

TRATAMIENTO DE CANCER DE OVARIO: ESTADIOS INICIALES

DR. RICARDO GALDOS H. (*)

I.—INTRODUCCION

El ovario por ser glándula genital, representa el órgano esencial de la mujer y como es de nuestro conocimiento, está situado en la cavidad rectouterina, sobre las partes laterales de la excavación pelviana, delante del recto y detrás de los ligamentos anchos y de las trompas, sitio al cual llegaron al noveno mes de gestación. Habitualmente se encuentra a 8 ó 10 mms por debajo del estrecho superior de la pelvis y a 1 ó 2 cms. por encima y por delante del músculo piramidal; su forma es ovoidea, algo aplanada, y su tamaño, variable según la edad y el estado fisiológico de la mujer. Todas estas características anatómicas, hacen del ovario un órgano inaccesible y resorte de muchas sorpresas patológicas más aún desde el punto de vista de las neoplasias malignas.

El ovario es el único órgano de la economía que da origen a un gran número de neoplasias las cuales sobrepasan a treinta, tal como lo refiere Scully (26), y que básicamente proceden del epitelio superficial, del estroma gonadal (incluyendo al cordón sexual mesenquimal) y por último un grupo mixto. El 47 por ciento de estas neoplasias primarias son malignas y sólo el 12 por ciento muestran acción hormonal, en su mayoría feminizante y en pequeña proporción virilizante.

Bajo este concepto, el cáncer de ovario no es una sola entidad, sino un grupo de enfermedades, entre las cuales las neoplasias ováricas relacionadas con el epitelio Mulleriano constituyen su vasta mayoría.

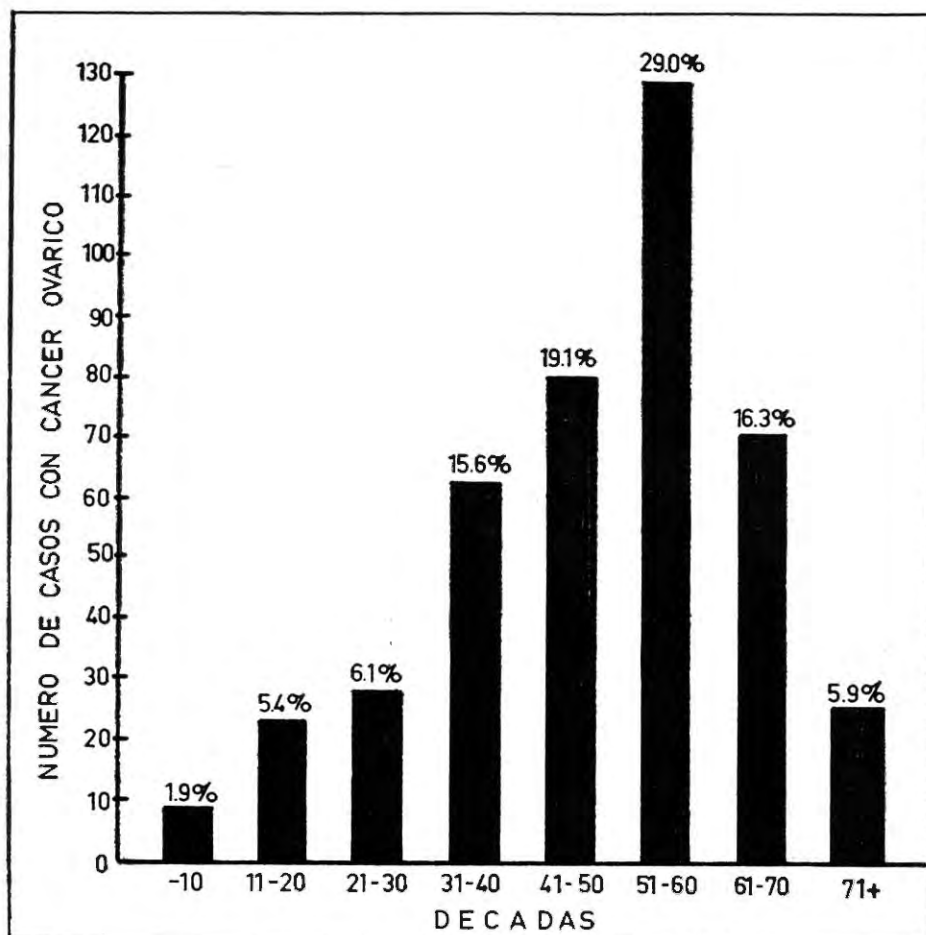
El cáncer del ovario, es una neoplasia relativamente frecuente, y entre nosotros, ocupa el quinto lugar como causa de muerte por cáncer de la mujer peruana (7) y el segundo lugar en frecuencia entre las

neoplasias malignas del tracto genital femenino; sin embargo, es digno de señalar que en Suecia, Dinamarca, Finlandia, Inglaterra y en el Estado de New York, el cáncer de ovario es más frecuente que el cáncer de cuello uterino y la tasa de mortalidad es de 11 por 100,000. En las últimas décadas, la detección, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades malignas de la pelvis femenina, particularmente en cáncer de cervix, ha conquistado grandes avances; sin embargo, muy pocos cambios se han producido en "detección y mejoras de la tasa de sobrevivencia a cinco años para las pacientes con cáncer de ovario" y en la mayoría de casos, encontramos en el momento de la laparotomía, el cáncer ovárico ya sea generalizado en la pelvis o ya diseminado a todo el abdomen; o sea con pronóstico sombrío y en consecuencia, brindando reducidas tasas de sobrevivencia. Es verdad que nuestras esperanzas han cambiado con el uso de las radiaciones (Cobalto 60), asociada a la quimioterapia en estos estadios; sin embargo, debemos encaminar nuestros esfuerzos con miras de descubrir algún modo o método para realizar el diagnóstico precoz de esta neoplasia.

II.—MATERIAL Y METODOS

Revisando las neoplasias malignas atendidas en el Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas vemos que desde 1952 hasta 1967 inclusive, se han atendido 24,239 neoplasias malignas de ambos sexos, de las cuales 10,097 han tenido localización en el tracto genital femenino, o sea 41.7 por ciento; de estas 10,097 neoplasias, 366 = 3.6 por ciento han correspondido a cáncer de ovario.

(*) Médico del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.



Distribución por décadas de los 366 casos de Cáncer de Ovario.

El cáncer de ovario se presenta en todas las edades de la vida, pero su mayor incidencia la hemos apreciado entre los 41 y 70 años (el 64.4 por ciento de nuestros casos), el 21.7 por ciento entre los 21 y 40 años y sólo el 7.3 por ciento correspondieron, a niñas y adolescentes. Esto hace pensar que después de los 50 años, si el ovario dejó de ser joven para funcionar, nunca es viejo para formar cáncer. En los Estados Unidos de Norte América, cada año mueren más de 10,000 mujeres por cáncer de ovario y, de acuerdo a los informes de Barber, de cada 100 mujeres, 6 ó 7 necesitan cirugía durante su vida por quiste o tumor de ovario, y una de cada 100 mujeres mayores de 40

años, presentará tumor maligno, esto es, 9 ó 10 mujeres de cada 1000, presentarán cáncer de ovario y sólo dos tendrán curación. Según Randall (25), 30 de cada 100 mil mujeres menores de 45 años presentan cáncer de ovario, mientras que: 281 mujeres de cada 100,000 entre los 45 y 60 años, presentan dicho tumor. Por otra parte, de cada 9 cánceres de ovario, 8 se presentan en pacientes que han cumplido 50 años. Estas cifras nos hacen meditar sobre la gran responsabilidad que tenemos los médicos dedicados a la asistencia de mujeres, para quienes debemos observar vigilancia y re-evaluación periódicas.

Para enfocar el tratamiento del cáncer de

ovario en los estadios iniciales, tenemos que recordar sus estadios clínicos.

En 1964, la asamblea general de la FIGO, aprobó una clasificación por estadios, basada en el examen clínico y en los hallazgos de la laparotomía. En enero de 1966 el Comité TNN de la UICC, propuso una clasificación TNM, pero sin fundarla en el análisis de una gran serie de casos, ha estado en prueba los años 1967-1971. En octubre de 1969, la Unidad de Cáncer de la Organización Mundial de la Salud, invitó a expertos de 9 países a participar en una discusión sobre la agrupación clínica de los tumores ováricos, la cual se reunió en 1970 y aprobó la siguiente clasificación:

III.—CLASIFICACION POR ESTADIOS DEL CARCINOMA PRIMITIVO DEL OVARIO

(a utilizarse desde Enero de 1971).

Estadio I.—Cáncer limitado a los ovarios.

- I A — Tumor localizado a un ovario, sin ascitis: (1) cápsula perforada (2) cápsula intacta.
- I B — Tumor localizado en ambos ovarios, sin ascitis: (1) cápsula perforada (2) cápsula intacta.
- I C — Tumor limitado a uno o ambos ovarios; ascitis con citología positiva: (1) cápsula perforada, (2) cápsula intacta.

Estadio II.—El tumor involucra uno o los dos ovarios y se extiende a la pelvis.

- II A — Propagación y/o en el otro ovario.
- II B — Propagación a otros órganos pelvianos.

Estadio III.—Tumor que involucra uno o los dos ovarios con metástasis difusas intraperitoneales.

Estadio IV.—Tumor que compromete uno o los dos ovarios con metástasis alejadas.

Categoría especial.—Casos no explorados quirúrgicamente, que se supone son carcinomas ováricos.

Con respecto a la clasificación histopatológica, el Comité consideró excluir a los tumores originados en células germinales, los hormonalmente funcionales así como los metastásicos, y las estadísticas terapéuticas sólo consignarán las neoplasias epiteliales del ovario, en los grupos que señalamos.

CLASIFICACION HISTOLOGICA DE LOS TUMORES EPITELIALES PRIMITIVOS DEL OVARIO

(A utilizarse desde Enero de 1971).

I.—Cistomas Serosos

- A — Cistomas Serosos Benignos.
- B — Cistomas Serosos con Actividad Proliferativa en las células epiteliales y anomalías nucleares, pero sin crecimiento infiltrativo (Bajo potencial de Malignidad).
- C — Cistoadenocarcinomas Serosos.

II.—Cistomas Mucinosos

- A — Cistomas Mucinosos Benignos.
- B — Cistomas Mucinosos con Actividad Proliferativa en las células epiteliales y anomalías nucleares, pero sin crecimiento infiltrativo (Bajo potencial de malignidad).

C — Cistoadenocarcinomas Mucinosos.

III.—Tumores Endometrioides

A — Quistes Endometrioides Benignos.

B — Tumores Endometrioides con Actividad Proliferativa en las células epiteliales y anomalías nucleares, pero sin crecimiento infiltrativo (Bajo potencial de malignidad).

IV.—Tumores Mesonéfricos

A — T. M. Benignos.

B — Tumores Mesonéfricos con Actividad Proliferativa en las células epiteliales y anomalías nucleares, pero sin crecimiento infiltrativo (Bajo potencial de malignidad).

V.—**Carcinomas no clasificables:** en los cuatro grupos anteriores.

Ha sido propuesto que los grupos de bajo potencial de malignidad (IB, IIB., IIIB,

IVB), se denominen casos limítrofes.

En nuestra casuística, la mayoría de las pacientes con cáncer de ovario, consultaron cuando la neoplasia había adquirido proporciones considerables, esto es, con distensión abdominal, grandes masas tumorales que ocupaban toda la cavidad pélvico-abdominal, ascitis y compromiso del estado general, o cuando múltiples masas mostraban infiltración de los órganos pelvianos y/o de las vísceras abdominales. Siendo así, más de cuatro quintas partes de las pacientes llegaron a la consulta cuando el tumor mostraba amplia diseminación y por tanto la esperanza de control o cura de la enfermedad es poco posible, pues sabemos desde los primeros informes de L. Kottmeier, Allan, Burges, Pearse, y posteriormente de Novak, Randall, Rutledge y Scully, y por nuestras propias experiencias, que cuando el cáncer está confinado a uno o ambos ovarios, la tasa de supervivencia a 5 años es del 75 a 80 por ciento, mientras que cuando compromete otras estructuras pelvianas o está diseminado en el abdomen, la tasa de supervivencia a 5 años, es menor del 10 por ciento.

CLASIFICACION POR ESTADIOS CLINICOS DEL CANCER PRIMITIVO DE OVARIO.

366 casos del I.N.E.N. comparado con otros.

Estadio	I.N.E.N.		M.D. Anderson		Marie Curie		Presbyterian H.		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
IA	43	12.3	119	13.0	47	14.6	77	33.0	42.0
IB	15	4.4	40	4.4	11	3.4	22	9.0	
IC	6	1.7	19	2.1	5	1.5			
IIA	8	2.2	25	2.7	50	15	29	12.0	
IIB	31	8.2	82	8.4	89	27.5			
III	162	44.2	385	42.1	71	22.0	107	46.0	
IV	66	18.0	193	21.1	5	1.5			
Otros	35	9.0	52	5.7	43	13.3			
Total	366	99.8	915	100.0	316	98.9	235	100.0	
Años	1952 — 1967		1945 — 1965		1928 — 1961		1952 — 1961		
	Galdos		Burns y Col.		Hazra		Munnell		

IV.—DIAGNOSTICO

Vemos así que el 83.3 por ciento de nuestra casuística involucrando al sub-grupo IC, corresponden a la categoría de cáncer de ovario avanzado, e involucramos este sub-grupo, porque está probada la gran afinidad que tienen las células cancerosas por el omento y por la serosas peritoneales, y lo que dió motivación al uso del oro radiactivo intraperitoneal por Hahn y más tarde por Morre y colab. (19). Entonces, sólo al 16.7 por ciento de nuestros casos podemos considerarlos como CANCER DE OVARIO EN ESTADIOS INICIALES. Esto obviamente hace entrever, que no existen medios clínicos para detectar el cáncer de ovario en estadio inicial o precoz, ni mucho menos para considerar clínicamente los tumores potencialmente malignos, tal como acontece para el cervix uterino, todo ello por su inaccesibilidad por ser un tumor parenquimal intracapsular y por su curso asintomático. En base a las experiencias de Graham (12,13), Palmer, Cohen, Herstein, Green y últimamente de Kjellgren (27), el diagnóstico pre-clínico del cáncer de ovario en mujeres asintomáticas que muestran agrandamiento aneal, puede hacerse por:

- a.—Estudio de la citología del líquido extraído por culdocentesis o lavado pelviano.
- b.—Celioscopia trans-abdominal: laparoscopia.
- c.—Celioscopia trans-vaginal: culdoscopia.
- d.—Ultrasonido
- e.—Biopsia por aspiración del ovario.
- f.—LAPAROTOMIA EXPLORADORA, biopsia por bisección del ovario y estudio por congelación.

El estudio citológico del líquido aspirado del fondo de saco de Douglas, constituye un método aprovechable y promisor en la detección del cáncer pre clínico del ovario, pero su uso para una detección en masa, entre nosotros, requiere valorizar previamente su costo, tiempo que conlleva dicho método, y sobre todo su utilidad práctica, teniendo en cuenta que el cáncer ovárico no es muy frecuente entre nosotros. Sin embargo, debemos recomendar su uso, cuando hay sospecha de masa aneal, aunque la mayoría de las pacientes no están dispuestas a colaborar. Algo más, si hay células neoplásicas en el líquido aspirado por douglocentesis, el cáncer ovárico ya no es incipiente. Aún con todo, debe descartarse neoplasias malignas del tracto intestinal y de vesícula.

Los estudios endoscópicos, (laparoscopia y culdoscopia), pueden ser utilizados cuando se sospecha agrandamiento del anexo que no puede detectarse claramente al examen pélvico, o cuando se aprecia masas pélvicas no bien definidas y no adheridas al fondo de saco de Douglas; en manos expertas carecen de morbi-mortalidad, aunque tienen una falla en el diagnóstico del 3.9 por ciento.

La ecografía, aún siendo en este momento de tipo experimental, está en condiciones de brindar una contribución útil en la solución de diagnósticos difíciles de masas abdominopelvianas; pero no está en condiciones de darnos una idea sobre si un quiste ovárico es benigno o maligno, antes de que clínicamente sea sospechado.

La biopsia por aspiración, tal como lo muestra Kjellgren (27), da una utilidad de certeza en el diagnóstico del 93 al 95 por ciento, pero tiene un interrogante de que no cambia la conducta terapéutica y, por el contrario, produce derramamiento y siembra peritoneal al perforar la cápsula. La laparotomía exploradora constituye, al final, el único y mejor medio de llegar al diagnóstico de cáncer de ovario cuando

una paciente post-menopáusica, presenta agrandamiento persistente (6 cms) en dos exámenes pelvianos. Sin embargo, no todos los ginecólogos, tienen suficiente experiencia para reconocer macroscópicamente un carcinoma de ovario intracapsular. Es entonces, que la extirpación del anexo comprometido y el estudio por congelación con criostato es de gran ayuda, debiendo tener presente que en los centros donde no se tiene esta ayuda del criostato, se practicará anexectomía y se esperará el informe del estudio anátomo-patológico, debiendo someterse a una reoperación adecuada cuando el informe es de cáncer de ovario.

V.—TRATAMIENTO DEL CANCER DE OVARIO EN ESTADIO INICIAL

El tratamiento del cáncer de ovario en el Departamento de Ginecología del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, sigue la siguiente filosofía. Para el estadio clínico I, en sus tres variedades, practicamos: histerectomía total, salpingooforectomía bilateral y omentectomía opcional. Las variedades IA, IB con cápsula rota, y la variedad IC, después del acto quirúrgico reciben tratamiento complementario con cobalto 60 y un quimioterápico (ciclofosfamida). Para los estadios clínicos II y III, en lo posible se tratará de realizar histerectomías total y salpingooforectomía bilateral, o extirpación de la máxima cantidad de masa tumoral; luego se complementa el tratamiento con cobalto 60 y quimioterapia. Esto nos ha permitido reducir la enfermedad y hacer quirúrgicamente operables muchos de estos casos. Hemos encontrado neoplasia aún viable en uno o ambos ovarios, casos que, como se comprende, han continuado tratamiento con quimioterapia en dosis de sostén.

Para el estadio Clínico IV, practicamos laparotomía con miras de determinar el tipo histológico y luego se continúa el tratamiento con cobalto 60 y quimioterapia hasta la dosis que la paciente tolere.

Todos sabemos que en el estadio clínico I, el tratamiento radical como lo hemos señalado, es el más adecuado; pero, debemos señalar, que existen situaciones especiales, que merecen consideración y deben ser meditados; son aquellos casos en que el huésped es una niña, una adolescente, una mujer joven nulípara o durante la gestación, y la neoplasia está únicamente confinada a un solo ovario; vale decir en estadio clínico IA. Allan Barnes, revisando la literatura de 1908 a 1957, puntualizó que si la mayoría de los ginecólogos prefieren la operación radical para el cáncer ovárico en este estadio, no existe evidencias estadísticas para apoyar este punto de vista. El refirió a MOENCH, quien en 1933 reportó 139 pacientes con cáncer de ovario, con tumores ováricos papilíferos unilaterales, de los cuales 72 habían tenido anexectomía y 67, operación radical, con una sobrevida de 78 y 79 por ciento respectivamente. Por otra parte, Munnell y Taylor en 1949, reportaron similares resultados, con un 61 por ciento de sobrevida a 5 años en 23 pacientes tratadas conservativamente y un 65 por ciento de sobrevida para 23 pacientes tratadas con cirugía radical.

VICTOR BONNEY, una vez dijo: "Curar sin deformar y sin pérdida de la función, debe ser el ideal, aún de la cirugía mayor". Por tanto, el ginecólogo, conocedor de la importancia de la fertilidad y de la función endocrina del ovario, hará lo posible por preservar a ambas. Obviamente, estas funciones disminuyen su importancia desde el punto de vista cancerológico, donde lo que se persigue es mejorar las tasas de sobrevida, esto es, los resultados. Sin embargo, sólo en estas circunstancias, consideramos, que puede realizarse anexectomía unilateral a condición de practicarse mandatoria bisección y biopsia córtico-estromal del ovario opuesto para descartar bilateralidad de la lesión, que en caso de carcinomas serosos es del 30 al 60 por ciento

(21, 22, 11), y sólo el 22 por ciento para los mucinosos. Fácil es comprender que estas pacientes deben ser sometidas a rigurosa observación periódica, de por vida. Sin embargo, Creasman (10) y Jubb (15) consideran que los carcinomas mucinosos en estadio IA encontrados durante el embarazo, pueden ser tratados en forma conservadora (ooforectomía unilateral), e instituir terapia adecuada después del parto. Pero, los carcinomas serosos, deben ser tratados prescindiendo de la gestación. Esta grave y rara asociación representa el 5 por ciento de todos los carcinomas ováricos (15) y 1 de cada 18.000 alumbramientos (10). No tenemos experiencia con esta modalidad de asociación.

Morris, en 1938, mostró focos microscópicos en el ovario opuesto hasta en el 17 por ciento (17.5%). Mengert, en 1954, consideró que, si existe razonable duda para diagnosticar cáncer de ovario en una mujer joven, debe efectuarse una operación conservadora, y esperar el informe anatómo patológico. Una segunda operación no es mayor precio en dicha paciente

joven. Javier considera deplorable la cirugía conservadora en el tratamiento del cáncer de ovario. Sin embargo, Randall admite dicho tratamiento en la gente joven, mientras que Boutselis considera la anexectomía para evitar un riesgo calculado.

Munnell (22), puntualiza que nuestras decisiones de radicalidad para el cáncer ovárico en estadio IA, están basadas únicamente en una muy limitada experiencia, pues cada tipo histológico reconoce una malignidad específica. La mayoría de cirujanos englobamos a toda esta gama de neoplasias con la esperanza de que un denominador común resuelva la propia emergencia. Consideramos que cada tipo de cáncer ovárico debe ser evaluado macroscópicamente y microscópicamente, con el objeto de estimar sus potencialidades de malignidad, pues sabemos que los tumores mucinosos son y, por mucho, tan menos agresivos que los tumores malignos del ovario. Nuestros métodos de tratamiento en los carcinomas ováricos de estadio I variedad IA, IB y IC, han sido:

CANCER DE OVARIO ESTADIO CLINICO I: TRATAMIENTOS Y SOBREVIVENCIA A 5 AÑOS

Tipo de tratamiento	Nº	Vivos más 5 años	%	+ de 10 años
Anexectomía	7	4	57.1 % (&)	
IA Histerectomía Total, Salpingooforectomía Bilat., Omentectomía	30	22	71.3 %	12
Ooforectomía + Co60 + Q.T.	6	4		
IB Histerectomía Total, Salpingooforectomía Bilat., Omentectomía, Radiaciones, Quimioterapia	15	9	60.0 %	
IC Histerectomía Total, Salpingooforectomía Bilat., Quimioterapia, Co. 60, Baño abdominal	6	1		
Total	64	40	60.9 %	

(&), Tres de estos casos de tipo mucinoso presentaron gestaciones después del tratamiento.

Cirugía Conservadora sola: anexectomía fue practicada en 7 casos en quienes se sospechó el diagnóstico de malignidad en la laparotomía y dada su juventud se desistió de otro tratamiento; de ellas viven 4 más de 5 años, y 3 de éstas con carcinoma mucinoso tuvieron gestaciones normales, aunque desconocemos el resultado ulterior; se perdieron después de los 6 años del tratamiento. Treinta casos recibieron cirugía radical, y la sobrevida es del 71.3 por ciento; de estos, 12 casos viven más de 10 años sin enfermedad.

Seis casos, que sólo recibieron ooforectomía y que mostraron despulimiento capsular (ruptura e infiltración de la cápsula), recibieron tratamiento mixto consistente en Co60 y quimioterapia, de ellos, sólo viven 4 más de 5 años.

Del estadio clínico IB, hemos tenido 15 casos, tratados con cirugía radical complementada con radiaciones y quimioterapia (Ciclofosfamida), dándonos una sobrevida a 5 años del 60 por ciento. Mientras que del estadio clínico IC, tratadas con la misma modalidad, hemos tenido 6 casos y sólo sobrevive 5 años un caso.

Aunque el carcinoma de cuello uterino es la enfermedad maligna más frecuente de los órganos genitales de la mujer, el cáncer de ovario, actualmente, es causa principal de muerte entre todos los tumores ginecológicos. Así vemos que la tasa de mortalidad por cáncer ovárico es más alto en Dinamarca con un coeficiente de 11.02 por 100.000 habitantes; la mínima le corresponde al Japón con 1.69 por 100.000, y un sitio intermedio ocupa Estados Unidos de Norte América con 7.5/100.000.

SOBREVIDA A 5 AÑOS SEÑALADA POR DIFERENTES AUTORES

Burns y Rutledge	De 178 pacientes,	65.2 % viven más de 5 años.
Kent y McKay	" 120 "	53.4 " " " " " "
Kottmeier	" 29 " (mucinoso)	83.0 " " " " " "
	" 49 " (serosos)	41.0 " " " " " "
Hunnell	" 89 "	77.0 " " " " " "
Galdos	" 64 "	60.9 " " " " " "

VI.—CONCLUSIONES.

- 1.—El cáncer de ovario ocupa entre nosotros el segundo lugar entre las neoplasias malignas del tracto genital femenino, y el quinto lugar como causa de muerte por cáncer de la mujer peruana.
- 2.—Sólo el 16.7 por ciento de nuestra casuística ha correspondido al estadio clínico IA y IB, es decir, en estadio inicial de la enfermedad.
- 3.—El tratamiento quirúrgico radical, histerectomía total, Oóforosalpinguecto-

mía bilateral y Omentectomía, es el adecuado para los estadios iniciales; sin embargo, la anexectomía, puede efectuarse en situaciones especiales: niña, adolescente, joven nuligesta, o durante la gestación, realizando adecuado examen del ovario opuesto y preferentemente mandatoria bisección y biopsia córtico-estromal, sobre todo si es de tipo mucinoso.

- 4.—Las gestaciones después del tratamiento conservativo, aparentemente no ejercen influencia sobre la enfermedad antes tratada.

- 5.—La sobrevida en los estadios clínicos IA y IB ha sido de 67.2%, pero sólo hemos obtenido un 60.9% para todo el grupo I.
- 6.—En el estadio clínico IC, el tratamiento quirúrgico radical debe ser complementado con radiaciones (baño abdominal), más quimioterapia.
- 7.—Es de esperar que los estudios endoscópicos (laparoscopia, culdoscopia), utilizados rutinariamente con mayor experiencia, permitan incrementar la incidencia de carcinoma ovárico en estadios iniciales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—ALLAN, M.S. and HERTIG, A.T. Carcinoma of the ovary. *Am. J. Obs. & Gyn.* 58: 640; 1949.
- 2.—BENZON, R.C. Cancer of the Ovary: *Cancer* 18: 122; 1968.
- 3.—BURNS, B.C., RUTLEDGE, F.N., SMITH, J.P. and DECLOS, L. Management of ovarian carcinoma: Surgery, Irradiation and Chemotherapy. *Am. J. Obs. & Gyn.* 98: 374; 1967.
- 4.—BURNS, B.C., UNDERWOOD, P.B. & RUTLEDGE, F.N.A. review of carcinoma of the ovary at the University of Texas, M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute Cancer of the uterus and ovary: 123; 1969.
- 5.—BUKA, N. & McFARLANE, K.T. Malignant tumor of the Ovary: *Am. J. Obst. & Gyn.* 90: 383; 1964.
- 6.—BURGES, G.F. & SHUTTER, H.W. Malignancy originating in ovarian dermoides. Report of three cases. *Obst. & Gynec.* 4: 567; 1954.
- 7.—CACERES, E. Cáncer en el Perú. Trabajos de Investigación Clínica y experimental Vol. V: 1960.
- 8.—CARTER, William. Primary ovary Malignancy. *Am. J. Obs. & Gyn.* 90: 951; 1964.
- 9.—CORNER, G. W., HU, Chin-Yuan & HERTIG, A.T. Ovarian Carcinoma arising in endometriosis. *Am. J. Obs. & Gyn.* 59: 760; 1950.
- 10.—CREASMAN, W.T., RUTLEDGE, F.N. & SMITH, J. P. Carcinoma of the ovary associated with pregnancy. *Obst. & Gynec.* 38: 111, 1971.
- 11.—FARRAR, H.N. & BRYAM, R. Equilateral distribution of ovarian tumors, *Am. J. Obst. & Gynec.* 80: 1085; 1960.
- 12.—GRAHAM, J.B., GRAHAM, R.M. and SCHULLER, E.F. Preclinical detection of ovarian cancer: *Cancer*: 17: 1414; 1964.
- 13.—GRAHAM, R.M., SCHULLER, E.F. and GRAHAM, J. B. Detection of Ovarian cancer at an early stage. *Obst. & Gynec.* 26: 151; 1965.
- 14.—HAZRA, T. Malignant tumors of the ovary. *Obst. & Gynec.* 36: 144; 1970.
- 15.—JUBB, E.D. Primary ovarian carcinoma in Pregnancy. *Am. J. Obstet. & Gyn.* 85: 345; 1963.
- 16.—KEETEL, W. FOX, M. LONGNEKER, D. LATOURNETTE, H. Prophylactic use of radioactive gold in the treatment the primary ovarian cancer. *A. J. Obst. & Gynec.* 94: 766; 1966.
- 17.—KENT, S.W. and McKAY, D.G. Primary cancer of the ovary *A.J. Obst. & Gyn* 80: 430; 1960.
- 18.—LONG, R.T., Johnson, R.F. and SALA, J.M. Variations in survival among patients with carcinoma of the ovary. *Cancer*: 20:1195; 1967.
- 19.—MOORE, D.W. and LANGLEY, I.I. Routine use of radiogold following operation of ovarian cancer *Am. J. Obst. & Gyn.* 98: 624; 1967.
- 20.—MUNNELL, E.W. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. *Am. J. Obs. & Gyn.* 100: 790; 1968.
- 21.—MUNNELL, E.W. JACOX, H.W. & TAYLOR, H.C. Treatment and Prognosis in cancer of the ovary *Am. J. Obst. and Gyn.* 74: 1187; 1957.
- 22.—MUNNELL, E.W. Is conservative therapy ever justified in stage IA. cancer of the ovary *Am. J. Obst. and Gyn.* 103: 641; 1969.
- 23.—PARKER, T., DOCKERTY, N.B. and RANDALL, L.M. Mesonephric clear cell carcinoma of the ovary. *Am. J. Obst. and Gyn.* 80: 417; 1960.
- 23.—PEARSE, W.H. and BEHRMAN, S.J. Carcinoma of the ovary. *Obst. and Gyn.* 3: 32; 1954.
- 25.—RANDALL, Clyde, and HALL D.W. Results of the treatment of ovarian malignancies. *Am. J. Obst. and Gyn.* 63: 497; 1952.
- 26.—SCULLY, Robert. Recent progress in ovarian cancer. *Human Pathology.* 1: 73; 1968.
- 27.—KJELGREN O., ANGSTRON, T. BERGMAN F. and WILKLUND, D.E. Fine-needle aspiration biopsy in Diagnosis and clasification of ovarian carcinoma. *Cancer*: 28: 967; 1971.