

Т. М. МУСИНА

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАЗОВ ХОРИОНЭПИТЕЛИОМЫ В ЛЕГКИХ

Особо неблагоприятным свойством хорионэпителиомы является проникновение опухолевых клеток в кровеносное русло и образование метастазов. Наиболее часто при этом поражаются легкие (75%).

В Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР за 1959—1964 гг. обследовано 58 больных женской хорионэпителиомой. У 41 больной имелись метастазы в различных органах. Метастатическое поражение легких выявлено у 34 больных, причем у 13 легких являлись единственным местом расположения метастазов. У 33 из 34 больных первичный очаг хорионэпителиомы располагался в матке, у одной—в трубе. У одной больной имелось первичное поражение хорионэпителиомой верхней доли правого легкого.

Известно, что развитие хорионэпителиомы связано с предшествовавшей беременностью как нормальной (закончившейся родами или искусственным абортom), так и патологической (закончившейся самопроизвольными абортами и особенно — пузырным заносом).

Время появления метастазов варьирует в широких пределах. У 16, среди наблюдаемых нами больных, метастазы в легких выявлены до удаления первичного очага, у 18 больных—после экстирпации матки с придатками (у 8 из них, оперированных вне института, до операции рентгенологическое исследование не производилось).

Как видно из приведенных данных, длительность заболевания хорионэпителиомой в различных группах (так или иначе разрешившихся от беременности) неодинакова. После пузырного заноса хорионэпителиома диагностируется в более или менее ранние сроки развития, однако и в этой группе при продолжительности заболевания, не превышающей 1-го месяца, возникают метастазы. После абортов хорионэпителиома длительное время остается нераспознанной. Хорионэпителиома, возникающая после родов, отличается более злокачественным течением, выражающимся в раннем появлении метастазов.

В частом поражении метастазами больных хорионэпителиомой имеется и доля врачебной вины. Она заключается в том, что возникшие ациклические кровотечения после абортов и родов принимаются за физиологические и только при наличии в анамнезе пузырного заноса мысль врача останавливается на возможности этого заболевания. Основным диагностическим методом заболевания хорионэпителиомой является гистологический метод. Данные исследования соскобов из полости матки

Таблица 1

Сопоставление продолжительности заболевания и выявления метастазов
в легких при хорионэпителиоме

Вид родоразрешения при предшествовавшей беременности	Продолжи- тельность симптомов	Количество больных		
		общее	с метаста- зами	с метастаза- ми в легких
Пузырный занос	до 1 мес.	10	3	2
	2—3	7	4	3
	4—6	1	1	1
	7—12	5	4	4
Итого		23	12	10
Аборт	до 1 мес.	2	2	1
	2—3	2	1	1
	4—6	3	3	3
	7—12	9	9	8
	неизв.	6	3	2
Итого		22	18	15
Роды	до 1 мес.	4	4	3
	2—3	3	3	1
	4—6	2	2	2
	7—12	2	2	2
	неизв.	2		1
Итого		13	11	9
Всего		58	41	34

позволяют установить у больных диагноз хорионэпителиомы. Но далеко не всегда при возникших кровотечениях соскобы, получаемые при выскабливании полости матки, подвергаются гистологическому исследованию, и правильный диагноз ставится только после подавления метастазов.

Таблица 2

Сопоставление количества выскабливаний полости матки и выявленных метастазов в легких

Тип предшествовавшей беременности	Общее чи- сло больных с метаста- зами	Количество выскабливаний				
		нет	1	2	3	4—10
Пузырный занос	23/10	4/0	13/7	5/2	1/1	3/3
Аборт	21/14	3/1	6/3	7/5	2/2	
Роды	13/9	1/1	9/6	2/2	1/0	
Беременность	1/1	1/1				
Всего	58/34	9/3	28/16	14/9	4/3	3/3

Метастатическое поражение легких у 17 больных ни в чем не проявлялось. При изучении данных рентгенологического исследования установлено, что у этих больных, несмотря на множественность метастатических очагов, последние не превышали 2 см в диаметре и располагались в периферических отделах легких. У 7 больных был сухой кашель. Ведущим признаком при метастазах хорионэпителиомы в легких является кровохарканье, которое наблюдалось у 19 из наблюдаемых нами больных, у 4 оно сочеталось с одышкой и болями в области грудной клетки.

Иногда хорионэпителиома впервые проявляется симптомами поражения легких [2, 16]. Такого рода наблюдения исчисляются у нас двумя больными (у одной имелась первичная опухоль легкого, у другой поражение развивалось по типу инфаркта, о чем будет сказано ниже).

Основным методом диагностики метастазов хорионэпителиомы в легких является рентгенологическое исследование. Обобщив данные различных авторов, описавших рентгенологическую картину метастазов хорионэпителиомы, Броне [6] выделяет 3 типа поражения легочной ткани. Для хорионэпителиомы характерно гомогенное поражение в основном периферических отделов легких, по преимуществу двухстороннее, в виде шарообразных, слабой интенсивности неравномерно расположенных очагов (перифокальное воспаление, как правило, отсутствует). Величина таких образований от 0,5 до 2 см. Подобные данные получены нами при исследовании 19 больных. Реже встречаются очаги поражения, превышающие 4—5 см, что наблюдалось у 8 больных.

При сравнении рентгенологических данных и данных аутопсии в литературе [17] установлено, что вначале происходит тромбоз артериол легочных сосудов трофобластическими клетками и клеточная инфильтрация, затем некроз окружающей ткани. Распад легочной ткани наблюдался нами у 4 больных. Имеются указания на возможность образования инфаркта вследствие тромбоза трофобластическими клетками. Мы наблюдали это у 1 больной.

Больная Ш., 44 лет, имела 7 беременностей (3 родов и 3 аборта). Последняя беременность в 1951 г. закончилась пузырьным заносом, удаленным выскабливанием полости матки. (Развитие пузырьного заноса сопровождалось значительно выраженным токсикозом: рвотой, нефропатией). По удалении пузырьного заноса периодически на протяжении 2 лет проводилось биологическое исследование мочи на гонадотропины, затем наблюдение было прекращено. В июне 1959 г., спустя 8 лет после удаления пузырьного заноса, появился сухой кашель, высокая температура. При рентгенологическом исследовании в правом легком обнаружена тень. При диагнозах пневмонии, хронического бронхита, туберкулеза легких больной проводилось лечение антибиотиками и специфическая терапия. Легочные образования не рассасывались. В марте 1961 г. в правом легком оставался фокус неравномерного уплотнения легочной ткани размером 2×3 см, легком оставался фокус неравномерного уплотнения легочной ткани размером 2×3 см, постепенно переходящий в неизмененную легочную ткань. В связи с подозрением на возможное развитие хорионэпителиомы после пузырьного заноса (в июле и октябре 1962 г.) дважды произведено диагностическое выскабливание полости матки, но патологических изменений не было обнаружено. С декабря 1962 г. по июнь 1963 г. больная находилась на стационарном лечении, и впервые произведенная биологическая реакция оказалась положительной. Проведено лечение сарколизином—150, метатрексатом—100 мг, наруж-

ное облучение—3100 ч. При продолжающемся прогрессировании процесса больная с жалобами на кровохарканье, боли в грудной клетке для дальнейшего лечения переведена в ИЭКО. При гинекологическом исследовании выявлено увеличение тела матки соответственно 7—8-недельной беременности, 3 июля 1963 г. произведена экстирпация матки (расширенная) с придатками, резекция сальника (метастаз) с последующей химиотерапией (метатрексат, хризомаллин, 6-меркаптопурин) и гормонотерапией. Несмотря на проводимое лечение, в правом легком на месте уплотнения, рентгенологически имевшего ранее черты воспалительного фокуса, вырос большой метастатический узел. В январе 1964 г. в легких определялись множественные метастазы, первый из которых распадается с образованием полости с горизонтальным уровнем жидкости. Однократно отмечено опорожнение полости с большим выделением гноя. Полость несколько увеличилась в размерах, достигнув 7 см в диаметре. Перманентно проводилось химиотерапевтическое лечение, и, несмотря на рост метастатических образований, больная находится в удовлетворительном состоянии. Таким образом, в данном случае легочные изменения появились 8 лет спустя после пузырьного заноса, по-видимому, вследствие инфаркта легочной ткани. На протяжении 8 лет на фоне применяемой терапии наблюдался медленный рост метастатического узла с последующим возникновением других метастазов.

Крайне редко при хорионэпителиоме развивается эмболия, вызванная закупоркой просвета сосудов опухолевыми клетками или вторичными тромбами [1, 3, 4, 6, 10]. При этом ведущими являются симптомы сердечно-легочной недостаточности: одышка, кровохарканье, цианоз слизистых, увеличение печени.

Возникновение единичного крупного очага встречается очень редко и наблюдается по преимуществу при первичной хорионэпителиоме легкого. При этом [5] опухоль склонна располагаться в верхней доле легкого. Диагноз первичной хорионэпителиомы легкого является трудным и если врачи не используют биологической реакции, то они обычно впадают в ошибку. Почти всегда правильный диагноз ставился после исследования удаленной опухоли. Но удаление очага поражения при первичной хорионэпителиоме легкого обычно сопровождается излечением больных. Нам встретились одна больная с эктопической хорионэпителиомой правого легкого.

Больная Б., 31 год, имела 3 беременности: самопроизвольный аборт, роды и искусственный аборт в 1960 г. Через год лечилась по поводу воспалительного процесса придатков матки. Нарушения менструального цикла не было. В августе 1962 г. появилось кровохарканье, продолжавшееся в течение 3 мес. При рентгенологическом исследовании обнаружено изменение в правом легком, расцененное как туберкулезное поражение. Больной проводилось специфическое лечение, не давшее эффекта. С диагнозом «доброкачественная опухоль верхней доли правого легкого» произведена сегментарная резекция. При исследовании удаленной опухоли обнаружена хорионэпителиома. Через 1,5 мес. после операции биологическая реакция на гонадотропины стала отрицательной. В удаленной матке (произведена экстирпация матки с придатками) элементов опухоли не обнаружено.

Подчас трудно бывает разграничить случаи метастатического поражения и так называемые эктопические хорионэпителиомы, и многие авторы склонны считать опухоли, расположенные вне матки (кроме тератогенных), метастазами. R. Roellase выделяет третий тип поражения при хорионэпителиоме—силиарное поражение легочной ткани и называ-

ет его «милиарным раком», считая его идентичным милиарному туберкулезу.

Для уточнения диагноза хорионэпителиомы и для контроля при лечении ценные данные дает биологический метод исследования мочи на гонадотропные гормоны.

Бронхоскопия при диагностике метастазов в легких при хорионэпителиоме, по мнению авторов, применявших этот метод, не оправдала себя. При цитологическом исследовании секрета, взятого при бронхоскопии, Пил [15] обнаружил клетки хорионэпителиомы. Другие, однако, не обнаружили опухолевых клеток при цитологическом исследовании мокроты. Широкого распространения эти методы при диагностике метастазов в легких не получили.

Лечение больных с метастазами в легких осуществляется применением хирургического, гормонального, лучевого, а в последние годы и химиотерапевтического методов. Единичные случаи благоприятного течения заболевания—исчезновение метастазов после оперативного удаления первичного очага—не снижает потребности в дополнительных лечебных мероприятиях в целях подавления роста метастатических опухолей. Исчезновение опухоли наблюдалось у отдельных больных от применения одного лучевого метода [7, 12, 13], гормонального [8], комбинированного (А. К. Первова, 1955).

С появлением химиотерапевтических препаратов открылись новые возможности лечения хорионэпителиомы и, в частности, легочных метастазов. Наибольшее число лекарственных препаратов, используемых при хорионэпителиоме, относится к группе антиметаболитов (они направлены на нарушение обменных процессов в пролиферирующих клетках). При этом используются антипурины и антипиримидины в качестве ингибиторов роста и для непосредственного подавления синтеза нуклеиновых кислот. Одни из этих препаратов являются антагонистами фолиевой кислоты (метатрексат и аминоптерин), препятствующими превращению ее в фолиниевую кислоту, другие являются производными пурина (6-меркаптопурин) и направлены на торможение синтеза нуклеиновых кислот. Кроме того, используется нитромин, противоопухолевые антибиотики—митомидин «С», сарколизин и др. По данным литературы [9], при применении метатрексата в сочетании с оперативным удалением матки и придатков получены следующие результаты: у 22 из 52 больных наступила полная регрессия метастазов в легких, у 6—временная ремиссия, у 22—эффект отсутствовал.

В ИЭКО лечение больных хорионэпителиомой осуществлялось комплексным методом (хирургический, гормональный, лучевой и химиотерапевтический). Из химиопрепаратов использовались метатрексат, аминоптеран, 6-меркаптопурин, сарколизин, митомидин «С» и отечественный противоопухолевый антибиотик—хризомаллин. На метастазы во влагалище и параметральной клетчатке одновременно с химиотерапией и гормонотерапией (тестостероо-пропионат) в послеоперационном периоде

применялось лучевое воздействие—наружное облучение и близкофокусная терапия.

Метатрексат применялся *per os* прерывистыми курсами: разовая доза 25 мг на протяжении 4—5 дней, общая доза за курс 100—120 мг. Интервалы между курсами 7—12 дней. При внутривенном введении препарат применялся более растянутым курсом и меньшими дозами—по 5 мг 8—10 дней. При появлении токсического действия сокращался курс и увеличивалось время между курсами. Терапевтический эффект получен у 5 из 11 больных с метастазами; у 2 больных наблюдалось полное исчезновение метастазов в легких (суммарная доза 500—700 мг). У одной из этих больных спустя 6 мес. после окончания лечения наблюдался рецидив метастазов, который излечен повторными курсами. У трех больных наблюдалось временное уменьшение метастазов с последующим прогрессированием процесса. У 3 больных эффекта не получено. Трех больным из-за токсического действия лечение метатрексатом прекращено и в дальнейшем заменено другими препаратами. Метатрексат оказывает сильное токсическое действие на организм (описаны даже летальные исходы). Он вызывает депрессию костного мозга, проявляющуюся в лейкопении и тромбоцитопении, поражение слизистых желудочно-кишечного тракта (стоматиты, фарингиты и т. д.), кожную сыпь, расстройства со стороны центральной нервной системы. Наряду с достигнутым терапевтическим эффектом у 5 наших больных мы наблюдали и токсическое действие препарата после применения 350—500 мг. При этом доминирующим являлось поражение слизистых желудочно-кишечного тракта. При лечении осложнений применялись: полужидкая диета, парэнтеральное введение жидкостей, полоскание полости рта дезинфицирующими растворами. Как правило, все явления исчезали в течение первых 7 дней после прекращения лечения.

Для профилактики осложнений, возникающих со стороны кроветворной системы, и для борьбы с ними проводилась гемостимулирующая терапия, включающая регулярные гемотрансфузии, независимо от показателей крови. Возможно, что именно благодаря этому у наших больных не наблюдалось часто встречающейся при применении метатрексата лейкопении и тромбоцитопении (количество лейкоцитов не снижалось ниже 2500).

Аминоптерин, который также относится к группе антифолиевых препаратов, при хорионэпителиоме впервые применен нами. До этого препарат использовался при лечении острых лейкозов. Мы применяли его *per os* по 0,5 мг ежедневно в течение 6 дней на курс и после 6-дневного интервала возобновлялся следующий курс, так до 4—5 курсов. У 2 из 6 больных при наличии метастазов в легких, влагалище и параметрии достигнуто полное излечение. У 3 больных наблюдалась временная ремиссия, у одной больной эффект не получен. Токсическое действие препарата (стоматит, кожная сыпь) наблюдалось у 2 больных в слабой форме.

6-меркаптопурин давался *per os* по 300—400 мг ежедневно в течение 10 дней, на курс 3—4 г, с перерывами по 10 дней, до 3—5 курсов. В

результате у 5 больных (из 13 с метастазами) достигнуто полное излечение после 1—3 курсов лечения, у 3 наблюдалось временное улучшение общего состояния и уменьшение метастазов. У 2 больных лечение прервано из-за токсического действия и у одной—из-за отсутствия эффекта. 6-меркаптопурин вызывает более выраженное угнетение функции костного мозга, чем метатрексат, особенно у больных, подвергшихся лучевому лечению. При этом отмечалось падение лейкоцитов до 300 (у 2 больных) и тромбоцитов—до 90 тыс. Картина крови нормализовалась обычно через 10—14 дней.

Применение сарколизина при хорионэпителиоме матки начато в институте с 1959 г. Сарколизин вводился внутривенно и внутривенно по 30—50 мг 1 раз в неделю до 100—300 мг в суммарной дозе. У трех больных препарат применялся в сочетании с хорионическим гормоном в расчете на большую эффективность комбинированного лечения. У 2 из 5 больных получена временная ремиссия, выражавшаяся в улучшении общего состояния, стабилизации метастатического процесса в легких. У 3 больных эффекта не получено. Осложнение (лейкопения) наблюдалось у всех больных.

Применение митомицина «С» осуществлялось в виде внутривенного введения по 2—4 мг через 1—2 дня, курсовая доза 24—60 мг. У одной из 7 больных достигнуто полное исчезновение метастазов, но через год был выявлен рецидив, который был ликвидирован после применения курса метатрексата (наблюдение велось 2 г. 10 мес.).

При применении хризомаллина терапевтический эффект получен у 5 из 13 больных: у одной больной (имевшей метастазы в легких и влагалище) отмечено почти полное исчезновение метастазов; дополнительно проведено облучение области малого таза. У другой больной исчезли метастазы в легких, у остальных больных отмечалась временная стабилизация метастатического процесса в легких.

Отсутствием эффекта или сильным токсическим действием препарата была вызвана необходимость замены одного препарата другим, что позволяло в некоторых случаях добиваться излечения больных или стабилизации процесса в легких.

У 11 из 13 больных с полной ремиссией метастатические очаги (множественные) не превышали 2 см в диаметре, причем у 5 имелось поражение одного легкого. При продолжительности наблюдения (8 мес. и 2 г. 9 мес) у 3 больных мы наблюдали рецидивирование метастазов через 3—6 мес. после прекращения лечения; у 2 наступило исчезновение метастазов после повторных курсов химиотерапии, у третьей—спустя 3 мес. после лечения возникли симптомы поражения позвоночника. На аутопсии обнаружены множественные метастазы в легких, в параметральной клетчатке, сосудах малого таза. Опухоль врастала в позвоночник, разрушая костную ткань. 9 больных имели только временную ремиссию, она выражалась в улучшении общего состояния, снижении температуры, уменьшении кашля, одышки, у одной больной—стабилизация метастатического процесса. У 12 больных мы не могли отметить явного эф-

Таблица 3

Действие химиотерапевтических препаратов на метастазы хорионэпителиомы в легких

Препарат	Общее чи- сло боль- ных	Больные с метастаза- ми	Эффект		Без эф- фекта	Замена из-за	
			полный	времен- ный		токсич- ности	отсут- ствия эффек.
Метатрексат	17	12	3	3		3	3
Аминоптерин	6	6	2		1		3
6-меркаптоп.	15	12	5	2	2	3	1
Сарколизин	8	7		1	5		1
Хризомаллин	16	13	1	4		1	7
Митомидин С*	7	7	1				6
Итого	69	57	12	9	8	7	21

эффекта от воздействия лекарственными препаратами, но совершенно очевиден был медленный рост метастазов.

Падение титра гонадотропинов в моче не аналогично исчезновению метастазов в легких. У 9 больных регрессия метастазов сопровождалась исчезновением гонадотропинов. У 4 больных отмечалось уменьшение метастазов, однако титр гонадотропных гормонов не менялся. У одной больной заболевание протекало на фоне отрицательной биологической реакции, и у одной отмечено исчезновение гонадотропинов раньше исчезновения метастазов.

В ы в о д ы

1. При хорионэпителиоме метастазы в легких могут возникнуть на фоне краткого периода выраженной симптоматики заболевания (не превышающего 1 мес.).

2. Почти в 50% случаев метастазы в легких не дают на первых порах никаких клинических симптомов. Основным же признаком поражения легких является кровохарканье.

3. Характерным для метастатического поражения легких хорионэпителиомой является: двухстороннее поражение, множественное, мелкими очагами, не превышающими 2 см в диаметре, без перифокального воспаления; реже очаги достигают 4—5 см в диаметре. Первичная хорионэпителиома легкого представляет собой единичный очаг с четкими контурами. До оперативного вмешательства правильный диагноз можно поставить только с помощью биологического метода.

4. Лечебное воздействие на метастазы в легких, осуществляющееся применением гормонального и лучевого методов, дает излечение лишь в единичных случаях. Включение химиотерапии в состав комплексного лечения позволяет достичь у одних больных исчезновения метастазов в легких, а у других—торможения их развития или стабилизации на те или иные сроки.

S. Մ. ՄՈՒՍԻՆԱ

ԹՈՔԵՐՈՒՄ ԽՈՐԻՈՆԷՊԻԹԵԼԻՈՄԱՅԻ ՄԵՏԱՍՏԱԶՆԵՐԻ ԿԼԻՆԻԿԱՆ,
ԱԽՏՈՐՈՇՈՒՄԸ ԵՎ ԲՈՒԺՈՒՄԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Արգանդի խորիոնէպիթելիոմայով 58 հիվանդներից թոքերի ախտահարում նկատված է 35 հիվանդի մոտ: Թոքերում մետաստազների զարգացման հիմնական ախտանիշը՝ արյունաթթումը նշվել է 19 հիվանդի մոտ. խորիոնէպիթելիոմայի թոքային մետաստազների համար ունեցնաբանորեն բնորոշ է բազմաթիվ, մանրօջախային ստվերների առաջացումը, որոնց տրամագիծը 2 սմ ավել չի լինում և տեղակայված են երկու թոքերում: Հնարավոր է ավելի մեծ քայքայվող օջախների զարգացում (4—5 սմ):

Խորիոնէպիթելիոմայի թոքային մետաստազներով հիվանդների բուժումը իրագործվում է կոմպլեքսային մեթոդով: Քիմիոթերապևտիկ դեղամիջոցներից օգտագործվել են՝ մետատրեկսատ, ամինոպտերին, սարկոլիզին, խրիզոմալին, 6 մերկապտոպուրին, միտոմիցին «C»: Չկա ոչ մի դեղամիջոց, որը նույնանման ներգործություն ունենա բոլոր հիվանդների վրա: Տոքսիկ ազդեցությունը, էֆեկտի բացակայությունը ստիպում են մի դեղամիջոցը փոխարինել մյուսով: Հետևանքը լինում է այն, որ հնարավոր է լինում ստանալ բուժական էֆեկտ առանձին հիվանդների մոտ (11 հիվանդի մոտ՝ լրիվ, հետագա 9 հիվանդի մոտ՝ ժամանակավոր ռեմիսսիա): Մետաստազների անհայտացման դեպքում հիվանդները կարիք ունեն պրոֆիլակտիկ բուժման՝ կրկնվող բուժաշրջաններով 1—1,5 տարվա ընթացքում:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Коган Б. Б. Подострое легочное сердце при хорионэпителиоме. Терапевтический архив, 1964, 4, стр. 119.
2. Семина Т. В. Случай хорионэпителиомы матки с метастазами в легких. Сборник научных работ врачей-терапевтов научн. об-ва терапевтов Вологодской обл. 1963, стр. 79.
3. Ahumada J. C., Sammarting R., Chevalier R. Zur kennfnis des endoarteriellen choriocarcinoms der Lunge, Gebertshilfe und Frauenheilh, 1956, 16, 9, 743—754.
4. Baghawe K. D., Brooks W. D. Subcute pulmones hypertnasion due to chorion epitheliome, Lancet, 1959, 1, 653—658.
5. Brigand H. L., Bronet G. Caracteres cliniques des chorionepithelioma pulmonaires indication operatoires, F. Frans. de medecine et chirurque thoraciques, 1960, 14, 1, 65—71.
6. Bronet G. Les chorio-epitheliomas intrathoraciques, Paris, 1959.
7. Brown A., Snadgrass W., Pratt O. Latent choriocarcinoma, Am. J. Obst and Gyn., 1940, 38, 4, 564—568.
8. Herold J. Chorionepitheliomes et metastasis pulmonaires, C. R. Sos. Fran Gynec., 1961, 1, 11—12.
9. Hertz R., Lipsett M., Lewis F. &—years experience with the chemotherapy of metastasis choriocarcinoma and related throfoblastic tumors in women, Am. J. Obstet., 1961, 82, 3, 631—640.
10. Gadd R. Chorionepithelioma. A report of a case with unusual featufes, J. Obst. Brit. Emp., 1956, 63, 4, 594—596.

11. Garin-Iajoie L. A case of chorionepithelioma of the lungs, *Am. J. Obstetr.*, 1954, 68, 1, 391, 401.
12. Nolan J., Cook E., Dalke W., Metastasis pulmones chorionepitheliomes with recovery in two cases. *J. of Surgery Obst. and Gyn.*, 1955, 63, 31, 101.
13. Mazer C., Edeiken L. Value of Aschheim-Zondek reaction in diagnosis an prognosis of chorionepithelioma *Am. J. Obst.*, 1933, 26, 195.
14. Novak E., Koff A. Chorionepithelioma with spesial reference to dissapearance of the primary uterine tumors. *Am. J. Obst.*, 1930, 20, 153—154.
15. Peel J., Dawson J., Mather G. Choriocarcinoma. A report of two cases with unusual features. *J. Obst. Brit. Emp.*, 1955, 62, 2, 232—238.
16. Siegler S., Ravid J., Tobin S. An appraisal of chorionepithelioma based on observation in 12 cases. *Am. J. Obst.*, 1950, 60, 3, 586—604.
17. Soond-Hung Chao, Wn Pao-chen, Ho Tsei-hva, The treatment of choriocarcinoma and chorioadenoma destruehs with 6-mercaptopurini and surgeri. *Cancer research*, 1962, 441—463.