

11235

2es.
1

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CARCINOMA DEL OVARIO
EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO S.S.A.

TESIS DE POST-GRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA
P R E S E N T A:

DR. ENRIQUE SILVA PEREZ

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1983



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

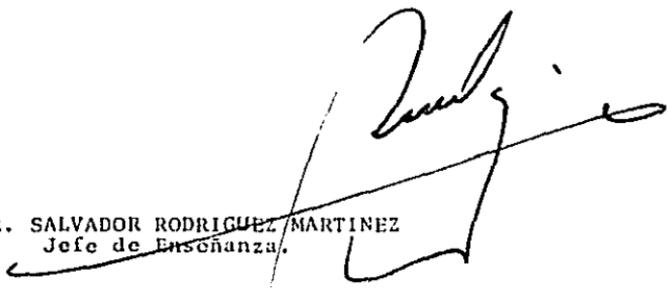
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

V. B.
H. P.

DR. HECTOR RODRIGUEZ CUEVAS
Jefe del Curso de Postgrado y Asesor de
la Tesis.


DR. SALVADOR RODRIGUEZ MARTINEZ
Jefe de Enseñanza.

DR. ALFONSO TORRES LOBATON
Director de la Tesis.

V. B.
A. T.

I N D I C E

INTRODUCCION.

MATERIAL Y METODOS.

- a) Edad.
- b) Antecedentes obstétricos.
- c) Tiempo evolución del padecimiento.
- d) Variedades histológicas.
- e) Manifestaciones clínicas.
- f) Clasificación clínico-quirúrgica.
- g) Tratamiento Instituido.

RESULTADOS.

- a) Cirugía.
- b) Cirugía más Radioterapia.
- c) Cirugía más Quimioterapia.
- d) Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia.

DISCUSION.

CONCLUSIONES.

RESUMEN.

BIBLOGRAFIA.

INTRODUCCION.

Las neoplasias epiteliales malignas del ovario, constituyen el 80% de los tumores malignos de esa localización que se atienden en la Unidad de Oncología del Hospital General de México - S.S.A. (62), representan el segundo lugar entre los cánceres ginecológicos de nuestro medio, con una frecuencia que sólo se vé superada por la del cáncer cervico-uterino; (9) (19) (51) y se les cataloga como las neoplasias más agresivas de la esfera genital femenina. (10) (24) (27) (31) (35) (48) (53).

La vaga sintomatología que caracteriza a las etapas tempranas del cáncer ovárico, es causa de tardanza en el diagnóstico y de que no se establezca una terapéutica en forma oportuna, lo que repercute negativamente en el pronóstico; pues en la mayoría de las ocasiones el tratamiento se lleva a cabo una vez que la enfermedad ha rebasado la pelvis. (27) (45) (53) (58) - (63)

En esta publicación, se revisan los aspectos clínicos y terapéuticos de las neoplasias epiteliales malignas del ovario, con base en 15 años de experiencia de la Unidad de Oncología del Hospital General de México S.S.A. se llevan a cabo algunas consideraciones en relación a los factores que influyeron en el pronóstico de esta serie, y se obtienen las conclusiones al respecto.

MATERIAL Y METODOS.

Se analizaron retrospectivamente 242 expedientes de neoplasias epiteliales malignas primarias del ovario estudiadas en la Unidad de Oncología del Hospital General de México S.S.A., durante el lapso de 15 años comprendido entre 1965 y 1979 inclusive. - En todos los casos se obtuvo información relacionada con la edad, antecedentes obstétricos, tiempo de evolución del padecimiento, variedades histológicas y cuadro clínico. En lo relativo al tratamiento y sus resultados, únicamente se tomaron en cuenta aquellos casos que recibieron algún tipo de manejo específico en la Unidad.

1.- Algunas características clínico-patológicas de todo el grupo fueron las siguientes:

a).- Edad: La paciente más joven tuvo 16 años, y la de mayor edad, 85 años. La edad promedio en todo el grupo fue 47.4 años. Las décadas predominantes fueron la de los 41 a 50 años con 70 casos, (28.9%); la de los 51 a 60 años con 56 casos, (23.1%), - y la de los 31 a 40 años con 48 (19.8%). Menos frecuentes fueron las décadas de los 61 a 70 años con 29 casos (11.9%), la de los 21 a los 30, con 24 (9.9%), la de los 71 años y más con 10 casos, (4.1%) y la de los 11 a los 20 años con 5 casos. -- (2.0%)

b).- Antecedentes obstétricos: Esta información se obtuvo en 200 casos.

b1.- Gestaciones: El mayor número de embarazos fue XVIII, y el promedio correspondió a 4.1 embarazos. 61 pacientes, (30.5%) reportaron ser nuligestas; 23, (11.5%) manifestaron el antecedente de 1 embarazo; 48, (24%) de II a V embarazos; y 68 (34%) VI o más embarazos.

b2.- Paras: El mayor número de partos correspondió a XIV, y el promedio a 3.5; 67 enfermas (33.5%) reportaron ser nulíparas. 25 (12.5%), 1 parto; 49, (24.5%) de II a V partos; y 59, (29.5%) VI o más partos.

c).- Tiempo de evolución del padecimiento: El menor tiempo de evolución de la enfermedad fue 2 días (pacientes con cuadro de abdomen agudo), y el mayor 25 meses. El promedio correspondió a 8.7 meses. La mitad de las enfermas acudió a consulta dentro de los 6 primeros meses de evolución de la enfermedad, y el 85% dentro del primer año.

d).- Variedades histológicas: En 229 casos se tuvo información relacionada con los tipos histológicos. 131 casos, (57.2%) fueron cistadenocarcinomas serosos; 48 (20.9%) cistadenocarcinomas mucinosos; 26, (11.3%) carcinomas endometrioides; 17 (7.4%) carcinomas no clasificados; 4 (1.7%) carcinomas de células claras; y 3 (1.3%) tumores de Brenner malignos.

e).- Manifestaciones clínicas: Se obtuvieron de 215 expedientes; El síntoma común fué el aumento de volumen abdominal que estuvo presente en 179 casos (83.2%) 102 enfermas (47.4%) refirieron dolor; síntomas menos frecuentes fueron, la pérdida de peso consignada en 34 expedientes (15.8%) y el sangrado genital anormal referido por 25 enfermas (11.8%). Otros síntomas, fueron de presentación aún más rara. Cuadro 1

f).- Clasificación clínico-quirúrgica: La clasificación clínico-quirúrgica en 200 casos tratados en el Servicio, fué la siguiente: (41)*

Estadio I: 67 casos (33.5%). Con tumor limitado a un ovario - (Ia) 49 casos (24.5%). Con tumor limitado a ambos ovarios (Ib) 16 casos (8.0%). Tumor limitado a ambos ovarios más ascitis - (Ic), 2 casos (1.0%)

CUADRO 1

NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS DEL OVARIO
 MANIFESTACIONES CLINICAS

215 casos

Aumento de volumen	83.2%
Dolor	47.4%
Pérdida de peso	15.8%
Sangrado genital anormal	11.6%
Náusea y vómito	8.8%
Síntomas vesicales	7.9%
Síntomas colo-rectales	6.9%
Plenitud	6.9%
Disnea	5.5%
Hallazgo quirúrgico	2.7%

Estadio II: 24 casos (12.0%). Con extensión, metástasis o ambas a trompas o al útero (IIa), 12 casos (6.0%); con extensión a - otras estructuras de la pelvis (IIb), 12 casos (6.0%)

Estadio III: 94 casos. (47.0%)

Estadio IV: 15 casos. (7.5%)

2.- Tratamiento Instituido:

200 pacientes recibieron tratamiento específico en la Unidad y constituyen la base de este análisis.

a).- Cirugía: En todos los casos se llevó a cabo laparotomía - exploradora. 144 pacientes fueron exploradas quirúrgicamente - en el Servicio, 74 como primer conducta terapéutica, y 70 con miras a ratificar o rectificar los hallazgos descritos en ciru - gías previas realizadas fuera de la Unidad, pues en la mayoría de estos casos se había considerado como insuficiente el pri - mer abordaje quirúrgico. En 56 casos, la cirugía se efectuó - fuera de la Unidad, y en esta recibieron tratamiento complemen - tario.

La cirugía se efectuó como único procedimiento terapéutico en 73 casos. En 99 se asoció a la radioterapia, en 10 a la quimio - terapia; y en 18 a la radioterapia y a la quimioterapia. En es - ta serie se consideró como tratamiento quirúrgico satisfactorio o completo, la histerectomía total con salpingooforectomía bi - lateral más la omentectomía.

b).- Radioterapia: Se empleó en el postoperatorio de 117 casos. En 99 como complemento de la cirugía, y en 18 en combinación - con la quimioterapia como parte de un tratamiento multidiscipli - plinario.

En 54 casos se usó radioterapia externa al abdomen con aparatos de supervoltaje a dosis de 3,000 Rads en 4 semanas, con - protección renal. En 34 enfermas se emplearon 3,000 Rads al -

abdomen más 2,000 Rads a la pelvis en forma adicional. 8 pacientes recibieron 3,000 Rads al abdomen más aplicación de material radioactivo intravaginal; en 7 se administraron 5,000 Rads a la pelvis, en 7 se usó radioterapia externa al abdomen con técnica de bandas movibles o tiras, a dosis de 3,000 Rads más 2,000 Rads a la pelvis; y en 7, radioterapia externa al abdomen con técnica de tiras a dosis de 3,500 Rads. (19)

c).- Quimioterapia: 28 pacientes recibieron de 5 a 30 ciclos de tratamiento (10 ciclos como promedio) con agentes citotóxicos. En 10 casos en combinación con la cirugía, y en 18 en combinación con la cirugía y la radioterapia. En 16 enfermas se empleó un agente alquilante, básicamente la ciclofosfamida, y en 12 - combinación con 2 o más agentes. (Alquilantes, antimetabolitos- y antibióticos) (17) (34)

RESULTADOS.

En esta serie, los resultados se vieron influidos por: 1).- la estirpe histológica de la lesión en estudio, 2).- la etapa clínica del padecimiento, y 3).- el tipo específico de tratamiento recibido.

Los resultados globales muestran control de la enfermedad de 1 a 5 años con 30 meses como promedio en 74 (37%) de los 200 casos tratados. En 87 enfermas, (43.5%) se demostró fracaso al tratamiento instituido, y 39 (19.5%) abandonaron sus controles durante los primeros meses consecutivos al tratamiento. Estos últimos casos se consideraron como fracasos terapéuticos.

1.- Estirpe histológica y evolución: Se obtuvo control del padecimiento en 42 de 120 (35%) cistadenocarcinomas serosos, en 18 de 35 cistadenocarcinomas mucinosos, (51.4%) en 11 de 26 (42.3%) carcinomas endometrioides, 1 de 12 (8.3%) carcinomas no clasificados, 1 de 4 carcinomas de células claras; y 1 de 3 tumores de Brenner malignos.

2.- Clasificación clínicoquirúrgica y evolución: Los resultados globales según la etapa clínica fueron los siguientes: Se obtuvo el control de padecimiento por el lapso antes anotado en 45 de 67 casos (67.1%) clasificados en Estadio I. Se incluyen 33 a 49 (67.3%) en estadio Ia, 11 de 16 (68.7%) en estadio Ib, y 1 de 2 en estadio Ic. En el estadio II se controlaron 7 de 24 casos (29.1%); se incluyen 4 de 12 (33.3%) en estadio IIA, y 3 de 12 (29.1%) en estadio IIB.

De 94 casos clasificados en etapa III, 21 (22.3%) evolucionaron 30 meses como promedio sin actividad tumoral. Para el estadio IV, las cifras fueron de 1 en 15 (6.6%). Cuadro 2

CUADRO 2

NEOPLASIAS EPITELIALES MALIGNAS DEL OVARIO
RESULTADOS GLOBALES POR ETAPA CLINICA

	Control sin actividad tumoral	
	<u>No. de casos</u>	<u>Por ciento</u>
Estadio I	45 de 67	67.1%
Estadio II	7 de 24	29.1%
Estadio III	21 de 94	22.3%
Estadio IV	<u>1 de 15</u>	<u>6.6%</u>
	74 de 200	37.0%

3.- Resultados de acuerdo al tipo específico de tratamiento instituido: Se obtuvo control de la enfermedad, en 17 de 73 casos (23.3%) sometidos a cirugía como único procedimiento terapéutico; en 42 de 99 (42.4%) tratados con cirugía más radioterapia; en 5 de 10 (50%) de los que recibieron cirugía más quimioterapia; y en 10 de 18 (55.5%) de los tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia. Cuadro 3

a).- Cirugía:

17 de los 73 casos tratados exclusivamente con procedimientos quirúrgicos, (23.3%) evolucionaron de 1 a 5 años sin evidencia clínica de cáncer. En 35 casos (47.9%) se demostró fracaso al tratamiento quirúrgico; y 21 (28.7%) abandonaron sus controles durante los primeros meses consecutivos al tratamiento.

La relación etapa clínica y control sin tumor, fué la siguiente: 14 de 28 casos en etapa I, (50%); 2 de 8 en etapa II (25%); y 1 de 25 en etapa III (4.0%), 0 de 12 en etapa IV.

Con cirugía efectuada fuera de la Unidad, las sobrevividas sin actividad tumoral fueron 4 en 16 (25.0%). Con cirugía efectuada fuera del Servicio y reoperación en la Unidad, las cifras correspondieron a 4 en 24 (16.6%); y con tratamiento quirúrgico efectuado de primera intención en el Servicio, estas fueron de 9 en 33 (27.2%)

Los estadios I tratados con panhisterectomía, curaron en el 55% (11 de 20) y los tratados con ooforectomía en el 37.5%, (3 de 8). Los 3 casos en estadios II y III en los que se obtuvo el control de la enfermedad tenían el antecedente de una cirugía completa.

b).- Cirugía más radioterapia:

42 de los 99 casos así tratados, (42.4%) evolucionaron de 1 a 5 años sin evidencia clínica de cáncer. En 40 casos, (40.4%) se demostró fracaso al tratamiento; y 17 (17.1%) se ausentaron del

CUADRO 3

CANCER DE OVARIO

RESULTADOS GLOBALES SEGUN ESQUEMA DE MANEJO

	Control sin actividad tumoral	
	<u>No. de casos</u>	<u>Por ciento</u>
Cirugía	17 de 73	23.2%
Cirugía y Quimioterapia	5 de 10	50.0%
Cirugía y Radioterapia	42 de 99	42.4%
Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia:	10 de 18	55.5%

Servicio durante los primeros meses consecutivos al tratamiento. Los resultados en función del tipo específico de radioterapia administrada, fueron los siguientes:

47 enfermas recibieron radioterapia externa al abdomen 3,000 Rads, 15, (31.9%) evolucionaron de 1 a 5 años sin cáncer. 26 recibieron 3,000 Rads al abdomen más 2,000 Rads a la pelvis, 17, (65.3%) se controlaron sin actividad tumoral. En 7 enfermas se administraron 5,000 Rads a la pelvis, y 6 (85.7%) cursaron sin evidencia clínica de cáncer. 8 recibieron radioterapia externa al abdomen 3,000 Rads, más aplicación de material radioactivo intravaginal; 4 de ellas (50%) cursaron sin manifestaciones clínicas de cáncer. Finalmente, se obtuvo control del padecimiento en 2 de 7 pacientes (28.5%) que habían recibido radioterapia externa al abdomen 3,000 Rads con técnica de tiras, más 2,000 Rads a la pelvis; y en 0 de 7 casos con antecedente de radioterapia al abdomen 3,500 Rads con técnica de tiras.

La relación etapa clínica y control de la enfermedad, fué la siguiente:

28 de 35 (80.0%) para la etapa I; 3 de 13 (23.0%) para la etapa II; 11 de 50 (22.0%) para la etapa clínica III, y 0 de 1 para la IV.

Con cirugía llevada a cabo fuera de la Unidad, se obtuvo control del padecimiento en 11 de 31 casos, (35.4%). Con cirugía efectuada fuera del Servicio y reoperación en la Unidad, en 14 de 37 casos (37.8%); y con tratamiento integral en el Servicio, en 17 de 31 (54.8%)

El tipo específico de radioterapia administrada, y el haber efectuado o no una cirugía completa (Panhisterectomía con omentectomía), influyeron en el pronóstico.

Para la etapa I con cirugía completa más radioterapia, se obtuvo control del padecimiento en 23 de 27 casos, (85.1%) con cirugía incompleta, este fué de 5 en 8 (62.5%). En esta etapa clí-

nica el empleo de radioterapia externa al abdomen más radioterapia a la pelvis, mejoró en un 13% las cifras obtenidas con el uso de radioterapia externa al abdomen sin dosis adicional a la pelvis. (90.9% contra 77.7%). Cuadro 4

Para los estadios II y III, se obtuvo control de la enfermedad en 11 de 35 casos, (31.4%) en los que se había llevado a cabo una cirugía completa. La radioterapia combinada al abdomen y a la pelvis, mejoró en estos casos en un 38% las cifras de control de la enfermedad obtenidas con la utilización de radioterapia externa al abdomen. (53.3% contra 15.0%) Cuadro 5

La cirugía incompleta en los estadios II y III se acompañó de control de la enfermedad en 3 de 28 casos, (10.7%). En este grupo de pacientes, el empleo de radioterapia externa al abdomen y a la pelvis mejoró en un 12% los resultados obtenidos con radioterapia externa al abdomen, (18.1% contra 5.8%)

c).- Cirugía más Quimioterapia:

Se obtuvo control de la enfermedad en 5 de las 10 pacientes tratadas con cirugía más quimioterapia. Se incluyen 1 de 1 caso en etapa I, 0 de 1 en etapa II, 3 de 7 en etapa III, y 1 de 1 en etapa IV.

En los 5 casos con control del padecimiento, y en 3 de los 5 en los que se demostró fracaso terapéutico, se había llevado a cabo un tratamiento quirúrgico satisfactorio.

El estudio específico de las etapas II y III de este grupo, mostró una evolución sin cáncer en 3 de 6 cirugías completas y en 0 de 2 cirugías incompletas. La paciente en etapa IV de este grupo, ingresó con 2 nódulos metastásicos en pulmón derecho. Se efectuó panhisterectomía y se mantuvo 1 año con quimioterapia a base de adriamicina y ciclofosfamida. Se efectuó lobectomía pulmonar y continuó con quimioterapia, obteniéndose control global de la enfermedad por 30 meses.

CUADRO 4

CANCER DE OVARIO
CIRUGIA MAS RADIOTERAPIA

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN EL ESTADIO I

	Control sin actividad tumoral			
	<u>Cirugía completa</u>		<u>Cirugía incompleta</u>	
	No.	%	No.	%
Radioterapia externa al abdomen	7 de 9	77.7%	4 de 6	66.6%
Radioterapia externa al abdomen y a pelvis	10 de 11	90.9%	1 de 2	50.0%
Radioterapia externa a la pelvis	<u>6 de 7</u>	<u>85.7%</u>	<u>-</u>	<u>-</u>
	23 de 27	85.1%	5 de 8	62.5%

CUADRO 5

CANCER DE OVARIO
CIRUGIA MAS RADIOTERAPIA

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN ESTADIOS II y III

	Control sin actividad tumoral			
	<u>Cirugía completa</u>		<u>Cirugía incompleta</u>	
	No.	%	No.	%
Radioterapia externa al abdomen.	3 de 20	15.0%	1 de 17	5.8%
Radioterapia externa al abdomen y a pelvis	<u>8 de 15</u>	<u>53.3%</u>	<u>2 de 11</u>	<u>18.1%</u>
	11 de 35	31.4%	3 de 28	10.7%

d).- Cirugía, Radioterapia y Quimioterapia:

10 de las 18 pacientes (55.5%) sometidas a tratamiento multidisciplinario con cirugía, radioterapia y quimioterapia, evolucionaron de 1 a 5 años sin cáncer, en 7 (38.8%) se demostró fracaso al tratamiento, y 1 caso (5.5%) desertó sin actividad tumoral. Se obtuvo control de la enfermedad en 2 de 3 en etapa I, 2 de 2 en etapa II, 6 de 12 en etapa III; y en 0 de 1 en etapa IV.

Los 2 casos con control en etapa I, habían sido sometidos a panhisterectomía más omentectomía, y a radioterapia externa al abdomen y a la pelvis. El restante, tenía el antecedente de ooforectomía fuera del Servicio y radioterapia externa al abdomen a dosis de 3,000 Rads.

Como se vé en el cuadro 6, los estadios II y III de este grupo tratados con cirugía completa, cursaron en el 60% de los casos sin evidencia de actividad tumoral. Con cirugía incompleta, las cifras de curación fueron del 50%. El mejor esquema de radioterapia en estos casos, correspondió al de radioterapia externa - al abdomen y a la pelvis.

4.- Recurrencias y metástasis a distancia:

56 de las 87 enfermas con fracaso terapéutico (64.3%) mostraron tumor residual post-tratamiento. En 31 casos (35.6%) con control inicial de la enfermedad, se evidenció recurrencia tumoral ulteriormente.

El lapso de presentación de las recurrencias tumorales osciló - entre 3 y 60 meses con 11.8 meses como promedio. 2 de estas enfermas (6.4%) lograron rescatarse con nuevas medidas de tratamiento. El grupo restante persistió con actividad tumoral, entre 1 y 24 meses, con 8.3 meses como promedio una vez diagnosticado el fracaso terapéutico.

En 21 de los 200 casos tratados, (10.5%) se demostró la presencia de metástasis a distancia. 15 pacientes (7.5%) ingresaron -

CUADRO 6
 CANCER DE OVARIO
CIRUGIA MAS RADIOTERAPIA Y QUIMIOTERAPIA

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO EN ESTADIOS II Y III

	Control sin actividad tumoral			
	<u>Cirugía completa</u>		<u>Cirugía incompleta</u>	
	No.	%	No.	%
Radioterapia externa al abdomen.	1 de 3	33.3%	1 de 3	33.3%
Radioterapia externa al abdomen y a pelvis	5 de 7	71.4%	1 de 1	100.0%
	<hr/> 6 de 10	<hr/> 60.0%	<hr/> 2 de 4	<hr/> 50.0%

en estas condiciones al Servicio y 6 (3.0%) las desarrollaron -
ulteriormente. Estas últimas pacientes, salvo 1 cursaban simul-
táneamente con actividad tumoral loco-regional al momento de es
tablecerse el diagnóstico de metástasis a distancia y el tiempo
promedio de aparición de éstas fué de 12.3 meses.

DISCUSION.

El relativo aumento en la frecuencia del cáncer ovárico reportado en Países como la Unión Americana donde la entidad representa el 23% de los cánceres ginecológicos, el 4% de las neoplasias que afectan a la mujer, y el 6% de las muertes por cáncer en el sexo femenino, (10) con estimaciones que señalan que 1 de cada-100 mujeres de ese País fallecerá por cáncer ovárico; (48) contrasta con lo observado en las casuísticas de nuestro País, donde el cáncer cervicouterino continúa representando más del 85% de los cánceres de la esfera genital femenina, y en las que se aprecia que el cáncer ovárico comprende únicamente el 5-7% de este grupo de neoplasias, (9) (18) (51)

La anterior consideración justifica el que para obtener información representativa en nuestro Servicio en relación a las neoplasias epiteliales malignas del ovario, se haya tenido que revisar 15 años del archivo de la Unidad.

Del análisis de la casuística presentada se consignan los siguientes datos como factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad: La edad de 40 a 60 años presente en las dos terceras partes de los casos, la baja fertilidad demostrada en el 40% de los mismos, y la baja paridad encontrada en el 46% de ellos.

En la bibliografía consultada, se destacan los siguientes elementos como factores de riesgo en el carcinoma ovárico:

Se estima una mayor frecuencia del padecimiento en mujeres de raza blanca. W.G. Watring (63) señala al respecto que Dinamarca ocupa el primer lugar, E.U. el séptimo, y Japón el último. Se consigna que la mujer blanca tiene de un 20% a un 40% más cáncer ovárico que la mujer negra, la japonesa, la china y la latina - (66)

Algunos autores han publicado una tendencia familiar en el desarrollo de las neoplasias epiteliales malignas del ovario, (7) (30) (35) (38) y otros han hecho notar su asociación con otras neoplasias malignas. (24) Por otra parte, es conocida la asociación endometriosis-cáncer endometroide y cáncer de células claras del ovario en el 10% y el 20% de los casos respectivamente (7)

Mujeres con manifestaciones de disfunción ovárica, infertilidad, tendencia al aborto espontáneo y la nuliparidad, tienen un riesgo para el desarrollo del cáncer ovárico 2 veces mayor que el de los grupos control. (3) (7) (30) La inmunodeficiencia, incrementa considerablemente este riesgo, (24) y la ooforectomía unilateral profiláctica, lo disminuye en un 20%. (3)

Aparentemente el factor nutricional también desempeña un papel importante como lo demuestran observaciones que señalan un incremento de un 25% en la frecuencia de la enfermedad en la mujer de ascendencia japonesa que radica en los Estados Unidos de América, en relación a las cifras publicadas para el Japón. (24) - (66)

En cuanto a la frecuencia de las diferentes variedades histológicas aquí presentada, se destaca el predominio mostrado por los carcinomas serosos, lo que concuerda con otros reportes, (35) - (40) (58) (54) y la baja frecuencia de los carcinomas de células claras, y de los tumores de Brenner malignos. (24) (41)(55) Asimismo se hace notar la mayor frecuencia de lesiones avanzadas, pues únicamente la tercera parte de los casos estudiados, mostró tumor limitado a los ovarios, situación de gran significación pronóstica, pero justificable en virtud de lo vago y de lo impreciso de las manifestaciones clínicas en los inicios de la enfermedad. (46) (35)

La mayoría de publicaciones de cáncer ovárico, informan de lo difícil que es llevar a cabo un diagnóstico oportuno, y de que

en el 60% de los casos éste se efectúa cuando el padecimiento - ha salido de la cavidad pélvica. (46) (53) (63)

Un buen estudio clínico que incluya un examen sistemático y ordenado tanto del abdomen como de la pelvis, puede elevar en un 10% el número de casos diagnosticados oportunamente. (14)

Aún cuando todos los casos de esta serie fueron explorados quirúrgicamente, únicamente el 37% de ellos se operaron de primera instancia, en la Unidad. Un 35% fué reexplorado para ratificar o rectificar los hallazgos de cirugías previas efectuadas fuera de la Unidad; y el 28% restante ya no fue sometido a cirugía - por así considerarlo oportuno, o por haberse rehusado las pacientes respectivas. Otras instituciones (58) reportan experiencias similares, o incluso más elevadas, de casos previamente diagnosticados y referidos para recibir tratamiento complementario.

El plan terapéutico contemplado en el Servicio para estas lesiones incluye laparotomía exploradora con panhisterectomía más omentectomía, salvo en aquellas pacientes jóvenes que desean conservar la fertilidad, y el diagnóstico transoperatorio es de tumor limitado a un ovario (Etapa Ia) con estudio histológico de carcinoma endometriode, o bien de cualquier otra neoplasia epitelial de bajo grado de malignidad. En los casos avanzados - se practica la resección del mayor volumen tumoral posible.

Salvo los casos en que se desee conservar la fertilidad, se indica radioterapia postoperatoria, (19) y una vez terminada ésta, las etapas II, III y IV, son valorados por el Servicio de Quimioterapia. Algunas pacientes diagnosticadas en etapas III y IV pasan directamente al Servicio de Quimioterapia.

Debemos destacar que compartimos la duda acerca de cual es la mejor secuencia terapéutica postcirugía. (54) Si bien la rutina aceptada en el Servicio es la de iniciar con radioterapia, actualmente se sabe que las enfermas así tratadas, muestran mayor labilidad a los efectos tóxicos de la Quimioterapia, lo que - -

obliga a disminuir las dosis de estos agentes, y a alterar la -
secuencia de tratamiento. Lo anterior se relaciona con reportes
recientes que señalan la presencia de un factor a partir de las
células de sostén de la médula ósea, que estimula la repoblación
de las células hematopoyéticas. La recuperación hematológica -
que sigue a la irradiación de determinados segmentos de la médu
la ósea en animales de experimentación, puede verse obstaculiza
da e inclusive impedida cuando después de la irradiación se ad
ministra ciclofosfamida. (72) (73) (74)

Estos hechos nos han puesto a considerar la posibilidad de ini
ciar con algunos ciclos de quimioterapia, permitir la recupera
ción de la médula ósea, y después aplicar radioterapia ya que -
esta recuperación es más completa cuando se administran agentes
citotóxicos, lo que puede mejorar la tolerancia al manejo multi
disciplinario, y eventualmente el pronóstico de estas lesiones.

El volumen tumoral postcirugía desempeña un importante papel en
la valoración terapéutica subsecuente: Se acepta que la radiote
rapia postoperatoria tiene su mejor indicación ante la presen
cia de nódulos residuales cuyo diámetro no exceda de los 2 cms.
(46) (57) (67) y que con residuales de mayores dimensiones, la
quimioterapia da mejores resultados. (25) (32) (46)

Puede encontrarse la posible explicación para este hecho, en -
los conocimientos actuales sobre radiobiología: carcinomas cuyo
diámetro sea menor a los 2 cms. se controlan en el 90% de los -
casos con una dosis de 5,000 Rads en 5 semanas. Cuando las di
mensiones del tumor alcanzan entre 2 y 5 cms., se requiere de -
una dosis de 7,000 Rads para lograr los mismos resultados. Es -
evidente que esta dosis no puede ser administrada a todo el ab
domen, ni a la pelvis, pues los tejidos sanos intrabdominales -
muestran una baja tolerancia a la radioterapia.

La diversidad de tratamientos instituidos en las pacientes del
presente análisis, se relaciona con falta de uniformidad en el

criterio terapéutico existente en el Servicio durante los primeros años del estudio, a que un buen número de casos no fueron explorados quirúrgicamente en la Unidad; y a que por variadas razones algunas de ellas desertaron sin recibir un tratamiento satisfactorio.

El hecho de que únicamente 28 casos hayan completado en forma - mas o menos adecuada sus esquemas de quimioterapia, obedece mas- que a un plan terapéutico definido, a que muchas de las enfermas de la Institución son foráneas y de escasos recursos, por lo que en ellas resulta difícil el llevar a cabo un óptimo manejo multi- disciplinario.

El pronóstico de los 200 casos de esta serie, se vió influido - por la estirpe histológica, la etapa clínica, y el tipo específi- co de tratamiento administrado.

El por ciento de control de la enfermedad obtenido en esta serie en los cistadenocarcinomas serosos y en los carcinomas no clasi- ficados, es similar al de otras publicaciones. (12) (14) (36) - (40) (44) Para los cistadenocarcinomas mucinosos y los carcino- mas endometrioides, las cifras de curación son menos satisfacto- rias. (12) (44) (62)

Se le ha dado relevancia en los últimos años al valor que tiene en el pronóstico de las etapas tempranas del carcinoma ovárico, el grado de diferenciación de la neoplasia en estudio. (20) (45) (36) Para las lesiones avanzadas, mas que la estirpe histológica y el grado de diferenciación celular, importa el conocimiento de la etapa clínico-quirúrgica, y del tipo específico de tratamien- to administrado. (15) (20) En este punto conviene destacar la - utilidad que tiene para la correcta clasificación de la enferme- dad la toma de biopsias a partir de sitios como los hemidiafrag- mas, el epiplón, el peritoneo, los ganglios paraórticos, y el - mesenterio. (54) (67)

Los resultados aquí mostrados para las etapas Ia y Ib, no presen

taron entre sí diferencias con significación estadística. Para esta etapa clínica se han destacado los siguientes factores - pronósticos: las neoplasias bien diferenciadas curan en el 90% de los casos. (20) (69) Con invasión capsular, las cifras de control disminuyen al 68%. Estas descienden al 56% cuando durante la operación se presenta ruptura del tumor, y el 50% cuando la lesión muestra adherencias a las estructuras de la pelvis. (20) (50) (69) (59)

Con participación neoplásica de ambos ovarios, algunos autores reportan cifras de curación de 45%. Otros no encuentran diferencias pronósticas significativas para estos casos. (32)

Los resultados globales de este análisis para las etapas II, - III y IV, recuerdan en general a los reportados en la bibliografía consultada. Con invasión a las estructuras de la pelvis (Estadio II) el promedio de curación es de alrededor de 40%. - (4) (12) (21) (37) (49) Las cifras descienden al 20% cuando la lesión afecta a la cavidad peritoneal (Estadio III), y al 5% o menos cuando se reportan metástasis parenquimatosas hepáticas o extraabdominales. (Estadio IV) (4) (12) (44) (49)

La relación tipo específico de tratamiento administrado y evolución, permitió comparar en esta serie los resultados obtenidos con y sin la combinación de modalidades terapéuticas.

El haber recibido o no un tratamiento integral en el Servicio, también influyó en el pronóstico. Con cirugía efectuada en el Servicio seguida de una terapéutica complementaria, el porcentaje de control de la enfermedad mejoró en un 20% las cifras obtenidas en el grupo de enfermas no intervenidas quirúrgicamente en la Unidad. Para las pacientes tratadas exclusivamente con cirugía no se demostró una diferencia pronóstica con significación estadística.

En estadísticas como la del Hospital MD Anderson, Julian P. - Smith, ha reportado sobrevidas hasta un 10% más altas para aquellas pacientes que recibieron su primer tratamiento en esa Institución. (58)

La cirugía efectuada en el Servicio como único procedimiento terapéutico se acompañó de control de la enfermedad en el 23% de los casos. Las cifras se obtuvieron fundamentalmente a expensas de los Estadios I y II con 50% y 25% respectivamente.

Al respecto se han publicado curaciones del orden del 75% con el empleo de la panhisterectomía en el manejo de las etapas I y II (49). La cirugía utilizada como único procedimiento terapéutico en los estadios I, dió un 88% de control a 5 años en la serie de la Clínica Mayo. (64)

En nuestro estudio la combinación cirugía más radioterapia proporcionó cifras de control de la enfermedad en el 42% de los casos. Influyeron en el pronóstico de este grupo de pacientes el tipo específico de cirugía efectuada y el esquema de radioterapia administrada, debiéndose destacar los mejores resultados obtenidos con el esquema de radioterapia externa al abdomen y a la pelvis en aquellas pacientes que previamente habían sido sometidas a panhisterectomía y omentectomía. El 90% de control de padecimiento para los estadios I y el 53% para los II y III obtenido en estas condiciones, contrasta con el 77.7% y el 15% respectivamente, observado para estas mismas enfermas con el uso de radioterapia externa limitada al abdomen.

El antecedente de una cirugía insuficiente tuvo una influencia negativa en el pronóstico de los Estadios II y III, pues aún con el mejor esquema de radioterapia, sólo 1 de cada 5 enfermas así tratadas tuvo opción a curación.

Diversos autores han destacado la utilidad de la radioterapia postoperatoria en el cáncer ovárico, sobre todo cuando existe un mínimo de volumen residual post-cirugía. (15) (46) (48) (57) (59) (67) Estadios II tratados en estas condiciones pueden curar hasta en un 70%, contra un 20% o menos cuando se ha dejado residual tumoral en la pelvis. (36) (58) (59)

Las posibilidades de curación para la etapa III sin residual tumoral postcirugía ascienden al 50%, contra un 10% o menos cuando dichos residuales alcanzan diámetros de 5 o más centímetros. (15) (28) (20) (27) A.J. Dembo (4) (15) ha reportado al respecto control a 3 años en el 54% de las lesiones en Estadios II y III tratadas con radioterapia sin residual postcirugía. En su experiencia las cirugías incompletas determinan curaciones para estos Estadios, del orden del 23%. Este autor concluye que el 45% de los cánceres ováricos en Estadios Ib, II y III pueden verse beneficiados con el empleo de radioterapia postoperatoria.

En cuanto al tipo específico de radioterapia administrada, mientras que para el control de etapas I puede bastar la utilización de radioterapia postoperatoria a la pelvis, (19) (20) para lesiones en etapas más avanzadas los mejores resultados se obtienen con esquemas que incluyen el empleo de radioterapia externa al abdomen con dosis adicionales a la pelvis. (15) -- (20) (27) La presencia de ascitis con células neoplásicas y sin grandes masas tumorales palpables, puede ser tratada exitosamente con isótopos del tipo del fósforo o el oro radioactivos. (13) (47)

Se ha documentado en los últimos años el valor de la quimioterapia dentro del armamento terapéutico para el cáncer ovárico, sobre todo en lesiones avanzadas residuales postcirugía y post radioterapia.

La administración de agentes citotóxicos en forma aislada o en combinación, puede acompañarse de respuestas objetivas evidenciables entre un 30% y un 80% de los casos según el tipo o tipos de agentes empleados, y de acuerdo con la duración del tratamiento. Los agentes alquilantes determinan respuestas objetivas en el 50% de los casos, (22) (34) (46) (60) los antimetabolitos en el 30%, (22) (46) y la combinación de agentes de diversos tipos, hasta en un 80% o más. (18) (32) (36) (48)

Pacientes refractarias al empleo de alquilantes y antimetabolitos, muestran un 30% de respuestas con la utilización de cis-platinum (8) (46). Sin antecedentes de tratamiento con citotóxicos, las respuestas a este agente son del orden del 65%, (8) (26) y cuando su administración se asocia con adriamicina u otros agentes las cifras pueden aproximarse al 100% (8) (48). Según la bibliografía consultada, el 20% de las pacientes en etapa III tratadas con citotóxicos pueden obtener el control de su enfermedad. Para la etapa IV las cifras apenas y rebasan el 10%. (46) (54)

En términos generales la tendencia actual en el tratamiento multidisciplinario del cáncer avanzado del ovario, es la de efectuar laparotomías de revisión después de 12 ciclos o un año de tratamiento con citotóxicos (54) (57) (67). Se estima que cuando esta segunda laparotomía se reporta negativa para cáncer residual, las posibilidades de control de la enfermedad son del 50% o más. (54)

En la experiencia de nuestro Servicio el tratamiento multidisciplinario con cirugía, radioterapia y quimioterapia, mejoró en un 13% las cifras de control de la enfermedad obtenidas con cirugía más radioterapia. Los casos que recibieron quimioterapia y que tenían el antecedente de panhisterectomía más radioterapia externa al abdomen y a la pelvis, fueron los que mostraron mejores posibilidades de curación.

Es de descarse que en el futuro un mayor número de enfermas de cáncer ovárico reciban un tratamiento integral y multidisciplinario en el Servicio con una secuencia tal que permita mejorar la tolerancia al tratamiento. De esta manera se estará en posibilidades de ofrecer a estos casos mejores oportunidades de curación.

CONCLUSIONES.

- 1.- Las dos terceras partes de las pacientes con cáncer ovárico que acuden a la Unidad Oncología del Hospital General de México S.S.A., ya han sido exploradas quirúrgicamente fuera del Servicio.
- 2.- La mayoría de los casos de esta serie mostró edades entre los 40 y los 60 años, y el 40% una baja fertilidad. Estos elementos son considerados como de riesgo para el desarrollo del cáncer ovárico.
- 3.- Únicamente la tercera parte de los casos tratados en el Servicio, mostró tumor limitado a los ovarios.
- 4.- El 37% de los casos de esta serie evolucionó de 1 a 5 años con 30 meses como promedio sin evidencia clínica de cáncer. Se incluyen el 67% de las etapas I, el 29% de las II, el 22% de las III; y el 6% de las IV.
- 5.- Se obtuvo el control de padecimiento en el 23% de los casos tratados exclusivamente con cirugía, en el 42% de los que recibieron cirugía más radioterapia, en el 50% de los tratados con cirugía más quimioterapia; y en el 55% de los tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- 6.- Con cirugía efectuada en el Servicio seguida de una terapéutica complementaria, se mejoró en un 20% las cifras de curación obtenidas en el grupo de enfermas tratadas en forma multidisciplinaria, pero que no fueron exploradas quirúrgicamente en la Unidad.

7.- La combinación panhisterectomía y omentectomía seguida de radioterapia externa al abdomen con dosis adicional a la pelvis, al acompañarse de control en 1 de cada 2 casos así tratados, constituyó el mejor esquema de manejo para el grupo de pacientes en estadios II y III que recibieron radioterapia.

8.- Es razonable el esperar un incremento en las cifras de curación de estos casos, si a una correcta clasificación clínica - fincada en biopsias seriadas le continúa un lógico plan terapéutico multidisciplinario.

9.- Es de desearse que en el futuro un mayor número de enfermas de cáncer ovárico reciban un tratamiento integral y multidisciplinario en el Servicio con una secuencia tal que permita mejorar la tolerancia al tratamiento. De esta manera se estará en posibilidades de ofrecer a estos casos mejores oportunidades de curación.

R E S U M E N

Se presenta un estudio clínico y terapéutico de un grupo de pacientes con neoplasias epiteliales malignas del ovario revisadas en un lapso de 15 años en la Unidad de Oncología del Hospital General de México S.S.A., destacándose la mayor frecuencia observada entre los 40 y los 60 años, y la baja fertilidad encontrada en el 40% de ellas.

Se llevan a cabo consideraciones terapéuticas y se analizan los factores que en una o en otra forma intervinieron en el pronóstico de los 200 casos tratados durante este lapso, haciéndose notar que el 37% de los casos evolucionó 30 meses como promedio sin evidencia clínica de cáncer. (67% de las etapas I, 29% de las II, 22% de las III; y 6% de las IV)

Desde el punto de vista pronóstico, se resaltan los mejores resultados obtenidos en el grupo que recibió un tratamiento integral y multidisciplinario en el Servicio, en aquellas pacientes tratadas con panhisterectomía y omentectomía mas radioterapia externa al abdomen y a la pelvis, y en quienes recibieron un tratamiento combinado con quimioterapia.

BIBLIOGRAFIA:

- 1.- ALBORES SAAVEDRA JORGE Y MANUEL ALTAMIRANO DIMAS.: Algunas consideraciones sobre 9,412 autopsias realizadas en el Hospital General de México.- Revista de Investigación en Salud Pública - vol. 31 no. 1 págs. 1-15
- 2.- ANDERSON TOM and ROBERT C. YOUNG.: Adelantos en el establecimiento de etapas y el tratamiento del cáncer ovárico.- Clínicas Médicas de Norteamérica, págs. 1001-1012, Sept. 1977.
- 3.- ANNEGERS L.F., STROM H., DECHER D.G., DOCKERTY M.B., - O'FALLONWR.: Ovarina Cancer Incidence and case-control study.- Cancer 13 (2): 723-29; 1979.
- 4.- AURE J.C., KARI HOEG and KOSTAD P.: Clinical and hystologic studies of ovarian carcinoma. Long term follow-up of 990 cases.- Obstetrics and Gynecology - vol. 37 no. 1, Jan. 1971.
- 5.- BARBER HUGH R.K., RALPH SNYDER, SHELDON C. SOMMERS.: - Hystologic and nuclear grading and stromal reactions as indices for prognosis in ovarian cancer.- American Journal Obstet. Gynecol. - Vol. 121 no. 6 págs. 795-804, March - 15, 1975.
- 6.- BARBER HUGH R.K. and TAE HAE KWON.: Current status of the treatment of Gynecology cancer by site ovary.- Cancer, vol. 38 no. 1, págs. 610-619, suppl. to July 1976.
- 7.- BERG W. JOHN and JOHN G. LAMPE.: High risk factors in - Gynecologic Cancer.- Cancer vol. 48 no. 2 págs. 429-41 suppl. July 1981.
- 8.- BRUCKNER W. HOWARD, CARMEL J. COHEN, JUDITH D. GOLBERG, - BERNARD KABAKOW, ROBERT, C. WALLACK, GUNTER DEPPE, EERAM GREENSPAN, S.P. GUSBERG AND JANENS F. HOLLAND.: Improved - Chemotherapy for ovarian cancer with Cis-diamaine Dichloroplatinum and Adryamicin.- Cancer, vol. 47 no. 9 págs. - 2288-94, May. 1981.

- 9.- CARRANZA GARCIA JORGE V.: Conducta del médico general ante el cáncer ginecológico.- Actualización en Ginecología. Simposio Syntex., Ediciones del Instituto Syntex, p. 43-48, Julio de 1981.
- 10.- Cancer, Facts and Figures.- American Cancer Society, pags. 3-28, 1982.
- 11.- CASTALDO W. THOMAS, EDMUND S. PETRILLI, SAMUEL C. BALLON, LEO D. LAGASSE.: Intestinal operations in patients with ovarian carcinoma.- American Journal of Obstetrics and Gynecology - vol. 139 no. 1, págs. 80-84, Jan. 1, 1981.
- 12.- CONSTABLE W. C., BIRRELL W.R.S.: Cancer of the ovary.- Acta Obstet. Gynecol. Scand. - vol. 52, p. 103-8, 1973.
- 13.- DECKER G. DAVID, J. WEBB MAURICE, MARGARET A. HOLBROOK.: Radiogold treatment of epithelial cancer.- American Journal of Obstetrics and Gynecology - vol. 115 no. 6 p. 751-55, March 1973.
- 14.- DECHER DAVID, G.: El cáncer del ovario y el internista. -- Clínicas Médicas de Norteamérica. Ginecología Médica. -- P. 767-79, Julio 1979.
- 15.- DEMBO J. ALON, RAYMOND S. BUSH, FRANCIS A. BEALE, HELEN A. BEAN, JOHN F. PRINGLE, JEREMY STURGEON, JOAN G. REID.: Ovarian Carcinoma; improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with acompleted pelvic operation. American Journal of Obstetrics and Gynecology - vol. 134 no. 7, August 1, 1979.
- 16.- DELCLOS LUIS and EDWARD J. QUINLAN.: Malignant tumors of the ovary managed with postoperative megalovoltage irradiation.- Radiology -vol. 39 no. 3 p. 659-65, 1969.
- 17.- DE LA GARZA SALAZAR JAIME.: Quimioterapia del cáncer ginecológico.- Gaceta Médica de México - vol. III no. 2, p.143-47, Feb. 1976.

- 18.- DIAZ PERCHES RODOLFO, ZARAGOZA TALAVERA R., I. CERVANTES - ZUNIGA, JESUS PEREZ TORRES, ARMANDO MENDEZ GARCIA.: Análisis estadísticos de la atención de los enfermos y proyectos de la unidad de Oncología del Hospital General de México S.S.A. Revista Médica del Hospital General de México - vol. 40 n.º. 7, p. 443-65, Julio 1977.
- 19.- DIAZ PERCHES RODOLFO, H. GARCIA GONZALEZ.: Tumores malignos del ovario. Guía de Radioterapia para el Médico General.- Tribuna Médica - tomo XXXV No. 9, p. 35-38, primer número de Noviembre 1978.
- 20.- ELTRINGHAM R. JAMES.: Radiation Therapy for ovarian carcinoma.- Clinical Obstetrics and Gynecology - vol. 22 - no. 4 p. 967-992, Dec. 1979.
- 21.- FELDMAN B. GEORGE, ROBERT C. KNAPP.: Lymphatic drainage of the peritoneal cavity and its significance in ovarian cancer.- American Journal of Obstetrics and Gynecology - vol. 119, p. 991-94, 1974.
- 22.- FISHER I. RICHARD, ROBERT C. YOUNG.: Quimioterapia del cáncer ovárico. Cáncer del aparato genital de la mujer.- Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica - vol. I, p. 145-52, 1978
- 23.- GERSHENSON M. DAVID, D. TAYLOR WHARTON, JAY HERSON, CREIGHTON I. EDWARDS, FELIX N. RUTLEDGE.: Single agent cis-platinum - therapy for advanced ovarian cancer.- Obstetrics and Gynecology - vol. 58 no. 4, p. 487-96, Oct. 1981.
- 24.- GREENWALD F. CARL.: Ovarian Tumors.- Clinical Obstetrics - and Gynecology - vol. 18 no. 4, p. 61-86, Dec. 1975.
- 25.- GRIFFITHS THOMAS C., ARLAN F. FULLER.: Tratamiento quirúrgico y quimioterápico intensivos del cáncer ovárico avanzado.- Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica - vol. 1, p. 133 44, 1978.
- 26.- HALL J. DON, ROBERT DIASIO, DEAN R. GOPLERUD.: Cisplatinum in Gynecology Cancer. American Journal of Obstetrics and Gynecology - vol. 141 no. 3, p. 299-304, Oct. 1, 1981.

- 27.- HAAS S. JUDITH, CARLM MANSFIELD, GERALD V. HARTMAN, EASHWER K., REDDY and BYRON J. MASTERSON.: Results of radiation therapy in the treatment of epithelial carcinoma of the ovary; Cancer - vol. 46 no. 9, p. 1950-56, Nov. 1980.
- 28.- HART R. WILLIAM, MAJ MCUSAR and HENRY J. MORRIS.: Border line and malignant mucinous tumors of the ovary.- Cancer- vol. 31 no. 5, p. 1031-45, May. 1973.
- 29.- JAMES P.D.: Epidemiology of ovarian cancer.- The Lancet, - 412, March 0, 1974.
- 30.- JOHNSON N. GARY.: Pelvic mass and diagnosis of carcinoma - of the ovary. Clinical Obstetrics and Gynecology - vol. - 22 no. 4, p. 903-23, Dec. 1979.
- 31.- JULIAN CONRAD G.: Germinal epithelial neoplasia of the - ovary.- Clinical Obstetrics and Gynecology - vol. 17 no. 1, p. 241-57, March 1974.
- 32.- KUIPERS T.J.: Report on treatment of cancer of the ovary.- The British Journal of Radiology - vol. 49 no. 582, p. 526 32, Jun. 1976.
- 33.- KUIPERS T.J.: Report on treatment of cancer of the ovaries.- The British Journal of Radiology - vol. 49 No. 579, p. 292, March 1976.
- 34.- MALKASIAN D. GEORGE JR.: Quimioterapia del cáncer de ovario. Clínicas Médicas de Norteamérica, 777-90, Julio 1974.
- 35.- MALKASIAN D. GEORGE JR., CUPPSE ROGER, EARLE D. JOHN.: The management of local and regional ovarian carcinoma.- - Principles of cancer treatment, Cap. 52 Edit Stephen K. - Carter. McGrew Book Company, 470-81, 1982.
- 36.- MAUCH M. PETER, ROBERT L. ECHRMANN, THOMAS GRIFFITHS, ABRAHAM MARCK, ROBERT C. KNAPP, MARTIN B. LEVENE.: Radiation therapy in stage II ovarian carcinoma. The influence of hystologic grade.- Cancer -vol. 45 no. 6, p. 1344-51, March 15, 1980.

- 37.- MAUS J. H., MACKAY E.N., SELLERS A.H.: Cancer of the ovary A twenty one year study of 1,722 patients treated in the - Ontario Cancer Clinics.- The American Journal of Roentgenology-vol. 102 no. 3, p. 603-07, March 1968.
- 38.- MC CRANN J. DONALD JR., DOUGLAS J. MARCHANT AND WADI A. BARDAWIL.: Ovarian carcinoma in three teen-age siblings.- Obstetrics and Gynecology - vol. 43 no. 1, p. 132-37, Jan. 1974.
- 39.- MILLER P. SHERWOOD, SYMOUR BRENNER, JOHN HORTON, LEO STOLBACK, BRUCE I. SHNIDER and STUART POCOCK.: Comparative evaluation of combined radiation chlorambucil treatment of ovarian - carcinomatosis.- Cancer - vol. 36 no. 5, p. 1625-30, Nov.- 1975.
- 40.- MONCADA ROGELIO, COOPER A. RICHARD, GARCES MIGUEL.: Calcified metastases from malignant ovarian neoplasm.- Radiology - vol. 113, p. 31-35, Oct. 1974.
- 41.- MORROW PAUL C.: Classification and characteristic of ovarian cancer.- Clinical Obstetrics and Gynecology - vol. 22 no. 4, p. 925-37, Dec. 1979.
- 42.- MORRIS J.H. and ROBINOWITS M.: Ovarian Adenocarcinoma of - mesonephric type.- Cancer - vol. 28, p. 1074-81, 1971.
- 43.- MORRIS H. H. AND JEESEN D. ROBERT.: Relative frequency of - ovarian neoplasm in children and adolescents.- Cancer - vol. 30 no. 3, p. 713-19, Sep. 1972.
- 44.- MUNNELL W. EQUINN.: The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary.- American Journal of Obstetrics and - Gynecology - vol. 100 no. 6, p. 790-805, March 1968.
- 45.- MUNNELL W. EQUINN: Is conservative therapy even justified in stage I (I-A), cancer of the ovary.- American Journal of Obstetrics and Gynecology - vol. 103 no. 5, p. 641-53, March 1969.

- 46.- OZOLS F. ROBERT, R.C. YOUNG: The management of advanced ovarian cancer.- Principles of cancer treatment. Chap. 53 McGrew Book Company 482-93. 1982.
- 47.- PEZNER D. RICHARD, KENNETH R. STEVEN, DAPHNE FONG and - CLIFFORD V. ALLEN: Limited epithelial carcinoma of the - ovary treated with curative intent by intraperitoneal - instillation of radio-colloids.- Cancer vol. 42. p. 2563 71. Dec. 1978.
- 48.- PIVER M. STEVEN: Continued controversies in diagnosis and treatment of ovarian adenocarcinomas.- Journal Reprod. Med. vol. 22 p. 119-27 March 1979.
- 49.- POMERANCE WILLIAM AND WOLTZ ARNOLD. "Ten years of survival in carcinoma of the ovary.- Obstetrics and Gynecology. Vol 37 no. 4 p. 56-66 Apr. 1971.
- 50.- POWLIS D. WILLIAM, PETER MAUCH, ROBERT L. EHRMANN, CHRISTO PHER M. ROSE, ROBERT C. KANPP, WILLIAM D. BLOOMER.: The rôle of Post-operative local or Regional Irradiation in the - treatment of Stage I Ovarian cancer, Radiolog. vol. 142. no. 3. p. 747-50. March 1982.
- 51.- RODRIGUEZ CUEVAS H. y CORONADO M.: Cáncer ginecológico. - Magnitud del problema clínico.: Revista Médica del Hospital General. vol. XXVIII No. 5, p. 353, Mayo 1965.
- 52.- RODRIGUEZ CUEVAS HECTOR Y PEREZ VELA JORGE.: Tumores ováricos.- Tribuna Médica de México, Primer número de Octubre T 322, tomo XXVII No. 7 p. A-3, A-10, 1974.
- 53.- SCWARTS E. PETER.: Surgical management of ovarian cancer. Archives of Surgery. vol. 115, p. 99-106, Jan 1981.
- 54.- SCWARTZ E. PETER and JULIAN P. SMITH: Second look operation in ovarian cancer.- American Journal of Obstetrics and Gynecology. vol. 138 no. 8, p. 1124-1130, Dec. 15, 1980.
- 55.- SCULLY R.E.: R. Progress in ovarian cancer.- Hum. Pathol. 1, 73-78, 1970.

- 56.- SMITH P. JULIAN, FELIX RUTLEDGE AND J. TAYLOR WHARTON.:
Chemotherapy of ovarian cancer.- Cancer - vol. 30 no. 6,
p. 165-71, Dec. 1972.
- 57.- SMITH P. JULIAN: Chemotherapy in gynecology cancer.- Clinical Obstetrics and Gynecology - vol. 18 no. 4, p. 109-24,
Dec. 1975.
- 58.- SMITH P. JULIAN, THOMAS G. DAY: Review of ovarian cancer -
at the University of Texas System Cancer Center, M.D.
Anderson Hospital and Tumor Institute.- American Journal -
of Obstetrics and Gynecology - vol. 35 no. 7, p. 984-90,
Dec. 1, 1979.
- 59.- SMITH G.W.: Surgical treatment of epithelial ovarian carcinoma.- Clinical Obstetrics and Gynecology - vol. 22 no. 4,
p. 939-56, Dec. 1979.
- 60.- TOBIAS C. JEFFREY and C. THOMAS GRIFFITHS: Management of -
ovarian carcinoma. Current concepts and future prospects.
The New England Journal of Medicine - vol. 294 no. 16, p.
977-882, April 15, 1976.
- 61.- TIMM J.: Ovarian cancer. A 10 year series from a provincial
hospital.- Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica -
vol. 52 no. 2 pag. 103-108, 1973.
- 62.- TORRES LOBATON ALFONSO, ROBOLEFO DIAZ PERCHES, AVISSAID -
ALCANTARA VAZQUEZ: Neoplasias malignas del ovario.- Rev.-
de Ginecología y Obstetricia de México - vol. 41 No. 244,
Pag. 89-106, Febrero 1977.
- 63.- WATRING G. WATSON, DONALD D. EDINGER, BARRIE ANDERSON: -
Exámenes de selección y diagnóstico en el cáncer ovárico.
Clínicas Obstétricas y Ginecológicas - vol. 3, p. 769-781,
1979.
- 64.- WEBB J. MAURICE, DAVID G. DECKER, E. MUSSEY, T.J. WILLIAMS:
Factors influencing survival in stage I ovarian cancer.
American Journal of Obstetrics and Gynecology-vol.116 no. 2
p. 222-28, May 1973.

- 65.- WEBB J. MAURICE, GEORGE D. MALKASIAN AND EDWARD V. JORGENSEN: Factors influencing ovarian cancer survival after chemotherapy.- *Obstetrics and Gynecology* - vol. 44 no. 4, p. 564 - 70, Oct. 1974.
- 66.- WEISS S. NOEL AND ANNE S. PETERSON: Racial variation in the incidence of ovarian cancer in the United States.- *American Journal of Epidemiology* - vol. 107 no. 2 p. 91-95, 1978.
- 67.- WHARTON J. TAYLOR and JAY HERSON: Surgery for common epithelial tumors of the ovary.- *Cancer* - vol. 48 no. 2, p 582-89 suppl., July 1981.
- 68.- WITLET C. WALTER, CHRISTOPHER BAIN, CHARLES H. HENNEKENS. - BERNARD ROSNER and FRANK E. SPEIZER: Oral contraceptives - and risk on the ovarian cancer.- *Cancer* - vol. 48 no. 7, p. 1684-87, Oct. 1, 1981.
- 69.- WILLIAMS J. TIFFANY: Management of ovarian carcinoma in young women.- *Clinical Obstetrics and Gynecology* - vol. 19 No. 3, p. 673-82, Sept. 1976.
- 70.- WOLLNER NORMA, PHILIP R. EXELBY, JAMES M. WOODRUFF, WILLIAM C. CHAM, M. LOA MORPHY AND JOHN L. LEWIS JR.: Malignant ovarian tumors in childhood, prognosis in relation to initial therapy.- *Cancer* - vol. 37 no. 4, p. 1953-64, April 1976.
- 71.- YOUNG C. ROBERT, BRUCE A. CHAINNER ET AL: Advanced ovarian adenocarcinoma. Prospective clinical trial of Melphalan versus combination chemotherapy.- *New England Journal Medicine* 299, p. 1261-66, Dec. 7, 1978.
- 72.- WATHEN M. LYNNE, MS. SHIRLEY A. KNAPP AND R.L. DE GOWN.- Suppression of marrow stromal cells and microenvironmental damage following sequential radiation and Cyclophosphamide: *Radiation Oncology. Biology Physics.* vol. 7 No. 7 p. 935-41. July 1981.
- 73.- MORI J.K.; K. KUMAGAI; A. SETO AND Y. ITO.- In vitro repopulation of Haemopoietic Stem cells after irradiation.- *J. Radiat. Res.* 22, 312-22. 1981.

- 74.- MORI J.K. Patterns of Proliferation and differentiation of irradiated Haemopoietic Stem cells cultured on normal stromal cell colonies in vitro.- J. Radiat. Res. 22, 344, 351, (1981)