

Tumores epiteliales de ovario

Análisis del valor de la cirugía y de los tratamientos platínicos en una población de 118 casos

Dres. Alberto Viola¹, Silvana Signorelli², Araceli Ferrari³, Isabel Alonso³, Enrique Barrios⁴, Graciela Sabini¹, Ignacio Musé⁵

Resumen

Durante el período 1984-1994, se estudiaron 118 tumores epiteliales de ovario, 22 casos (19,3%) estadio I, 26 (27,8%) estadio II, 53 (46,5%) estadio III, 13 (11,4%) estadio IV. Las edades de las pacientes oscilaron entre 14 y 89 años, con promedio de 58. Histológicamente correspondieron a formas serosas 84 casos (71,2%), mucinosas 14 (11,9%), ocho endometriodes y siete tumores a células claras. La cirugía fue el tratamiento inicial en 104 casos, oncológicamente completa en 46% de los estadios I-II y en 40% de los estadio III. Se efectuó quimioterapia en 90 pacientes: monoquimioterapia en 13 y poliquimioterapia en base a derivados platínicos en 77. La sobrevida actuarial a 40 meses fue de 100% en estadio I, 75% en estadio II, 50% en estadio III, y de 50% pero a 22 meses en estadio IV. La sobrevida no presentó diferencias significativas según las distintas formas histológicas. El pronóstico fue favorable para el grupo de mujeres menores de 55 años ($p=0,037$). Se insinúa beneficio terapéutico aportado por la poliquimioterapia con derivados platínicos. Se destaca que a

igualdad de tratamiento sistémico la sobrevida de los estadios II-III está influida por el alcance de la cirugía: 58% de sobrevida a cuatro años en el grupo con cirugía completa y 43 % con cirugía incompleta. Se concluye: a) necesidad de una correcta estadificación clínico-patológica; b) valor pronóstico de la cirugía completa u oncológica como tratamiento inicial; c) beneficio de la poliquimioterapia con derivados platínicos.

Palabras clave: Neoplasmas ováricos

Summary

Between 1984 and 1994, 118 epithelium ovarian tumours were studied, of which 22 stage I patients (19,3%), 26 stage II patients (27,8%), 53 stage III patients (46,5%), and 13 stage IV patients (11,4%).

The mean age was 58 years (range, 14 to 89 years). Histologically, forms found were as follow: 84 serous cystomas (71,2%), 14 mucinous cystomas (11,9%), 8 endometrioid tumors, and 7 clear cell tumors.

Surgery was the initial treatment in 104 cases, oncologically completed in 46% for stages I-II and in 40% for stage III. Ninety patients underwent chemotherapy: monochemotherapy in 13 patients and combined chemotherapy containing platinum in 77 patients. Survival at 40 months was 100% for stage I patients, 75% for stage II patients, 50% for stage III patients, and 50% at 22 months for stage IV patients. There was no survival difference among histologic forms. Prognosis was favourable in women

1. Profesor Agregado de Oncología Clínica.

2. Asistente de Oncología Clínica

3. Oncólogo.

4. Profesor Agregado Departamento de Biofísica.

5. Profesor de Oncología Clínica

Trabajo del Servicio de Oncología Clínica. Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Avda. Italia s/n, C.P. 11400 Montevideo, Uruguay.

Presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 8 de setiembre de 1999.

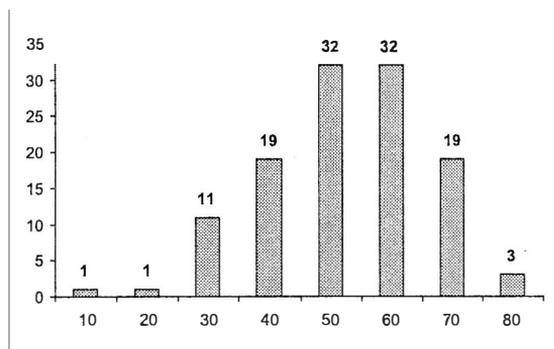


Figura 1. Incidencia según la edad

under 55 years old ($p=0,037$). Benefits from combined chemotherapy containing platinum were suggested.

Surgery influences on stages II-III survival after equal systemic treatment: 58% survival at 4 years in the complete surgery group and 43% in the incomplete surgery group. In conclusion: a) the need for a good clinico-pathological classification; b) prognostic value of complete surgery or oncological surgery as standard treatments; c) benefit from combined chemotherapy containing platinum.

Introducción

Según datos de la Comisión Honoraria de la Lucha contra el Cáncer, en el período 1989-1993 fallecieron en nuestro país 492 mujeres por cáncer de ovario, con una tasa ajustada de 4,30 x 100.000 mujeres ⁽¹⁾.

A su vez, la tasa de incidencia en 1991 ajustada por edad fue de 9,94 x 100.000, registrándose 205 nuevos casos de cáncer de ovario ⁽²⁾.

Nos circunscribiremos en este trabajo al análisis de los tumores epiteliales de ovario (TEO), la variedad más frecuente dentro de los cánceres de ese órgano (80%). En una publicación anterior se hizo referencia a presentación clínica, factores pronósticos y resultados terapéuticos de 70 casos de TEO, destacando el valor de la poliquimioterapia en base a derivados platínicos ⁽³⁾.

En esta serie de 118 pacientes, si bien orientamos nuestro trabajo siguiendo similares lineamientos, se hace énfasis en las conductas terapéuticas, fundamentalmente cirugía y quimioterapia.

Material y método

Se analizaron en forma retrospectiva 130 tumores de ovario asistidos durante el período 1984 a 1994, provenientes de instituciones de asistencia médica colectivizada y del Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas. De ellos sólo consideramos 118 casos (91%), que correspondieron a TEO.

El diagnóstico fue clínico y paraclínico: ecografía, tomografía axial computarizada, laparoscopia y laparotomía.

La estadificación clínico-patológica se orientó según los criterios de la FIGO. Se realizó en 114 casos, siendo cuatro inclasificables por falta de datos.

El diagnóstico histopatológico se obtuvo en todos los casos.

Se empleó la cirugía con pretendido alcance estadificador y terapéutico, teniendo como objetivo la histerectomía con anexectomía y ooforectomía bilateral, omentectomía y apendicectomía. Cuando no se realizó cirugía completa, ésta consistió en una exéresis amplia tendiente a dejar la menor masa residual posible. En los estadios IV se empleó la cirugía para confirmación histopatológica.

Las formas avanzadas estadios III-IV recibieron quimioterapia combinada o no con radioterapia. Los planes de quimioterapia utilizados en los casos iniciales de esta serie fueron en base a agentes alquilantes (melfalán). Las restantes pacientes recibieron esquemas con platino o sus derivados, en asociaciones tipo PAC (cisplatino, adriamicina y ciclofosfamida), PC (cisplatino y ciclofosfamida), o CBC (carboplatino y ciclofosfamida).

La irradiación se utilizó, en pocos casos, como complemento de cirugía completa, o con carácter paliativo ante la persistencia de una masa tumoral sintomática.

Los intervalos de sobrevida se analizaron con el método actuarial (Kaplan-Meier). Se aplicó a la población global, a cada uno de estadios clínico-patológicos, a grupos etarios mayores y menores de 55 años, a cada variedad histológica, según tipo de cirugía: completa e incompleta, de acuerdo a la quimioterapia administrada: uso o no de cisplatino.

Tabla 1. Histología

| | N | (%) |
|------------------|----|------|
| Seroso | 84 | 71,2 |
| Mucinoso | 14 | 11,9 |
| Endometrioide | 8 | 6,8 |
| Células claras | 7 | 5,9 |
| Indiferenciado | 3 | 2,5 |
| Tumor de Brenner | 1 | 0,8 |
| Otros | 1 | 0,8 |
| n=118 | | |

Tabla 2. Tipo de cirugía

| | N | (%) |
|----------------------|----|------|
| Cirugía completa | | |
| H+A (bilateral)+O+Ap | 49 | 41,5 |
| Cirugía incompleta | | |
| H.+A. (unilateral) | 35 | 29,7 |
| A. (unilateral) | 12 | 10,2 |
| Otras | 6 | 6,8 |
| Biopsia | 14 | 11,9 |
| n=118 | | |

Tabla 3. Cirugía

| | N | (%) |
|-------------------------|-----|------|
| C. tratamiento inicial | 104 | 88,1 |
| Biopsia quirúrgica | 14 | 11,9 |
| E I-II cirugía completa | 22 | 46 |
| E III cirugía completa | 21 | 40 |
| n=118 | | |

Tabla 4. Quimioterapia

| | N | (%) |
|-------------------|----|------|
| Monoquimioterapia | | |
| Alquilantes | 13 | 14,5 |
| Poliquimioterapia | 77 | 85,5 |
| PC | 59 | 76,6 |
| PAC | 15 | 19,5 |
| CBC | 3 | 3,9 |
| n=90 (76,3%) | | |

Resultados

El rango etario de la población estudiada osciló entre 14 y 89 años, con un promedio de 58 años. 70% de las pacientes estaban comprendidas entre 51 y 80 años (figura 1).

La estadificación clínico patológica se estableció en 114 de los 118 casos de TEO. Correspondiendo 22 casos (19,3%) al estadio I, 26 (27,8%) al estadio II; 53 (46,5%) al estadio III; y 13 (11,4%) para el estadio IV.

Las variedades histológicas fueron: 84 (71,2%) cistoadenocarcinomas serosos; 14 (11,9%) cistoadenocarcinomas mucinosos; 8 (6,8%) tumores endometriodes; 7 (5,9%) tumores a células claras, un tumor de Brenner y un caso no clasificable (tabla 1).

Del análisis de los tratamientos efectuados surge:

a) 104 de los 118 pacientes recibieron cirugía como tratamiento inicial. En los 14 restantes la cirugía se orientó a la obtención de material biopsi-

co. Los procedimientos quirúrgicos fueron: cirugías completas (histerectomía, anexectomía bilateral, omentectomía y apendicectomía) en 49 de las 118 pacientes (41,5%); anexectomía más histerectomía en 35 (29,7%); anexectomía unilateral en 12 (10,2%); otras cirugías (resecciones no convencionales) en ocho pacientes (6,8%) (tabla 2).

Los tratamientos quirúrgicos en los estadios precoces (estadios I y II) fueron completos sólo en 22 casos (46%).

En los estadio III la cirugía fue completa en 21 pacientes (40%), en 18 (34%) se realizó citorreducción y en 14 (26%) ésta no fue posible (tabla 3).

b) La quimioterapia se utilizó en 90 pacientes: 13 recibieron monoquimioterapia (MQT) en base a alquilantes y 77 poliquimioterapia (PQT). Los es-

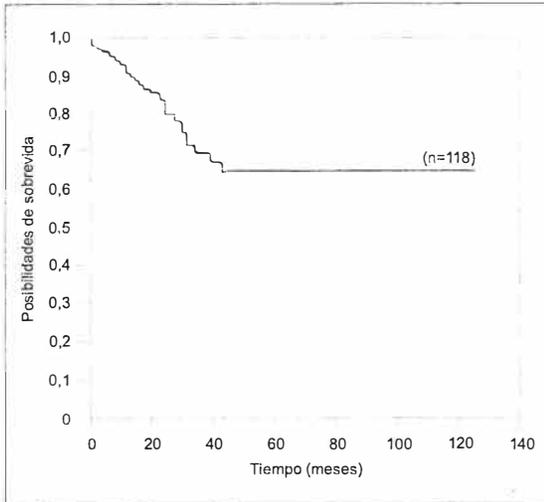


Figura 2. Análisis de sobrevida global

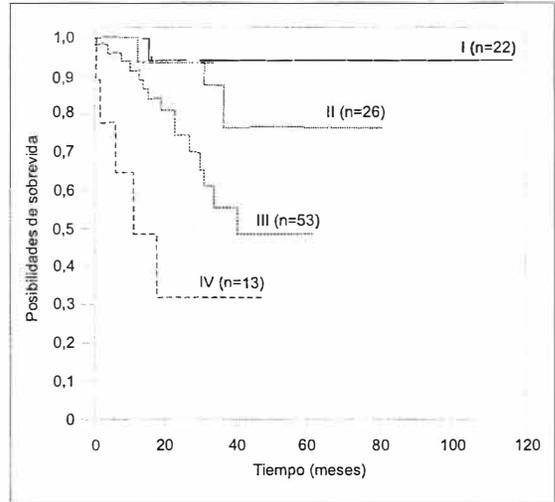


Figura 3. Análisis de sobrevida según estadios

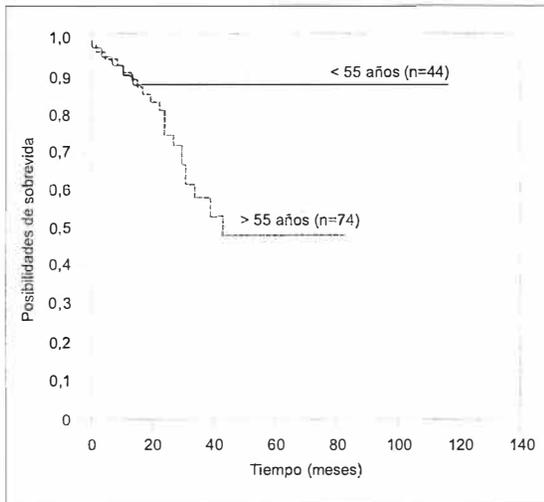


Figura 4. Análisis de sobrevida según edades

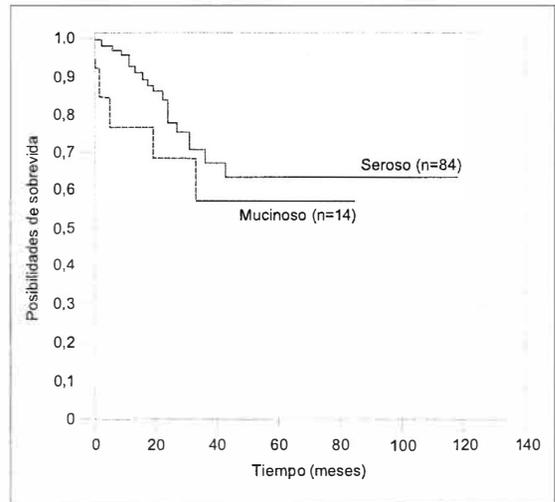


Figura 5. Análisis de sobrevida según histología

quemadas de PQT fueron PC en 59 pacientes, PAC en 15 y CBC en los tres restantes (tabla 4).

La curva de sobrevida en nuestra población ($n = 118$) se estabiliza a los 43 meses, con una tasa de 0,61. IC: (IC - Intervalo de confianza de 95%) (figura 2).

Tomando en cuenta la sobrevida en relación con el estadio clínico patológico, en el estadio I ($n=22$) no se registraron muertes; en el II ($n=26$) la posibilidad de sobrevida fue de 75% a los 40 meses; en el III ($n = 53$) 50% de las pacientes fallecieron entre los 40-45 meses, y a los 22 meses en los estadio IV (Logrank Test) (figura 3).

Según grupos etarios menores y mayores de 55 años se encontró una diferencia significativa ($p=0,037$) en la sobrevida a favor de las menores de 55 años con una tasa de sobrevida de 0,87. Para la población mayor o igual a dicha edad la tasa fue de 0,50 (figura 4).

Analizando las dos variedades histopatológicas predominantes (adenocarcinomas mucinosos y serosos) no se encontraron diferencias significativas en las tasas de sobrevida para cada una de ellas (figura 5).

Se intentó discriminar la posible influencia del uso de platino o sus derivados en los esquemas de poliquimioterapia en los estadios avanzados

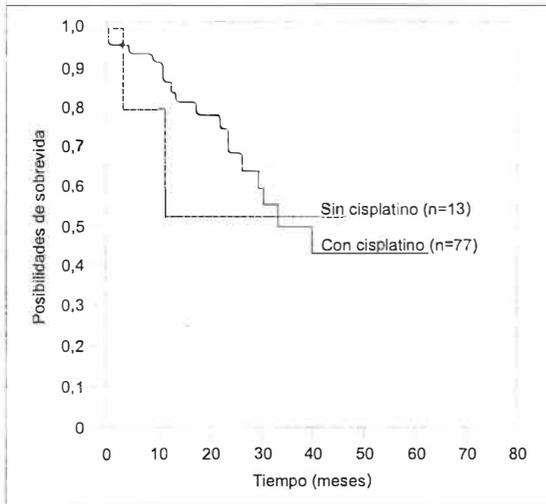


Figura 6. Análisis de supervivencia según quimioterapia

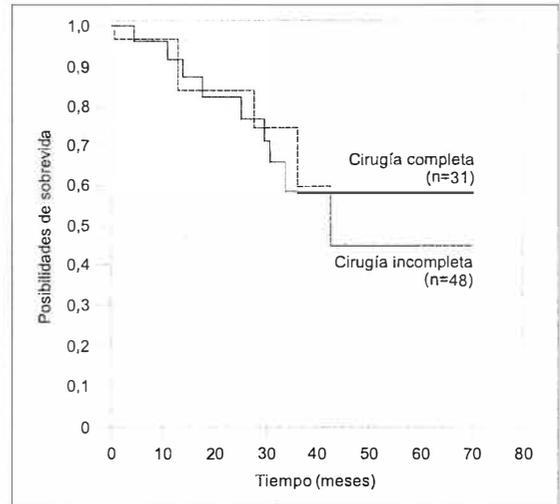


Figura 7. Análisis de supervivencia estadios II y III

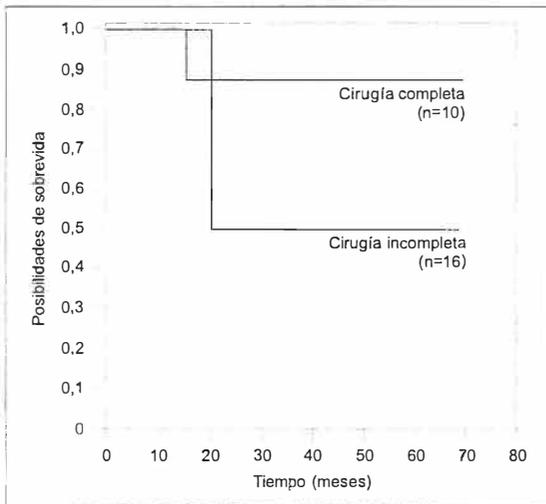


Figura 8. Análisis de supervivencia, estadio II

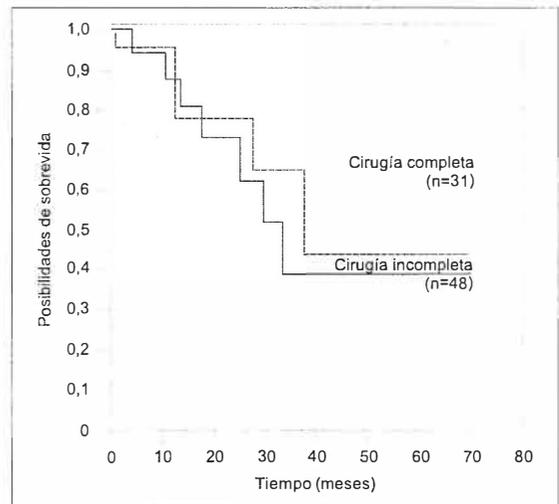


Figura 9. Análisis de supervivencia, estadio III

(III y IV). El decrecimiento de las tasas de supervivencia actuarial fue menos pronunciado en el grupo de pacientes que recibieron derivados platínicos. Si bien estas diferencias no son estadísticamente significativas, sugieren que la incorporación del cisplatino o sus derivados en esquemas de PQT podría mejorar la supervivencia de los TEO (figura 6) eventualmente a través del aumento de las tasas de remisión.

Por otra parte, se tuvo en cuenta la supervivencia en los estadios II y III, tratados todos ellos con platino, en relación al tipo de cirugía efectuada: completa u oncológica e incompleta. El análisis se realizó tomando en conjunto a los estadios II y

III, y luego a cada uno de los estadios (figuras 7, 8 y 9). Las curvas de supervivencia para el total de pacientes en estadio II más III no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tipos de cirugía. Por el contrario, en estadio II las tasas de supervivencia parecen estabilizarse más allá de los 40 meses en valores más altos para pacientes sometidos a cirugía completa: 88%, que para aquellos sometidos a cirugía incompleta: 50%. En el estadio III las curvas de supervivencia no muestran diferencias, siendo la supervivencia similar a los 40 meses para ambos grupos: 42% en caso de cirugía completa y de 38% con cirugía incompleta.

Discusión

Los TEO tienen un perfil epidemiológico variable según datos provenientes de distintas regiones. Diferencias tan marcadas se vinculan a factores ambientales.

Es así que la incidencia del cáncer de ovario en la Comunidad Europea es de 11 casos por 100.000 mujeres, ocho en Estados Unidos y dos a cinco por 100.000 en Japón y África. En Uruguay dicha tasa se acerca a la de los países desarrollados, con 9 por 100.000.

Globalmente considerados, los TEO representan 4% de los cánceres de la mujer y 15% de los cánceres ginecológicos; ocupan a su vez el quinto lugar dentro de la causa de muerte luego de los tumores mamarios y digestivos ⁽⁴⁾.

La edad promedio de nuestra población fue de 58 años, similar por otra parte a la de la serie de 1984 en que dicha cifra fue de 54.

De las historias clínicas, no se pudo determinar el impacto de factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de ovario: hormonales (mayor frecuencia en mujeres solteras, nulíparas o estériles), estrogénoterapia previa, genéticos (presentación familiar); o ambientales (exposición a amianto y talco).

Un alto porcentaje de los TEO se presentan a la primera consulta como formas avanzadas, 58% de nuestros pacientes lo hicieron con estadios III y IV; autores escandinavos dan cifras mayores: 64% ⁽⁵⁾. Las razones del diagnóstico tardío se comprenden por ser los ovarios órganos de localización pélvica donde el crecimiento tumoral inicial no causa, en general, síntomas. Por el contrario, es necesario un desarrollo tumoral de magnitud para llegar a la compresión de órganos vecinos. Sólo complicaciones como torsión y hemorragias constituyen un alerta clínico. Finalmente, la distensión abdominal generada por ascitis o gran masa tumoral es un síntoma siempre tardío. Pero no todas las razones son anatómicas. En el trabajo sueco ya mencionado se muestra que el sistema médico es responsable, en muchos casos, en el retraso del diagnóstico: 22% de las pacientes esperan más de cuatro meses luego de la primera consulta para que se llegue al diagnóstico certero. En nuestra serie no se tuvieron parámetros definidos que permitieran analizar el factor tiempo perdido, ya sea por consulta tardía o por diagnóstico diferido.

La estadificación tumoral, se sigue considerando como un intento válido de estratificación. Para ello es necesario definir: volumen tumoral, presencia o no de ascitis, diseminación peritoneal, ganglionar o visceral como factores que finalmente orientan las decisiones terapéuticas.

Los órganos del aparato genital femenino tienen origen embrionario en el epitelio celómico de la cresta genital. Dicho origen explica los diferentes subtipos de tumores ováricos, comportamiento biológico y consecuentemente variación en el pronóstico de cada uno de los grupos.

En esta serie de 118 pacientes predominaron las variedades serosas (71%), cifra similar a la referida por Russell, Serou y Zoloudec, y mucho más elevada que la encontrada anteriormente por nosotros ⁽⁶⁻⁹⁾. No tenemos explicación para este aumento en el porcentaje de las formas serosas, ya que las mujeres que componen esta serie provienen de los mismos centros asistenciales que las del grupo anterior y con caracteres poblacionales también similares. Al igual que en otras publicaciones, los tumores mucinosos fueron menos comunes que los serosos, 11,9% de la serie. La mayoría de los tumores mucinosos son unilaterales y con una gran proporción de formas precoces en el momento del diagnóstico, todo lo que haría al mejor pronóstico de esta variedad. Los tumores endometrioides constituyen por frecuencia (5,9%), el tercer grupo de la serie. Su incidencia ha aumentado en recientes publicaciones, llegando hasta 25% del total de los TEO ⁽¹⁰⁾. El aumento aparente de la incidencia se debería al conocimiento de su real origen ovárico y por tanto dejan de ser interpretados como metástasis de tumores primitivos uterinos como anteriormente se consideraban. De cualquier forma, cuando los dos órganos están simultáneamente comprometidos, es muy difícil determinar el origen. Su pronóstico parece ser mejor que el de los tumores serosos.

No quedan dudas que el tratamiento de los TEO impone un enfoque multidisciplinario. En este aspecto interesa analizar los dos recursos predominantes: cirugía y quimioterapia. Se sabe básicamente que la cirugía exclusiva realizada en forma incompleta así como la quimioterapia a dosis insuficiente o como recurso único aportan escasos beneficios.

Los ginecólogos y cirujanos deben conocer en profundidad la biología de los TEO, su historia natural y sus patrones de diseminación para ejecutar así la técnica quirúrgica adecuada con dichos conceptos. La meta fundamental de la cirugía oncológica de los TEO es lograr una correcta estadificación en el momento del diagnóstico, para ello es imprescindible la exploración completa de la cavidad peritoneal, biopsia del peritoneo, epiplón, diafragma y ganglios retroperitoneales, así como citología del líquido de ascitis⁽¹¹⁻¹³⁾. Estas maniobras tienen como objetivo final descartar focos metastásicos ocultos cuya detección obliga a la puesta en marcha de tratamientos sistémicos.

Pero más allá de la estadificación, el manejo quirúrgico primario de los TEO comprende histerectomía total con anexectomía y ooforectomía bilateral, omentectomía y apendicectomía. Escaparán a esta regla aquellas mujeres jóvenes con tumores precoces (estadio I), grado histológico 1 y 2 que desean conservar su capacidad reproductiva. En dichos casos se considera la preservación del útero, anexo y ovario opuestos, siempre que biopsias en cuña del ovario a respetar muestren ausencia de tumor.

En esta serie, tanto los estadios precoces como los avanzados presentaron bajo porcentaje de cirugías oncológicamente completas, 46% en los precoces y 40% en los avanzados; lo que estaría pautando la necesidad de mayor agresividad quirúrgica en esta etapa del tratamiento. Si bien la cirugía del cáncer avanzado de ovario gira fundamentalmente en torno a criterios de citorreducción, requiere no sólo técnica y habilidad del cirujano, sino la convicción de que la remoción de la masa tumoral previa a la quimioterapia beneficiará a la paciente. La eficacia de la cirugía de citorreducción gana terreno a partir de Munnell en 1968 con el concepto del "máximo esfuerzo quirúrgico". Dicho autor demuestra sobrevidas más largas en aquellas pacientes sometidas a cirugía completa que en las que sólo se efectuó resección tumoral parcial. Sus resultados son luego confirmados por Griffiths y Young⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

El segundo pilar en el tratamiento de los TEO es la quimioterapia sistémica, ésta ha tenido sustanciales progresos en el curso de los últimos quince años al adquirir nuevos conceptos en la

administración de los citostáticos, y también con la incorporación de nuevos y eficaces fármacos.

En líneas generales la historia de la quimioterapia de los TEO, se puede dividir en tres etapas que tienen a los derivados del platino como punto de clivaje.

a) En el período pre-platino, los ensayos clínicos mostraron la ventaja de la PQT sobre la MQT^(17,18)

En una serie no randomizada presentamos resultados con PQT en las formas avanzadas de los TEO (estadios III y IV, tratados con esquemas tipo CMF y HEXA - CAF. Se obtuvo una sobrevida media a cinco años de 38% en los estadios III; no sobreviviendo a los dos años ninguna de las enfermas en estadio IV^(3,19), cifras muy inferiores a las obtenidas en la población actualmente considerada.

b) El advenimiento de los derivados platínicos ha mejorado la sobrevida de los pacientes con TEO, ya sea utilizados como monoquimioterapia o en asociación con otros fármacos. En nuestro medio, Ottati mostró resultados semejantes, obteniendo mayor sobrevida en la población bajo cisplatino en los tres primeros años de recibido el tratamiento, comparativamente con aquellas pacientes tratadas con quimioterapia no cisplatínica⁽²⁴⁾

Sin embargo, en el meta análisis del Advanced Ovarian Trialists Group parece demostrarse que las sobrevidas prolongadas no traducen necesariamente mayor curabilidad. Allí se comparan los distintos regímenes de poliquimioterapia con y sin el agregado de cisplatino, y las curvas de sobrevida a ocho años son prácticamente superpuestas⁽²⁰⁾.

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que muchas de las variaciones en los resultados terapéuticos pueden ser reflejo de factores pronósticos propios de cada población (estadio clínico, tipo histológico, grado de diferenciación, volumen de la enfermedad residual luego de cirugía estadificadora o de resección), más que del propio tratamiento sistémico⁽²²⁾.

Considerando nuestra primera serie con respecto a la actual, surge un porcentaje de sobrevida más prolongada para los estadios I, II y III a favor de estos últimos, con valores de 100%, 75% y 50% respectivamente. Diferencia que sólo

podríamos explicar en función de la administración de quimioterapia tipo PAC o PC durante los años 1984-1994.

Por otra parte, queda en claro que a pesar de los beneficios que aporta el uso de la poliquimioterapia con cisplatino, los resultados terapéuticos están siempre gravados por el manejo quirúrgico previo. A igualdad de tratamiento sistémico, la sobrevida de los estadios II y III está influida por el alcance de la cirugía. Si bien la diferencia entre ambas curvas no fue estadísticamente significativa a cuatro años, la sobrevida parece estabilizarse en 58,6% para pacientes con cirugías completas y en 43% para los tratados en forma incompleta. Este mismo hecho ha sido destacado por numerosos autores, quienes establecen aumento en la media de sobrevida para los tratamientos basados en derivados platínicos en los casos de enfermedad residual mínima ⁽²³⁻²⁶⁾.

Estos hallazgos llevan a que se insista frente a ginecólogos y cirujanos en la toma de decisiones operatorias más agresivas, superando el bajo porcentaje actual de cirugías pretendidamente oncológicas.

c) Considerando que se ha llegado a una verdadera meseta en los resultados terapéuticos con los TEO, sin modificarse el mal pronóstico de sus formas avanzadas; es que se proponen nuevas estrategias.

Más allá de los intentos por superar los mecanismos de resistencia tumoral, o de terapias que apunten a restaurar el control del crecimiento tumoral, gran parte de los esfuerzos se orientan hacia nuevos citostáticos sin resistencia cruzada con los derivados platínicos. De ellos sólo unos pocos se ubican en esa categoría: ifosfamida, etopósido, taxol y tal vez los topotecanes ⁽²⁷⁻²⁹⁾. En base a estos fármacos, y muy especialmente a los taxanos, se han iniciado ensayos terapéuticos por parte del GOG en estadios III subóptimos y en estadio IV, comparando la asociación cisplatinociclofosfamida versus cisplatino-taxol. El brazo correspondiente a cisplatino-taxol se mostró superior, prolongando tanto el período libre de enfermedad como el índice de sobrevida, con ganancias de tres y seis meses respectivamente. En base a estos resultados muchos centros proponen la asociación cisplatino-taxol como la de primera línea ⁽³⁰⁾.

Se abren además otras áreas de investigación clínico - farmacológicas con los taxanos, intentando definir: dosis adecuadas, formas de administración (infusión continua o en bolo), y tal vez su uso en estadio I y II, las que podrían marcar en breve plazo una superación cuantitativamente similar a la obtenida hace 15 años con el advenimiento del cisplatino.

Quedan aún por definir el valor de los tratamientos intra-peritoneales y la importancia de las altas dosis de quimioterapia en los TEO ^(31,32).

Bibliografía

1. **Vassallo JA, Barrios E.** Atlas de mortalidad por cáncer en Uruguay: incidencia en Montevideo 1988 y mortalidad. 1994: 216-7.
2. **Vasallo JA.** Cáncer en el Uruguay: incidencia en Montevideo 1989. Registro Nacional de Cáncer del Uruguay.
3. **Viola Alles A, Barrios E, Sabini G, Musé IM.** Tumores epiteliales de ovario. Estudio de 70 casos. Análisis de factores de valor pronóstico. Resultados terapéuticos. *Cir Uruguay* 1992; 62: 55-9.
4. **Mignot L, Espie M, Morvan F.** Epidémiologie des cancers de l'ovaire, donnés récents. *Contraception, Fertilité, Sexualité* 1984; 12: 269-72.
5. **Flam F, Einhorn N, Sjøvall K.** Symptomatology of ovarian cancer. *Eur J Obstet Reprod Biol* 1988; 27: 53-7.
6. **Russell P.** The pathological assessment of ovarian neoplasms II. The proliferating epithelial tumors. *Pathology* 1979; 2: 493-532.
7. **Serov SF, Scully RE, Sobin LH.** Histologic typing of ovarian tumors. *Histological classification of tumors N°9.* Geneva: World Health Organization, 1974.
8. **Zoloudek C, Kurman R.** Recent advances in the pathology of ovarian cancer. *Clin Obstet Ginecol* 1983; 10: 155-85.
9. **Marsoni S, Torri V, Valsecchi MG et al.** Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1990; 62: 444-50.
10. **Czemobilsky B, Silverman BB, Mikuta JJ.** Endometrioid carcinoma of the ovary. A clinicopathological study of 75 cases. *Cancer* 1970; 26: 1141-52.
11. **Bagley CJ, Young RC, Schein PS et al.** Ovarian carcinoma metastatic to the diaphragm frequently undiagnosed at laparotomy. A preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116: 397-400.
12. **Burghardt E, Crirardi F, Lahousen M et al.** Patterns of pelvic and paraaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 40: 103-6.
13. **Keettel WC, Pixley EE, Bushbaum HJ.** Experience with peritoneal cytology in the management of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1974; 120: 174-82.
14. **Munnell E.** The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100: 790.
15. **Griffiths CT.** Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Cancer Institute Monograph* 1975; 42: 101-4.

16. **Young RC, Walton LA, Ellemberg SS et al.** Adjuvant therapy in stage I and II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med* 1990; 322: 1021-7.
17. **Young RC, Chabner BA, Hubbard SP et al.** Advanced ovarian carcinoma. A prospective clinical trial of melphalan (L-PAM) versus combination chemotherapy. *N Engl J Med* 1978; 299: 1261-6.
18. **Trope C.** Melphalan with and without doxorubicin in advanced ovarian cancer, *Obstet Gynecol* 1987; 70:582-6.
19. **Viola Alles A.** Tratamientos sistémicos en cánceres ginecológicos. *Cáncer de ovario. Arch Med Int* 1995; 3: 99-103.
20. **Advanced Ovarian Cancer Trialists Group.** Chemotherapy in advanced ovarian cancer: an overview of randomized clinical trials. *Br Med J* 1991; 303: 884-93.
21. **Ottati A, Alonso I, Ferrari A et al.** Valoración de la sobrevida y tiempo libre de enfermedad en pacientes con carcinoma de ovario avanzado. Comparación de resultados de esquemas de poli quimioterapia. Presentado a la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay. Montevideo, diciembre 1991.
22. **Dembo AJ, Davy A, Stenwing AE et al.** Prognostic factors in patients with stage I epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1990; 5: 263-73.
23. **Hainsworth J, Grosh W, Bumett L et al.** Advanced ovarian cancer: long term results of treatment with intensive cisplatin based chemotherapy of brief duration. *Ann Int Med* 1988; 108: 165-70.
24. **Piver MS, Lele SB, Marchetti DL et al.** The impact of aggressive debulking surgery and cisplatin based chemotherapy on progression free survival in stage III and IV ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 983-9.
25. **Vogl S, Pagano M, Kaplan B et al.** Cisplatin based combination chemotherapy for advanced ovarian cancer. High overall response rate with curative potential only in women with small tumor burdens. *Cancer* 1983; 51: 2024-30.
26. **Rubin S, Hoskins W, Saigo P et al.** Prognostic factors for recurrence following negative second look laparotomy in ovarian cancer patients treated with platinum based chemotherapy. *Ginecol Oncol* 1991; 42: 137-41.
27. **Markman M, Hakes T, Reichman B, et al.** Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer. Activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992; 10: 243-8.
28. **Hoskins PJ, Swenerton KD.** Oral etoposide is active against platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1994; 2: 60-3.
29. **Thigpen T, Blessing J, Ball H et al.** Phase II trial of taxol as second line therapy for ovarian carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9: 156.
30. **Mc Guire WP, Hoskins PJ, Brady MF et al.** A phase III trial comparing cisplatin/cytoxan (PC) and cisplatin/taxol (PT) in advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993; 12: 255 (abstract).
31. **Markman M.** Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.
32. **Fennelly D, Schneider J.** Role of chemotherapy dose intensification in the treatment of advanced ovarian cancer. *Oncology* 1995; 9: 911-21.