

Primer corioepitelioma diagnosticado y publicado en Venezuela

Dr. Oscar Agüero

Individuo de Número

En un editorial (1) nos referimos a la importancia de un título adecuado en las publicaciones médicas y citábamos este primer caso de corioepitelioma dado a conocer en Venezuela en 1923, que pasó desapercibido y no fue incluido como tal en la bibliografía médica nacional, por el título mal escogido: "Estudio histológico de un neoplasma". Pero, en realidad, este último era un subtítulo que se refería al informe del anatomopatólogo; el título principal era menos apropiado aun: "Apuntaciones sobre un caso notable en obstetricia". Dada su importancia médica local, nos permitimos reproducir la observación tal como fue publicada en la Gaceta Médica de Caracas (2).

"Apuntaciones sobre un caso notable de obstetricia, por los doctores Armando Yanes, JM Romero Sierra y PA Gutiérrez Alfaro.

El Secretario leyó la siguiente comunicación: Una noche del mes de mayo del presente año solicitó mis servicios para una consulta de urgencia, mi estimable amigo y compañero el joven doctor PA Gutiérrez Alfaro.

Se trataba de una dama de vida desordenada y la cual nunca había concebido. En aquellos momentos era presa de agudos dolores, expulsaba sangre oscura y muy densa por sus órganos genitales externos, el pulso era frecuente, la respiración anhelosa y apenas intentábamos una palpación prorrumpía en agudos lamentos denotando un gran sufrimiento.

Bien reglada en general, hasta diez meses atrás de la fecha en que la observábamos, era de suponer un embarazo que desde luego calificamos de anormal,

por el exiguo desarrollo del vientre. Los otros signos del embarazo eran nulos. La edad de la paciente era de más de treinta años. Todo examen bimanual se hacía imposible por las circunstancias ya anotadas y después de varias tentativas sólo pudimos medio localizar una masa un poco desviada hacia el anexo derecho. En estos momentos nos dijeron que horas antes había expulsado una membrana que aunque no la conservaban la habían podido identificar como un verdadero pellejo.

Estas circunstancias nos hicieron pasear por la idea de un embarazo ectópico, pero al mismo tiempo la extrema sensibilidad en toda la línea media y unos como dolores expulsivos mal definidos, nos llevaron a proponer a los interesados, antes que nada, conducirla a un lugar adecuado para poder intervenir hasta abriendo el vientre si hubiese llegado el caso, y así se hizo, siendo conducida de urgencia a la Maternidad del Hospital Vargas y en la misma madrugada le hicimos una raquianestesia que nos resultó maravillosa para poder llegar a un diagnóstico casi firme antes de intervenir.

En efecto, poderosa anestesia se hizo en dos minutos y al momento todos los presentes pudimos comprobar a un examen bimanual que se trataba de un útero que, aunque no muy crecido, pues apenas llegaba a dos traveses de dedo por encima del pubis, sí se podía notar que contenía algo en su interior y que estaba desviado sobre el anexo derecho. El diagnóstico oscilaba entre una retención fetal, un neoplasma puro y una mola. Pero de todas maneras no se excluía por completo el embarazo extrauterino.

El tiempo apremiaba, el estado general de la enferma decaía por instantes y la sangre proveniente de la matriz aumentó notablemente al relajarse con la anestesia. Fue inyectada por la vena con suero

artificial y se administraron otros tónicos y procedimos en seguida a la dilatación digital e instrumental del cuello de una manera rápida, pues así lo permite la raquianestesia. Con la cureta obstétrica roma de Wallich logramos extraer una masa que pesaba 137 gramos y que en el primer momento nos pareció pólipo fibroso, pero a un examen más atento logramos localizarle algunas vesículas semejantes a las de las varias molas hidatiformes que habíamos tenido ocasión de observar en nuestra vida profesional y en la época en que el primero estuvo encargado de la Cátedra de Clínica Obstétrica.

De todas maneras, aun con la pieza en la mano, no considerábamos nuestra intervención terminada, pues el primero llegó hasta proponer de seguida la histerectomía vaginal, intervención que no aprobó el doctor Gutiérrez, alegando que para hacerlo siempre habría tiempo y que el estado de la enferma era gravísimo.

Aunque un examen digital de la cavidad uterina nos autorizaba hasta cierto punto, a proponer la intervención radical, pues parecía que la neoplasia estuviese fuertemente intrincada a la pared, aceptamos la opinión de Gutiérrez como juiciosa y previa limpieza sin lavado, colocamos una gaza sin hacer taponamiento. La sangre cesó, el estado general mejoró rápidamente y al quinto día, esta enferma que habíamos tratado en condiciones tan deplorables se retiró a su casa por sus propios pies y hasta la fecha va perfectamente bien.

Cedemos aquí la palabra al doctor JM Romero Sierra, quien ha tenido la galantería de estudiar la pieza al microscopio y ofreceros un trabajo de laboratorio que calificamos de notable.

Armando Yanes

Caracas: 27 de diciembre de 1922.

Estudio histológico de un neoplasma

Preliminares

Mi ilustrado amigo y colega el doctor Armando Yanes me suministró para hacer su estudio parte de una pieza anatómica, la cual, según sus informes, tenía una situación intrauterina y fue expulsada por

una mujer moribunda, en la Maternidad del Hospital Vargas.

Examen macroscópico

Por no disponer de la pieza entera, que me hubiera permitido hacer un examen macroscópico completo, me limito a decir brevemente que los fragmentos que he observado de ella no presentan un color uniforme sino que presentan partes de color blanquecino y otras de color oscuro.

Examen microscópico

Me revela la constitución siguiente:

Tejido conjuntivo, presentándose en algunas partes considerablemente rico en células, tomando de este modo el aspecto del tejido conjuntivo joven. La forma de estas células conjuntivas es generalmente redonda.

Presencia de fibras musculares lisas con su núcleo alargado típico.

Espacios de tejido conjuntivo abundante en células, rodeados por una orla muy gruesa en algunas partes. Esta orla está constituida por una gran cantidad de núcleos apiñados, apareciendo en la preparación teñida por la hematoxilina férrica de Weigert y la mezcla colorante de Van Gieson de color negro, el cual es algunas veces uniforme hasta no permitir la percepción individual de cada uno de los núcleos.

Encuentro las mallas de redes de tejido conjuntivo llenas de glóbulos rojos.

Infiltración de células grandes, poligonales, de citoplasma más bien claro generalmente, mononucleares. Los núcleos los distingo netamente, son de distintas formas; algunas células tienen el núcleo muy grande, enorme algunas veces; otras veces el núcleo de las células grandes, infiltradas aparecen con una parte descolorida, redonda, como si fuera una vacuola. Esta infiltración la observo entre las mallas de un tejido conjuntivo de gruesas trabéculas. Algunas de estas células grandes, infiltradas toman una forma excesivamente irregular y los núcleos presentan una marcada variedad de formas. Estas células además son aisladas o agrupadas y algunas al agruparse forma montones. Una aglomeración de estas células tiene la forma alargada.

Además observo masas enormes de protoplasma.

Estas masas, cuando la preparación está teñida por la mezcla colorante de Van Gieson, las observo teñidas de amarillo (coloración debida al ácido pícrico) y cuando está teñida por la hematoxilina-eosina son de color rosado (coloración debida a la eosina); presentan pues, las reacciones colorantes típicas del protoplasma: se tiñen por los colorantes ácidos (ácido pícrico y eosina en este caso). Estas masas enormes de protoplasma son granulosas, algo oscuras, con núcleos en gran número. Estos núcleos son de distintas formas y además intensamente teñidos, apareciendo, por la acción de la hematoxilina férrica de Weigert, de un color francamente negro y uniforme generalmente. Estas masas enormes de protoplasmas tienen un aspecto trabecular o agujerado, presentando espacios claros o como aberturas, en donde distingo también núcleos. En el seno de la gran masa protoplásmica observo alojadas, como en vacuolas, células de protoplasma claro, apareciendo éste de color amarillo claro y uniforme, no granuloso.

Edmond Perrier al referirse al protoplasma en su *Traité de Zoologie* dice lo siguiente:

“Lo mismo en las mejores condiciones, el crecimiento de una masa protoplásmica, que ella sea libre o incorporada en un organismo, no es jamás indefinida. En algunos casos relativamente raros las dimensiones alcanzadas pueden ser sin embargo considerables; se da a estas masas voluminosas de protoplasma el nombre de plasmotas” (15).

Diagnóstico histológico del órgano

El resultado que me suministra el examen microscópico, el cual me pone de manifiesto una constitución histológica tan anómala, en la cual no he podido percibir ni un fragmento siquiera del epitelio de revestimiento de la mucosa de las vías genitales, que me hubiera orientado por su morfología y disposición o arreglo y a lo cual se añade el disponer sólo de una parte de la pieza, lo cual me impedía multiplicar los cortes de regiones suficientemente alejadas, haciendo así una exploración más completa y reuniendo así, como era de esperarse, quizás mayor número de detalles de observación dan por resultado que el diagnóstico esencialmente histológico del órgano en ese caso, sin tomar en cuenta los datos de proveniencia, es en extremo difícil.

No obstante eso, tratando ahora de dar una interpretación a los caracteres que he observado, haciendo un examen atento de estos, encuentro que lo más que podría considerarse como en pro del diagnóstico del órgano, tomando en cuenta los datos de proveniencia de la pieza anatómica, son algunos caracteres histológicos que me parece importante hacer notar, dando a ellos solamente el valor relativo que tiene en este caso y los cuales son: de una parte la observación que hago del tejido conjuntivo, el cual se presenta en algunas partes considerablemente rico en células, tomando, como dije, de este modo el aspecto del tejido conjuntivo joven.

La forma de estas células conjuntivas es generalmente redonda. Ahora bien esta es precisamente la constitución histológica del corion mucoso del útero, el cual, como dicen Roussi y Bertrand, es “muy abundante, es formado casi únicamente por células conjuntivas jóvenes, muy numerosas (células fijas y leucocitos) que no se debe tomar por un estado patológico” (4).

En apoyo de la proveniencia uterina podría añadirse el haber yo observado también, como dije anteriormente, entre los caracteres histológicos de esta pieza anatómica la presencia de fibras musculares lisas.

Por otra parte los caracteres de los espacios que describo antes, de tejido conjuntivo abundante en células, rodeados por una orla muy gruesa en algunas partes, estando constituida dicha orla por una gran cantidad de núcleos apiñados, no percibiéndose algunas veces individualmente los núcleos tal es la aglomeración son caracteres propios de las vellosidades fetales de la placenta. Basta recordar la constitución histológica de estas para reconocer en ese tejido conjuntivo de estos espacios abundante en células el tejido conjuntivo joven de las vellosidades fetales y en la orla constituida por una gran cantidad de núcleos apiñados la masa plasmoidal que rodea dichas vellosidades fetales.

Diagnóstico histológico de la lesión

Tomando en cuenta los datos de proveniencia de esta pieza anatómica y haciendo un estudio minucioso de los caracteres histológicos que he observado y descrito encuentro notables analogías entre dichos caracteres y los propios del tumor placentario conocido con el nombre de corioepitelioma.

Sinonimia: Corioepitelioma, placentoma maligno, decíduoma maligno, epitelioma corio-placentario, epitelioma corial o ecto-placentario, sarcoma corio-celular.

En efecto es verdaderamente ilustrativo para este diagnóstico comparar los datos de proveniencia de esta pieza anatómica y la descripción que hago de sus caracteres microscópicos con los siguientes datos descriptivos referentes al corioepitelioma:

Dicen G Roussy y R Leroux en su obra titulada *Diagnostic des Tumeurs*, edición de 1921:

“Placentoma maligno, corioepitelioma o decíduoma maligno.

Definición. Tumor desarrollado en la mujer a las expensas de los restos placentarios. La placenta siendo una neoformación teratoide transitoria, edificada con un fin fisiológico, los tumores que allí toman nacimiento entran bien en el cuadro de los embriomas.

División. Existen dos grandes variedades de placentoma:

Los unos, mucho más importantes porque son indiscutibles, se desarrollan a nivel del útero: Placentoma maligno del útero. Los otros, más raros, y muy discutibles en cuanto a su origen placentario, constituyen ciertas variedades de tumores mixtos o embrionarios de las glándulas sexuales, notablemente del testículo: Placentomas extrauterinos o viscerales.

Histología. El tumor presenta al microscopio un aspecto característico. El comprende dos tipos de elementos bien especiales:

- 1º. Vastos plasmomas multinucleados constituyendo grandes células gigantes en las cuales se perciben frecuentemente luces centrales encerrando glóbulos rojos. Estos plasmomas en contacto íntimo con los vasos parecen cavar muy frecuentemente las paredes y comportarse como elementos particularmente destructores.
2. Células claras aisladas o más frecuentemente en montón; células de forma poliédrica de núcleos claros y de protoplasma abundante que son las células de Langhans. Además se encuentra en el tumor aquí o allá algunas vellosidades coriales y sobre todo vastas capas sanguíneas sin pared propia como en la placenta normal.

Estos tumores son desarrollados a las expensas

del epitelio corial de las vellosidades, de donde el nombre de corioepitelioma que les es frecuentemente dado”.

Más adelante los mismos autores y en la misma obra dicen refiriéndose también al corioepitelioma:

“Se trata de un tumor uterino, diagnosticado cáncer del cuerpo en una mujer adulta:

Tumor. Consiste en una infiltración de grandes células claras, poligonales, de núcleo neto y finamente reticulado. Estos grandes elementos de tipo epitelial, presentan un contorno poligonal y un núcleo que, en cierto número de entre ellos, toma proporciones gigantescas, formas atípicas; este carácter junto con las figuras de mitosis marca la actividad y la malignidad de esta infiltración neoplásica.

Cuál es el origen de estas células?

Múltiples hipótesis han estado defendidas que no conviene discutir aquí. Diremos solamente que estas células provienen de la capa de Langhans que tapiza la vellosidades fetales. Se sabe que en una vellosidad normal, la capa de Langhans es separada de los lagos sanguíneos maternos por una lámina plasmoidal multinucleada. Ahora, en los tumores del género de aquel que estudiamos, la analogía no se detiene en la similitud de los elementos mononucleados; se encuentra casi siempre en el espesor del músculo uterino invadido grandes plasmomas gigantes de los cuales el lugar de elección es alrededor de las hemorragias, frecuente en estos tumores.....

En resumen: Tumor uterino formado de una infiltración difusa de elementos epiteliomatosos de origen placentario fetal: células mononucleadas que constituyen los primeros elementos de invasión; plasmomas multinucleados de los cuales la aparición parece gobernada por la importancia de las hemorragias: Corioepitelioma, tumor maligno por su evolución y su morfología celular” (3).

Hablando de este tumor dicen G Hermann y C Morel en su *Précis d'Anatomie Pathologique*:

“a. Formas típicas. En las formas más típicas, es constituido por masas plasmoidales granulosas y opacas, sembradas de gruesos núcleos oscuros y multiplicándose por división directa, provistos algunas veces de una orla en forma de brocha en su superficie libre, y por montones de células poliédricas claras, infiltradas de glicógeno, de núcleos menos ricos en cromatina y mostrando frecuentemente figuras mitóticas” (7).

Hermann Dürck en su Atlas and epitome on *General Pathologic Histology*, dice:

“El llamado tumor corial maligno, descrito por Marchand como el carcinoma cincitial o coriocarcinoma, puede ser colocado al lado del carcinoma. Esta forma de tumor se desarrolla del epitelio de las vellosidades coriales de la placenta y de las células de Langhans. El syncytium y las células de Langhans son usualmente representados próximamente de igual manera en los tumores primarios. El desarrollo es a menudo asociado con la formación de una mola quística (hidatídica) una degeneración mixomatosa de las vellosidades coriales, en la cual la proliferación del epitelio vellosito es a menudo demostrable. Consta de trabéculas irregulares, anchas y angostas y tiras de una masa continua de protoplasma, agujereada por numerosas vacuolas, en las cuales los contornos de células individuales son netamente discernibles. Los núcleos más grandes, los cuales son ricos en cromatina, a menudo de irregular forma, son esparcidos aquí y allá en la masa protoplásmica en agregados de densidad variable. Estas trabéculas se unen para formar una randa rodeando los alvéolos, conteniendo células grandes, pálidas, vesiculares con núcleos tiñéndose menos intensamente, las cuales son a menudo en estado de mitosis, y, juzgando por su forma y relaciones de espacio con el syncytium, deben ser miradas como las descendientes de las células de Langhans” (1).

A los anteriores datos se añade el carácter señalado por Boursier en su *Précis de Gynécologie* al hablar de las células claras del decíduoma maligno y es que el núcleo de estas células es algunas veces vesiculoso.

ALGUNAS PALABRAS SOBRE ETIOLOGÍA

Boursier en su obra ya citada dice:

“Un solo hecho etiológico está bien establecido, este es que el decíduoma maligno es un tumor especial que se desarrolla siempre a la seguida de una preñez. Ora, se produce directamente en seguida de una preñez simple, ora no es sino el resultado de la transformación de un pólipo placentario, ora sucede a una mola hidatiforme. Puede mostrarse muy ligero después del parto, uno a cuatro meses (Cook, Koenitz), algunas veces, al contrario, después de un intervalo más largo, uno a dos años (Rosinelli, Lohlein). En cuanto a las relaciones del decíduoma maligno con la mola, resulta de la estadística más completa que en 98 casos conocidos, 48 parecen

consecutivos a molas, 50 a partos (Metoz).

Para Trillat y Viollet, la existencia de la mola se encontraría en 30 a 40 por ciento de los casos. En fin según los mismos autores, el máximo de frecuencia de la enfermedad sería alrededor de 30 años, noción importante con relación a la edad ordinaria de los enfermos atacados de carcinoma uterino” (9).

Maygrier y Schwab en su *Précis d'Obstétrique* dicen hablando de la mola hidatiforme:

“El pronóstico lejano no es despreciable: la terminación es bastante frecuente seguida, después de un tiempo más o menos largo, del desarrollo de un decíduoma maligno, tumor del cual los elementos fundamentales son aquellos mismos que proliferan en la mola” (10).

Oui en la *Nouvelle pratique médico-chirurgicale illustrée* dice:

“El decíduoma maligno es un tumor de mala naturaleza, asentando en el cuerpo del útero y que sucede a una preñez sea de apariencia normal, sea lo más frecuentemente patológica (mola vesicular)” (13).

Ribemont- Dessaignes & Lepage en su *Précis d'Obstétrique* dicen:

“Es necesario recordar, al punto de vista del pronóstico ulterior, que es en una mujer habiendo tenido una mola hidatiforme que es aparecido el sarcoma corio-celular (decíduoma maligno de los alemanes): de tal suerte que, fuera del año inmediato que corre una mujer atacada de mola, es necesario tener cuenta, en una cierta medida, de esta aparición de un tumor maligno en un útero habiendo contenido un huevo transformado en mola vesicular” (11).

Ya terminado este trabajo recibí el número 1, del vol 8, de julio 1° de 1922 de *The Journal of the American Medical Association*; en el cual en un magnífico y extenso artículo del doctor Emil Novak, de Baltimore, titulado: La mola hidatiforme y el corioepitelioma. Estudio clínico y patológico, leo lo siguiente:

“Ningún grupo neoplásico ofrece más interés que el representado por la mola hidatiforme y el corioepitelioma. Cuando consideramos que hasta el epitelio maligno normal posee propiedades marcadamente invasoras, apreciamos mejor las dificultades inherentes al estado de los varios tipos neoplásicos que pueden originarse en este epitelio. Este campo, quizás más que ningún otro de la patología, ilustra la interrelación entre una fisiología

pervertida y una estructura histológica, normal. Su estudio comprende mucho más que los meros detalles histológicos y nos lleva muy adentro en los dominios de la embriología, la patología y la fisiología, y hasta la endocrinología. Es seguro que la solución de un problema de esta naturaleza arrojará mucha luz sobre el problema de la formación de los tumores en general” (17).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.—Hermann Dürck 1904. Atlas and epitome of General Pathologic Histology.
- 2.—Johannes Sobotta. 1903. Atlas and epitome of Human Histology and Microscopic Anatomy.
- 3.—G. Roussy— Y. Leroux. 1921. Diagnostic des Tumeurs.
- 4.—G. Roussy— Y. Bertrand. 1917. Travaux pratiques d'Anatomie Pathologique.
- 5.—Cornil et Ranvier. 1884. Manuel d'Histologie Pathologique.
- 6.—S. Ramón y Cajal. 1918. Manual de Anatomía Patológica General y de Bacteriología Patológica.
- 7.—G. Hermann et C. Morel. 1914. Précis d'Anatomie Pathologique.
- 8.—Achard et Leoper. 1916. Précis d'Anatomie Pathologique.
- 9.—A. Boursier. 1908. Précis de Gynécologie.
- 10.—Ch. Maygrier et A. Schwab. 1909. Précis d'Obstétrique.
- 11.—A. Ribemont-Dessaignes & G. Lepage. 1904. Précis d'Obstétrique.
- 12.—Reclus, Kirmisson, Peyrot, Bouilly. 1902. Manual de Pathologie Externe.
- 13.—Brissaud, Pinard, Reclus. 1911. Nouvelle pratique médico-chirurgicale.
- 14.—Léon Moynac. 1898. Manuel de Pathologie Générale et de diagnostic.
- 15.—Edmond Perrier. Traité de Zoologie.
- 16.—León Cardenal. 1916. Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas.
- 17.—1922, julio 1°. The Journal of the American Medical Association, vol 8, N° 1.
- 18.—22° année. La Semaine Médicale, N° 37. Caracas, mayo de 1922.

J.M. Romero Sierra,
Ex-Profesor de Anatomía Patológica,
Bacteriología y Parasitología en la
Facultad de Medicina.

NOTA ADICIONAL

Al referirse al decíduoma maligno A. Boursier, profesor de Ginecología en la Facultad de Medicina de Burdeos, Cirujano de los hospitales, dice lo siguiente, que hace ver que no está siempre de acuerdo el calificativo de maligno de este tumor con su pronóstico: “El pronóstico del decíduoma es de los más grandes y la muerte es la terminación natural. Hasta estos últimos tiempos, se le consideraba como el más grave de los tumores malignos del útero. Sin embargo desde estos últimos años se han referido algunos hechos de curación espontánea del decíduoma. Estos hechos referidos por Trillat-Viollet, pertenecerían a Pick, Schauta, Schlagenhauter, Schmidt, Zagorfansky-Kessel, Blumreich, von Frangué, Hormann, Littauer Riesel. Ellos merecen ser observados de nuevo y bien estudiados, pues ellos harían del corioepitelioma un tumor del todo especial”.

J.M. Romero Sierra”

Después de esta primera comunicación sobre corioepitelioma, o coriocarcinoma como se denomina más comunmente hoy, existe un lapso hasta 1940, cuando Beaujón Graterol (3) describe un caso de rotura uterina por mola con degeneración corioepiteliomatosa. Luego, aparecen reportes de sendos casos, uno de Brass y Mujica (4) en Valencia, y otro de Nucete (5) en Trujillo; el de Brass y Mujica tiene el interés adicional que se originó en un embarazo ectópico. En 1964 se comenta, por primera vez, una regresión de un coriocarcinoma con tratamiento médico (6). El Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Central de Barquisimeto, por medio de Doehnert (7) hace una importante contribución en 1969, al analizar su material en el cual había 214 molas hidatiformes y 32 corioepiteliomas. En la discusión de este trabajo, Domínguez (8), anatomopatólogo de la Maternidad Concepción Palacios,

suministra datos sobre 15 coriocarcinomas diagnosticados entre 1948 y 1968, de los cuales 8 provenían de molas hidatiformes, uno de embarazo a término y en 6 no se conocía el antecedente obstétrico. También de la Maternidad Concepción Palacios sale la siguiente publicación de Jiménez y col. (9), basada en 32 coriocarcinomas diagnosticados entre 1939 y 1975, que reflejaban una frecuencia de:

1 x 34 415 embarazos
 1 x 26 271 partos
 1 x 27 757 nacidos vivos
 1 x 6 277 abortos
 1 x 32 molas hidatiformes.

Dos años más tarde, 1979, Valero y col. (10) del Hospital Central de San Cristóbal, dan a conocer 10 casos vistos entre 1961 y 1976; de 8 con antecedentes conocidos, 3 eran posteriores a partos normales, 3 a abortos y sólo 2 a molas. Luego, Lárez y col. (11) comentan un coriocarcinoma de ovario. Briceño (12) hace un amplio y documentado análisis de la enfermedad trofoblástica en Venezuela, en el que incluye 99 coriocarcinomas diagnosticados en ocho hospitales. Por último, Celli (13) presenta una revisión general sobre el tema, con insistencia en el tratamiento.

REFERENCIAS

1. Agüero O. El título de las publicaciones biomédicas. *Gac Méd Caracas* 1990;98:235-236.
2. Yánes A, Romero Sierra JM, Gutiérrez Alfaro PA. Apuntaciones sobre un caso notable de obstetricia. *Gac Méd Caracas* 1923;30:1-6.
3. Beaujón Graterol O. Ruptura uterina por mola hidatiforme con degeneración corioepiteliomatosa. *Rev Clín Luis Razetti* 1940;5:261-271.
4. Brass K, Mujica G. Corionepitelioma. *Rev Policlín Caracas* 1954;22:113-116.
5. Nucete JH. Un caso de coriepitelioma. *Bol Hosp Los Andes* 1954;4:5-8.
6. Calles Sierra R, Grand Leidenz R. Regresión de un coriocarcinoma con tratamiento médico. *Bol Soc Venez Cir* 1964;18:599-604.
7. Doehner Hueck G. Aborto molar. Su transformación maligna. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1969;29:141-153.
8. Domínguez I. Discusión publicación (7). *Rev Obstet Ginecol Venez* 1969;29:153-158.
9. Jiménez Villegas E, Zapata L, Brandt Pecheco F. Coriocarcinoma. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1977;37:247-256.
10. Valero Obando P, Castellano I, Zapata Castillo JR. Enfermedad trofoblástica maligna. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1979;39:131-133.
11. Lárez R, Greyner M, Gadea de Greyner A, Greyner H, Ron S. Coriocarcinoma primario de ovario. *Acta Oncol Venez* 1982;15:131-146.
12. Briceño RI. Algunos aspectos de la enfermedad trofoblástica gestacional en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1984;44:100-128.
13. Celli B. Enfermedades trofoblásticas gestacionales. En: Rincón Morales F, editor. *Ginecología* 92. Caracas: Editorial Torino SA; 1992.p.272-288.