido muscular y algunos capilares. Areas de hemorragia y necrosis. El endometrio es de tipo mixto. Trompas sin alteraciones histológicas. Cérvix: Areas de metaplasia escamosa del epitelio columnar y glandular. Infiltración crónica. Ovarios: las formaciones quísticas corresponden a quistes foliculares con atresia de las células de la granulosa, quiste luteínico. Además se ven cuerpos amarillos. Diagnóstico: Corioepitelioma uterino (cuerpo). Endometrio mixto. Cervicitis crónica con metaplasia escamosa. Quistes foliculares y luteínicos.

La paciente, después del acto quirúrgico se recuperó bien y únicamente presentó un absceso en la herida operatoria que con tratamiento antibiótico curó. Su estado general continuó siendo bueno.

Trece días después del acto operatorio se practica un nuevo dosaje hormonal cualitativo de Galli-Mainini el que es Negativo. Diez días después nuevamente se vuelve a practicar la prueba la que nuevamente es negativa.

Cuarenta días después del acto operatorio se repite un nuevo Hemograma de Schilling Hematíes: 4'160.000. Hr. 11.60 mgrs.%. Índice color 0.95. Leucocitos 6,200. Grand. neutrófilos 60%. Mielocitos 0%. Juveniles 0%. Abastoados 3%. Segmentados 57. Gran. eosinófilos 2%. Gran. basófilos —. Monocitos 8%. Linfocitos 30%. Formas anormales: —.

En estas condiciones, en buen estado general y local, de la herida operatoria, la paciente es dada de alta. *Reingreso*: 1º de diciembre de 1958.—Reingresa la paciente para ser controlada. 3 de diciembre. Galli-Mainini en orina: Negativo. 3 de diciembre, Galli-Mainini en L.C.R. Negativo. 4 de diciembre. El examen ginecológico practicado en el Servicio es negativo. Las radiografías de cráneo, columna vertebral y Tórax: Negativas. 6 de diciembre de 1958.—En vista de los exámenes practicados, los que han sido negativos, la paciente es dada de alta con la recomendación de que periódicamente debe controlarse en el Consultorio Externo de Ginecología.

III. DISCUSION Y CORRELACION ANATOMO - CLINICA

En primer lugar hemos presentado un caso de Coriocarcinoma disontogenético, presumiblemente primario de testículo, en un paciente de 29 años.

Al definir el Coriocarcinoma indicamos que era privativo de la mujer, pues, se originaba de las vellocidades coriales, pero, en casos excepcionales se podía originar en otros órganos a partir de gérmenes celulares disembrionplásicos, como puede ocurrir en el testículo.

El Coriocarcinoma del testículo es considerado como un teratoblastoma en el que ha logrado un especial desenvolvimiento la parte ectodérmica, lo cual impediría el desarrollo de los tejidos procedentes de las demás hojas germinativas blastodérmicas (10).

Ewing (59) demostró que todos los neoplasmas testiculares son teratomas derivados de glándulas sexuales totipotenciales en las cercanías de la red testicular.

Estos tumores se pueden agrupar siguiendo la clasificación de Frank Dixon (26) en:

Grupo I.—Seminoma Puro. Grupo II.—Carcinoma Embrionario, puro o con Seminoma. Grupo III.—Teratoma Puro o con Seminoma. Grupo. IV.—Teratoma con Carcinoma Embrionario, Coriocarcinoma o ambos y con o sin

Seminoma. Grupo V.—Coriocarcinoma Puro o con Seminoma, Carcinoma Embriionario o ambos.

El elemento esencial en el Grupo V, es el Coriocarcinoma, un tumor compuesto de citotrofoblasto y trofoblasto sincicial.

La naturaleza extremadamente maligna del Coriocarcinoma está demostrada por el hecho de que no sólo los tumores del Grupo V se metastatizan como Coriocarcinoma, sino que, todos los casos de tumores del Grupo IV que presentan elementos coriocarcinomatosos en el tumor primario, también se metastatizan como Coriocarcinoma (26).

Ruiz Menacho (63) cita el caso de un soldado el que fue sometido a una orquiectomía, el examen histopatológico demostró un Adenocarcinoma, posteriormente falleció este paciente habiéndose encontrado en la necropsia múltiples metastasis coriocarcinomatosas. (Comunicación personal del Dr. Leopoldo Eguren).

Entre los tumores testiculares que presenta Barrionuevo (12) el caso N° 14 diagnosticado como Teratoma Maligno, también en la autopsia se encontró metástasis coriocarcinomatosas. (Comunicación personal del Dr. Campos R. de C.).

El Coriocarcinoma del testículo es histológicamente muy parecido a su homólogo en el útero. Está formado de dos elementos: 1°, el citotrofoblasto claramente uniforme, estrechamente aglutinado que tiene un citoplasma claro, con bordes celulares bien definidos y un núcleo de un tamaño moderado y uniforme; y 2°, el trofoblasto sincicial de grandes células multinucleares, con un citoplasma vacuolado profundamente eosinófilo o anfófilo y numerosos núcleos irregulares obscuramente teñidos. Siempre hay alguna formación de estructuras como vellosidades, con una parte central de citotrofoblasto y un estroma cubierto por una capa irregular de células sinciciales. (26).

Se considera que solamente se encuentra Coriocarcinoma en el 1% de los tumores germinales del testículo (26).

Desde el punto de vista hormonal es característico de este grupo de tumores el presentar las más altas cifras en la excreción de gonadotrofinas urinarias, pudiendo alcanzar hasta 100,000 unidades rata por litro de orina (78,43).

En el caso nuestro la prueba cualitativa de Galli Mainini resultó positiva en dos oportunidades.

Los síntomas más frecuentes son dolor y ligera hinchazón de los testículos (26). En nuestro caso, el paciente refirió aumento de volumen del testículo izquierdo, desde 1955 sin que se acompañara de dolor, pero, la sintomatología que le obligó a requerir atención médica fue el estado de debilidad y postración así como las melenas originadas probablemente por metástasis en aparato digestivo.

En los casos de Coriocarcinoma se presenta la llamada ginecomastia (66) coriógica que comprende el crecimiento bilateral de las mamas, producción de calostro y pigmentación de los pezones. En el caso nuestro se observó

un cierto grado de ginecomastia, aunque no llegándose a objetivar en ningún momento secreción de calostro.

Es muy frecuente en estos pacientes el observar náuseas y vómitos que hacen recordar la hiperhemesis gravídica y que quizás respondan a una misma causa hormonal.

En el caso que presentamos, a la segunda semana de su hospitalización, comenzó a presentar náuseas constantes y vómitos biliosos, con repulsión a los alimentos.

La producción de metástasis constituye un elemento característico en la evolución de esta enfermedad (10, 19, 29). En nuestro paciente se encontró que era portador de unas metástasis en piel (nódulos) y los hallazgos clínicos y radiológicos que hablaban claramente del compromiso metastásico pulmonar que originó probablemente su deceso.

Las metástasis pulmonares son frecuentemente, las que originan la sintomatología por la cual consulta el paciente. Frank Dixon (26) en 7 autopsias por Coriocarcinoma testicular señala el 100% de metástasis en los pulmones. Las metástasis están casi siempre presentes en la época en que se establece el diagnóstico (19).

Nuestro paciente tuvo deposiciones con sangre y melenas desde 2 meses antes de su ingreso al Hospital, suponemos que se trataba de metástasis intestinales; hecho que nos pone de acuerdo con los autores citados.

En estrecha relación con el pronóstico de los tumores testiculares está el tipo y el tiempo en que se realice el tratamiento. Es reconocido de manera casi unánime la gradación pronóstica yendo de los más benignos, como el teratoma y seminoma, hasta los más malignos, como el carcinoma embrionario y coriocarcinoma .

Szczukowski, M. (69) utiliza el Nitrofurazones para tratar un tumor metastásico testicular, obteniendo buen resultado. Li y colaboradores trataron a 5 hombres portadores de Carcinoma embrionario con 6-mercapto-purina y con Methotrexate sin obtener resultado favorable.

Debemos dejar sentada la opinión general de los patólogos, clínicos y cirujanos de que el único tratamiento eficaz para el Coriocarcinoma testicular es la Cirugía y como coadyuvante de ella, la irradiación posterior (28, 59).

En el caso de nuestro paciente su mal estado general y la evolución tan rápida no dió lugar al tratamiento quirúrgico ni radioterápico, limitándonos únicamente a la administración de tratamiento sintomático.

A continuación presentamos un análisis de los elementos fundamentales a tenerse en cuenta en el Corioepitelioma uterino, en relación con los casos por nosotros estudiados.

El Corioepitelioma es más frecuente que el sarcoma uterino pero menos que el carcinoma. Puede haber un Corioepitelioma por cada 25 ó 30 carcinomas del útero.

En nuestro medio los Drs. Valdivia y Campos R. de C. (72) han en-

contrado una frecuencia de 14 casos de Coriocarcinoma por 45,000 pacientes en el Instituto de Enfermedades Neoplásicas durante los 6 últimos años.

Ruiz Mienacho (63) señala una frecuencia de 2 casos de Coriocarcinoma por 85,000 embarazos en la Maternidad de Lima.

Tello Velarde (70) anota que en sólo el año (1949) se presentaron 5 casos de Coriocarcinoma el Hospital Arzobispo Loayza.

Mogollón Reyes (53) señala que el Coriocarcinoma se presenta el 0.53 % de las neoplásicas malignas ginecológicas.

Como el Coriocarcinoma es un tumor originado generalmente en relación a un parto normal o patológico, la edad en que hace su aparición es lógico que coincida con el período de plena actividad sexual. En la estadística de Ahumana (5) la edad promedio es de 32 años.

En caso de que se trate de un tumor disontogénético puede ocurrir a edades tempranas, como en el caso relatado por Saul Kay (64) que se presentó en una niña de 7 meses. Siegmund (67) refiere el caso de una niña de 5 años y 11 meses, la que presentó signos de pubertad precoz. Neigus (55) presenta el caso de una niña de 13 años con Coriocarcinoma que presentó pubertad precoz. Bettinger (13) ha recopilado 4 casos de Coriocarcinoma en niñas impúberes.

En cuanto a nuestras pacientes, ellas tenían 42 años, 38 años y 44 años, edades que están comprendidas en el período de actividad sexual.

Se ha señalado la mayor frecuencia de Coriocarcinoma en las múltiparas, nuestras pacientes, han tenido varios hijos.

Se admite la posibilidad del desarrollo de un Coriocarcinoma en las siguientes circunstancias: (5)

a) El Coriocarcinoma se inicia durante un embarazo normal y se desarrolla contemporáneamente con él. Acosta-Sison (3) relata un caso de mellizos, uno de ellos era un feto viviente de 8 meses, normal con su placenta normal y el otro mellizo era una mola con Corioepitelioma metastásico.

En una de nuestras pacientes (Caso N° 3) creemos que el Coriocarcinoma ha sido concomitante con un embarazo normal, pues los síntomas los ha tenido, 9 días después de su parto, como manifestación de sus metástasis pulmonares.

Este tipo de Coriocarcinoma concomitante a un embarazo normal, es excepcional, hay informados muy pocos casos.

b) El Coriocarcinoma se desarrolla simultáneamente con una mola hidatiforme la que puede quedar retenida o ser expulsada parcialmente. Nuestro 4º caso ha sido concomitante o simultáneo a un embarazo molar.

c) El Coriocarcinoma se manifiesta después de un embarazo normal o patológico con un intervalo variable de lactancia. Kanter (42) y Landrum (45) presentan casos en que los primeros síntomas se manifestaron 50 y 45 días después de un parto normal y a término, respectivamente.

Novak y Seath (45) en 74 casos auténticos de Corioepitelioma dicen que el Corioepitelioma después de una gestación normal es menos común. Ellos

informan de 29 (39, 2 %), 28 (37, 8 %) y 17 (23 %) casos respectivamente después de mola hidatiforme, aborto y embarazo a término.

Los síntomas varían fundamentalmente de acuerdo a la localización y al estado evolutivo del tumor, a la presencia de complicaciones y a la existencia de metástasis (5).

En la localización uterina, que es la más frecuente, los síntomas son metrorragias, flujo serosanguinolento y fétido, decaimiento, fiebre y anemia.

Dos de nuestras pacientes presentaron metrorragias post-curetaje.

La reaparición de las metrorragias después de uno o más raspados uterinos es muy significativa y debe tenerse presente para descartar la existencia de un Corioepitelioma. (15)

La hipertermia es un síntoma frecuente y precoz debido a la infección séptica y a la histólisis del tumor; es por lo general, una temperatura moderada.

Nuestro caso N° 2 hizo un cuadro febril de más de 40°C por lo que se tuvo que diferir la intervención quirúrgica. En el caso N° 3 también el cuadro febril estuvo presente aunque en forma intermitente.

El diagnóstico hormonal se basa en la propiedad biológica del trofoblasto patológico de segregar un factor gonadotrófico de acción preferentemente luteinizante, parecido al segregado por el trofoblasto normal, el que es vehiculado por la sangre pasando a los líquidos orgánicos y es excretado por la orina donde puede ser demostrado por diversos métodos químicos y biológicos (15, 43).

Normalmente la placenta contiene apreciables cantidades de hormona gonadotrófica en la misma época en que existen cifras elevadas en sangre y orina. Al mismo tiempo la baja de la producción de la hormona gonadotrófica coriónica coincide con la desaparición de las células de Langhans. Wislocki y Bennet (77) han demostrado que el citotrofoblasto es un tejido secretor.

En los casos de Corioepitelioma y Mola Hidatiforme, la hormona aparece en la orina en cantidades mucho mayores que en el embarazo normal (43) aunque no siempre el Corioepitelioma se acompaña de valores elevados de gonadotrofinas en suero (46).

El dosaje hormonal cualitativo fue positivo en los casos 2 y 3 y el cualitativo dió 320,000 en el caso N° 3.

La producción de metástasis constituye un elemento característico en la evolución de esta enfermedad. Puede localizarse en los órganos genitales, especialmente en la vagina, como en los diversos órganos de la economía: pulmones, cerebro, hígado, etc.

El caso N° 2 presentó metástasis comprobadas histológicamente en vagina.

En el caso N° 3 las metástasis fueron múltiples, pues casi todos los órganos de la economía estaban comprometidos. Pero lo interesante de este caso es que a pesar del grave compromiso cerebral no hubo una expresión clínica de síndrome neurológico o enfermedad neurológica.

El caso N° 4 es el único en que no hemos comprobado la existencia de metástasis.

Debemos añadir el carácter macroscópico de este tumor definido y clásicamente señalado por numerosos autores como nódulos netamente hemorrágicos, fiel expresión de la acción histolítica y angioblástica del tejido corial. Esta invasión con compromiso vascular tiene su traducción clínica en las profusas hemorragias que provoca al asentar primaria o secundariamente en las diversas víceras.

La exploración radiológica puede contribuir al diagnóstico del Coriocarcinoma, especialmente en caso de tratarse de una localización de la enfermedad inaccesible a otros medios de diagnóstico.

En la localización pulmonar, la radiografía permite determinar la topografía y demás características de las metástasis. La localización y forma de las imágenes radiológicas, su aparición brusca con el antecedente de una gestación deben hacer sospechar la existencia de un Coriocarcinoma.

Dos de nuestras pacientes (casos N° 2 y 3), presentaron metástasis pulmonares típicas. En la paciente N° 3 el número y tamaño de las metástasis pulmonares se redujeron después de la histerectomía y posteriormente el cuadro se reactivó.

En el caso N° 4 se intervino a la paciente cuando aún no presentaba metástasis pulmonares y los controles sucesivos han demostrado la no existencia de dicha metástasis.

La forma definitiva de hacer un diagnóstico de Coriocarcinoma uterino es cuando se encuentra tejido coriónico en el legrado uterino, con las características celulares atípicas que hacen su identificación histológica. Pero no siempre, la proliferación trofoblástica es inconfundible, porque a menudo puede haber marcada proliferación trofoblástica en asociación con molas, o incluso con vellosidades coriales normales. Se aconseja no hacer un diagnóstico de Coriocarcinoma cuando se encuentra vellosidades coriales bien definidas.

El Dr. Arias-Stella (8) ha descrito una alteración del epitelio endometrial que ocurre en algunos casos de Corioepitelioma, Mola Hidatiforme, Corioadenoma Destruens, embarazo ectópico y aborto uterino. La alteración se caracteriza fundamentalmente por una hipertrofia nuclear con agrandamiento en menor grado del citoplasma y tendencia a la pérdida de la polarización celular. Las glándulas afectadas pueden ser de tipo secretorio o proliferativo, o mostrar una patológica actividad secretoria y proliferativa simultáneamente. El epitelio de cubierta puede mostrar la lesión. La alteración ocurre de manera focal comprometiendo toda o una parte de una glándula o grupo de glándulas. Esta alteración puede servir para coadyuvar en la interpretación histológica, en casos en los que no se obtenga tejido coriónico en el raspado endometrial. En uno de los casos descritos por este autor (8), el tumor estaba situado intramuralmente y la biopsia demostró sólo glándulas endometriales atípicas. Estas fueron variadamente interpretadas sin que pudieran catalogarse exactamente, y fue precisamente por este hecho que el Dr. Arias-Stella investigó exhaustiva-

mente el problema llegando a caracterizar la lesión como resultante del efecto hormonal coriónico sobre el endometrio, con comprobación experimental en ratas (6).

En nuestros 3 casos, el estudio endometrial, comprobó la existencia de la lesión Arias-Stella. En el caso N° 2, junto con las células trofoblásticas, estaba presente dicha lesión.

En el caso N° 3 solamente hubo la lesión histológica caracterizada por dicho autor e interpretada como alteración en relación con la presencia de tejido coriónico, en ausencia de tejido trofoblástico. Este hallazgo sugirió el diagnóstico de Coriocarcinoma, pues, en este caso el tumor primitivo se encontraba en el espesor del miometrio lo que se comprobó en la necropsia al hallar un nódulo intramural, a distancia de la mucosa endometrial. Esto explica claramente que los fragmentos resultantes de un legrado uterino no siempre son portadores de tejidos coriónico y solo hay un dato histológico de suma utilidad para presumir la existencia de tejido trofoblástico dentro del útero o extrauterinamente. Suponemos por esto que la lesión definida por dicho investigador es de gran valor en el diagnóstico de estos casos.

El coriocarcinoma es un tumor de evolución clínica caprichosa pero generalmente fatal a corto plazo (15) aunque hay casos excepcionales en que evolucionan hacia la curación espontánea (34).

Siendo el Coriocarcinoma un tumor que produce metástasis rápidamente, las cuales reproducen las características angioclásticas e histolíticas del trofoblasto normal, pero con mayor intensidad, se comprende que sea el tumor más maligno de la economía (5) (50).

Solamente con un diagnóstico precoz y antes de que se establezcan las metástasis se podría obtener una curación completa, después de la histerectomía radical.

Entre los casos que hemos presentado sólo uno ha tenido una evolución favorable, pues, habiendo transcurrido 5 meses desde la histerectomía total que se le ha hecho, se encuentra en muy buenas condiciones en la actualidad. Todos los controles que se le han hecho en estos días (1° de diciembre de 1958) han sido negativos.

El tratamiento fundamental del Coriocarcinoma es el quirúrgico: Histerectomía total con salpingooforectomía doble (14, 15, 54, 79). Para las metástasis concomitantes o que sobrevienen en el post-operatorio el tratamiento de elección es la roentgenoterapia.

En presencia de un Coriocarcinoma uterino con metástasis, si el estado general de la paciente lo permite, se efectúa la anexohisterectomía total, irradiándose las metástasis a la brevedad posible, teniendo presente que en ocasiones involucionan una vez expulsado el tumor primitivo. En una de nuestras pacientes (caso N° 2) las metástasis pulmonares comenzaron a involucionar después de la histerectomía como se pudo apreciar por el estudio radiográfico, pero posteriormente el cuadro se reactivó. La paciente N° 4 después de la

Histerectomía total con salpingooforectomía bilateral que se le hizo el 5 de julio del presente año se encuentra en buenas condiciones en la actualidad.

Se ha utilizado una serie de medios de tratamiento con resultados más o menos alentadores, así, el Etil-uretano (24), la paraoxipropiona (71), el Stilbestrol, la mostaza nitrogenada, etc. Se ha preconizado también el tratamiento biológico mediante inyecciones de suero de embarazadas por considerar que éste encerraría anticuerpos especiales o lisinas que se opondrían a la acción destructora exagerada de las vellosidades coriales tumorales.

La radioterapia se usa en el tratamiento de las distintas localizaciones del coriocarcinoma, pero hasta ahora el número de casos es tan pequeño que por el momento es difícil formular un juicio definitivo sobre su valor terapéutico (5).

Ultimamente investigadores norteamericanos están haciendo uso de la quimioterapia a base de antagonistas del ácido fólico, para tratar el Coriocarcinoma.

En una primera información, Li, Hertz y Spencer (47) refieren haber tratado a tres pacientes con Coriocarcinoma comprobado histológicamente, comenzando con una dosis inicial de 1 a 4½ mgr. del ácido 4-amino-N-10-metil-pteróil-glutámico (Methotrexate) por kilo de peso corporal dividido en 5 tomas diarias. Continuando a intervalos de más o menos 2 semanas de descanso dosis adicionales de 2½ mgr. por kilo de peso divididos en 5 tomas diarias. La dosis final fue administrada después que la valoración de gonadotrofina urinaria había caído a niveles casi normales. Se apreció diariamente el hemograma de las pacientes, la función renal y el estado clínico para prever complicaciones como las estomatitis, glositis, diarreas, proctitis y petequias que precedían a la administración de las dosis siguientes. Nuevas dosis se comenzaban solo después de la comprobación clara de una completa recuperación hematológica y gastrointestinal de los efectos tóxicos anteriores.

Una mejoría clínica inequívoca y pruebas radiológicas de la regresión de las metástasis pulmonares fueron observadas en los tres casos tratados.

Posteriormente, los mismos autores (48) hacen la publicación de sus experiencias al haber tratado a 6 mujeres y 5 hombres que sufrían de Coriocarcinoma. En estos casos también el diagnóstico se basó en una evidencia histológica, se administró el ácido 4-amino-N-10-metil-pteróil-glutámico (Methotrexato) por vía oral o intramuscular a una dosis diaria de 15 a 25 mgrs. durante 5 días consecutivos. Se administró también 6-mercapto-purina, por vía oral diariamente a dosis de 600 a 800 mgr. durante 5 días. No se dió más tratamiento hasta que todos los signos de toxicidad inducida tales como estomatitis, leucopenia, trombocitopenia, enteritis, rash por la droga fueron superados en la mayoría de los casos.

Se administró posteriormente series repetidas de 5 días de duración con precauciones similares. El intervalo necesario entre una serie y otra varió de 7 a 12 días. Hubo control médico y de enfermera a través de todo el trata-

amiento. Este incluyó frecuentes lavados orales, infusiones parenterales de líquidos, sobrealimentación y dieta semi-líquida cuando fue necesario.

El estado renal, hepático y hematológico de cada paciente fue cuidadosamente evaluado, tanto antes como a intervalos frecuentes de la terapia. Se obtuvieron biopsias seriadas del tejido tumoral, donde eran practicables y se hizo estudios seriados de radiografías de tórax durante y después de la terapia. Se anotó la media del tamaño de las masas tumorales visibles o palpables por lo menos una vez semanalmente.

El estado clínico de los pacientes, especialmente peso corporal, debilidad, tos, hemoptisis, disnea y dolor fueron cuidadosamente observados.

El criterio más sensible del efecto terapéutico fue el nivel de excreción urinaria de gonadotropina coriónica, el cual se determinó a lo menos una vez por semana.

Todos los 11 pacientes observados en estos estudios presentaban la enfermedad avanzada, con clara evidencia de progreso rápido que se determinó por los exámenes radiográficos, hallazgos físicos y títulos hormonales.

En las 6 mujeres la administración de series repetidas de Methotrexate fue seguida por evidencia clínica de regresión tumoral y concomitante caída de la excreción de gonadotropinas.

Los 5 pacientes masculinos mostraron respuesta algo distinta al Methotrexate y a la 6-mercapto purina. Los estados clínicos permanecieron sin mejoría y el examen radiológico no reveló regresión de las metástasis extensivas. Además se notó pequeñas fluctuaciones en el título de gonadotropina y éstos cambios no tenían relación específica con el tratamiento. La enfermedad en 4 de estos pacientes siguió su curso sin mejoría y murieron de manifestaciones características de su enfermedad primaria.

La respuesta decisiva de los pacientes femeninos se coloca en franco contraste con lo refractario al tratamiento de los pacientes masculinos. Esto no es inesperado, desde que, estos tumores testiculares nacen de una variedad celular. Sin embargo, uno esperaría que los elementos trofoblásticos de los tumores de los pacientes masculinos y femeninos deberían responder similarmente y que este efecto específico se habría manifestado en ambos grupos por una substancial caída en el título de gonadotropinas. Parece que la diferencia en la respuesta se debe a la diferencia en el proceso histológico por el cual crecen estos tumores.

En el sexo femenino las células tumorales crecen generalmente del feto y pueden por lo tanto ser consideradas como simplemente homólogas con el organismo materno, pero no realmente originados del organismo materno. En el sexo masculino el tumor creciendo en las gonadas es considerado como verdaderamente autógeno, y por lo tanto, tal vez menos susceptible a influencia del tratamiento.

Muy raramente los tumores trofoblásticos crecen directamente del ovario. Tales tumores son los más justamente análogos a los tumores testiculares

y su respuesta terapéutica al Methotrexate debería ser prueba de gran significación para racionalizar las diferencias sexuales observadas en la respuesta.

El dosaje y el tiempo de tratamiento empleado en estos estudios están indicando la esperanza de que el daño tóxico, severo a ambos; huésped y tejidos tumorales sea regularmente controlado. Sin embargo, los tejidos del huésped son considerados potencialmente más capaces de recuperarse que las células tumorales de estos daños o efectos tóxicos.

El deterioro inicial o previo del hígado, riñones o función hematopoyética puede esperarse que agrave la toxicidad y tales deterioros contraindicarían las dosis prescritas aquí. Sólo uno de los casos aquí estudiados fue acompañado por irreversibles efectos tóxicos.

La estomatitis es el efecto tóxico más regularmente producido, su intensidad es muy variable de paciente a paciente y de etapa a etapa de tratamiento en el mismo paciente. La depresión de la médula roja se manifiesta por trombocitopenia, reticulocitopenia muy variable. La vuelta al estado hematológico normal usualmente ha requerido de 7 a 12 días.

Otras manifestaciones clínicas tales como rash, alopecia, sequedad de las mucosas y trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos, anorexia, también han ido observados.

Halland, J. (40) siguiendo el método de tratamiento de Li y Colaboradores ha tratado a una paciente con Coriocarcinoma metastásico, habiendo obtenido buenos resultados.

Entre nosotros el Dr. Eduardo Valdivia (Comunicación personal del Dr. E. Valdivia. Nov. 1955), ha tratado a una paciente (Caso N° 26025) en el I.N.E.N. con Methotrexate comenzando con una dosis de 5 mgr. continuó con dosis de 2.5 mgr. habiendo administrado en total 15 mgr. no habiendo obtenido buen resultado.

Cuando se presente la oportunidad, pensamos aplicar el ácido 4-amino-N-10-metil-pteróil glutámico en el tratamiento del Coriocarcinoma siguiendo el método de dosificación prescrito por Li y Col.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

1.—Se presenta un caso de tumor corioepiteliomatoso en un hombre y tres casos de Corioepitelioma uterino, estudiados en el Hospital Obrero de Lima. Estos casos se han obtenido de un total de 579,292 pacientes masculinos atendidos en el Servicio de Medicina General y de 74,904 pacientes atendidas en el Servicio de Ginecología en el lapso de 10 años.

2.—El caso de tumor corioepiteliomatoso masculino es el primero que se tiene histológica, hormonal y radiológicamente comprobado en la literatura nacional.

3.—Entre los casos femeninos uno ha sido Corioepitelioma concomitante con un embarazo normal y otro se encuentra vivo y en buenas condiciones, 5 meses después de un tratamiento quirúrgico que se le hizo.

4.—Se discuten los problemas diagnósticos hallados, haciéndose hincapié en el valor diagnóstico de la atipia endometrial asociada a la presencia de tejido coriónico, para el reconocimiento de los casos de Corioepitelioma uterino situados intramuralmente o para los casos localizados fuera del útero, en los que no se puede obtener el tejido tumoral en el legrado.

5.—Se presenta el primer caso demostrativo al haber diagnosticado Corioepitelioma por la atipia endometrial en un caso en que el tumor primitivo estaba situado intramuralmente, lo que significa primera observación de este hecho en la Literatura Mundial.

6.—Se hace la correlación clínico-patológica de los casos presentados, comparándola con la experiencia de otros autores.

7.—Se insiste sobre la importancia del diagnóstico precoz, ahora que la quimioterapia puede ofrecer una nueva esperanza para el Corioepitelioma, hasta hace poco casi invariablemente fatal.

8.—Como el mayor porcentaje de Corioepitelioma descrito en la Literatura proviene de la Mola Hidatiforme, estos casos deben ser controlados con exámenes hormonales, histopatológicos y radiológicos periódicos por lo menos durante un año.

BIBLIOGRAFIA

1. Acosta-Sison, H.—Extensive cerebral hemorrhage caused by the rupture of a cerebral blood vessel due to a Chorionepithelioma embolus. *Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis*, January, 1956. Vol. 71, p. 1119.
2. Acosta-Sison, H.—Can the implanting trophoblasts of the fertilized ovum develop immediately into Chorionepithelioma? *Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis*, January, 1955, Vol. 69, Nº 6, p. 442.
3. Acosta-Sison, H.—Metastatic Chorionepithelioma concomitant with the product of conception. *Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis*, July, 1955. Vol. 70 p. 666.
4. Ahumada J. y Colaboradores.—Tratado Elemental de Ginecología.— 3ª Ed. Buenos Aires, L. y E. 1952. Tomo II p. 127-136.
5. Ahumada J. y Colaboradores.—El cáncer ginecológico. Buenos Aires, El Ateneo, 1953. t. 2. p. 431.
6. Arias-Stella, J.—Cambios endometriales anormales producidos en una rata por estrógenos y hormona coriónica. *Ginecología y Obstetricia*. Lima, Setiembre, 1958. vol. IV, Nº 3, p. 194-209.
7. Arias-Stella, J.—Frecuencia y significado de las atipias endometriales en el embarazo ectópico. *Revista Latinoamericana de Anatomía Patológica*. 1957, p. 81-91.
8. Arias-Stella, J.—Atypical endometrial changes associated with presence of Chronic tissue. *A.M.A. Arch. Path. New York*, August. Vol. 56, Nº 2. p. 112.
9. Arias-Stella, J.—Estudio topográfico de la alteración endometrial atípica asociada a la presencia de tejido coriónico. Demostración de la alteración en el endocervix. *Anales de la Facultad de Medicina*. Lima, 4º trimestre, 1956. t. XXXIX, Nº 4, p. 1377.
10. Aschoff, J.—Anatomía Patológica. 2ª ed. Barcelona, Ed. Labor, 1950. t. I p. 768.
11. Bailey, F.—Histología. 12ª ed. Buenos Aires, L. y E. 1950, p. 743.
12. Barrionuevo Marco del Pont, A.—Tumores del testículo. Tesis (Br.), Universidad Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1955.
13. Bettinger, citado por Ahumada (5).
14. Botella, J.—Enfermedades del Aparato Genital Femenino. 4ª ed. Barcelona, Ed. Científico-médica, 1957, p. 583.
15. Calatroni, C.—Terapéutica Ginecológica. 5ª ed. Buenos Aires, El Ateneo, 1950. p. 563.
16. Campbell, M.—Urología. México, ed. Interamericana, 1958 p. 506.
17. Cornejo, R.—Embriología Médica. Ed. Médica Peruana, Lima, 1951, p. 265.
18. Corrales Díaz, J.—Corioepitelioma Homotípico, Tesis (Br.), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1941.

19. Costero, I.—Tratado de Anatomía Patológica. México, Ed. Atlante, 1946, Vol. 11. p. 1880.
20. Curtis A.—Ginecología, 3ª ed. Barcelona, Salvat, 1953, p. 351.
21. Chávez Silva, C.—Contribución a la patología de los tumores testiculares, Tesis (Br.), Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1958.
22. Chiari, citado por Ahumada (5).
23. Donat, citado por Barrionuevo (12).
24. Di Paola, G., López Biel.—Coriocarcinoma tratado con Uretano. Sem. Med. Arg. Buenos Aires, Enero, 1955, p. 44.
25. Delfs, E.—Quantitative Chorionic Gonadotrophin: Pronostic value in Hidatiform Mole and Chorioepitelioma. Obs. and Gynec. New York, January 1957, p. 1-24.
26. Dixon, F. and Moore, R.—Tumors of the Male Sex Organs. Whashington, Armed Forces Institute of Pathology, 1952, p. 55, 101.
27. Duffy B.—Recovery From Metastatic Chorionepithelioma Following Surgery and long-term Androgen Therapy. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, April, 1955, vol. 69, p. 898.
28. Dodson, A.—Cirugía Urológica, 2ª ed. Buenos Aires. Ed. Beta, 1957, p. 782.
29. Ewing, J.—Oncología. Barcelona, Salvat, 195.
30. Eastman, N.—Obstetricia de Williams, 2ª ed México. Utcha, 1953, p. 552.
31. Flynn S.—Análisis de ocho casos de Corioepitelioma. Sem. Med. Arg. Noviembre, 1953.
32. Fernández, M.—Alguns Aspectos da Patologia do Trofoblasto. Ginecología y Obstetricia. Lima, Marzo, 1958, vol. IV, N° 1, p. 1-46.
33. Fraenkel, citado por Ahumada (5).
34. Garber, E.—Spontaneous Regression of Pulmonary Metastases following Histerectomi for Choriocarcinoma. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, October, 1958, vol. 76, N° 4, p. 812.
35. Gazzolo, J.—Tratado de Enfermedades Génito-unirarias. 6ª ed. Buenos Aires. L. y E. 1947, p. 1048.
36. Gellhorn, A.—La quimioterapia en el Cáncer. Arch. Cubanos de Cancerología. La Habana, 1957, p. 52.
37. Gottschalk, citado por Ahumada (5).
38. Gutiérrez Manay, J.—Estudio Anatómo-patológico del Embarazo, Tesis (Br.) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1957.
39. Hofmeir citado por Ahumada (5).
40. Holland, J.—Methotrexate Therapy of Metastatic Choriocarcinoma. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, January, 1958, vol. 75, N° 1, p. 195.
41. Jordan, F.—The Ectopic Choriocarcinoma. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, January, 1956, vol. 71, p. 166.
42. Kanter, A.—Chorioepitelioma following Full — term Pregnancy. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, 1956, vol. 72, p. 180.
43. Kolmer y Boener.—Métodos de Laboratorio Clínico. 5ª ed. México. Ed. Interamericana, 1955, p. 309.
44. Kolmer, J.—Diagnóstico Clínico por los Análisis de Laboratorio. México. Ed. Interamericana, 1945, t. 1º, p. 708.
45. Landrum, B.—Chorionepitelioma Following Full-term Pregnancy. Am. J. Obst. and Gynec. Louis 1956, vol. 72 p. 180-182.
46. Larrañaga Leguía, A.—Niveles Gonadotróficos en Suero en la Gestación Normal y en Algunos Estados Patológicos. Tesis (Br.) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1955.
47. Li M. C., Hertz, R. and Spencer, D.B.—Effect of Methotrexate Therapy upon Choriocarcinoma and Chorioadenoma. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. New York 1956, vol. 93. p. 361-366.
48. Li, M. C., Hertz, R. and Bergenstal, D.—Therapy of Choriocarcinoma and Related Trophoblastic Tumors with Folic Acid and Purine Antagonists. The New England J. of Med. Boston, July, 1958, vol. 259, N° 2, p. 66.
49. Lowsley, O.—Year Book of Urology. Chicago. Year Book Publishers, 1946, p. 353.
50. Macrae, D.—Coricepitelioma durante el embarazo. Sem. Med. Arg. Buenos Aires Julio, 1952, p. 30.
51. Maier, citado por Ahumada (5).
52. Marchand, citado por Ahumada (5).
53. Mogollón Reyes, F.—Coriocarcinoma: Estudio de nueve casos presentado en el I.N.E.N. durante 4 años. Tesis (Br.) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1956.

54. Moraguez Bernat, J.—Clinica Obstétrica, 7ª ed., Buenos Aires, El Ateneo, 1957 p. 339.
55. Neigus, I.—Ovarian Disgerminoma with Chorionepitelioma. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, January, 1955, vol. 69, p. 838.
56. Netzel, citado por Ahumada (5).
57. Novak, E.—Texto de Ginecología. 1ª ed. La Habana, Fresnada, 1955, p. 813.
58. Pérez Gandarillas.—Consideraciones sobre un caso de Corioepitelioma. Arch. Cubanos de Cancerología. La Habana, Abril, 1956, p. 149.
59. Regato y Ackerman.—Cáncer. México. Uteha. 1951, p. 743.
60. Ribbert, Hamperl.—Tratado de Patología General y Anatomía Patológica. 4ª ed. Barcelona, Ed. Labor, 1946, p. 290, 719.
61. Roe Gómez, C.—Estandarización de la unidad sapo en el dosaje de gonadotrofinas coriónicas. Anales de la Facultad de Medicina, Lima, 1951, vol. 34, p.
62. Roma, C.—Corioepitelioma primitivo del ovario. Sem. Med. Arg. Mayo, 1950, p. 757.
63. Ruiz Mencho, A.—Algunos Aspectos de la Patología de la vellocidad corial (Tesis Br.). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1958.
64. Saul Kay.—Chorionepitelioma of the lung in a female infant seven months old, Michigan, Mayo, 1953, vol. XXIX, Nº 3, p. 555.
65. Schalagenhauser, citado por Ahumada (5).
66. Selye, H.—Endocrinología. 1ª ed. Barcelona. Salvat, 1952, p. 451, 471, 702.
67. Siegmund, citado por Ahumada (5).
68. Stowel, R.—Primary intracranial Chorionepitelioma with Metastases to the lung. Am. J. Path. Michigan, 1945, vol. 21, p. 787-801.
69. Szczukowski, M., Daywith, A.—Metastatic Testicular Tumor with Nitrofurazone. The J. Med. Ass. Chicago, July, 1958, vol. 167, Nº 4, p. 1066.
70. Tello Velarde, E.—Consideraciones Generales sobre Corioepitelioma. Tesis (Br.) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1950.
71. Vega, Juan de la.—Corioepitelioma maligno agudo post-cesárea. Obst. y Ginec. Latinoamericana Argentina, Argentina, Marzo, 1953, vol. XI, Nº 3-4 p. 99.
72. Valdivia, E. y Campos R. de C.—A propósito de catorce casos de Coriocarcinoma. Ginecología y Obstetricia. Lima, 1958. vol. IV, Nº 2.
73. Wilkins, L.—Diagnóstico y Tratamiento de los transtornos Endocrinos en la Infancia y la Adolescencia. Ed. Médico-quirúrgica, Buenos Aires, 1953, p. 171.
74. Wilms, citado por Chávez S. S. (22).
75. Williams, R.—Textbook of Endocrinology. Ed. by Saunders Co. 1955, p. 321.
76. William, B.—Normal pregnancy after recovery from metastatic Choriocarcinoma. Am. J. Obst. and Gynec. St. Louis, July, 1956, vol. 72, p. 183.
77. Wislocki y Bennet, citado por Ahumada (5).
78. Wolf, W.—Endocrinología en la Práctica Moderna. New York. The University Soc. 1943, p. 238.
79. Zeferino, F.—Corioepitelioma con Metástasis pulmonares curado con Histerectomía. Obst. y Ginec. Latinoamericana Argentina, 1945, p. 43.
80. Zorrilla Olivas, T.—Excreción de Gonadotrofinas en el Embarazo Normal, Molar y Corioepitelioma. Tesis (Br.) Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, 1950.
81. Zuckerman, C.—Mola Hidatiforme y Corioepitelioma con características peculiares. Mex. de Cir. Ginec. y Cáncer. México, 1952, vol. 20, p. 295.