

CANCER DE OVARIO

Dr. JAIME ACOSTA MARTINEZ

Servicio de Gineco-Obstetricia, Hospital Carlos Andrade Marín, Quito

RESUMEN

El presente trabajo sobre el Cáncer de Ovario, consiste en una amplia revisión bibliográfica sobre la epidemiología, etiología, detección temprana, diagnósticos, clasificación, estadios y diversos esquemas de tratamiento quirúrgico, radioterápico o quimioterápico, usados solos o en combinación de dos o más de ellos y la supervivencia encontrada en varias series. No se han encontrado muchos datos nacionales por lo que consideramos importante profundizar en el tema. (*Revista de la Facultad de Ciencias Médicas (Quito)*, 10: 111, 1985).

Perspectiva

El cáncer ovárico es un complejo e importante problema para todos los médicos, y representa un desafío en el diagnóstico y tratamiento. Debido a su crecimiento silencioso y a su relativa inaccesibilidad la detección temprana ocurre rara vez, y la mayoría de las pacientes se presentan con tumores muy avanzados. Razones estas, que hacen que el porcentaje de sobrevivencia a los cinco años sea pobre.

Epidemiología

Esta enfermedad es la tercera en frecuencia de los cánceres ginecológicos, pero entre los tumores ginecológicos, el cáncer de ovario es el que ocasiona el mayor número de muertes, y es responsable de más muertes que el cáncer de cérvix y endometrio juntos (1). En la tabla 1 se aprecian las cifras de nuevos casos de diferentes tumores ginecológicos y su mortalidad (2, 5). Resultados del National Cancer Survey

Tabla 1. *Nuevos casos y mortalidad de tumores ginecológicos (2, 5).*

| Sitio | No. de nuevos casos | No. de muertes |
|------------|---------------------|----------------|
| SENO | 106.000 | 34.200 |
| COLON | 42.000 | 22.900 |
| ENDOMETRIO | 37.000 | 3.300 |
| CERVIX | 16.000 | 7.400 |
| OVARIO | 17.000 | 11.100 |
| PULMON | 30.000 | 25.200 |
| RECTO | 16.000 | 4.100 |

de los U.S.A., indican que 1 de cada 70 nacimientos femeninos podría desarrollar la enfermedad (3).

La incidencia disminuyó en las décadas de 1947 a 1967, pero actualmente se reportan aumentos en la incidencia en Europa noroccidental y Norteamérica. (Tabla 2). (4, 7).

Tabla 2. *Incidencia de Cáncer ovárico (3, 4, 6, 7).*

| | |
|------------|------------|
| USA | 13/100.000 |
| SUECIA | 15/100.000 |
| NORUEGA | 14/100.000 |
| INGLATERRA | 11/100.000 |
| ISRAEL | 12/100.000 |
| JAPON | 3/100.000 |
| BRASIL | 6/100.000 |
| ECUADOR | 3/100.000 |

El 60 por ciento de los tumores ováricos aparecen entre los 40 y 60 años de edad y el 40 por ciento restante se distribuye entre menores de 40 y mayores de 60 años (2).

Etiología

Muchos autores están de acuerdo en que existen factores predisponentes y no un factor etiológico definitivo. Se señala que en carcinoma ovárico tiende a desarrollarse en las pacientes con bajo índice de paridad, en las nulíparas es de 2 a 3 veces mayor, sobre todo en mujeres de clases socio-económicas elevadas, posiblemente por aspectos derivados de ella, como tipo de alimentación, uso de hormonas, así como una detección más frecuente que facilita el diagnóstico (3). Se nota un aumento en la frecuencia en países industrializados, a excepción del Japón (3). En el hospital de Oncología de México D.F., se encontró un 17.1 por ciento de antecedentes oncológicos familiares en las mujeres que tenían cáncer de ovario (8). Se men-

ciona la asociación de alteraciones cromosómicas y el desarrollo de neoplasias del ovario, así como también en algunos padecimientos hereditarios, como la poliposis familiar múltiple y el síndrome de Peutz-Jeghers y también se ha visto asociado a otros tumores malignos como los de la glándula mamaria, endometrio o tiroideos (8). De todos modos deben tomarse en cuenta como factores de riesgo y establecer una mayor vigilancia en las personas portadoras de una combinación de ellos.

Detección y Diagnóstico

El cáncer de ovario es un tumor "oculto", difícilmente detectable por los exámenes clínicos y analíticos, y no va asociado a ninguna sintomatología significativa en las fases precoces.

Una masa pélvica o abdominal es la presentación típica. Los síntomas frecuentes son presión local y plenitud abdominal. Ocasionalmente, se ve hemorragia irregular o postmenopáusica. Los casos avanzados pueden presentarse con ascitis, dolor y síntomas referidos a las metástasis, señalándose que un 70 por ciento de mujeres presentan metástasis extrapélvicas en el momento del diagnóstico (9).

Las alteraciones hormonales incluyen ausencia, irregularidad y exceso de menstruaciones, lo que a menudo más bien tiende a confundir con quistes funcionales. Un 95 por ciento de los cánceres de ovario descubiertos por palpación tienen un diámetro superior a los 5 cm. En las mujeres premenarcas o postmenopáusicas son sospechosas las masas palpables. Se señala que un 70 por ciento de los cánceres de ovario son bilaterales, y sobre todo si son fijos, sólidos se asocian a enfermedad maligna. Una masa pequeña, móvil, unilateral, de aspecto quístico se asocia a patología benigna (9). En el año de 1971 Barber y Graber (10) describieron el síndrome del ovario palpable postmenopáusico, ya que en las mujeres postmenopáusicas es difícil palpar el ovario por lo pequeño

que este es, y señalan que en el caso de palparse se debe realizar una exploración quirúrgica para determinar su causa.

La ascitis con matidez cambiante y masas abdominales palpables, es un hallazgo común cuando el tumor ha metastizado el epiplón. Aunque la presencia de ascitis es un signo de tumor maligno, esta puede ocurrir en el fibroma benigno o síndrome de Meigs (11).

En cuanto a los procedimientos diagnósticos del carcinoma ovárico, se requiere contar con un alto índice de sospecha y con procedimientos diagnósticos agresivos. El principal problema diagnóstico radica en que los ovarios no son fácilmente accesibles a la mayor parte de pruebas diagnósticas con que se cuenta hoy en día.

El test de papanicolau, rara vez, muestra células ováricas malignas y cuando lo hace, la enfermedad se encuentra en estadios avanzados. El examen citológico por el procedimiento de la culdocentesis ha fracasado (12, 13, 14). Por utilización de métodos radiológicos, este diagnóstico varía dependiendo del estadio de la masa pélvica y de la necesidad de excluir a un tumor primario de cualquier localización con metástasis ováricas (15). El ultrasonido puede delinear una masa pero no logra diferencias la naturaleza benigna o maligna del tumor (16).

Las masas de todos modos pueden clasificarse de acuerdo a patentes ultrasónicas como sólidas, quísticas o mixtas según los protocolos histopatológicos y sus correspondientes imágenes ultrasónicas (17, 18). Se está investigando el valor de la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear. No se está utilizando la neumografía. La laparotomía es un procedimiento esencial y un 25 por ciento de las pacientes con este tipo de masas intra-abdominales asisten donde el cirujano general y es menester que se diagnostique en una laparotomía exploradora el cáncer de ovario (1). En menores de 13 años se reportan 18 ca-

sos de los cuales 8 fueron malignos (19), en otra serie Bronsther y colaboradores reporta, una serie de 20 casos entre las 5 semanas y 16 años de edad de los cuales 3 fueron malignos (20). Se menciona el caso de una mujer que fue sometida a ooforectomía profiláctica por tener un altísimo riesgo de cáncer ovárico por una positiva historia familiar, pero desarrolló y murió por una carcinomatosis intraabdominal (21).

Las pruebas inmunológicas se hallan aún en investigación y tienen como base el hallazgo de un "antígeno tumoral asociado" o un anticuerpo tumoral anti-ovárico específico (22). La alfafetoproteína (AFP) es un antígeno de origen fetal secretado por el hígado y amnios, es uno de los marcadores específicos de los tumores del seno endodérmico del ovario, de los carcinomas embrionarios y de los teratomas; constituyendo el marcador ideal de los cánceres ováricos (9).

Existe un reporte preliminar del antígeno NB/70K que es una glucoproteína extraída de los tejidos cancerosos de ovario y que fue mensurable en el plasma de 89 por ciento de 127 mujeres con cáncer epitelial de ovario; al parecer tiene alta sensibilidad en este tipo de cáncer ovárico y sus niveles en plasma dependen del tamaño del tumor (23). No se ha demostrado una real correlación entre los receptores estrogénicos y progestágenos y el cáncer ovárico epitelial (58, 59).

Clasificación

Ninguna de las clasificaciones histológicas de tumores malignos que se presentan en el organismo es tan complicada como la del ovario y esto obedece a lo complejo de su origen embriológico. Desde ya hace años han aparecido diversas clasificaciones tratando de unificar los diversos criterios existentes, e inclusive se ha propuesto una clasificación de la Organización Mundial de la Salud (24). En 1970 aparece una nueva clasificación propuesta por Scully que parece ser una de las más aceptadas de la

actualidad por los médicos que se dedican al manejo de los tumores ováricos. En 1976 se realiza una clasificación unificando las anteriores y con criterios más uniformes (8) (27). Aproximadamente un 85 por ciento de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Afectan al pronóstico tanto el tipo histológico, como el grado. El tumor más común es el seroso papilar, seguido por el mucinoso, endometroide e indiferenciado, y los menos frecuentes: el disgerminoma y el carcinoma de células granulosa.

Zeigerman (25) señala 243 casos documentados de sarcoma ovárico primario en la literatura mundial, en las niñas y muchachas menores de 20 años la incidencia fue de 18-25 por ciento de todos los tumores ováricos.

Vorobev (26) reporta un solo caso de teratosarcoma ovárico diagnosticado con mucha dificultad, en una joven de 14 años que progresó con múltiples metástasis y sin respuesta a la poliquimioterapia.

Lobo y colaboradores (19) encuentran neoplasias primarias en laparotomías de 18 niñas menores de 13 años de edad de las cuales teratomas benignos fueron 10 casos, y los restantes malignos: 4 disgerminomas, 3 carcinomas embrionarios, y 1 teratoma maligno.

Otra curiosidad de la literatura nos muestra el caso de una muchacha de 9 años, que menstruó a los 8 años, tenía abundante vello púbico; se encontró que tenía un carcinoma ovárico de células de la granulosa (28).

En China, Liu (29) describe 82 casos de pacientes entre los 8 y 19 años de edad y en el período comprendido entre 1959-1978, siendo la mayoría tumores de células germinativas (57.3 por ciento), tumores epiteliales comunes (20.7 por ciento) y quísticos (15.9 por ciento). En un servicio de cirugía pediátrica en Chile, Aguirre y colaboradores (30) reportan 22 casos; 12 teratomas benignos, 3 malignos, 1 disgerminoma, 1 linfoma y 1 granuloma y los demás quistes benignos.

En 1981 en Nigeria, Junaid (31) señala 169 casos de pacientes menores de 20 años de edad de los cuales el principal fue el linfoma de Burkitt y 67.1 por ciento tumores de células germinativas, y tumores de los cordones sexuales fueron encontrados más frecuentemente que los tumores epiteliales. Se menciona que el linfoma de Burkitt podría primariamente afectar los ovarios y que la baja frecuencia de tumores epiteliales en los africanos podría estar relacionada con diferencias genéticas en el metabolismo de las hormonas sexuales femeninas.

La F.I.G.O. (32) da una clasificación según el estadio clínico del cáncer de ovario:

| | | |
|-------------|--------|---|
| Estadio I: | (T1) | Formación limitada a los ovarios |
| IA: | (T1a) | Formación limitada a un ovario, sin ascitis |
| | (IAi) | Cápsula intacta |
| | (IAii) | Cápsula rota, tumor en la superficie externa o ambos. |
| IB: | (T1b) | Formación limitada a ambos ovarios, sin ascitis. |
| | (IBi) | Cápsula intacta |
| | (IBii) | Cápsula rota, tumor en la superficie externa o ambos. |
| IC: | (T1c) | Etapa IA o IB con ascitis. |
| Estadio II: | (T2) | Formación que involucra uno o varios ovarios con propagación pélvica solamente. |
| IIA: | (T2a) | Propagación o metástasis a útero y/o trompas. |

| | | |
|--------------|-------|--|
| IIB: | (T2b) | Propagación a otros tejidos de la pelvis |
| IIC: | (T2c) | Etapa IIA o IIB con ascitis |
| Estadio III: | (T3) | Formación que avanza fuera de la pelvis o toma los ganglios retroperitoneales, o ambos. |
| Estadio IV: | (T4) | Formación que ha dado metástasis a distancia, puede haber derrame pleural, la citología debe ser positiva y las metástasis hepáticas equivalen a etapa IV. |

Determinación del Estadio,

Muchos autores utilizan la información quirúrgico-patológica, para determinar la extensión del tumor. Se ha recomendado seguir la siguiente secuencia:

Examen físico completo incluyendo mamas, abdomen y pelvis.

Laboratorio: hemograma, pruebas bioquímicas, en sangre y orina.

Endoscopia: cistoscopia y protoscopia

Ultrasonido de pelvis.

Linfografía

Estudios radiológicos: tórax, pielografía excretora, tracto gastrointestinal y enema baritado.

Paracentesis y toraconcentesis, en casos indicados.

Laparoscopia y biopsia del tumor y áreas sospechosas.

Laparotomía resecaando el tumor primario y las biopsias de los ganglios pélvicos y paratérticos.

Inspección diafrámatica y biopsias de los nodulos sospechosos.

Biopsias del epiplón y del hígado en áreas sospechosas.

Lavado peritoneal en búsqueda de células positivas.

Reintervención quirúrgica en casos de:

- Resección inadecuada de una neoplasia que inicialmente no pudo ser extirpada.
- Mala respuesta a la quimioterapia. Valorar la posibilidad de suspender el tratamiento posterior a la resección quirúrgica del tumor (33, 60).

Tratamiento

Se preconiza el tratamiento agresivo hasta que se consiga una forma más adecuada de detección temprana; la terapéutica requiere de la utilización de cirugía, radioterapia y quimioterapia (34, 35). La cirugía es básica para el diagnóstico y tratamiento, debe ser hecha con una adecuada evaluación prequirúrgica (36). La histerectomía total por vía abdominal con salpingooforectomía bilateral y omentectomía es la operación esencial para el carcinoma ovárico (37).

La cirugía citoreductora juega un papel importante en la efectivación de la terapia coadyuvante, y se torna más efectivo el tratamiento con quimio y/o radioterapia, aumentando la sobrevida. Se deberá reseca tanto tumor como sea posible para alcanzar una máxima

efectividad con la terapia concomitante (37, 38).

Wallach y Blinick (1970), han recomendado en casos donde inicialmente se resecó el tumor parcial, las reintervenciones quirúrgicas, para extirpar el tumor residual luego de la quimioterapia. Sin embargo es importante que cada cirujano conozca todos los pormenores de la cirugía del cáncer ovárico, ya que una óptima cirugía inicial previene la necesidad de reexploración (1).

Existe una diferencia marcada entre los cirujanos que practican la cirugía inicial, llegando a verse mejores resultados en las series de ginecólogos-oncólogos que en las de cirujanos generales o gineco-obstetras (38).

Se menciona el caso de un tumor ovárico izquierdo diagnóstico como un disgerminoma en el acto operatorio en una muchacha de 16 años que luego de la exeresis del tumor y radioterapia con dosis total de 3.000 rad. tuvo 1.5 años más tarde un bebé a término y saludable y no se encontró signos de recurrencia del tumor 13 años más tarde del tratamiento (40).

Tazeelar y colaboradores (41) reporta una serie de tratamiento conservador en los tumores ováricos en estadio IA. Se está utilizando también la radioterapia en el manejo de los tumores de ovario (42), y ciertas técnicas como irradiación externa postoperatoria de la pelvis (43), irradiación abdominal total (44), técnicas de supervoltaje (45) y uso de campos pequeños para dosis adicionales (booster) (46).

El 30 por ciento de pacientes que completaron la dosis de radiación, requirieron laparotomía por obstrucción del intestino delgado (47).

En cuanto a la quimioterapia es esencial en el tratamiento del carcinoma ovárico, en vista de su diseminación oculta aún en estadios localizados, el gran volumen de tumor a ser re-

secado y el extenso volumen sujeto a irradiación. Arbuck y colaboradores (48) mencionan la limitación de la sensibilidad a las drogas en pacientes con Carcinoma Ovárico, sin embargo se señalan una amplia variedad de drogas antitumorales con actividad en el cáncer de ovario tales como: Melphalan, Cyclophosphamide, Chlorambucil, Bis-Chloroethyl Nitrosourea, Vincristine, Vinblastine, 5-Fluorouracil, Methotrexate, Hexethylmelamine, Adriamycin y Cis-Platinum (II) Diammine Dichloride.

Frick (49) y Paronik (50) señalan distintos esquemas de tratamiento y muchos otros esquemas están en investigación en varios centros (33). También se está estudiando el beneficio del antiestrogénico "Tamoxifen" (51).

Interesantemente se ha reportado un caso que desarrolló cáncer ovárico cuando estuvo recibiendo Cicloporin A por un transplante renal (61).

Se debería practicar un tratamiento conservador sólo en las siguientes condiciones (52);

- a. Mujeres menores de 35 años, con baja paridad.
- b. En caso de disgerminoma puro, comprobado histológicamente.
- c. Estadío (sin ascitis).
 - En el cáncer encapsulado e intacto
 - En el tumor maligno sin adherencias o excrecencias en la superficie.
 - En el tumor sin invasión a la cápsula, o al mesovario.
- d. En la linfografía negativa.
- e. En los lavados peritoneales negativos
- f. En la biopsia en cuña, peritoneal y epiploica negativa.
- g. En un seguimiento minucioso.

Supervivencia

Los factores más importantes en el pronóstico y en la determinación de la supervivencia son el estadío anatómico conjuntamente con

la gradación y el tipo tumoral. Aure y colaboradores (53), poseen una de las series más numerosas de la literatura con 990 pacientes en seguimiento.

Swenerton y colaboradores también presenta una serie amplia de 1966 al 76 donde analizan varios factores que influirán en el pronóstico (54).

Es difícil establecer el valor de la radioterapia, debido a que los estudios retrospectivos son selectivos (55). Comparando los resultados entre cirugía con radioterapia más cirugía en el estadio I no existe superioridad con el tratamiento combinado, más bien se ve mejores resultados en el estadio II. En los estadios III y IV la combinación de radioterapia y cirugía no ofrece ventajas reales, sólo paliativas. La monoquimioterapia rara vez produce remisiones completas o control de la enfermedad a largo tiempo, y se están llevando a cabo estudios controlados con poliquimioterapia para evaluar su eficacia en casos de enfermedad avanzada (56, 33).

En Bethesda, Maryland (57) tiene cifras de sobrevida entre 5 y 10 años del 87 por ciento, en pacientes con lesiones de bajo potencial de malignidad y sobre todo en mujeres jóvenes en las cuales la terapia postoperatoria no influyó en la supervivencia.

BIBLIOGRAFIA

1. Wijnen, J. and Rosenshein, N.: Surgery in Ovarian Cancer. *Arch. Surg.* 115: 858, 1980.
2. Cancer Statics, 1976. New York: American Cancer Society, 1976.
3. Heintz, P. Hacker, N. and Lagasse, L.: Epidemiology and Etiology of Ovarian Cancer: A Review. *Obstet. Gynecol.* 66: 127, 1985.
4. Lingeman, C.: Etiology of cancer of the human ovary. A review. *J. Natl. Cancer Inst.* 53: 1603, 1974.
5. Silverber, F. and Holleb, A.: Cancer Statistics 1974. World wide epidemiology. *Cáncer* 24: 2, 1974.
6. López, G. Servicio de Patología, Hosp. Carlos Andrade Marín, Quito: *Archivos y estadísticas, 1970, 1985.*
7. Mc. Gowan, I. Pacent, L., Lednar, W.: The woman at risk for developing ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 7:325, 1979.
8. Gordillo M.: Adenocarcinoma de ovario. Clasificación histológica. Consideraciones generales sobre epidemiología, diagnóstico y tratamiento., *Memorias (I.M.S.S., México.)*, 1:113, 1980.
9. Piver, S.: Diagnóstico precoz del cáncer de ovario. *Trib. Méd.* 150:8, 1984.
10. Barber, H.R.K. and Graber, E.A.: The PMOP Syndrome. *Obstet. Gynecol.* 38: 921, 1971.
11. Meigs, J.V.: Cancer of the ovary. *Surg. Gyn. Obstet.* 71:44, 1940.
12. Bolandgray, A. Mehellati, K.A. and Ardekang, M.S.: Early detection of ovarian malignancy by culdocentesis. *J. Repro. Med.* 9:32, 1972.
13. Graham, J.B., Graham, R.M. and Schueller, D.F.: Preclinical detection of ovarian cancer. *Cancer* 17:1414, 1964.
14. Graham, R.M. and van Niekerk, W.A.: Vaginal cytology in cancer of the ovary. *Acta Cytol* 6: 496, 1962.
15. Parker, B.R., Castellino, R.A., Fuks, Z.Y. and Bagshaw, M.A.: The role of lymphangiography in patients with ovarian cancer. *Cancer* 34: 100, 1974.

16. Walton, P.D., Jamieron, A.D. and Shingleton, A.M.: The expanding role of diagnostic ultrasound in obstetrics and gynecology. *Surg. Gynecol. Obs.* 137: 753, 1973.
17. Takeuchi, S, and Yamaguchi, M.: Ultrasonic diagnostic of the abdomen in children: ovarian tumors in children. *Arch. Jpn. Chr.* 48: 233, 1979.
18. Golladay, E.S. and Mollit, O.L.: Ovarian masses in the child and adolescent. *South Med. J. Arkansas*, 76: 954, 1983.
19. Lobo, J.F., Vargas, G., Venegas, H. and Campos, G.: Primary ovarian neoplasia in children under 13 years of age. *Acta Med. Cotarric*, 20: 310, 1977
under 13 years of age. *Acta Med. Cotarric*, 20: 310, 1977.
20. Bronsther, B, and Abrams, M.W.: Ovarian tumors in childhood, *Pediatr. Ann.* 4: 49, 1975.
21. Chen, K., Shooley, J, and Marchall, F.: Peritoneal Carcinomatosis after prophylactic cophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet. Gynecol* 66:935, 1985.
22. Boronow, R.C., Barber, H.R.K., Cohen, J.C. and Disaia, P.J.: Immunologic diagnosis of ovarian cancers. *Contemp. Obs. Gyn.* 4: 53, 1974.
23. Dembo, A. Chang, P. and Udbach, G.: Clinical correlations of ovarian cancer antigen NB/70K: a preliminary report. *Obstet, gynecol*, 65: 710, 1985.
24. Serov, S.F. and Scully, R.E.: Histological typing of ovarian tumors, Geneva, Switzerland. *World Health Organization*, 1973.
25. Zeigerman, J.H.: Primary sarcoma of the ovaries. *Abdom. Surg.* 22: 62, 1980.
26. Vorobev, V.V. and Lozhkin, V.S.: Ovarian teratomas in a girl. *Vopr. Onkol.* 21: 76, 1975.
27. Manual of Staging of Cancer. American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting. Chicago AJCCS, 1977.
28. Puente-Fonseca, C., Endi, F., Valdenebro, M, and Ronda, M.: Granulosa cell carcinoma and sexual precocity. Presentation of a case and review of the literature. *Rev. Cubana Pediatr.* 50: 363, 1978.
29. Liu, B.: Ovarian tumors in children and adolescents. *Zhonghua Fuckanke Zashi.* 16:104, 1981.
30. Aguirre, J., Torres, F., Cerda, J. and Wexman, D.: Ovarian tumors and cysts in children. *Rev. Chil, Pediatr.* 47:71, 1976.
31. Junaid, T.A.: Ovarian neoplasms in children and adolescents in Ibadan, Nigeria, *Cancer* 47:610, 1981.
32. Report presented by the Cancer Committee to the General Assembly of FIGO, New York, *Int. J. Gynecol. Obstet.* 9:172, 1971.
33. Young, R.C.: Chemotherapy of ovarian cancer: Past and present. *Sem. in Onc.* 2:267, 1975.
34. Burns, B.C., Rutledge, F.N., Smith, J.P. and Delves, L.: Management of ovarian carcinoma: surgery, irradiation and chemotherapy, *Am. J. Obs. Gyn.* 98: 374, 1967.
35. Griffiths, R.M., Grogan, R.H. and Hall, T.C.: Advanced Ovarian Cancer Primary treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 29:1, 1972.
36. Hall, J.E.: Surgical treatment of ovarian cancer. In: New concepts in Gynecologic-Oncology. FA. Davis Comp. Pp. 327-332, 1966.
37. Barber, HRK. and Graber, EA. and Kivon, TH.: Ovarian cancer. *Cancer* 24:339, 1974.

38. Griffiths, C.T., Parker, L.M. and Fuller, A.F. Jr.: Role of citoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer, Treat, Rep.* 63:235, 1979.
39. McGowan, L., Leshner, L., Norris, H. and Barnett, M.: Misstaging of Ovarian Cancer. *Obstet. Gynecol.* 65: 568, 1985.
40. Luskasik, J., Gustowski, A. and Kwiatkoswsky, V.: Pregnancy occurring after conservative surgical treatment and subsequent irradiation of ovarian dysgerminoma. *Ginekol. Pol.* 50: 441, 1979.
41. Tazelaar, H., Bostwick, D., Ballon S., Hendrickson, M. and Kempson, R.: Conservative treatment of Borderline Ovarian Tumors, *Obstet. Gynecol.* 66: 417, 1985.
42. Rubin, P.: Understanding the problem of understaging in ovarian cancer. *Sem. in Onc.* 2: 235, 1975.
43. Rubin, P., Grise, J. and Terry, R.: Has postoperative irradiation proven itself? *Am. J. Roentgenol.* 88: 849, 1962.
44. Fuks, Z.: External radiotherapy of ovarian cancer: Standard approaches and new frontiers. *Sem. in Onc.* 2:225, 1975.
45. Tak, W.K., Costanza, M.E. and Marchant, D. J.: Surgery, chemotherapy and supervoltage radiotherapy for carcinoma of the ovary, *Int. J. Radiat. Onc. Biol. Phys.* 1977.
46. Wharton J.T., Nelson, A.J. and Jones, H.W.: Irradiation Therapy for Gynecologic Malignancies. *Post-grad course ACOG*, 1975.
47. Hacker, N. Berek, J. Burnison, M., Heintz, P., Juillard, G. and Laggasse, L.: Whole abdominal radiation as savage therapy for epithelial Ovarian Cancer. *Obstet. Gynecol.* 65:60, 1985.
48. Arbuck, S., Pavelic, Z., Piver, S., Shocum, H., Malfetano, J., Gamarra, M. and Rustum, Y.: Limitations of drug sensitivity testing in soft agar for clinical management of patients with ovarian carcinoma. *Obstet. Gynecol.* 66: 115, 1985.
49. Frick, H.C.: Over-All Evaluation of chemotherapy for ovarian Cancer. *Clin. Obstet. Gynecol.* 12:1003, 1969.
50. Paronik, L.D., Safina, S.G., Novikov, F.K. and Safina, M.: Experience in children oncology-nocology. *Kazan Med.* 60: 58, 1979.
51. Shirey, D., Kavangh, J. Jr., Gershenson, D., Freedman, R., Copeland, L., and Jones, L.: Tamoxifen therapy of epithelial ovarian cancer. *Obstet. Gynecol.* 66: 575, 1985.
52. Williams, T.J., Symmons, R.E. and Litwak, O.: Management of unilateral and encapsulated ovarian cancer in young women, *Gyn. Oncol.* 1:143, 1973.
53. Aure, J.C., Howk, K. and Kalstad, P.: Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma: Long-term follow-up 990 cases. *Obstet. Gynecol.* 37:1, 1971.
54. Swenerton, K., Hislop, T., Spinelli, J. LeRiche J. Yang, N. and Boyes, D.: Ovarian Carcinoma: *A. Multivariate Analysis of Prognostic Factors.* *Obstet. Gynecol.* 65:264, 1985
55. Rubin, P.: A critical analysis of current therapy of carcinoma of the ovary. *Am. J. Roent. Rad. Ther. Nucl. Med.* 88:849, 1962.
56. Young, R.C., Hubbard, S.H. and DeVita, V.T. Jr.: The chemotherapy of ovarian carcinoma. *Cancer Treat. Rev.* 1:99, 1974.
57. Barnhill, D., Heller, P., Brzozowski, P., Advani, H., Gallup, D. and Park, R.: Epithelial Ova-

rian Carcinoma of Low Malignant Potential. *Obstet. Gynecol.* 65: 53, 1985

58. Schwartz, P., Merino, N., Livolsi, V., Lawrence, R., Machusky, N. and Wisenfeld, A.: Histopathologic correlations of estrogens and progesterin receptor protein in epithelial ovarian carcinomas. *Obstet. Gynecol.* 66: 428, 1985.
59. Richman, G., Holt, J., Lorinez, N and Herbst, A.: Persistence and distributions of estrogen receptor in advanced epithelial ovarian carcinoma after chemotherapy. *Obstet. Gynecol.* 65:257, 1985.
60. Lewis, J.L. Jr., Griffiths, T. and Morrow, C.P.: Managing ovarian cancer, The second-look operation. *Contemp. Obstet. Gynecol.* 12: 137, 1978.
61. Manng, R., Pinto, A., Robertson, D., Stuart, G., Klassen, J, and Hons, R.: Development of ovarian Carcinoma in a Cyclosporin A Immunosuppressed patien. *Obstet. Gynecol.* 66: 89s, 1985.