

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PUBLICA E  
HISTORIA DE LA CIENCIA**



**TESIS DOCTORAL**

**EPIDEMIOLOGIA DESCRIPTIVA DEL CANCER DE OVARIO EN  
LA  
COMUNIDAD DE MADRID. ANALISIS DE SUPERVIVENCIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**ANA ISABEL LOPEZ FIGUERAS**

**Directores:**

**Vicente Domínguez Rojas, Andrés González Navarro, Adelaida  
África Domínguez Gordillo**

**Madrid, 2010**

---

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

---

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E  
HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE OVARIO EN LA  
COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS

MADRID 2009



---

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

---

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E  
HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DEL CÁNCER DE OVARIO EN LA  
COMUNIDAD DE MADRID. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS

DIRECTORES:

DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

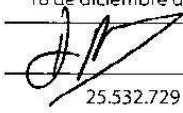
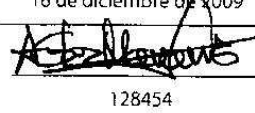
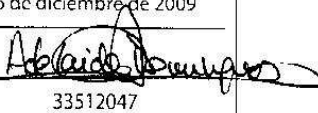
DR. D. ANDRÉS GONZÁLEZ NAVARRO

DRA. DÑA. ADELAIDA ÁFRICA DOMÍNGUEZ GORDILLO



**INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS**

Don VICENTE DÓMINGUEZ ROJAS, Catedrático de Medicina Preventiva, Salud Pública y Comunitaria Don ANDRÉS GONZÁLEZ NAVARRO y Doña ADELAIDA ÁFRICA DOMÍNGUEZ GORDILLO, Profesores Asociados del Departamento de MEDICINA PREVENTIVA, SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA, todos de la UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID, hacen constar que el trabajo de investigación realizado por Doña ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS que lleva por título "Epidemiología descriptiva del cáncer de ovario en la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia" ha sido realizado bajo nuestra dirección siguiendo una rigurosa metodología, presentando unos resultados interesantes y unas conclusiones derivadas de los anteriores que hacen que dicho trabajo de investigación pueda ser defendido para optar al Grado de Doctor.

Fecha	16 de diciembre de 2009	Fecha	16 de diciembre de 2009	Fecha	16 de diciembre de 2009
Firma		Firma		Firma	
D.N.I.	25.532.729	D.N.I.	128454	D.N.I.	33512047

**(6) EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA**

artº. 4.9 b y 4.9 c de la Normativa de desarrollo del R.D. 1393/2007 (Deberá indicarse cual de los especialistas está incluido en el programa de Doctorado)

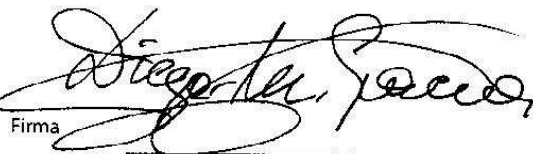
Nombre	PALOMA ORTEGA MOLINA	D.N.I.	50938024-Q
Centro	FACULTAD DE MEDICINA		
Nombre	LUIS MONTIEL LLORENTE	D.N.I.	50406618-W
Centro	FACULTAD DE MEDICINA		
Nombre		D.N.I.	
Centro			

**APROBACIÓN DEL ÓRGANO RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO**

(Se deberá reflejar la aprobación de la administración a trámite por el Órgano Responsable del Programa de Postgrado, acompañando a este impreso los informes señalados en el art. 4.6, y los emitidos por los especialistas señalados en el apartado anterior, de acuerdo con la Normativa de Desarrollo de la UCM, del R.D. 1393/2007, por el que se establece la ordenación de las enseñanzas universitarias oficiales.

Reunida la Comisión de Doctorado del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública e Historia de la Ciencia y una vez analizados la metodología y contenidos del trabajo de investigación realizado por Doña ANA ISABEL LÓPEZ FIGUERAS que lleva por título "Epidemiología descriptiva del cáncer de ovario en la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia", acuerdan informarlo favorablemente para que pueda ser defendido como Tesis Doctoral,

Fecha 16 de diciembre de 2009

Firma 





Servicio Madrileño de Salud

Oficina Regional  
de Coordinación Oncológica

Comunidad de Madrid

## SOLICITUD DE CESIÓN DE BASE DE DATOS DE

Don/ Doña Ana Isabel López Figueras con domicilio en Numancia 1 portal 4 bajo C Majadahonda. 28220 DNI 39872869T Licenciado en Medicina y Cirugía.

### SOLICITA

Información de la Base de Datos del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer de la Comunidad de Madrid, correspondiente a la localización tumoral C55.9. Ovario y del período 1999-2005 y con las características especiales siguientes:

### FINALIDAD

Realización de tesis doctoral relativa con el análisis de la supervivencia de esta neoplasia.

### COMPROMISOS ADOPTADOS POR EL DESTINATARIO DE LA CESIÓN

De conformidad con lo previsto en el artículo 22 del Real Decreto 994/1999, 11 de junio, por el que se aprueba el reglamento de medidas de seguridad de los ficheros automatizados, los trabajos que se realicen con los datos facilitados así como su codificación y/o modificación de los registros que se faciliten se realizarán garantizando la adopción de medidas de seguridad de nivel alto. Una vez terminada su utilización, los datos serán destruidos y se facilitara a la Oficina Regional de Coordinación Oncológica certificado de su destrucción.

Los datos cedidos que son datos disociados no se utilizarán con finalidad diferente de la prevista, ni serán cedidos o utilizados por persona distinta de la que solicita esta disponibilidad, ajustándose en todo caso su tratamiento a las previsiones contenidas tanto en el referido Real Decreto 994/1999, con en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Provisional.

En el caso de publicación o difusión de los datos o sus resultados, se debe citar el origen de los mismos de forma clara y diferenciada.

En Madrid, a 2 de Octubre de 2006

Madrid,  
EL SOLICITANTE.

Fdo.:

*CÓPEX - Figueras Ana-Isabel.*

Madrid,  
AUTORIZA  
El responsable del fichero



Fdo.: Andrés González Navarro  
Oficina Regional Coordinación Oncológica

Oficina Regional De Coordinación Oncológica  
Plaza Carlos Trias Bertrán 7, 7º 28020 Madrid  
Tel.: 91 4265912 Fax: 91 4265913  
e-mail: andres.gonzalez@salud.madrid.org



Me gustaría dedicar esta Tesis a toda mi familia.

Para mis padres, mi tierra firme. Por darme todo lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi perseverancia y mi empeño, y todo ello con una gran dosis de amor.

Para Pepe, mi hermano y mi mejor amigo.

Para mi cuñada Dulce y mis sobrinos Guillem y Lucas que llenan nuestra vida de constante alegría.

Para mi hijo, tan deseado y esperado. Por fin estas a mi lado. Eres sin duda mi motor y referente para el presente y para el futuro.

A todos ellos,

Muchas gracias de todo corazón.



## AGRADECIMIENTOS

---

Dedicar en primer lugar todo mi agradecimiento al Profesor Dr. D. Vicente Domínguez Rojas, por aceptar la dirección de esta tesis y haberme orientado en la tarea investigadora, mostrando un constante e inestimable apoyo y entusiasmo en el proyecto.

Al Dr. D. Andrés González Navarro, por las facilidades prestadas en la obtención y manejo de los datos del Registro de Tumores de la Comunidad Autónoma de Madrid.

A la Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo, por haber iniciado en el año 2006 la línea de investigación que ha dado como fruto varias tesis doctorales, entre la que se encuentra la que esta doctoranda ha realizado.

Al Dr. D. José Ramón Méndez Montesinos, Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa "Gómez Ulla", por su voto de confianza en mis inicios como preventivista en su servicio y por su incansable perseverancia para que iniciara y culminara lo que yo he llamado "mi asignatura pendiente". Él le quito hierro al asunto y me la hizo ver de otro color.

A la Dra. Dña. Maivi García Rosado, por su impagable contribución, implícita y explícita, en este propósito.

Al Dr. D. Carlos Gutiérrez, sabedor de incalculables conocimientos estadísticos, por haberme prestado una generosa ayuda en el desarrollo de este trabajo.

A todo el servicio de Medicina Preventiva del Hospital Gómez Ulla por su ánimo y comprensión.

Al servicio de Anatomía Patológica, especialmente al Dr. Ramírez, Dra. Izquierdo y Dr. Jiménez por esclarecer mis dudas referentes a la clasificación histológica del cáncer de ovario.

A Maite, por su gratitud y disponibilidad en la ayuda concerniente a los temas administrativos.

A todos mis amigos que, directa o indirectamente, han estado a mi lado durante todo este tiempo, en el que me han ofrecido su amistad sin pedir nada a cambio.



## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>- 3 -</b>
SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO EN EL MUNDO .....	- 3 -
CÁNCER DE OVARIO EN ESPAÑA.....	- 5 -
PATOGÉNESIS.....	- 8 -
TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE .....	- 8 -
TEORÍA DEL “EXCESO DE GONADOTROPINA” .....	- 9 -
TEORÍA DE LA "MIGRACIÓN DE CARCINÓGENOS EXÓGENOS" .....	- 10 -
FACTORES DE RIESGO .....	- 11 -
EDAD .....	- 11 -
CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR .....	- 12 -
ENDOMETRIOSIS .....	- 13 -
HORMONAS: ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS .....	- 13 -
TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA.....	- 14 -
NULIPARIDAD. INFERTILIDAD. TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD .....	- 14 -
TABACO. ALCOHOL. CAFEÍNA.....	- 15 -
DIETA .....	- 16 -
ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	- 17 -
TIPO HISTOLÓGICO.....	- 17 -
FACTORES DE PROTECCIÓN .....	- 18 -
ANTICONCEPCIÓN HORMONAL .....	- 18 -
PARIDAD, EMBARAZO Y AMAMANTAMIENTO .....	- 18 -
SALPINGOOFORRECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL .....	- 19 -
LIGADURA TUBÁRICA. HISTERECTOMÍA .....	- 19 -
PROGESTERONA.....	- 20 -
EJERCICIO FÍSICO.....	- 20 -
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.....	- 21 -
DIETA Y NUTRICIÓN.....	- 21 -
CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA .....	- 22 -
ADENOCARCINOMA SEROSO.....	- 24 -
ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE .....	- 24 -
ADENOCARCINOMA MUCINOSO.....	- 25 -
ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS .....	- 26 -
CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES.....	- 27 -
CARCINOMAS MIXTOS E INDIFERENCIADOS .....	- 27 -
TUMORES MALIGNOS DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMA .....	- 28 -
TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES .....	- 28 -
ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO .....	- 29 -
ESTADIFICACIÓN TNM .....	- 29 -
ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO .....	- 30 -
OTRAS ESTADIFICACIONES.....	- 33 -
FACTORES DE PRONÓSTICO .....	- 33 -
FACTORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO-HISTOLÓGICOS .....	- 33 -
MARCADORES TUMORALES .....	- 34 -
MARCADOR TUMORAL CA 125.....	- 34 -
OTROS MARCADORES .....	- 35 -
FACTORES DE PRONÓSTICO MOLECULARES .....	- 36 -
ONCOGENES.....	- 36 -
FACTORES DE LA ANGIOGÉNESIS Y COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR .....	- 38 -
PLOIDÍA DE ADN .....	- 39 -
CRIBADO EN EL CÁNCER DE OVARIO.....	- 39 -
TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO .....	- 41 -
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO .....	- 41 -

CIRUGÍA DE CITOREDUCCIÓN PRIMARIA.....	- 41 -
CIRUGÍA CITOREDUCTORA DE INTERVALO .....	- 42 -
CIRUGÍA DE SEGUNDA MIRADA O “SECOND-LOOK” .....	- 43 -
CIRUGÍA CITOREDUCTORA SECUNDARIA.....	- 43 -
CIRUGÍA PALIATIVA .....	- 44 -
TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO .....	- 45 -
QUIMIOTERAPIA PRIMARIA .....	- 45 -
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.....	- 46 -
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL (QT-IP) .....	- 47 -
QUIMIOTERAPIA EN LA RECIDIVA .....	- 47 -
NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE OVARIO .....	- 49 -
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>- 53 -</b>
<b>SUJETOS Y MÉTODOS.....</b>	<b>- 57 -</b>
DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER .....	- 57 -
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE OVARIO.....	- 58 -
VARIABLES UTILIZADAS.....	- 58 -
VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC.....	- 58 -
DATOS DE FILIACIÓN.....	- 58 -
DATOS DEL DIAGNÓSTICO .....	- 59 -
DATOS DEL TUMOR.....	- 61 -
DATOS DEL TRATAMIENTO .....	- 66 -
DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.....	- 67 -
VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES.....	- 69 -
MÉTODO ESTADÍSTICO .....	- 75 -
ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	- 75 -
ESTADÍSTICA INFERENCIAL .....	- 76 -
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	- 77 -
SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA .....	- 77 -
ANÁLISIS DE COX .....	- 77 -
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>- 81 -</b>
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.....	- 81 -
EDAD .....	- 81 -
CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR.....	- 84 -
HISTOLOGÍA .....	- 84 -
HISTOLOGÍA Y EDAD .....	- 85 -
EXTENSIÓN TUMORAL .....	- 89 -
EXTENSIÓN TUMORAL: EVOLUCIÓN EN EL PERIODO DE ESTUDIO.....	- 89 -
EXTENSIÓN Y EDAD.....	- 91 -
EXTENSIÓN E HISTOLOGÍA .....	- 93 -
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 95 -
CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.....	- 96 -
PROCEDENCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS. BASE DEL DIAGNÓSTICO.....	- 96 -
TRATAMIENTO .....	- 97 -
ESQUEMA TERAPÉUTICO.....	- 97 -
SECUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS IMPARTIDOS .....	- 100 -
TRATAMIENTO Y EDAD .....	- 102 -
TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA .....	- 103 -
TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 105 -
DEMORA EN EL TRATAMIENTO .....	- 106 -
DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 106 -
DEMORA EN EL TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA.....	- 106 -
DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y TERAPIA IMPARTIDA.....	- 107 -
MORTALIDAD.....	- 108 -
MORTALIDAD Y PERIODO DE ESTUDIO .....	- 109 -
MORTALIDAD Y EDAD .....	- 111 -
MORTALIDAD E HISTOLOGÍA .....	- 115 -
MORTALIDAD Y EXTENSIÓN .....	- 117 -
MORTALIDAD Y PRESENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES .....	- 119 -

MORTALIDAD Y ESQUEMA TERAPÉUTICO .....	- 119 -
MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	- 122 -
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER OVÁRICO.....	- 123 -
SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO 1990-2004.....	- 125 -
SUPERVIVENCIA Y EDAD.....	- 126 -
EDAD SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA SEER Y NCDB. ....	- 126 -
MAYOR Y MENOR DE 65 AÑOS.....	- 129 -
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA .....	- 131 -
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 133 -
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES .....	- 135 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO.....	- 135 -
SUPERVIVENCIA ENTRE PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO Y QUE NO. ....	- 136 -
SUPERVIVENCIA ENTRE TRATAMIENTO MONODISCIPLINAR Y MULTIDISCIPLINAR.....	- 137 -
TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES .....	- 139 -
TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	- 141 -
TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES.....	- 144 -
TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES Y EXTENSIÓN TUMORAL .....	- 146 -
SUPERVIVENCIA DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS APLICADOS.....	- 149 -
SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO.....	- 151 -
FACTORES PRONOSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX.....	- 151 -
PRIMER MODELO DE REGRESIÓN DE COX.....	- 152 -
SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN DE COX.....	- 155 -
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>- 161 -</b>
DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.....	- 161 -
CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS .....	- 163 -
EXTENSIÓN TUMORAL .....	- 163 -
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	- 164 -
SUPERVIVENCIA.....	- 164 -
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS .....	- 165 -
EDAD .....	- 165 -
HISTOLOGÍA .....	- 166 -
HISTOLOGIA Y EDAD .....	- 169 -
EXTENSIÓN.....	- 170 -
EXTENSIÓN Y EDAD.....	- 173 -
EXTENSIÓN E HISTOLOGIA .....	- 176 -
CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO.....	- 177 -
TRATAMIENTO Y EDAD .....	- 178 -
TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA.....	- 179 -
TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN .....	- 181 -
MORTALIDAD .....	- 183 -
SUPERVIVENCIA.....	- 185 -
SUPERVIVENCIA Y EDAD.....	- 189 -
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA .....	- 191 -
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN .....	- 195 -
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO.....	- 199 -
REGRESIÓN DE COX .....	- 203 -
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>- 207 -</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>- 211 -</b>



# **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

### SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO EN EL MUNDO

A nivel mundial, el cáncer ovárico es el sexto cáncer más común y constituye la séptima causa de muerte por cáncer en las mujeres, pero la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos después del cáncer de cérvix uterino. En el año 2002, el cáncer de ovario representa, según datos del GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC/OMS), el 4% de los nuevos diagnósticos de cáncer a escala mundial (204.499 nuevos casos de cáncer de ovario) (Gráfico 1) y es el responsable del 4,3% de las muertes mundiales por cáncer en mujeres (con 124.860 muertes por cáncer de ovario)<sup>1</sup>. (Gráfico 2).

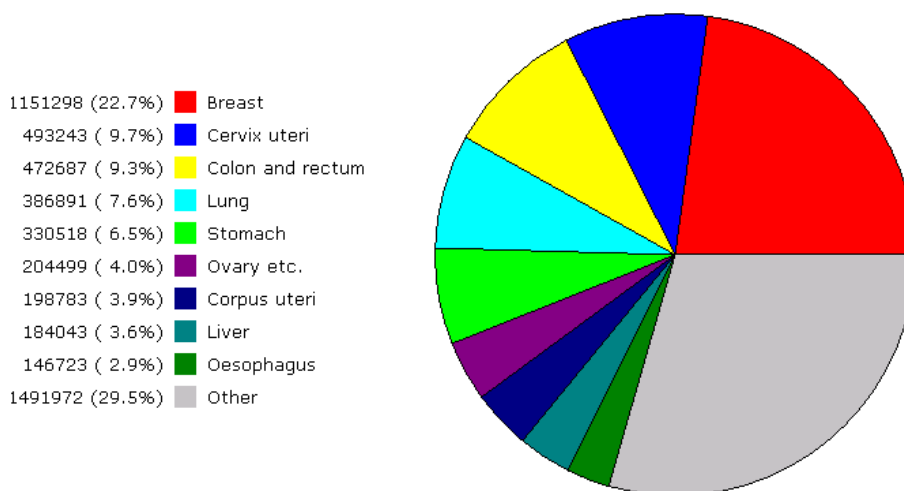


GRAFICO 1. INCIDENCIA EN MUJERES DE TUMORES MALIGNOS A NIVEL MUNDIAL. TOTAL: 5060657. GLOBOCAN 2002-IARC

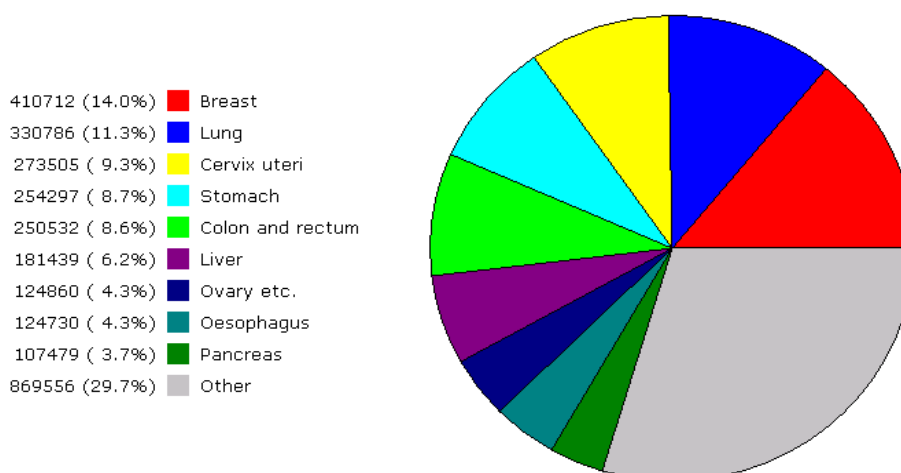


GRÁFICO 2. MORTALIDAD EN MUJERES DE TUMORES MALIGNOS A NIVEL MUNDIAL. TOTAL: 2927896. GLOBOCAN 2002-IARC

La incidencia del cáncer de ovario varía según las áreas del mundo y el tipo de población estudiada. Las tasas de incidencia más altas se hallan en los países industrializados, entre ellos los Estados Unidos de América (USA), Europa, Australia y Nueva Zelanda, con incidencias que exceden 9/100,000 mujeres-año<sup>1</sup>.

De los países industrializados, Japón es el que presenta las tasas más bajas (6.4/100,000 mujeres-año). La incidencia en Sudamérica es relativamente alta (7.7/100,000 mujeres-año)<sup>1</sup>.

La Asociación Americana del Cáncer<sup>2</sup> estimó que en el año 2008 en EEUU se diagnosticarían un total de 1.437.180 nuevos casos de cáncer, de los cuales 21.650 serían de ovario y se producirían un total de 565.650 muertes, de las cuales 15.520 serían por cáncer ovárico. Las tasas de incidencia y mortalidad son más altas para mujeres blancas que para cualquier otro grupo racial o étnico<sup>3,4</sup>.

En USA el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario es de un 1,4%, o dicho de otra forma 1 de cada 70 mujeres podrán padecer esta enfermedad a lo largo de su vida.<sup>5,4</sup> El 40% de las pacientes diagnosticadas por este tumor tienen una edad superior a los 65 años y su mayor incidencia se presenta entre los 75 y 79 años <sup>6</sup>. La prevalencia en la mujer postmenopáusica es de 40/100.000 mujeres-año.

A pesar del tratamiento quirúrgico agresivo y de la quimioterapia, la supervivencia global a los 5 años de las pacientes diagnosticadas de cáncer epitelial ovárico es del 49,7% según el volumen 26 de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia)<sup>7</sup>. Ello es debido, en gran parte, a que la mayoría de las pacientes se diagnostican en un estadio avanzado de la enfermedad dada la escasa sintomatología que suelen presentar en estadios iniciales.

Las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 89,6 % en el estadio IA al 18,6% en el estadio IV<sup>7</sup>.

## CÁNCER DE OVARIO EN ESPAÑA

Las tasas de incidencia de cáncer de ovario se estiman a partir de los datos aportados por los distintos registros de cáncer localizados en algunas provincias y comunidades autónomas. En España existen 12 registros de cáncer de población cuya calidad ha sido acreditada por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer<sup>8</sup> (IARC/OMS) y son las de Albacete, Asturias, Cuenca, Gerona, Granada, Islas Canarias, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza.

Según datos del GLOBOCAN 2002, en España los tumores malignos del ovario en la mujer se encuentran en el cuarto lugar más frecuente de todos los tumores, después del cáncer de mama, del cáncer de colon-recto y del cáncer endometrial. La incidencia del cáncer ovárico es de 9,9/100.000 mujeres-año, la tasa de mortalidad es de 4,3/100.000 mujeres-año y la tasa de prevalencia es de 9.159 mujeres a los 5 años<sup>9</sup>.

En la Tabla 1 se detallan las tasas de incidencia, de prevalencia y de mortalidad, a nivel mundial, de los países más y menos desarrollados y de España.

TABLA 1. CIFRAS DE INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN MUNDIAL, PAÍSES DESARROLLADOS, PAÍSES SUBDESARROLLADOS Y ESPAÑA. GLOBOCAN 2002-IARC

País	Incidencia			Mortalidad			Prevalencia	
	Casos	Tasa Cruda	TEE (M)	Muertes	Tasa Cruda	TEE (M)	1 año	5 años
Mundial	204.499	6,6	6,6	124.860	4,1	4,0	153.761	538.499
Países más desarrollados	96.769	15,8	10,2	62.248	10,2	5,7	76.396	262.328
Países menos desarrollados	107.541	4,4	5,0	62.512	2,5	2,9	77.365	276.171
España	3.262	16,0	9,9	1.679	8,2	4,3	2.529	9.159

TEE (M)= Tasa estandarizada por edad (Mundial)

En términos absolutos y según los datos del Centro Nacional de Epidemiología (CNE), el cáncer es la primera causa de muerte en España, con 98.046 muertes en el año 2006 (61184 en hombres y 36862 en mujeres), siendo la primera causa de mortalidad en los varones y la segunda en las mujeres después de las enfermedades cardiovasculares<sup>10</sup>.

En España, los tumores de ovario supusieron en el año 2006 el 5,2% de la mortalidad por cáncer en mujeres (1908 muertes), ocupando el séptimo lugar de mortalidad por cáncer (después de mama, colorectal, pulmón, páncreas, estómago y útero)<sup>10</sup>.

Como se observa en el Gráfico 3, la tendencia temporal en la mortalidad por cáncer de ovario en España comienza a disminuir a partir del 2002 con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 6,03 fallecimientos por 100.000 habitantes<sup>10</sup> (en el 2001: 6,73 por 100.000 habitantes; 2002: 6,59 por 100.000 habitantes; 2003: 6,49 por 100.000 habitantes; 2004: 6,19 por 100.000 habitantes; 2005: 6,12 por 100.000 habitantes y 2006: 6,03 por 100.000 habitantes).

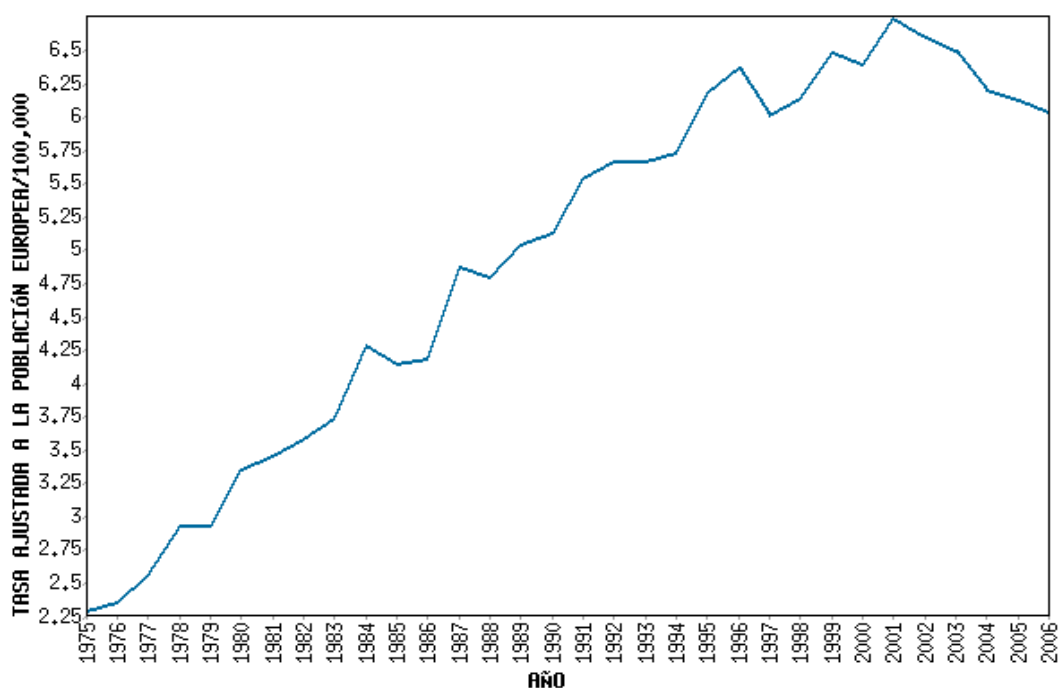


GRÁFICO 3. MORTALIDAD POR CÁNCER DE OVARIO. TENDENCIA TEMPORAL 1975-2006. FUENTE: PROGRAMA ARIADNA.CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

El único estudio sobre supervivencia de cáncer a gran escala que se ha realizado en España y Europa es el proyecto EUROCORE (European Cancer Registry Study of Survival and Care of Cancer Patients). Su finalidad ha sido analizar regularmente y explicar las tendencias y diferencias de la supervivencia del cáncer en diferentes países europeos. Los dos últimos estudios finalizados son el EUROCORE 3<sup>11</sup> y 4<sup>12</sup>.

El objetivo del estudio EUROCORE-3<sup>11</sup> ha sido estudiar la supervivencia de

1.800.000 adultos y 25.000 niños enfermos de cáncer pertenecientes a 22 países europeos.

De España han participado los registros del País Vasco, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona, que cubren el 15% de la población española. Se ha analizado la supervivencia de 72.300 adultos y 1.200 niños enfermos de cáncer.

Los pacientes han sido diagnosticados entre 1990 y 1994, con seguimiento hasta finales de 1999.

Según el estudio EUROCORE-3<sup>11</sup> la supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario en España es del 43,2% y la media europea del 36,7%.

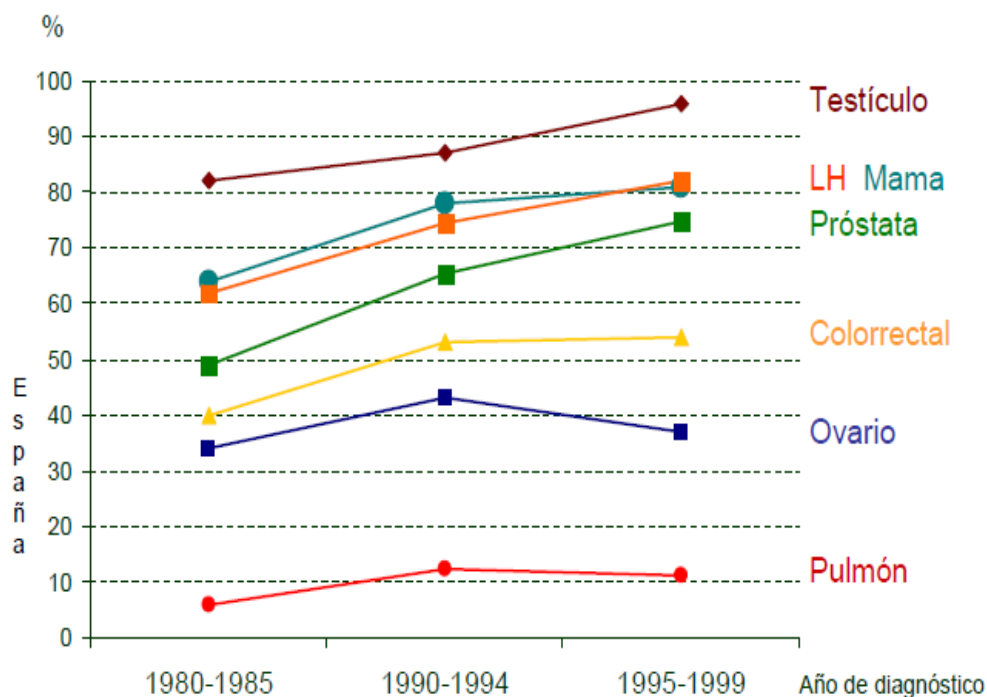
El objetivo del estudio EUROCORE-4<sup>12</sup> ha sido estudiar la supervivencia del cáncer entre 23 países europeos. Se han analizado 2.700.000 pacientes, diagnosticadas entre 1995 y 1999 con seguimiento hasta finales del 2003.

En el proyecto EUROCORE-4<sup>12</sup> han participado ocho registros españoles (Albacete, Castellón, Gerona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona) que han cubierto el 16% de la población española, estudiándose la supervivencia de 94.300 enfermos.

Según datos del EUROCORE-4<sup>12</sup> la supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario en España es del 36,5% y la media europea del 36,3%.

Dentro del contexto europeo, la supervivencia del cáncer en España es comparable a la de los países más desarrollados, situándose en casi todas las localizaciones por encima de la media europea. De hecho, según el estudio EUROCORE-4<sup>12</sup>, España ocupa el octavo puesto en lo que respecta a supervivencia en cáncer de ovario en Europa, tras Austria, Suecia, Finlandia, Suiza, Noruega, Alemania y Francia.

Como podemos observar en el Gráfico 4, la supervivencia para la mayoría de cánceres en España, ha mejorado aproximadamente un 10% entre la década de los 80 y la de los 90; si bien la supervivencia para el cáncer ovárico disminuye en el periodo de 1995-1999 (EUROCORE 3<sup>11</sup>) respecto al periodo anterior de 1990-1994 (EUROCORE 4<sup>12</sup>).



Fuente: Estudios EUROCARE 1,2,3 y 4  
Elaboración: FCAECC

GRÁFICO 4. EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA (% A LOS 5 AÑOS).  
PRINCIPALES LOCALIZACIONES.

## PATOGÉNESIS

La patogénesis del cáncer de ovario es multifactorial. Se han postulado varias hipótesis para explicarla, de entre ellas, las más propugnadas son las siguientes:

### TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas, puso las bases para postular la hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario.

Dicha teoría fue descrita por Fatallah en 1971<sup>13</sup> en donde defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación, y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia.

Esta teoría estaría apoyada por el efecto protector que presentan los anovulatorios y las gestaciones<sup>14</sup> sobre el cáncer de ovario; efecto protector relacionado con el estado de anovulación que producen.

El mecanismo patogénico por el que se produciría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante, se iniciaría con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro del estroma del ovario<sup>15</sup>.

En segundo lugar, se produciría un estímulo directo o indirecto de la proliferación de este epitelio de inclusión por parte de diferentes moléculas regulatorias<sup>16</sup>. Esta proliferación provoca que las células sean más sensibles a las mutaciones, y éstas, al afectar a los distintos oncogenes o genes de supresión tumoral, pueden provocar la transformación maligna de estas células ováricas. (Ilustración 1).

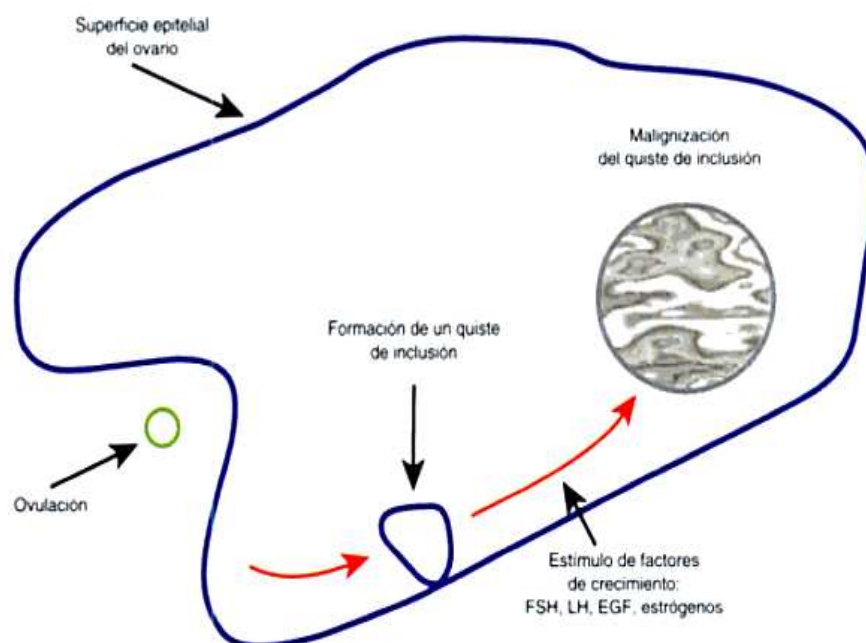


ILUSTRACIÓN 1. MECANISMO PATOGENICO EN EL CÁNCER DE OVARIO. LAS FLECHAS ROJAS INDICAN LA PROGRESIÓN DESDE EL EPITELIO NORMAL DE LA SUPERFICIE OVÁRICA AL QUISTE DE INCLUSIÓN Y LA MALIGNIZACIÓN DE ÉSTE POR EL INFLUJO DE LOS FACTORES DE CRECIMIENTO<sup>15,16</sup>.

La edad de la ovulación y el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida son un índice de riesgo individualizado de cada mujer para cáncer de ovario. Un incremento de un año de ovulación se asocia a un incremento de un 6% en el riesgo de cáncer ovárico<sup>17</sup>.

### TEORÍA DEL "EXCESO DE GONADOTROPINA"

La incidencia del cáncer de ovario, como se ha comentado, aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (FSH, LH) y su elevación constante durante algunos años después del

climaterio en la génesis del cáncer de ovario.

En 1975, Stadel <sup>18</sup> postuló que la permanente exposición a los niveles de gonadotropinas tiene un efecto carcinogénico sobre el epitelio ovárico. El incremento de la estimulación del epitelio ovárico por parte de las gonadotropinas, provoca un aumento en la proliferación y diferenciación con riesgo de que en un momento exista una transformación maligna por asociación con agentes carcinogénicos.

La incidencia del riesgo de cáncer de ovario aumenta sobre todo a partir de los 10-20 años después de iniciada la menopausia, cuando la ovulación ha cesado pero persisten niveles séricos elevados de gonadotropinas<sup>19</sup>.

---

#### TEORÍA DE LA "MIGRACIÓN DE CARCINÓGENOS EXÓGENOS"

---

La teoría de la "migración de carcinógenos exógenos" postula que la exposición a contaminantes y carcinógenos en el área genital y perineal podrían jugar un papel en la patogénesis del cáncer de ovario, a través de la migración de dichas sustancias desde el periné hacia la vagina, y desde aquí a la cavidad abdominal y ovarios.

Se ha sugerido una asociación entre la exposición a talcos y asbestos en el área genital con la neoplasia ovárica<sup>20,21</sup> aunque otros trabajos no han conseguido demostrar esta relación<sup>22</sup>.

En el estudio epidemiológico de Mills<sup>20</sup>, se encontró un aumento del riesgo de cáncer de ovario en pacientes que utilizaban talco en el periné, con un riesgo relativo de 1,37 (IC 95%= 1,02-1,85) comparadas con las mujeres que nunca lo empleaban.

## FACTORES DE RIESGO

---

Muchos estudios han evaluado los posibles factores de riesgo asociados al cáncer de ovario, encontrándose una asociación consistente para algunos de ellos.

### EDAD

---

La edad está asociada al cáncer de ovario. La tasa de incidencia ajustada por la edad para los tumores más frecuentes tanto para hombres como para mujeres (cáncer de colon, próstata, mama, ovario y pulmón), está de 6 a 10 veces más elevada en las personas con edades por encima de los 65 años. La tasa de mortalidad muestra también un patrón similar<sup>6</sup>. La tasa de incidencia y de mortalidad en pacientes mayores de 80 años afectas de cáncer de ovario es de 61,8/100.000 y 56/100.000 mujeres-año<sup>23</sup>.

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad de forma que el pico de incidencia se halla en el inicio de la sexta década de la vida. El pronóstico de la enfermedad es mejor en las mujeres jóvenes, debiéndose fundamentalmente a que presentan con mayor frecuencia tumores en estadios iniciales, con grado histológico bajo y con menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial<sup>24</sup>.

La edad avanzada esta considerada como un factor de riesgo para la supervivencia en el cáncer ovárico. Varios estudios describen al menos un incremento doble en el riesgo de muerte, en mujeres con edades superiores a los 65 años<sup>25</sup>.

La proporción de pacientes tratadas disminuye con la edad. Las pacientes mayores no suelen recibir el tratamiento estándar (cirugía citoreductora más quimioterapia basada en platino), potencialmente curativo, con la misma frecuencia que lo reciben las pacientes jóvenes<sup>26,27</sup>. Según Hightower R et al, el incremento de la disminución de la tasa de supervivencia en las pacientes mayores se podría deber a la realización de tratamientos más conservadores<sup>28</sup>. Chan<sup>29</sup> encontró una diferencia significativa ( $p=0,03$ ) en la supervivencia a los 5 años entre las pacientes menores y mayores de 45 años con estadios avanzados de cáncer de ovario. Para el primer grupo de edad, la supervivencia a los 5 años fue del 48% y 54 meses y para el segundo grupo del 22% y 34 meses, respectivamente.

Por otro lado, la edad temprana de la menarquia y una edad tardía en la menopausia son un factor de riesgo de cáncer de ovario, puesto que ambas aumentarían el número de ciclos ovulatorios<sup>30</sup>.

---

### CÁNCER HEREDITARIO FAMILIAR

---

Se considera que entre un 5 y un 10% de los cánceres de ovario tienen etiología genética<sup>31</sup>. Las mujeres con historia familiar de neoplasias ováricas y/o mamarias, sobre todo de primer grado familiar (madre, hija, hermana), tienen una mayor probabilidad de presentar cáncer de ovario.

Las mutaciones genéticas más frecuentes del cáncer de ovario se encuentran en los genes supresores tumorales BRCA 1 y BRCA 2<sup>32</sup>.

El gen de la susceptibilidad para el cáncer de mama y ovario o gen BRCA 1 fue localizado en 1990 en el cromosoma 17(17q12-21)<sup>33</sup> e identificado específicamente en 1994 por Miki y colaboradores<sup>34</sup> y el gen BRCA 2 localizado en el cromosoma 13 (13q12-q13) y descubierto en 1995<sup>35</sup>.

En Ontario, Canadá, el 13 % de los casos de incidencia de cáncer invasivo ovárico son atribuibles a una mutación en uno de estos genes; el 20 % de estas mujeres son diagnosticadas entre los 30 y 40 años<sup>36,37</sup>.

En la etapa temprana del cáncer de ovario, las mujeres con mutaciones del BRCA1 tienen una peor supervivencia comparadas con portadoras del BRCA 2<sup>38</sup>. La histología del cáncer de ovario hereditario es principalmente del tipo serosopapilar (89%)<sup>39</sup>.

Las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y 2 que asisten a servicios de asesoramiento genético en España tienen un riesgo similar de cáncer ovárico a aquellos publicados para otras poblaciones caucásicas<sup>40</sup>.

Según el metaanálisis publicado en 2007 por Chen S, el riesgo acumulado de cáncer de ovario a los 70 años es del 40% (IC95%: 35% a 46%) para portadoras de mutación en BRCA 1 y del 18% (IC95%:13% a 23%) en BRCA 2<sup>41</sup>.

Ciertos grupos étnicos, como la población judía de Ashkenazí, tienen un alto

riesgo de predisposición genética<sup>42,43</sup>. Las tres mutaciones más comunes que ocurren en las mujeres judías sanas de dicha población son las mutaciones 185delAG y 5382insC en el BRCA1, y la 6174delT en el BRCA2, con un predominio colectivo aproximado del 2.5%<sup>44,45</sup>.

Otro trastorno hereditario familiar que conlleva un riesgo aumentado de cáncer ovárico es el síndrome Linchar II; causado por mutaciones en genes encargados de la reparación del ADN, como MSH2 (mutS homologue 2) o MLH1 (mutL homologue 1). Las familias afectadas tienen un predominio de cáncer de colon hereditario no poliploideo, asociado a veces a otros cánceres como el de endometrio y ovario<sup>46</sup>.

---

### ENDOMETRIOSIS

---

Sampson<sup>47</sup> describió por primera vez el inicio del cáncer de ovario sobre un foco endometriósico benigno en el que se encontraban elementos epiteliales y estromales. La localización más frecuente de la malignización de un foco endometriósico se encuentra en el tejido ovárico, con una frecuencia del 63%<sup>48</sup>.

Las mujeres que padecen de una endometriosis presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario, con una OR de 1,34 (IC 95%=1,03-1,75)<sup>49</sup>.

La endometriosis parece predisponer al desarrollo de un cáncer de ovario, con una elevada asociación a los tipos histológicos de célula clara y endometriode<sup>50,51,52</sup>. Así la prevalencia más elevada se encuentra en el tumor de célula clara (39,2%), seguido por los endometrioides (21,2%), los serosos (3,3%) y los mucinosos (3%)<sup>53</sup>.

Las mujeres infértiles que presentan una endometriosis tienen un riesgo relativo de cáncer de ovario de 1,73 (IC 95%= 1,10- 2,71)<sup>54</sup>.

---

### HORMONAS: ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS

---

La etiología del cáncer de ovario está asociada a la influencia de los estrógenos<sup>55</sup>. Algunos determinados metabolitos de los estrógenos (17β-estradiol, 2hidroxiestradiol, 4-hidroxiestradiol y 16α-hidroxiestrone) juegan un papel en la carcinogénesis del cáncer de ovario, a través de la apoptosis y de la proliferación celular<sup>56</sup>. La regulación de las

células de la superficie epitelial ovárica por parte de los estrógenos y sus receptores hormonales ( $\alpha$ -Receptor y  $\beta$ -Receptor) junto con la GnRH y su receptor, modificarían la capacidad de regulación del crecimiento celular de las células neoplásicas<sup>57</sup>.

Se ha observado una tendencia al incremento del riesgo ante la presencia de andrógenos endógenos ováricos en mujeres premenopáusicas<sup>58</sup>, a través de un efecto estimulador de las células epiteliales ováricas<sup>59</sup> y por una elevación de la androstendiona y de la dehidroepiandrostendiona<sup>60</sup>.

Las pacientes endometriósicas tratadas con danazol presentan un aumento del riesgo de cáncer de ovario comparadas con las mujeres que no realizan nunca este tratamiento, con un riesgo relativo de 3,2 (IC 95%= 1,2-8,5)<sup>61</sup>.

---

### TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

---

La terapia hormonal sustitutiva (THS) se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer ovárico<sup>62,63</sup> sobre todo tras exposiciones superiores a los 10 años de THS con preparados únicamente de estrógenos; con un riesgo relativo de 1,8 (IC 95 %: 1,1-3,0) para exposiciones de 10 a 19 años y de 3,2 (IC 95 %: 1,7-5,7) para 20 o más años de TSH<sup>64</sup>.

El riesgo de cáncer de ovario con tratamiento hormonal sustitutivo es un riesgo reversible tras abandonar la terapia hormonal sustitativa<sup>65</sup>. El riesgo es más elevado para los tipos histológicos serosos, mucinosos y endometrioides<sup>66</sup>.

De los ocho estudios de cohorte estudiados en el reciente meta-análisis realizado por Bo Zhou et al, cuatro de ellos<sup>67,68,69,70</sup> asociaron tanto la terapia sustitutiva estrogénica (TE) como la combinada (estrógeno/progestágeno) (TEP) con el cáncer de ovario. Existe una asociación más fuerte de riesgo de cáncer ovárico en usuarios de TE (RR=1.51, IC 95%=1.21-1.88) que en usuarios de TEP (RR=1.24, IC 95%=1.00-1.54)<sup>71</sup>.

---

### NULIPARIDAD. INFERTILIDAD. TRATAMIENTOS DE FERTILIDAD.

---

La nuliparidad se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer ovárico, la relación en gran parte se ha atribuido a la infertilidad. En la población estéril-infértil, los

tratamientos inductores de la ovulación han motivado una preocupación por el posible aumento del riesgo del cáncer de ovario en las pacientes sometidas a dichos tratamientos<sup>72</sup>.

La mayoría de estudios epidemiológicos relativos a los fármacos inductores de la ovulación y riesgo de cáncer de ovario, están sesgados por problemas metodológicos que afectan al poder estadístico (pequeño tamaño de la muestra, período corto de seguimiento), el desconocimiento de los tipos de fármacos empleados e indicaciones para su uso<sup>73</sup>.

Los tratamientos de fertilidad en mujeres nulíparas están asociados a un aumento del riesgo de la presencia de tumores serosos borderline de ovario con un riesgo relativo de 2,43 (IC 95%= 1,01- 5,88) pero con ningún subtipo histológico invasivo<sup>54,74</sup>.

Estudios subsecuentes realizados, ajustando por paridad y duración de la infertilidad, no han confirmado que los fármacos inductores de la ovulación puedan aumentar el riesgo de cáncer ovárico<sup>75</sup>. Lo que parece es existir un riesgo de cáncer de ovario en el subgrupo de pacientes infértiles<sup>76</sup>.

En el estudio de casos-contróles dirigido por Rossing MA concluye que entre las mujeres nulíparas, el riesgo de padecer cáncer de ovario aumenta en aquellas con una historia de infertilidad (OR: 1.6 IC 95%:1.0, 2.6), en particular cuando la infertilidad hace su primera manifestación relativamente tarde en la vida reproductiva  $\geq 30$  años (OR: 2.2, IC95%:1.1, 4.5). No se encuentra asociación con el empleo de fármacos para la inducción de la ovulación. Los resultados de este estudio apoyan la hipótesis de que las mujeres nulíparas que padecen de infertilidad pueden tener un riesgo aumentado de cáncer ovárico<sup>77</sup>.

---

#### TABACO. ALCOHOL. CAFÉINA.

---

El tabaco se ha asociado a un aumento del riesgo de cáncer de ovario<sup>78</sup>, mayoritariamente del tipo mucinoso<sup>79,80</sup>. Dejar de fumar a largo plazo, puede devolver el riesgo a la normalidad<sup>79</sup>.

En un estudio caso-control americano se estudiaron 709 casos de cáncer de ovario hallándose un aumento progresivo del riesgo en las pacientes fumadoras, en función de la cantidad de cigarrillos consumidos. El riesgo fue más elevado en aquellas mujeres que fumaban más de 20 cigarrillos al día y a su vez se asociaron con tumores de tipo mucinoso con una OR de 2,9 (IC 95%= 1,2-7,5). No se encontró asociación con otros tipos histológicos<sup>81</sup>.

La relación del consumo de alcohol con el cáncer ovárico es controvertida. Existen estudios recientes que lo asocian con un mayor riesgo de cáncer de ovario del tipo histológico mucinoso<sup>82</sup> o seroso invasivo<sup>83</sup>. Otros estudios no han encontrado dicha asociación<sup>84,85</sup>.

Otros hábitos tóxicos, como el café y consumo de productos con cafeína también se han relacionado con un aumento del riesgo del cáncer ovárico<sup>86,87</sup>. En la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Minnesota realizaron un estudio prospectivo en mujeres postmenopáusicas; aquellas que consumían cinco o más tazas de café al día, tenían un riesgo aumentado de cáncer ovárico comparado con aquellas que no lo consumían (Hazard ratio=1.81, IC 95%=1.10-2.95)<sup>88</sup>. Otros estudios no han encontrado dicha asociación<sup>89,90,91</sup>.

---

## DIETA

---

Las dietas ricas en grasas saturadas se han relacionado con un incremento en el riesgo de padecer cáncer ovárico<sup>92</sup>.

Los productos lácteos y algunos de sus componentes como la lactosa y el calcio han sido relacionados con promover la carcinogénesis de ovario<sup>93</sup>. Las conclusiones al respecto son confusas y múltiples estudios no encuentran relaciones estadísticamente significativas para el consumo de productos lácteos específicos y riesgo de cáncer de ovario<sup>94,95</sup>.

En un reciente metaanálisis realizado por Larsson y colaboradores<sup>96</sup> obtuvieron resultados heterogéneos en los dieciocho estudios de caso-control. No proporcionaron evidencia de asociaciones positivas entre los productos lácteos y la ingesta de lactosa con el riesgo de cáncer de ovario. En contraste, los 3 estudios de cohorte fueron

consistentes y mostraron asociaciones positivas significativas entre la ingesta total de alimentos lácteos, leche baja en grasa y lactosa con un mayor riesgo de cáncer de ovario.

También dietas deficientes en algunos nutrientes, como son los folatos están relacionadas con un incremento en el riesgo de padecer dicho cáncer<sup>97</sup>.

---

### ÍNDICE DE MASA CORPORAL

---

Aunque muchos estudios hayan investigado la asociación entre índice de masa corporal (IMC) y el riesgo de cáncer ovárico, los resultados han sido arbitrarios.

El aumento del IMC se ha relacionado con el incremento del riesgo de cáncer de ovario<sup>98,99,100</sup>. Otros estudios no han encontrado dicha asociación<sup>101,102</sup>.

Una de las últimas revisiones realizadas sobre el tema, dirigido por Schouten y colaboradores encontraron que las pacientes premenopáusicas que presentaron un IMC mayor o igual a  $30 \text{ kg/m}^2$  tuvieron un riesgo relativo de cáncer de ovario de 1,72 (IC 95%= 1,02-2,89). No se encontró asociación en las mujeres postmenopáusicas<sup>103</sup>.

---

### TIPO HISTOLÓGICO

---

La histología de los tumores de ovario muestra unas diferencias en cuanto a los factores de riesgo que hacen pensar en una distinta etiopatogenia entre los mismos<sup>104</sup>.

Los tumores mucinosos son uno de los subtipos histológicos que se comportan de forma distinta a otros tumores epiteliales del ovario<sup>105,106</sup>.

La asociación de factores reproductivos y de diferentes hábitos dietéticos son más débiles para el cáncer mucinoso, que para los otros tipos histológicos<sup>107</sup>.

Estudios recientes relacionan la obesidad con el riesgo de cáncer de ovario de células claras<sup>108</sup> y la paridad, embarazo y empleo de anticonceptivos orales con un riesgo inverso de cáncer seroso de ovario<sup>109</sup>.

---

## FACTORES DE PROTECCIÓN

---

---

### ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

---

Estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres que usan anticonceptivos orales (ACO), reducen el riesgo de desarrollar cáncer de ovario aproximadamente en un 30 % frente a las mujeres que nunca han usado estas formulaciones<sup>110</sup>. Una duración más larga en el consumo del fármaco esta asociada con una mayor protección<sup>111,112</sup> y parece persistir al menos dos décadas tras finalizar su empleo<sup>113</sup>.

Los anticonceptivos hormonales orales presentan un carácter protector para todos los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario<sup>114</sup>.

Aunque en las mujeres portadoras de la mutación del BCRA1 y BCRA2 el empleo de los anticonceptivos hormonales produce también un efecto protector para el cáncer de ovario<sup>115,116,117,118</sup> con una disminución del riesgo en un 5% por año de uso<sup>119</sup>, permanece polémica su utilización como medida preventiva<sup>120,121</sup>.

---

### PARIDAD, EMBARAZO Y AMAMANTAMIENTO.

---

La gestación, al igual que la lactancia, inhibe la secreción de gonadotropinas y conduce a la anovulación. Uno de los hallazgos epidemiológicos más consistente es el efecto protector que confiere la paridad sobre el riesgo del cáncer ovárico<sup>122</sup>.

La paridad esta asociada a una disminución del riesgo de cáncer de ovario con una OR de 0,96 (IC 95%= 0,90-1,02)<sup>123</sup> y una OR de 0,6 cuando el número de partos es de tres y de una OR de 0,5 cuando son cuatro los partos<sup>124</sup>.

Otros estudios no encontraron diferencias en los subtipos histológicos referidos a la paridad y la lactancia<sup>125</sup>.

Existe una asociación lineal inversa entre el amamantamiento y el riesgo de cáncer ovárico. El amamantamiento de 18 ó más meses está asociado con una disminución significativa del riesgo de cáncer ovárico comparado con las que nunca han amamantado (RR=0.66, IC 95%= 0.46-0.96). Por cada mes de amamantar el riesgo

relativo disminuye un 2 % (RR=0.98 por mes, IC 95%= 0.97-1.00)<sup>126</sup>. Las mujeres con cáncer de ovario que alguna vez han amamantado, tienen una mejor supervivencia si se comparan con aquellas que nunca lo han hecho (hazard ratio = 0.74, IC 95 % = 0.55-0.98)<sup>127</sup>.

---

### SALPINGOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA BILATERAL

---

El BRCA1 y BRCA 2 aumentan el riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida de la portadora de dichas mutaciones; para el BRCA1 se estima el riesgo en un 60% a los 80 años y para el BRCA2 en un 27% hasta los 80 años<sup>128</sup>. La salpingooforectomía profiláctica bilateral ha sido establecida como una de las estrategias más eficaces para prevenir el cáncer ovárico en portadoras de mutaciones en BRCA1/BRCA2, ya que disminuye el riesgo de sufrir dicha enfermedad<sup>129,130</sup>. Las pacientes sometidas a dicha técnica profiláctica tienen una reducción total del 80 % del riesgo (relación de riesgo (hazard ratio) = 0.20; IC 95%= 0.07-0.58; P = 0.003)<sup>131</sup>.

Los dos estudios complementarios de Kauff<sup>132</sup> y Rebbeck et al<sup>133</sup>, apoyan la práctica corriente de recomendar una salpingooforectomía profiláctica bilateral después de finalizar la maternidad para las mujeres con mutaciones en dichos genes.

Aunque la salpingooforectomía profiláctica bilateral pueda reducir el riesgo de cáncer ovárico, las pacientes portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 poseen un riesgo persistente para padecer tumores peritoneales después de la cirugía profiláctica<sup>134,132,133</sup>.

---

### LIGADURA TUBÁRICA. HISTERECTOMÍA.

---

La ligadura tubárica esta asociada a una disminución del riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 con una OR de 0,37 (IC 95%= 0,21-0,63)<sup>135</sup>.

Las portadoras de mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2 tienen un riesgo aumentado para padecer cáncer en las trompas de Falopio. La salpingectomía esta aconsejada como parte de una cirugía profiláctica e incluso algunos investigadores también añaden la histerectomía para asegurar la correcta retirada de la inserción de las trompas de

Falopio<sup>136</sup>.

En la mayoría de trabajos, la histerectomía tiene un papel protector del cáncer de ovario y el efecto protector perdura en el tiempo tras la realización de la cirugía en más de 10 años<sup>137</sup>.

---

### PROGESTERONA.

---

Es sabido que la maternidad y el empleo de anticonceptivos orales disminuyen el riesgo de cáncer ovárico, y se ha sugerido que la progesterona o exposiciones de progestina desempeñan un papel importante en estas asociaciones<sup>138</sup>.

Las variaciones genéticas que pueden causar alteraciones en las funciones biológicas del receptor de progesterona, pueden contribuir potencialmente a la sensibilidad individual al cáncer ovárico<sup>92</sup>.

La presencia de la mutación en el gen para el receptor de progesterona (PROGINS) ha sido correlacionada con el cáncer ovárico<sup>139</sup>, concretamente la variante PROGINS puede jugar un papel como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer endometrioide ovárico.

Se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre el riesgo de cáncer endometrioide ovárico y el alelo PROGINS (rs1042838) (OR=1.17, IC 95 % =1.01-1.36, P=0.036)<sup>140</sup>.

---

### EJERCICIO FÍSICO.

---

Se ha postulado que la actividad física puede reducir el riesgo de cáncer ovárico a través de una disminución de los niveles estrogénicos, reducción de la grasa corporal y disminución de la frecuencia ovulatoria<sup>141</sup>.

Epidemiológicamente los estudios realizados hasta el momento han obtenido resultados incoherentes. Algunos estudios recientes sugieren que existe una asociación débil inversa entre el nivel de actividad física y el riesgo de cáncer de ovario<sup>142,143</sup>, mientras que otros no encuentran ninguna asociación entre ambos<sup>144,141</sup>.

---

### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS.

---

El empleo de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) es beneficioso para las mujeres que tienen un mayor riesgo de padecer cáncer ovárico; así en el estudio realizado por Wernli KJ et al, muestra un riesgo reducido significativo en aquellas mujeres nulíparas que empleaban AINES (OR=0.47, IC 95 % 0.27-0.82), sin embargo las diferencias encontradas entre las mujeres que habían parido alguna vez no fueron estadísticamente significativas (OR=0.81, IC 95 % 0.64-1.04)<sup>145</sup>.

La reducción de dicho riesgo se hace evidente después de cinco o más años del empleo de los AINES. Una duración mas larga en el consumo del fármaco está asociada con una mayor protección<sup>146</sup>.

---

### DIETA Y NUTRICIÓN.

---

Es tema de actualidad el papel que juega la dieta en la prevención de los distintos tipos de cáncer.

Varios aspectos de la dieta de los países Mediterráneos se consideran favorables, no sólo en la enfermedad cardiovascular, sino también sobre el riesgo de cáncer. El consumo de aceite de oliva y otras grasas mono o poliinsaturadas como el omega 3 contenidos en el pescado, parecen estar relacionadas con un menor riesgo de cáncer de ovario<sup>147</sup>.

La ingesta de isoflavonas de soja esta inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de ovario<sup>148</sup>. Las pacientes con ingesta de distintos alimentos vegetales, frutas y licopeno contenido sobre todo en el tomate, tienen menor riesgo de cáncer de ovario<sup>149,150</sup>. También las dietas ricas en vitamina A, vitamina E, betacarotenos y fibra muestran una reducción del riesgo de cáncer de ovario de forma significativa, con una OR de 0,66, 0,58, 0,68 y 0,57 respectivamente<sup>151</sup>.

Las mujeres que consumen té verde muestran una reducción del riesgo de cáncer de ovario<sup>152</sup>; concretamente aquellas que consumen una o más tazas de té verde al día tienen una reducción del 54 % del riesgo<sup>91</sup>.

La activación antioxidante del ácido retinoico, sería el mecanismo por el cual estos alimentos producirían una disminución del riesgo de cáncer de ovario<sup>153</sup>. En cambio, en otros estudios, la ingesta de frutas y verduras no parecen tener una asociación importante con la disminución del riesgo de cáncer de ovario<sup>154,155</sup>.

---

## CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA

---

Actualmente, se cree que los tumores de ovario provienen, en último termino, de uno de los tres componentes siguientes del ovario:

- 1) Epitelio de superficie derivado del epitelio celómico o de epitelio endometrial ectópico. El primero da lugar al epitelio mülleriano durante el desarrollo embrionario. De él derivan las trompas de Falopio (células ciliadas cilíndricas serosas), el revestimiento endometrial (células cilíndricas no ciliadas), o las glándulas endocervicales (células mucinosas no ciliadas).
- 2) Las células germinales, que migran hasta el ovario desde el saco vitelino y que son pluripotenciales.
- 3) La estroma del ovario, que incluye los cordones sexuales, precursores del aparato endocrino del ovario posnatal<sup>156</sup>.

La clasificación de los tumores del ovario que se recoge a continuación, es una versión simplificada de la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que divide a las neoplasias ováricas según el tejido de origen más probable<sup>157</sup>.

### **I. Carcinomas del epitelio de superficie-estroma**

- Adenocarcinoma seroso
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma endometrioides
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma de células transicionales
  - Tumor de Brenner maligno

- Carcinoma de células transicionales (no de tipo Brenner)
- Carcinoma mixtos
- Carcinoma indiferenciado e inespecífico

## **II. Tumores malignos de los cordones sexuales-estroma**

- Tumores malignos de células de la granulosa-estroma
- Tumores malignos de células de Sertoli-estroma
- Tumores de células de Leydig
- Tumores mixtos de los cordones sexuales-estroma

## **III. Tumores malignos de células germinales**

- Disgerminoma
- Carcinoma embrionario
- Tumor de Yolk Sac (tumor del saco vitelino, del seno endodérmico)
- Teratoma inmaduro
- Poliembrioma
- Tumores mixtos de células germinales

## **IV. Cáncer metastático no ovárico (de primario no ovárico)**

## **V. Otros**

Los tumores de origen epitelial constituyen el 90% de la incidencia de los tumores ováricos malignos.

Los subtipos histológicos del cáncer epitelial de ovario se caracterizan por ser heterogéneos, por mostrar distintos fenotipos y diferentes caracterizaciones moleculares. Aproximadamente, el 45-50% de tumores invasivos epiteliales encontrados son serosos, 24% endometrioides, 12% mucinosos, 8% de células claras, y 6-11% indiferenciados u otros.

Los tumores malignos de células germinales y los tumores de los cordones sexuales-estroma, representa cada uno de ellos menos del 5 % de toda la malignidad ovárica<sup>158</sup>.

---

## ADENOCARCINOMA SEROSO

---

Macroscópicamente, los tumores serosos típicos son tumoraciones sólido-quísticas con algunas papilas en su interior. Contienen uno o varios quistes de paredes fibrosas de 10 a 15 cm. en promedio de diámetro. Es frecuente la afectación bilateral, observándose en aproximadamente un 66 % de los cistoadenocarcinomas<sup>156</sup>.

Cuando los tumores son indiferenciados, las características morfológicas macro y microscópicas son más marcadas, con un aumento de la proporción de las zonas sólidas respecto a las quísticas, son más friables, presentan abundantes papilas, con extensas áreas de necrosis y de hemorragia y en un 30% de ellos es posible, en su estudio histopatológico, identificar los cuerpos de psamoma.

Los adenocarcinomas serosos del ovario presentan una asociación muy elevada con la presencia de metástasis peritoneal y con marcadas elevaciones del marcador tumoral CA 125. Las características histológicas son muy similares a las del carcinoma primario peritoneal<sup>159</sup>.

El 60% de los tumores serosos que se encuentran en estadios avanzados presentan mutaciones en la p53, mientras que los tumores borderline serosos presentan con mayor frecuencia alteraciones en el *k-ras* que en la p53<sup>159</sup>.

Las mujeres portadoras de alteraciones genéticas en el cromosoma BRCA1 y BRCA2 presentan de forma más frecuente tumores serosos del ovario, así como tumores de la trompa y tumores peritoneales primarios<sup>160</sup>.

La supervivencia de los estadios avanzados de los tumores serosos es baja<sup>161</sup>, con una tasa de supervivencia global a los 5 años del 41%<sup>7</sup>.

---

## ADENOCARCINOMA ENDOMETRIOIDE

---

Macroscópicamente, los carcinomas endometrioides muestran una combinación de áreas sólidas y quísticas, de modo similar a lo que se da en otros cistoadenocarcinomas. El 40% afecta a ambos ovarios, y este carácter bilateral suele implicar, aunque no siempre, una extensión de la neoplasia más allá del aparato genital

femenino. En el examen histológico se observan patrones glandulares que tienen un gran parecido con los de origen endometrial<sup>156</sup>.

El 42% de los tumores endometrioides están asociados a la presencia de endometriosis en el mismo ovario afectado<sup>52</sup> y el 15-30% se acompañan de un carcinoma endometrial<sup>156</sup>. En estas pacientes el marcador tumoral CA125 se encuentra elevado en el 80% de los casos.

Las posibilidades para el diagnóstico diferencial entre los tumores primarios sincrónicos endometrio-ovario y las metástasis ováricas de un carcinoma de endometrio se basan en los datos clínicos y en sus características histopatológicas. La inmunohistoquímica ayudaría a realizar este diagnóstico, permitiendo identificar el 63% de los tumores simultáneos<sup>162</sup>.

Las alteraciones genéticas esporádicas más frecuentes en el carcinoma de ovario endometriode son la  $\beta$ -catenina (CTNNB1) en el 38-50% de las ocasiones, el gen PTEN en el 20%, en el 46% para la pérdida de la heterocigotidad 10q23 (LOH)<sup>163</sup> y en un 12,5-15% en lo relativo a la inestabilidad de los microsatélites (IM)<sup>164</sup>. La supervivencia global a los 5 años es del 40 al 50%<sup>156</sup>.

---

### ADENOCARCINOMA MUCINOSO

---

Microscópicamente aparecen como tumores multiloculares llenos de un líquido gelatinoso y viscoso que es rico en glucoproteínas<sup>156</sup>.

Estos tumores pueden parecerse a los tumores endocervicales, gástricos o intestinales. Suelen ser tumores mejor diferenciados que los serosos. Predominan los tumores unilaterales (80-90%) y pueden alcanzar grandes tamaños<sup>165</sup>.

Cuando se diagnostica un tumor mucinoso de ovario debe realizarse el diagnóstico diferencial con los tumores metastáticos gastrointestinales: apéndice, intestino grueso, páncreas, tracto biliar, estómago o endocérvix. Los hallazgos histológicos más característicos que permiten orientar hacia una masa ovárica mucinosa metastásica son: la bilateralidad, los implantes en la superficie ovárica, el patrón infiltrativo y la invasión del estroma<sup>165</sup>.

Estudios recientes moleculares apoyan la hipótesis de que los tumores mucinosos presentan alteraciones genéticas en el codon 12/13 del *k-ras*, tanto en tumores benignos, como en los borderline o los malignos<sup>166</sup>. No suelen presentar elevaciones del marcador tumoral CA 125 como en los tumores serosos.

Un trastorno asociado a los tumores ováricos mucinosos es el pseudomixoma peritoneal. Esta afección combina la presencia de un tumor ovárico con abundante ascitis mucinosa, implantes epiteliales quísticos en las superficies peritoneales y adherencias que pueden dar lugar a obstrucción intestinal y fallecimiento de la paciente cuando alcanza un grado muy extenso<sup>156</sup>.

Los estadios avanzados mucinosos presentan una peor respuesta al tratamiento quimioterápico con platino comparado con los demás tipos histológicos y su supervivencia en también peor<sup>167</sup>. La supervivencia global a los 5 años se cifra en un 65,4%<sup>7</sup>.

---

#### ADENOCARCINOMA DE CÉLULAS CLARAS

---

Esta variedad poco frecuente de tumor epitelial de la superficie del ovario se caracteriza por presentar grandes células epiteliales con abundante citoplasma claro. Este tipo histológico se halla asociado a endometriosis en un 67% de los casos. Los tumores de células claras del ovario pueden ser predominantemente sólidos o quísticos. En la neoplasia sólida, las células claras se disponen en sábanas o túbulos. En la variedad quística, las células neoplásicas tapizan los espacios del quiste<sup>156</sup>.

Presentan positividad en un 50% al CA 125 y en un 38% al antígeno carcinoembrionario. Algunos tumores de célula clara presentan positividad a la  $\alpha$ -fetoproteína.

Debe realizarse un diagnóstico diferencial con los tumores endometrioides, del seno endodérmico (Yolk Sac), con el disgerminoma y con el estruma ovárico. Son tumores del ovario que muestran una mayor resistencia a la quimioterapia y por tanto una peor supervivencia. El porcentaje de supervivencia a los 5 años es aproximadamente del 50% cuando el tumor está confinado al ovario<sup>156</sup>.

Sin embargo, estos tumores tienden a ser agresivos, encontrándose al diagnóstico en un 19% en estadio III y en un 29% en estadio IV. La supervivencia a los 5 años de estos estadios avanzados es muy baja (14 y 4% respectivamente)<sup>7</sup>.

---

### CARCINOMA DE CÉLULAS TRANSICIONALES

---

En este grupo se incluyen a los tumores de Brenner malignos y a los carcinomas transicionales (no tipo Brenner). Pertenecen al grupo menos frecuente de los tumores malignos del ovario (6%). La mayoría de los tumores se diagnostican en la década de los 50-70 años<sup>156</sup>.

Los tumores de Brenner malignos a menudo son unilaterales (el 90% aproximadamente). Microscópicamente se identifican por los típicos nidos de células epiteliales que se parecen a las del epitelio del tracto urinario, distribuidas de forma irregular en el estroma fibrótico, encontrándose a menudo glándulas mucinosas en el centro de las lesiones<sup>156</sup>.

Los carcinomas de células de transición (no tipo Brenner) están compuestos en parte o en su totalidad de epitelio neoplásico similar al del carcinoma de células transicionales de la vejiga pero sin un componente de Brenner coexistente.

Aunque denominado con frecuencia carcinoma de células transicionales, estos tumores se observan frecuentemente en asociación con carcinomas serosos o endometrioides convencionales, y probablemente representan unos patrones de diferenciación alterados de las células tumorales<sup>156</sup>.

El perfil inmunohistoquímico es de negatividad para el uroplaquina, trombomodulina y las citoqueratinas 13 y 20, positividad para el CA125 y la citoqueratina. La supervivencia a los 5 años de estos tumores es baja (35%)<sup>157</sup>.

---

### CARCINOMAS MIXTOS E INDIFERENCIADOS

---

Los carcinomas mixtos del ovario son los que están formados por dos o más componentes de los cinco tipos celulares más frecuentes de los tumores del ovario: seroso, mucinoso, endometriode, célula clara y transicional/Brenner. Sólo representan

el 0.5-4% de todos los tumores malignos del ovario. La asociación más frecuente es la endometrioides en un 53% de las ocasiones y en un 50% con los tumores de célula clara. La supervivencia global a los 5 años es del 55,6%<sup>7</sup>.

Los carcinomas indiferenciados, generalmente son sólidos, con extensas áreas de necrosis y escasa diferenciación. El 43% se encuentran en estadios III. Sólo el 6% de las pacientes sobreviven a los 5 años. En los tumores indiferenciados se debe realizar el diagnóstico diferencial con los tumores de la granulosa, con los tumores transicionales, con los escamosos poco diferenciados y también con los tumores metastáticos indiferenciados.

---

### TUMORES MALIGNOS DE LOS CORDONES SEXUALES-ESTROMA

---

Estas neoplasias ováricas derivan de la estroma ovárica, que a su vez deriva de los cordones sexuales de la gónada embrionaria. Dado que el mesénquima gonadal indiferenciado produce en último término estructuras de tipo celular específico tanto en las gónadas del hombre (Sertoli y Leydig) como de la mujer (granulosa y teca), pueden identificarse en el ovario tumores que se asemejan a todos estos tipos celulares<sup>156</sup>.

Dado que algunas de estas células segregan normalmente estrógenos (células de la teca) o andrógenos (células de Leydig), sus tumores correspondientes pueden ser feminizantes (tumores de células de la granulosa-teca) o masculinizantes (tumores de células de Leydig)<sup>156</sup>.

De todos ellos los más frecuentes son los tumores malignos de células de la granulosa-estroma. En general, siguen un curso indolente en el que las recurrencias locales pueden ser receptivas al tratamiento quirúrgico. Las recurrencias en la pelvis y abdomen pueden aparecer muchos años después (10 a 20) de la extirpación del tumor original. La tasa de supervivencia a los 10 años es de aproximadamente el 85%<sup>156</sup>.

---

### TUMORES MALIGNOS DE CÉLULAS GERMINALES

---

Los tumores de células germinales son los tumores ováricos más comunes en la niñez y la adolescencia<sup>168</sup>. La gran mayoría de estas neoplasias proviene de las diferentes etapas de desarrollo de las células germinales que colonizan el ovario<sup>157</sup>.

De ellos el más común es el disgerminoma<sup>169</sup>, que corresponde aproximadamente al 2% de todos los cánceres ováricos y, sin embargo, forman aproximadamente la mitad de los tumores malignos de células germinales. Pueden darse en la infancia, pero el 75% de ellos ocurren en la segunda y tercera décadas. Por lo general son tumores unilaterales (80 al 90%) y frecuentemente sólidos.

En el examen histológico las células del disgerminoma se hallan dispersas en sábanas o cordones separados por una escasa estroma fibrosa infiltrada por linfocitos maduros y granulomas ocasionales. Todos los disgerminomas son malignos, pero el grado de atipia histológica es variable, y sólo un tercio aproximadamente son agresivos. Así, un tumor unilateral que no se ha roto a través de la cápsula y que no se ha diseminado tiene un pronóstico excelente (tasa de curación de hasta el 96%) después de una salpingooforectomía simple<sup>156</sup>.

Estas neoplasias son extremadamente radiosensibles, e incluso las que se han extendido más allá del ovario pueden controlarse generalmente con radioterapia. La supervivencia global supera el 80%<sup>156</sup>.

---

## ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO

---

El estadio de la enfermedad, definido como el grado de extensión del cáncer en el momento del diagnóstico, solo puede ser establecido después de la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal incluyendo todas las áreas de riesgo de metástasis.

Existen diferentes sistemas de estadificación del cáncer, los más comúnmente usados son los que se describen a continuación.

---

## ESTADIFICACIÓN TNM

---

El sistema TNM fue codificado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC)<sup>170</sup> y está basado en la extensión del tumor primario (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (N), y la presencia de metástasis a distancia (M).

### **Tamaño del tumor primario (T)**

- TX El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- Tis Carcinoma in situ (cáncer inicial que no se ha diseminado a tejidos vecinos)
- T1, T2, T3, T4 Tamaño y/o extensión del tumor primario.

### **Ganglios linfáticos regionales (N)**

- NX No es posible evaluar los ganglios linfáticos regionales
- N0 No existe complicación de ganglios linfáticos regionales (no se encontró cáncer en los ganglios linfáticos)
- N1, N2, N3 Complicación de ganglios linfáticos regionales (número y/o extensión de diseminación)

### **Metástasis a distancia (M)**

- MX No es posible evaluar una metástasis distante
- M0 No existe metástasis a distancia (el cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo)
- M1 Metástasis a distancia (el cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo)

---

## **ESTADIFICACIÓN DE LA FIGO**

---

Actualmente la mayoría de los oncólogos ginecológicos, utilizan como sistema de estadificación el realizado por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)<sup>171</sup>, que consta de los siguientes estadios:

### **Estadio I**

El cáncer está limitado al ovario u ovarios.

- Estadio IA: Tumor limitado a un ovario; cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.\*

- Estadio IB: Tumor limitado a ambos ovarios; cápsulas intactas, ausencia de tumor en la superficie ovárica; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.\*
- Estadio IC: Tumor limitado a uno o ambos ovarios con alguna de las siguientes afectaciones: cápsula rota, tumor en superficie ovárica, presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.

(\*La presencia de ascitis no debe afectar a la estadificación, a menos de que las células malignas estén presentes).

## **Estadio II**

El cáncer está presente en uno o ambos ovarios con extensión a otras áreas de la pelvis.

- Estadio IIA: Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- Estadio IIB: Extensión a otros órganos cercanos en la pelvis, como la vejiga, el colon sigmoide o el recto; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
- Estadio IIC: Estadio IIA o IIB con células malignas en ascitis o lavados peritoneales.

## **Estadio III**

El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios con diseminación más allá de la pelvis, al revestimiento del abdomen y/o diseminación ganglionar regional.

- Estadio IIIA: Diseminación microscópica peritoneal fuera de la pelvis (no tumor macroscópico).
- Estadio IIIB: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño

igual o menor de 2cm. El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos.

- Estadio IIIC: Diseminación macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm. y/o metástasis en los ganglios regionales.

### Estadio IV

El cáncer afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia fuera de la cavidad peritoneal. Las metástasis en el parénquima hepático se consideran estadio IV. Si hay derrame pleural, se considerará estadio IV si hay citología positiva para células malignas.

Los tumores en estadio I y IIA son considerados generalmente como los estadios iniciales del cáncer de ovario, sin evidencia de enfermedad avanzada [326]. El resto de estadios, es decir desde el estadio IIB al estadio IV, son considerados como estadios avanzados del cáncer ovario.

Tanto el sistema de estadificación de la FIGO como el TNM de la AJCC/UICC, usan los resultados de la cirugía para establecer las etapas reales, existiendo una correlación entre ambos (Tabla 2).

TABLA 2. COMPARACIÓN ENTRE LA ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE OVARIO SEGÚN LA FIGO (1998) Y LA CLASIFICACIÓN TNM DE LA AJCC/UICC.

FIGO	UICC		
	T	N	M
Ia	T1a	N0	M0
Ib	T1b	N0	M0
Ic	T1c	N0	M0
IIa	T2a	N0	M0
IIb	T2b	N0	M0
IIc	T2c	N0	M0
IIIa	T3a	N0	M0
IIIb	T3b	N0	M0
IIIc	T3c	N0	M0
	Cualquier T	N1	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

---

## OTRAS ESTADIFICACIONES

---

Muchos registros de cáncer, como el “*Surveillance, Epidemiology, and End Results Program*” (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer, agrupan los casos de cáncer en cinco categorías principales:

- **In situ:** Cáncer que empieza y que está presente sólo en la capa de células ováricas.
- **Localizado:** Cáncer que se limita al ovario, sin evidencia de diseminación.
- **Regional:** Cáncer que se ha extendido más allá del ovario a ganglios linfáticos o a órganos y tejidos regionales.
- **Diseminado:** Cáncer que se ha diseminado desde el ovario a órganos distantes o a ganglios linfáticos distantes.

---

## FACTORES DE PRONÓSTICO

---

Los factores de pronósticos se agrupan en tres grandes apartados: los factores clínico-histopatológicos, los marcadores tumorales y los factores biológicos moleculares.

---

### FACTORES DE PRONÓSTICO CLÍNICO-HISTOLÓGICOS

---

La supervivencia del cáncer epitelial de ovario está influida por factores clínicos y por factores histopatológicos. Los factores de pronóstico clínico-histológicos del cáncer de ovario que se asocian a una peor supervivencia son<sup>172,173</sup> :

- Edad en el momento del diagnóstico (>65 años).
- Estadio FIGO (III-IV)
- Grado histológico tumoral (indiferenciado)
- Tipo histológico (célula clara y mucinosos)
- Presencia de ascitis preoperatoria
- Volumen del tumor residual tras la cirugía (>1cm)

La citoreducción primaria quirúrgica es uno de los factores de pronóstico independiente que más impacta en la supervivencia a los 5 años, en las pacientes que presentan estadios avanzados de cáncer de ovario. Aunque a medida que va

descendiendo el valor numérico del diámetro del tumor residual se ha demostrado una mejoría en la supervivencia<sup>174</sup>, un tamaño residual mayor a 1 cm. de diámetro (cáncer subóptimo residual) es un factor de pronóstico estadísticamente adverso para la supervivencia total<sup>175</sup>.

---

### MARCADORES TUMORALES

---

Existe una gran variedad de marcadores estudiados que se han empleado para diferenciar benignidad/malignidad de las masas tumorales ováricas, o bien para determinar características histopatológicas, o para el diagnóstico y pronóstico de la neoplasia ovárica.

---

### MARCADOR TUMORAL CA 125

---

El CA 125 es una glicoproteína antigénica de elevado peso molecular que se encuentra en los tejidos derivados del epitelio celómico fetal (células mesoteliales de la pleura, pericardio y peritoneo) y en los tejidos derivados del epitelio mülleriano (trompas de Falopio, endometrio y endocérvix). La superficie del epitelio ovárico no expresa CA 125, excepto los quistes de inclusión, las áreas de metaplasia y las excrecencias papilares<sup>176</sup>.

En 1981 Bast<sup>177</sup> detectó el CA 125 en enfermos de cáncer ovárico mediante anticuerpos monoclonales. El CA 125 ha sido validado como el marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario, tanto para el diagnóstico de la enfermedad, para la monitorización del tratamiento, como para el seguimiento y la detección precoz de la recidiva<sup>178,179,180,181</sup>.

Las elevaciones del CA 125 sólo detectan entre un 50-60% de las pacientes en estadios iniciales de cáncer de ovario; si bien el marcador en ocasiones se encuentra aumentado de 10 a 60 meses antes del diagnóstico de la enfermedad. En los estadios más avanzados del cáncer de ovario la tasa de pacientes que presentan una elevación sérica del marcador CA 125 es del 90% en el estadio II, del 92% en estadio III y del 94% en estadio IV de la FIGO. Los niveles negativos de CA125 no excluyen la presencia de la enfermedad. La especificidad es del 99% en la primera determinación<sup>182</sup>.

El CA125 presenta ciertas limitaciones para el diagnóstico y seguimiento del

cáncer ovárico. Aproximadamente el 20% de los cánceres de ovario no expresan CA125 y a su vez, dicho marcador, puede encontrarse elevado en otro tipo de patologías. Es necesario la realización de un estudio histológico para correlacionar el CA125 con cáncer de ovario<sup>183</sup>.

La determinación de los niveles de CA 125 se han correlacionado con la monitorización de la respuesta al tratamiento tras la cirugía y quimioterapia (nivel de evidencia I) <sup>184</sup> y con el diagnóstico de la recidiva<sup>185</sup>.

El retroceso del CA 125 durante el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante ha sido un factor pronóstico independiente para la supervivencia de las pacientes con estadios avanzados de cáncer seroso de ovario<sup>186</sup>.

El incremento de los niveles séricos de CA 125 tras una normalización de su valor después de haber completado el tratamiento quirúrgico-quimioterápico, conjetura con bastante exactitud la recidiva<sup>187</sup>.

La elevación del marcador CA 125 sucede un promedio de 4 meses antes de objetivar la recidiva por clínica y/o por imagen<sup>188</sup>.

Las determinaciones en suero del CA-125 combinadas con un examen clínico y ginecológico aumentan la detección de recidivas en un 92%<sup>189</sup>.

---

## OTROS MARCADORES

---

La utilidad de otros marcadores tumorales, distintos al CA 125, no está todavía bien establecida.

Dentro de este grupo de marcadores distintos al CA 125 se hallan: el CA 19.9, el CEA, el OVX1, el LASA, el CA 72-4<sup>190,191</sup>, la calicreína humana 6 (hK6)<sup>192,193</sup> y la calicreína 10 (hK10)<sup>194</sup>, el factor estimulador de las colonias de macrófagos (MCSF), los marcadores proteómicos y genómicos<sup>195</sup> y el factor de crecimiento del endotelio vascular<sup>196</sup>.

La elevación de la calicreína humana 6 (hK6) está fuertemente asociada a los tumores de ovario del tipo seroso, grados histológicos indiferenciados y a los estadios

más avanzados de la FIGO<sup>192</sup>.

La calicreína humana 8 (hK8) y 13 (hK13) son marcadores independientes de pronóstico favorable en el cáncer ovárico. Las pacientes con hK8 y hK13 positivo tienen una mejor supervivencia y mejor período libre de enfermedad que las pacientes hK8 y hK13 negativas. También presentan menos recidivas<sup>197,198</sup>.

En esta era proteómica, se sabe que el cáncer de ovario, al igual que todos los cánceres, es causado por productos proteínicos anormales producidos por genes anómalos. Es posible que las proteínas que circulan en la sangre se repitan en determinadas secuencias que brinden información diagnóstica. La proteómica registra las consecuencias funcionales de los cambios genéticos<sup>199</sup>.

En 2003, Kohn y cols informaron sobre resultados que concuerdan con los obtenidos por muchos otros grupos de investigadores y demuestran que esta nueva tecnología de biomarcadores proteómicos resulta muy prometedora. La demostración de sensibilidad y especificidad de 99 a 100% indica que estas técnicas tienen la potencia necesaria para detectar las señales de cáncer ovárico que se requieren de un biomarcador realmente eficaz<sup>200</sup>.

La aplicación de los marcadores proteómicos podría ser muy útil para el diagnóstico precoz y para la prevención del cáncer de ovario<sup>201,202</sup>.

Se espera en un futuro, a través de la determinación de los diferentes patrones proteómicos, conocer si una paciente presenta o no un cáncer de ovario, en que estadio se encuentra e identificar a aquella que presenta una recidiva<sup>203</sup>.

---

## FACTORES DE PRONÓSTICO MOLECULARES

---

Los factores de pronósticos basados en los marcadores moleculares, pueden acercarnos a una mejor comprensión de la biología tumoral del cáncer de ovario y a la predicción de la respuesta a la terapia establecida para cada individuo.

---

## ONCOGENES

---

Los principales factores estudiados han sido las proteínas de supresión tumoral

p53, bcl-2/bax, los proto-oncogenes Her-2/neu y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

El crecimiento tumoral depende del exceso de proliferación y una deficiencia de la muerte celular. El gen de supresión tumoral p53 y la relación de los protooncogenes Bcl-2/Bax son un punto clave y los principales reguladores del proceso de la apoptosis; están implicados en un gran número de cánceres y también se creen relacionados con la resistencia a los tratamientos antitumorales convencionales<sup>204,205</sup>.

El gen de supresión tumoral p53 se encuentra en el brazo corto del cromosoma 17 y su función principal es la de suprimir el crecimiento celular mediante el control de la entrada de la célula en la fase S del ciclo celular<sup>206</sup>. En condiciones normales el gen p53 se activa en respuesta al daño en el ADN dando lugar a la apoptosis celular. En la actualidad, los mecanismos por los cuales la elevación de los valores del p53 pueden bloquear el crecimiento y la diferenciación celular son desconocidos.

La disfunción del gen p53 se ha relacionado con el cáncer de ovario, especialmente con los carcinomas serosos, la enfermedad recurrente<sup>207</sup>, los estadios avanzados de la enfermedad y la quimioresistencia<sup>208,209</sup>.

El conocimiento del estado mutagénico de la p53 se puede utilizar a la hora de realizar un tratamiento quimioterápico. Las pacientes que padecen de un cáncer ovárico y que a su vez presentan una mutación de la p53 responden mejor al tratamiento quimioterápico basado en paclitaxel en combinación con carboplatino versus cisplatino combinado con ciclofosfamida<sup>210</sup>.

Se sabe que la transformación maligna es un proceso de múltiples pasos que implican cambios de varios genes. Además de p53, aberraciones de C-erbB-2 (Her-2/neu) tienen un papel importante en el cáncer ovárico<sup>211</sup>.

El oncogén Her-2/neu codifica una proteína de receptor transmembrana implicada en el desarrollo y progresión de la mayoría de cánceres<sup>212</sup>. Dicho receptor tiene una homología cercana al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)<sup>213</sup>.

Un estudio reciente<sup>214</sup> evaluó el impacto del Her-2/neu y EGFR, tanto en tumores

malignos de ovario como en tumores borderline. En el grupo de tumores invasores epiteliales el Her-2/neu se sobre-expresó en el 35% y el EGFR en el 62%. Tras el análisis multivariado la sobreexpresión del Her-2/neu mostró un incremento en la mortalidad dependiendo del grado histológico. El EGFR no mostró ningún efecto de pronóstico adicional. En cambio el EGFR si mostró un valor positivo en la supervivencia en los tumores borderline de ovario.

Sin embargo, las conclusiones en cuanto a la sobreexpresión y el pronóstico del Her-2/neu todavía están en desacuerdo<sup>215</sup>. Algunos estudios lo asocian con una etapa avanzada de la enfermedad, tumores de células claras e indiferenciados y a la cirugía subóptima<sup>216</sup> mientras que en otros estudios su valor no ha mostrado significancia<sup>217,218</sup>.

#### FACTORES DE LA ANGIOGÉNESIS Y COMPONENTES DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

---

La angiogénesis, es un paso crítico en la propagación y crecimiento de los tumores malignos y metástasis. Los factores angiogénicos representan un objetivo prometedor como factores pronóstico en el cáncer ovárico<sup>219,220</sup>.

La angiogénesis está regulada por factores de crecimiento que son específicos para la proliferación y diferenciación de las células endoteliales. Entre éstos, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es uno de los más importantes. Otros factores como las angiopoyetinas, bFGF, PDGF y TGF-beta modifican y completan la respuesta angiogénica<sup>221</sup>.

El mecanismo de formación de nuevos vasos sanguíneos, unido al proceso de degradación de la matriz extracelular por las metaloproteinasas puede ser crucial para la expansión de esta neoplasia.

La metaloproteinasa matricial (MMPs) es una familia de enzimas degradativas con un claro vínculo con la malignidad; están asociadas a la invasión de la membrana basal celular y del estroma, a la penetración de los vasos sanguíneos y a las metástasis<sup>222</sup>.

Los niveles plasmáticos de la metaloproteinasa matricial (MMP-9 y MMP-2) son más frecuentes en aquellas mujeres con cáncer de ovario que desarrollan enfermedad

recurrente; de ahí que puedan ser útiles como marcadores clínicos del estado de las pacientes con cáncer<sup>223</sup>.

Recientemente, la terapia anti-angiogénica ha comenzado a mostrarse como una estrategia eficaz de tratamiento en muchos tumores sólidos incluyendo el carcinoma ovárico. Lamentablemente, la carencia de marcadores eficaces presenta todavía un gran desafío para los oncólogos<sup>224</sup>.

---

### PLOIDÍA DE ADN

---

El estudio de la ploidía de ADN en tumores sólidos revela que las células tumorales a menudo poseen cantidades anormales de ADN en comparación con las células normales. El estudio de la ploidía de ADN ha mostrado tener significado pronóstico independiente en el cáncer de ovario<sup>225</sup>.

---

### CRIBADO EN EL CÁNCER DE OVARIO

---

En las recomendaciones para la prevención del cáncer de ovario, el National Cancer Institute aconseja en el grupo de pacientes con alto riesgo genético, la combinación de determinaciones sérica del CA 125 y la realización de la ecografía transvaginal una o dos veces al año, empezándola a partir de los 25-35 años, o 5-10 años antes de la edad más joven en la cual el cáncer ovárico fue diagnosticado en la familia<sup>226</sup>.

No hay pruebas suficientes para apoyar la introducción de dicho screening en mujeres asintomáticas postmenopáusicas sin alto riesgo genético<sup>227</sup>.

Se está considerando como una posibilidad en el diagnóstico precoz del cáncer, la determinación del “perfil” de proteínas séricas de bajo peso molecular mediante técnicas de biología molecular, como la desorción por láser y la ionización mediante espectroscopia de masas (técnicas MALDI-TOF; SELDI-TOF)<sup>228,229</sup>.

Petricoin EF et al, han conseguido, en estudios preliminares con estas técnicas, clasificar correctamente 22 de 24 pacientes sanas y las 50 pacientes con patología ovárica maligna, con valores de sensibilidad cercanos al 100% (IC 95%: 93-100%) y del 95% de especificidad (87-99%), con valores predictivos positivos del 94% (84-99%) comparados ventajosamente con el 35% que se obtuvo con el CA-125 en las mismas

muestras<sup>230</sup>.

Parece que estas técnicas están en la base del desarrollo de pruebas que junto a las genómicas van a representar una posibilidad de diagnóstico evidente del cáncer en general en sus primeros estadios y en lesiones de bajo potencial de malignidad<sup>231</sup>.

---

## TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE OVARIO

---

---

### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

---

La piedra angular en el tratamiento del cáncer de ovario continúa siendo el tratamiento quirúrgico (cito-reducción óptima primaria), seguido según se requiera de quimioterapia adyuvante, con base en platinos y taxanos<sup>232</sup>.

En un meta-análisis reciente<sup>174</sup>, concluyeron que la realización del tratamiento quirúrgico en centros con experiencia logra una tasa de citoreducción mayor que en otros centros no especializados.

La supervivencia a tres años es 25% mayor en aquellas pacientes intervenidas por un cirujano especializado en tumores ováricos<sup>233</sup>.

Dentro del tratamiento quirúrgico del cáncer de ovario, se encuentran distintas modalidades, en función del momento de su aplicación dentro del esquema terapéutico, de la valoración del estado de la enfermedad postratamientos, del estadio tumoral y de la presencia o no de una recidiva.

---

### CIRUGÍA DE CITOREDUCCIÓN PRIMARIA

---

Griffiths<sup>234</sup> fue quien estableció el concepto cuantitativo de la “cirugía citoreductora primaria”, definiéndolo como la eliminación de la máxima cantidad de tejido tumoral visible del cáncer de ovario, dejando por tanto el menor tamaño residual tumoral posible post-cirugía.

En el seguimiento de las pacientes con un valor de tumor residual inferior a los 1,5 cm. de diámetro se obtenía una supervivencia mayor que para las pacientes en las que se superaba esta cifra. De esta forma, se introduce el concepto de cirugía citoreductora primaria óptima frente a la cirugía citoreductora primaria subóptima<sup>235</sup>.

La cirugía citoreductora máxima que logra reducir el tamaño y el volumen de la carga tumoral a la mínima expresión dejando un tumor residual <2cm de diámetro es la que se define como cirugía citoreductora óptima; mientras que en la cirugía citoreductora subóptima el diámetro del tumor residual post-cirugía es > 2 cm<sup>235</sup>.

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es el tamaño de las lesiones residuales después de la cirugía primaria. La supervivencia a 2 años en pacientes que reciben una cirugía óptima es del 80% en contraste con menos del 22% para aquellas pacientes sometidas a una cirugía subóptima. La cirugía óptima primaria citoreductora generalmente puede ser realizada en el 30% al 50% de pacientes. Sólo en centros de oncología ginecológicos más experimentados el porcentaje puede alcanzar el 85%, pero a veces a costa de una morbilidad e incluso mortalidad aumentada<sup>236,237</sup>.

### CIRUGÍA CITOREDUCTORA DE INTERVALO

---

En ocasiones la extensión tumoral no permite extirpar todos aquellos tejidos afectados por la neoplasia, no pudiendo conseguir por tanto una citoreducción óptima. Para conseguir dicha finalidad en estos casos, se puede plantear la realización de una cirugía de citoreducción tras la administración de un número reducido de ciclos de quimioterapia neoadyuvante. Dicha cirugía recibe el nombre de cirugía de intervalo<sup>238</sup>.

La cirugía de intervalo en pacientes con estadios avanzados del cáncer de ovario, se asocia a mayores tasas de citoreducción que aquellas tratadas con el planteamiento convencional, con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,04$ )<sup>239</sup>.

La cirugía de intervalo también se asocia a una menor morbilidad perioperatoria y a una menor necesidad de una posterior cirugía agresiva<sup>240</sup>.

Otros estudios científicos no encuentran diferencias significativas en relación al período libre de enfermedad y a la supervivencia, al comparar a las pacientes con cáncer ovárico en estadio avanzado tratadas con quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo, con las pacientes intervenidas con citoreducción primaria no óptima<sup>241,242</sup>.

Una revisión sistemática de los estudios de investigación relativos a la cirugía de intervalo y a la quimioterapia neoadyuvante publicados en la literatura de habla inglesa entre los años 1989 y 2006, llega a la conclusión de que la cirugía de intervalo realizada después de una cirugía inicial de citoreducción subóptima, no tiene impacto en la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario avanzado<sup>243</sup>.

Tendremos que esperar los resultados de futuros estudios aleatorios para conocer si la cirugía de intervalo es una buena alternativa a la cirugía primaria citoreductora en las pacientes en estadio III-C y IV del cáncer de ovario según la clasificación de la FIGO.

La laparoscopia abierta es probablemente el instrumento más valioso para evaluar la operabilidad citoreductora primaria o de intervalo en estas pacientes<sup>244</sup>.

### CIRUGÍA DE SEGUNDA MIRADA O "SECOND-LOOK"

---

Consiste en una nueva exploración quirúrgica completa de la cavidad abdominal, realizada en pacientes que han completado una primera fase de tratamiento planificado, con la finalidad de evaluar la eficacia del mismo<sup>245</sup>.

La laparoscopia versus la laparotomía, es un método seguro y preciso de evaluación en una segunda mirada en pacientes con cáncer ovárico, con una incidencia más baja en complicaciones<sup>246</sup>.

La Tomografía por Emisión de Positrones (TEP), en un estudio retrospectivo de 55 pacientes con cáncer de ovario, mostró un valor pronóstico similar a la laparotomía de "second-look"<sup>247</sup>.

En la actualidad, la práctica del second-look solamente se recomienda en aquellos casos en los que se inicie un estudio randomizado para evaluar los resultados terapéuticos quirúrgico-quimioterápicos.

### CIRUGÍA CITOREDUCTORA SECUNDARIA

---

A pesar de las terapias agresivas que se aplican, muchas pacientes presentarán una recidiva. Un signo común de recaída es una subida en suero del nivel de CA 125 en ausencia de otros síntomas y anormalidades en el examen físico<sup>248</sup>. La cirugía citoreductora secundaria es la que se efectúa en dichas pacientes, tras un período libre de enfermedad superior a los seis meses tras haber finalizado el tratamiento primario del cáncer ovárico<sup>249</sup>.

Debido a las características propias de la enfermedad, el objetivo de la cirugía en

la paciente con recurrencia no será propiamente el mejorar el período libre de enfermedad sino mejorar la calidad de vida ya que la posibilidad de una respuesta secundaria completa es poco probable<sup>250</sup>.

La mayoría de las recidivas se encuentran localizadas en la cavidad abdominal y generalmente en múltiples localizaciones, siendo excepcionales las recidivas extra-abdominales<sup>251</sup>.

Diferentes estudios retrospectivos revelan la prolongación de la supervivencia con la cirugía citoreductora secundaria en el cáncer recurrente de ovario<sup>252</sup>. Los principales factores pronóstico independientes para la supervivencia en las pacientes que sufren dicha intervención son<sup>253,254,255</sup>:

- 1- Tamaño residual tras la cirugía (mejor menor o igual a 0,5 cm.)
- 2- Número de localizaciones de la recidiva (única mejor que múltiple)
- 3- Administración y sensibilidad a poliquimioterapia.

En el estudio dirigido por Rose PG, en pacientes con carcinoma de ovario avanzado en quienes la cirugía primaria citoreductora no fue óptima, la adición de una cirugía secundaria citoreductora asociada a tres ciclos de quimioterapia (tres ciclos de paclitaxel postoperatorio más cisplatino) no mejoró la supervivencia frente a aquellas mujeres que solo recibieron la quimioprofilaxis postoperatoria<sup>256</sup>.

La edad, el grado tumoral, el tipo histológico, los niveles de CA 125 y la presencia de ascitis tampoco muestran una influencia en la supervivencia de las pacientes intervenidas por una recidiva tumoral<sup>257</sup>.

---

## CIRUGÍA PALIATIVA

---

Es aquella cirugía sin finalidad curativa, realizada en pacientes con signos y clínica de progresión de la enfermedad, encaminada a mejorar y aliviar los síntomas por un periodo de tiempo.

La obstrucción intestinal es una secuela frecuente en las mujeres afectadas por un

carcinoma ovárico, siendo la cirugía de la misma, una de las intervenciones paliativas que se realizan con mayor frecuencia en dichas pacientes<sup>258,259</sup>.

Actualmente se abren nuevas direcciones en las pacientes con obstrucciones de intestino grueso debido a recurrencias de cánceres ginecológicos; así los stents colónicos parecen ser una opción razonable que puede permitir a pacientes evitar una cirugía mayor de urgencia<sup>260</sup>.

---

## TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

---

La mejoría en las tasas de supervivencia del cáncer de ovario coincide con la introducción de la quimioterapia basada en el platino, al principio de la década de 1980, y de los taxanos, en el decenio de 1990.

La quimioterapia en el cáncer ovárico es un tratamiento complementario a la cirugía. Se utiliza tanto en estadios tempranos como avanzados de la enfermedad. Únicamente cuando la patología se diagnostica en estadios Ia o Ib y son tumores bien diferenciados, puede no estar recomendada su utilización.

---

## QUIMIOTERAPIA PRIMARIA

---

La quimioterapia primaria es aquella que se aplica de manera inmediata tras una citoreducción quirúrgica primaria, óptima o subóptima<sup>261</sup>. El tratamiento estándar de primera línea para el cáncer de ovario consiste en la quimioterapia combinada con alguno de los compuestos del platino (cisplatino/carboplatino) y de los compuestos de taxanos (paclitaxel, docetaxel)<sup>262,263,264</sup>.

Aunque la mayoría de estudios clínicos se han llevado a cabo con paclitaxel, los resultados de un estudio de primera línea de fase III, publicado en 2004, establece que la integración de docetaxel es una alternativa aceptable, en vez de paclitaxel, con un perfil de toxicidad distinto<sup>265</sup>. La combinación docetaxel + carboplatino muestra una menor neurotoxicidad y una mayor mielosupresión que la asociación de paclitaxel + carboplatino<sup>266</sup>.

No obstante la quimioterapia estándar con platino y un taxano, sólo cura alrededor de 25% de los casos de carcinoma ovárico avanzado; así diversos estudios en

marcha tratan de averiguar la eficacia de estrategias diferentes (administración secuencial, semanal, mantenimiento) o de la suma de un tercer fármaco (en formas de dobletes secuenciales o triplete) al esquema carboplatino y paclitaxel. Hasta la fecha no se tiene suficiente información para recomendar alguno de los nuevos regímenes con dos o tres fármacos, por arriba de la combinación de carboplatino y paclitaxel como tratamiento de primera línea<sup>267</sup>.

La quimioterapia de consolidación con paclitaxel/carboplatin puede ser ineficaz y relativamente tóxica en los pacientes con cáncer de ovárico con una respuesta completa a seis ciclos de la misma después de la cirugía<sup>268</sup>; de ahí que actualmente se recomienda no emplear estas terapias en aquellas mujeres que presentan una remisión clínica completa y que realizarán los controles del seguimiento clínico.

---

### QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

---

La quimioterapia neoadyuvante es la que se utiliza como primera opción de tratamiento sistémico, previo a la cirugía<sup>261</sup>. Cuando no se puede conseguir la cirugía óptima primaria (70% de cánceres avanzados), la quimioterapia neoadyuvante permite conseguir la realización de una posterior cirugía óptima en una proporción elevada de mujeres que en un principio se habían desestimado para esta intención<sup>241</sup>.

Los criterios para diferir una citoreducción primaria a favor de quimioterapia neoadyuvante en mujeres con cáncer de ovario avanzado son diversos, e incluyen características clínicas, de laboratorio y radiográficas<sup>243</sup>.

Las pacientes con estadio IV de la enfermedad, carga total de tumor metastásico mayor de 1.000 g, múltiples placas metastásicas en peritoneo, y/o una pobre condición física son probablemente las mejores candidatas para este acercamiento alternativo<sup>269,270</sup>. En estas pacientes la citoreducción quirúrgica es más extensa cuando se combina con previa quimioterapia neoadyuvante que cuando se aplica la cirugía primaria citoreductora ( $p = 0.009$ )<sup>271</sup>.

Las pacientes a las que se les realiza cirugía después de haber recibido quimioterapia neoadyuvante tienen una morbilidad reducida peroperatoria, comparada con las pacientes que sufren citoreducción primaria<sup>272</sup>.

Las conclusiones obtenidas en dos ensayos clínicos aleatorios realizados en Europa, sugieren que la quimioterapia neoadyuvante a base de platino esta asociada a una mayor supervivencia total en aquellas pacientes de riesgo elevado y con una etapa temprana de la enfermedad<sup>273,274</sup>.

---

### QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL (QT-IP)

---

La vía de administración intraperitoneal de quimioterapia consiste en introducir fármacos citotóxicos mediante un catéter insertado en la cavidad peritoneal, con el fin de minimizar los efectos secundarios sistémicos pudiendo así aumentar la dosis del citotóxico en contacto con el tumor.

Aunque queda por definir el papel de la QT-IP, un estudio reciente indica que el esquema de administración mixto, paclitaxel intravenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal, da mejores resultados de supervivencia que los observados con la pauta intravenosa. Se trata de un ensayo clínico aleatorio conducido por el Grupo de Oncología Ginecológico (GOG), que compara paclitaxel intravenoso más cisplatino y paclitaxel intraperitoneal versus paclitaxel más cisplatino intravenoso en pacientes con la etapa III del cáncer ovárico y citoreducción óptima. La media de supervivencia total es de 65.6 y 49.7 meses respectivamente (P=0.03)<sup>275</sup>.

---

### QUIMIOTERAPIA EN LA RECIDIVA

---

Más del 80% de las pacientes respondedoras al tratamiento quimioterápico, experimentarán una recidiva dentro de los dos primeros años posteriores al tratamiento inicial<sup>276</sup>.

Por un lado se encuentran las pacientes que muestran una sensibilidad al platino, cuando el diagnóstico de la recidiva se determina en un período superior o igual a los 6 meses después de finalizar el tratamiento quimioterápico adyuvante, con unas tarifas de respuesta mayores o iguales al 30 %<sup>277,278</sup>. En el otro extremo se encuentran las pacientes con resistencia al platino, cuando la detección de la recidiva se produce antes de finalizar los 6 ciclos de la primera línea fármacos quimioterápicos<sup>279,280</sup>.

Hasta que se dispuso de los resultados de los estudios ICON-4/AGO-OVAR-2.5,

GEICO-0199 y AGO-OVAR-2.5/NCIG-CTG/EORTCGCG<sup>281,282,283</sup>, se consideraba que la eficacia de la quimioterapia combinada en el tratamiento de la recidiva del cáncer de ovario era comparable con la de agentes únicos. Sin embargo, en esas tres investigaciones se observaron diferencias significativas en la salud general y la supervivencia sin progresión de la enfermedad que favorecían el tratamiento combinado con paclitaxel-platino en mujeres no resistentes al platino<sup>284</sup>.

Para las pacientes refractarias al platino, los agentes que pueden ser considerados incluyen paclitaxel<sup>285,286</sup>, liposomal doxorubicin<sup>287,288</sup>, topotecan<sup>289,290</sup>, gemcitabine<sup>291</sup>, etoposide oral<sup>292</sup>, docetaxel<sup>293,294</sup>, y vinorelbine<sup>295</sup>. Ya que la tasa de respuesta descrita para cada una de estas drogas está entre el 10 al 20% en pacientes con la enfermedad platino resistente, el perfil de los efectos secundarios a menudo conduce a la elección del fármaco.

El liposomal doxorubicin y topotecan han sido los agentes más estudiados para el tratamiento de la enfermedad platino resistente. El liposomal doxorubicin es administrado una vez al mes, con mínima alopecia, náuseas, o mielosupresión, haciéndolo una opción razonable cuando el enfoque paliativo es el objetivo principal<sup>296</sup>. Aproximadamente el 20 a 30% de los pacientes que reciben el tratamiento con liposomal doxorubicin padecerán el síndrome de la mano-pie (eritrodisestesia palmar-plantar).

Cuando se comparan los efectos secundarios que presentan las pacientes con resistencia al platino, tratadas con topotecan versus paclitaxel, el topotecan resulta el fármaco que presenta mayor disminución de la toxicidad hematológica y mejores parámetros en el test de calidad de vida (Protocolo EORTC QOL-30)<sup>297</sup>.

Otras opciones terapéuticas cuando se diagnostica una recidiva son la Ifosfamida<sup>298</sup>, Tamoxifeno<sup>299</sup>, Fluoracilo-leucovorina<sup>300</sup>, Hexametilmelamina<sup>301</sup> y Capecitabina<sup>302</sup>.

El objetivo de los estudios actuales es el desarrollo de terapias salvajes eficaces que permitan incrementar la tasa de supervivencia y periodo libre de enfermedad, manteniendo a su vez una buena calidad de vida para la paciente que presenta una recidiva<sup>303</sup>.

---

## NUEVOS TRATAMIENTOS EN EL CÁNCER DE OVARIO

---

Nuevos agentes terapéuticos no citostáticos que podrían mejorar la SPV de las pacientes con cáncer de ovario, han ido surgiendo en la última década. Varios objetivos moleculares han sido identificados para el desarrollo de nuevos fármacos, incluyendo los mediados por la p53, el ácido lisofosfatídico, la familia BCL-2, el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), y el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR)<sup>304,305,306,307</sup>

La angiogénesis es un paso crítico en el crecimiento y progresión de los tumores malignos, representando un objetivo prometedor para nuevas aproximaciones terapéuticas en oncología<sup>308,309</sup>. Concretamente el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es un mediador clave en dicha angiogénesis tumoral y es uno de los objetivos de los agentes antiangiogénicos como terapia contra el cáncer, con énfasis en los enfoques basados en los anticuerpos monoclonales contra dicho factor, como es el bevacizumab<sup>310</sup>.

A pesar de que el bevacizumab ejerce principalmente su eficacia en combinación con la quimioterapia citotóxica convencional, se ha demostrado eficaz como agente único en aquellas neoplasias dependientes del factor de crecimiento vascular endotelial, como el cáncer de células renales, cáncer de ovario y el glioblastoma<sup>310</sup>.

Estudios preclínicos tanto *in vitro* como *in vivo* han mostrado que restaurar la función del p53, puede inducir apoptosis en células de cáncer. Los ensayos clínicos muestran que la terapia de reemplazo génica del p53 que utiliza vectores retrovirales o adenovirales es factible, segura e induce la regresión del tumor en pacientes con cáncer de ovario<sup>311,312</sup>.

El estudio realizado por Sven R Quist concluye que la transferencia génica p53 adenoviral aumenta considerablemente la sensibilidad de las células tumorales ováricas a paclitaxel, a carboplatino y/o a la combinación de ambos<sup>313</sup>

La inmunoterapia es una de las nuevas modalidades de tratamiento exploradas para esta enfermedad. La vacuna p53-SLP (P53 synthetic long peptide) induce una inmunidad p53 específica en aquellas pacientes con cáncer de ovario. Los próximos

ensayos clínicos despejarán la eficacia clínica de dichas terapias<sup>305,314</sup>.

## **OBJETIVOS**



## OBJETIVOS

---

---

1. Conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de ovario en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid.
2. Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el cáncer de ovario recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC).
3. Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cáncer de ovario mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
4. Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.



## **SUJETOS Y MÉTODOS**



## SUJETOS Y MÉTODOS

---

### DEL SISTEMA DE INTERCAMBIO DE DATOS DE CÁNCER

---

La población estudiada en este trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del SIDC de la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM)<sup>315</sup>.

En todo el proceso del trabajo se ha respetado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual.

El SIDC recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales incluidos en el programa.

Muchos de estos hospitales son universitarios, y por tanto con capacidad para tratar de forma completa los procesos oncológicos que registran; así mismo están incluidos todos los hospitales de referencia de las Áreas de Salud de la CAM.

Se estima que la población sometida a vigilancia por estos hospitales se acerca a los 2 millones (1.972.271 madrileños).

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. *Archivos de historias clínicas.*
2. *Anatomía patológica.*
3. *Admisión de enfermos.*
4. *Informes de alta médica.*
5. *Comité de Tumores.*
6. *Servicios de Oncología (médica y radioterapia).*

Una vez que la información se encuentra en la base de datos del registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión está orientada para la gestión diaria del Hospital donde

se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-O3<sup>316</sup>) sea igual o superior a 2.

En lo relativo a la relación que éste tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para su diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

---

#### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN. CONCEPTO DE CÁNCER DE OVARIO

---

La población estudiada consta de 1023 pacientes, todos ellos de la Comunidad Autónoma de Madrid, diagnosticados de cáncer de ovario en el período 1990-2004.

El concepto de cáncer de ovario es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. CIEO-3 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003<sup>316</sup>. En esta clasificación el cáncer de ovario se codifica C56.

Las sublocalizaciones están detalladas en el capítulo de variables proporcionadas por el SIDC.

---

#### VARIABLES UTILIZADAS

---

---

#### VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

---

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC<sup>315</sup> para cada tumor registrado es el siguiente:

---

#### DATOS DE FILIACIÓN

---

Identifican al paciente. Estos datos, no han estado disponibles para mantener la confidencialidad de los mismos.

Además, se incluye el código de la institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad.

- 1. Edad en el momento del diagnóstico.**
- 2. Código de la institución.** Hospital de procedencia
- 3. Zona Sanitaria.**
- 4. Procedencia del paciente**
  - 1 Mismo Hospital.
  - 2 Atención Primaria.
  - 3 Medicina Privada.
  - 4 Atención Especializada.
  - 5 Urgencias Hospital.
  - 6 Otra Comunidad Autónoma.
  - 7 Desconocido.

---

#### **DATOS DEL DIAGNÓSTICO.**

---

#### **5. Fecha del primer diagnóstico.**

La fecha de la primera sospecha o diagnóstico de cáncer por un médico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnóstico clínico. Esta es la fecha de aniversario para el seguimiento.

#### **6. Diagnóstico y tratamiento en otro centro.**

Diagnóstico del tumor que se registra. El tratamiento sólo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- 1 No.
- 3 Diagnosticado pero no tratado.

- 4 Diagnosticado y tratado en otro centro.
- 9 Sin información.

**7. Base del diagnóstico de cáncer en otro centro**

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnóstico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

- 0 No.
- 1 Clínica solamente.
- 2 Investigaciones clínicas.
- 3 Cirugía sin histología.
- 4 Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.
- 5 Citología.
- 6 Histología.
- 7 Histología en otro centro.
- 8 Autopsia.
- 9 Desconocido.

**8. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.**

**9. Fuente de la información.** Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cáncer que se registra.

- 1 Admisión.
- 2 Anatomía Patológica.
- 3 Otros servicios.
- 4 Archivo.
- 5 Oncología.
- 6 Otros.
- 7 Desconocido.

---

## DATOS DEL TUMOR

---

### **10. Codificación topográfica. Localización tumoral.**

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-03 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003<sup>316</sup>.

Los códigos topográficos de la CIE-03 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones. Así el cáncer de ovario se codifica C55.9.

El término SAI, es la abreviatura de "*Sine Alter Indicatio*" (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica más allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

### **11. Codificación morfológica. Histología del tumor.**

En lo que se refiere a la histología del tumor, según la CIE-03<sup>316</sup>, los cuatro primeros dígitos indican los términos histológicos específicos, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa el comportamiento del tumor y el sexto dígito expresa el grado de diferenciación tumoral. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-03 son iguales las histologías también lo son.

En el caso del ovario, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

800 Neoplasias SAI.

8000/3 Neoplasia maligna.

801 –804 Neoplasias epiteliales SAI.

8010/2 Carcinoma in situ SAI.

8010/3 Carcinoma, SAI

8020/3 Carcinoma indiferenciado, SAI

8021/3 Carcinoma anaplásico, SAI

8031/3 Carcinoma de células gigantes.

8033/3 Carcinoma pseudosarcomatoso

8034/3 Carcinoma de células poligonales

8041/3 Carcinoma de células pequeñas, SAI

805-808 Neoplasias de células escamosas.

8050/3 Carcinoma papilar, SAI

8070/3 Carcinoma de células escamosas, SAI

8071/3 Carcinoma de células escamosas, queratinizante, SAI

812-813 Papilomas y carcinomas células transicionales.

8120/3 Carcinoma de células transicionales, SAI

8130/3 Carcinoma papilar de células transicionales

814-838 Adenomas y adenocarcinomas.

8140/3 Adenocarcinoma, SAI

8144/3 Adenocarcinoma, tipo intestinal

8161/3 Cistadenocarcinoma de los conductos biliares

8170/3 Carcinoma hepatocelular, SAI

8211/3 Adenocarcinoma tubular.

8240/3 Tumor carcinoide, SAI

8260/3 Adenocarcinoma papilar, SAI

8310/3 Adenocarcinoma de células claras, SAI

8320/3 Carcinoma de células granulares

8380/3 Adenocarcinoma endometriode, SAI

839-842 Neoplasias de los anexos y apéndices cutáneos.

8410/3 Adenocarcinoma sebáceo

843 Neoplasias mucoepidermoides.

8430/3 Carcinoma mucoepidermoide

844-849 Neoplasias císticas mucinosas y serosas.

8440/3 Cistadenocarcinoma, SAI

8450/3 Cistadenocarcinoma papilar, SAI

8441/3 Cistadenocarcinoma seroso, SAI

8460/3 Cistadenocarcinoma seroso papilar

8461/3 Carcinoma papilar de superficie serosa

8470/3 Cistadenocarcinoma mucinoso, SAI

8471/3 Cistadenocarcinoma mucinoso papilar

8480/3 Adenocarcinoma mucinoso

8481/3 Adenocarcinoma productor de mucina

8490/3 carcinoma de células en anillo de sello

850-854 Neoplasias dísticas y lobulares.

8500/3 Carcinoma ductil infiltrante, SAI

856-857 Neoplasias epiteliales complejas.

8570/3 Adenocarcinoma con metaplasia escamosa

859-867 Neoplasias especializadas de las gónadas

8590/1 Tumor estroma gonadal de cordones sexuales, SAI

8620/1 Tumor de células de la granulosa, tipo adulto

8620/3 Tumor de células de la granulosa, maligno

8630/3 Androblastoma maligno

8650/3 Tumor de células de Leydig, SAI

872-879 Nevus y melanomas

8720/3 Melanoma maligno, SAI

889-892 Neoplasias miomatosas

8890/3 Leiomiosarcoma

893-899 Neoplasias complejas mixtas y del estroma

8930/3 Sarcoma del estroma endometrial, SAI

8950/3 tumor mulleriano mixto

8951/3 tumor mesodérmico mixto

8980/3 carcinosarcoma, SAI

900-903 Neoplasias fibroepiteliales

9000/3 Tumor de Brenner, maligno

905 Neoplasias mesoteliales

9050/3 Mesotelioma, maligno

906-909 Neoplasias de células germinales

9060/3 Disgerminoma

9070/3 Carcinoma embrionario, SAI

9071/3 Tumor del saco embrionario

9080/1 Teratoma, SAI

9080/3 Teratoma maligno, SAI

9082/3 Teratoma maligno, indiferenciado

910 Neoplasias trofoblásticas

9101/3 Coriocarcinoma combinado con otros elementos de células germinales

959-972 Linfomas de Hodgkin y linfomas no Hodgkin.

9590/3 linfoma maligno, SAI

9687/3 Linfoma de Burkitt, SAI

## **12. Extensión tumoral.**

El grado de extensión tumoral hace referencia a aquella extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad el SIDC se encuentra en período de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar de determinado por el SEER y el KCR (Kentucky Cancer Registry). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1 In Situ. Tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- 2 Localizado. El tumor está confinado en el órgano de origen. Independientemente del T, el N=0.

- 3 Regional. El tumor está extendido por continuidad a otros órganos. Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente el SIDC. El N=1.
- 4 Diseminado. Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastásicos. Independientemente del T y del N, M=1.
- 5 Desconocido. No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS, la Internacional Unión Against Cancer (UICC) y la International cancer patient data Exchange System (ICPDES)<sup>317</sup>.

Para permitir comparar los datos referentes a la extensión tumoral con los existentes en la literatura se ha hecho una equivalencia con el estadificación de la FIGO (Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología), tal y como llevan a cabo Yancik R<sup>318</sup> y Markman M et al<sup>319</sup> en sus estudios, que básicamente es la siguiente:

*Tumor localizado: **Estadio I.***

*Tumor extendido regionalmente: **Estadio II.***

*Tumor diseminado: **Estadios III y IV.***

### **13. Tumores primarios múltiples (TPM).**

Respecto a la presencia de más de un tumor maligno en el mismo individuo se siguen los criterios de la IARC<sup>320</sup>:

- 1 La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.
- 2 Cáncer primario es aquel que se origina en una localización o tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.

3 Otro tumor primario o múltiple es aquel que presente:

3.1 Igual localización pero diferente histología.

3.2 Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos)

3.3 Distinta histología y diferente localización.

Nuestra variable adopta las siguientes posibilidades de respuesta:

- 0 No.
- 1 Sí, verdadero.
- 2 Segundo tumor clínico.
- 3 Dudoso.
- 9 Sin especificar o desconocido.

El TPM verdadero es aquél con un diagnóstico confirmado con biopsia, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

---

## DATOS DEL TRATAMIENTO

---

### **14. Fecha de inicio del tratamiento.**

### **15. Tratamiento en el centro que informa.**

Son cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha llevado el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. No se incluye el tratamiento por recidivas.

- 1 Sin tratamiento.
- 2 Cirugía.
- 3 Radioterapia.
- 4 Trasplante de Médula Ósea (TMO).
- 5 Quimioterapia.

- 6 Hormonoterapia.
- 7 Inmunoterapia.
- 8 Tratamiento paliativo o asintomático.
- 9 Otras terapias.
- 10 Desconocido o sin información.

### **16. Evolución.**

Cada aniversario se codifica como variable revisión1, revisión 2 y así sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 8 Sin información.
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

### **DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.**

---

#### **17. Fecha de la muerte**

#### **18. Causa de muerte respecto al tumor**

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Los ítems de la variable son:

- 1 Vivo, no aplicable.
- 2 Progresión tumoral.
- 3 Complicaciones clínicas.
- 4 Toxicidad del tratamiento.
- 5 No relacionada con el tumor.
- 6 Sin información.

### **19. Codificación internacional de la causa de la muerte. CIE-9.**

La causa de muerte se codifica según la clasificación Internacional de Enfermedades, de la OMS en su versión novena (CIE-9)<sup>321</sup>.

### **20. Fecha del último contacto.**

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

### **21. Supervivencia.**

Es el tiempo en meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

### **22. Status**

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido.
- 3 Sin información.

---

**VARIABLES MODIFICADAS/ TRANSFORMADAS. CÁLCULO DE NUEVAS VARIABLES**


---

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

### 1. Edad

Se han realizado cuatro variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión.

- **“Edad según las agrupaciones etarias del SEER Y NCDB”.**

La población estudiada se ha dividido previamente en 8 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar así su estudio estadístico y poder establecer comparaciones con series internacionales. La agrupación por edades elegida es la misma que emplea el programa SEER. No obstante en algunas parcelas del estudio de supervivencia se opta por la agrupación etaria que lleva a cabo el Nacional Cancer Data Base (NCDB), para permitir una mejor comparación con diversos artículos que emplean esta metodología; dichas agrupaciones son las siguientes (Tabla 3):

TABLA 3. CORRESPONDENCIA DE GRUPOS DE EDAD ENTRE EL NCDB Y EL PROGRAMA SEER.

	National Cancer Data Base	Programa SEER
Grupo 1	0-14 años	0-15 años
Grupo 2	15-29 años	15-24 años
Grupo 3	30-39 años	25-34 años
Grupo 4	40-49 años	35-44 años
Grupo 5	50-59 años	45-54 años
Grupo 6	60-69 años	55-64 años
Grupo 7	70-79 años	65-74 años
Grupo 8	>=80 años	>=75 años

- **“Edad en quinquenios”.**

La población estudiada ha sido segmentada en 17 grupos de edad para conseguir grupos representativos y facilitar su estudio estadístico.

- **“Edad agrupada en menores de 65 años y 65 o más años”.**

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

## **2. Histología**

La variable histológica que proporciona el SIDC, se agrupó por motivos estadísticos en 8 grupos histológicos.

- **“Histologías por grupos de interés”.**

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos, ya que en total teníamos 19 grupos histológicos y 60 tipos histológicos codificados por la CIE-O3. Para realizar el análisis estadístico se empleó la variable histologías por grupos de interés, en función de los tipos histológicos más característicos del ovario<sup>157</sup>. Grupos histológicos de menor relevancia por ser infrecuentes se reagruparon bajo el nombre de “otros”.

- 1 Carcinoma Inespecífico
- 2 Adenocarcinomas
- 3 Adenocarcinoma endometriode
- 4 Adenocarcinoma de células claras
- 5 Adenocarcinoma seroso
- 6 Adenocarcinoma mucinoso
- 7 Tumores malignos de células germinales
- 8 Tumores malignos de los cordones sexuales
- 9 Otros

En la mayoría de posteriores análisis estadísticos se utiliza dicha variable “Histología por grupos de interés” si bien se prescinde de la categoría “9” correspondiente a “Otros”, debido a la variabilidad histológica de los mismos y al pequeño tamaño muestral.

### **3. Nº de diagnósticos por trienios**

El tiempo total del estudio se dividió en cinco periodos, para valorar la evolución del número de diagnósticos:

- 1 1990-1992
- 2 1993-1995
- 3 1996-1998
- 4 1999-2001
- 5 2002-2004

### **4. “Extensión tumoral definitiva”.**

Agrupar la extensión del tumor en tres categorías principales:

- 1 Localizado
- 2 Regional
- 3 Diseminado

### **5. “TPM agrupados”.**

Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre las categorías “Sí, verdaderos” y “Sí, clínicos”, se agruparon para evitar la dispersión de los datos en:

- 1 Existen TPM
- 2 No existen TPM

### **6. Referentes al tratamiento.**

Se establecieron 6 variables relacionadas con el tratamiento.

- **“Secuencia de tratamientos”**

Sintetiza en una sola variable, los diferentes esquemas terapéuticos seguidos por

los pacientes, es decir son las diferentes secuencias de tratamientos impartidos en los diferentes sujetos.

- 0 Sin Tratamiento
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Hormonoterapia
- 5 Paliativos
- 6 Otras terapias
- 7 Cirugía más Radioterapia
- 8 Cirugía más Quimioterapia
- 9 Cirugía más Paliativos
- 10 Radioterapia más quimioterapia
- 11 Quimioterapia más Cirugía
- 12 Quimioterapia más Radioterapia
- 13 Quimioterapia más quimioterapia
- 14 Quimioterapia más Hormonoterapia
- 15 Quimioterapia más Paliativos
- 16 Cirugía más Radioterapia más Quimioterapia
- 17 Cirugía más Quimioterapia más Cirugía
- 18 Cirugía más Quimioterapia más Radioterapia
- 19 Cirugía más Quimioterapia más Hormonoterapia
- 20 Quimioterapia más Cirugía más Radioterapia

- 21 Quimioterapia más Cirugía más Quimioterapia
- 22 Quimioterapia más Radioterapia más Cirugía
- 23 ...Cirugía más Quimioterapia más Cirugía más Quimioterapia

- **“Pacientes tratados versus no tratados”**

- 1 Pacientes Sin Tratamiento
- 2 Pacientes tratados

- **“Tratamientos Monodisciplinarios y Multidisciplinarios”**

Considerando a las pacientes tratadas, se sintetiza en una sola variable, aquellas a las que se les impartió un único tratamiento de las que se trataron con más de una terapia.

- 1 Tratamiento Monodisciplinar
- 2 Tratamiento Multidisciplinar

- **“Tratamientos Monodisciplinarios”**

Esta variable hace referencia a los tratamientos monodisciplinarios que con mayor frecuencia se han impartido a las pacientes con cáncer de ovario.

- 1 Cirugía como único tratamiento
- 2 Quimioterapia como único tratamiento
- 3 Tratamiento Paliativo

- **“Tratamientos Multidisciplinarios”**

Esta variable hace referencia a las terapias multidisciplinarias que con mayor frecuencia se han impartido a las pacientes con cáncer de ovario.

- 1 Cirugía más Quimioterapia en un segundo tiempo
- 2 Quimioterapia más Cirugía en un segundo tiempo

- 3 Quimioterapia más Cirugía más Quimioterapia en un tercer tiempo
- 4 Otros tratamientos multidisciplinarios

- **“Tratamientos Agrupados”**

Realizada para analizar aquellos esquemas terapéuticos más frecuentemente empleados, bien sean mono o multidisciplinarios.

- 1 Cirugía
- 2 Quimioterapia
- 3 Paliativos
- 4 Cirugía más Quimioterapia
- 5 Quimioterapia más Cirugía
- 6 Quimioterapia más Cirugía más Quimioterapia
- 7 Otras terapias

## **7. Retraso en el comienzo del tratamiento (demora).**

El retraso en el tratamiento codificado en el SIDC es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento<sup>322</sup>. Para analizar la demora en el tratamiento se realizaron las siguientes variables:

- **“Demora en tres categorías”**

Agrupando, por criterios estadísticos entre:

- 1 Menos o igual a 20 días.
- 2 De 21 a 40 días
- 3 Mayor o igual a 41 días.

- **“Demora mayor/menor de 40 días”**

Agrupando, por criterios estadísticos entre:

- 1 Menos o igual a 40 días.
- 2 Mayor de 40 días.

### **8. Causa de muerte respecto al tumor.**

Para el estudio de las causas de muerte y su asociación con otras variables se excluyeron los casos recogidos como sin información (desconocemos si está vivo o muerto).

- 1 Vivo, no aplicable.
- 2 Progresión tumoral.
- 3 Complicaciones clínicas
- 4 Toxicidad del tratamiento
- 5 No relacionada con el tumor.

### **9. Statu vital.**

Para el estudio de supervivencia solo se tuvieron en cuenta los sujetos fallecidos por progresión del tumor.

- 1 Vivo.
- 2 Fallecido por progresión tumoral.

---

## MÉTODO ESTADÍSTICO

---

Como programa estadístico se utilizó la aplicación SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, Illinois, USA) en su versión 16 para Windows®.

---

## ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

---

Para el análisis descriptivo de las variables cuantitativas se emplearon, como índices de tendencia central y de dispersión: la media aritmética y su desviación típica – representados como  $\bar{x}$  (DE)- o la mediana y el rango intercuartílico –representados

como Md (IQR)- , en función de asumirse, o no, respectivamente, el supuesto de la normalidad de las distribuciones, determinado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S).

Para las variables categóricas se utilizaron sus frecuencias absolutas y relativas en tantos por ciento.

La representación gráfica de las variables cuantitativas se efectuó mediante gráficos de: barras, cajas o líneas; para las variables categóricas se utilizaron gráficos de: barras de frecuencia o sectores; y para los estudios de supervivencia: la curva de supervivencia acumulada generada por las tablas de supervivencia.

---

### ESTADÍSTICA INFERENCIAL

---

La medida de asociación entre dos variables categóricas se efectuó mediante la  $\chi^2$  de Pearson, o la prueba exacta de Fisher si ambas eran dicotómicas.

Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica (K-S) se empleó la t de Student para muestras independientes. Se valoró el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza del 95%. Si la variable dependiente vulneraba el supuesto de la normalidad (K-S) se empleó el test U de Mann Whitney. La medida del efecto se valoró mediante la diferencia de las medianas.

La medida de asociación entre una variable independiente politómica y dependiente cuantitativa se estimó con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano o no (K-S), respectivamente, de dicha variable cuantitativa. Las comparaciones múltiples "*post hoc*" se efectuaron mediante el test de Bonferroni, para distribuciones paramétricas, o con el test de las medianas, para distribuciones no paramétricas, previa corrección del nivel de significación estadística según el número de comparaciones.

En todos los casos, como grado de significación estadística se consideró un valor de  $p < 0,05$ .

---

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

---

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite<sup>323</sup>. El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos <sup>324,325</sup>

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas.

Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º, 5º y 10º años, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante el método de Log Rank (Mantel-Cox). Los niveles de significación utilizados fueron del 0,05 y del 0,001<sup>326,327</sup>.

---

## SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA

---

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral. Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

---

## ANÁLISIS DE COX

---

Para valorar el efecto de más de un factor pronóstico sobre la mortalidad se empleó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox<sup>328,329</sup>.

Fueron seleccionados para participar en este modelo todos aquellos potenciales factores pronóstico que obtuvieron un valor de  $p < 0,250$  en los estudios bivariados realizados mediante el método Log Rank<sup>330</sup>.

Las variables categóricas fueron transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero<sup>331</sup>.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante la introducción de las variables con el sistema de Wald.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación  $p < 0,05$ . No obstante, hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo<sup>332</sup>.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza del 95%).

## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

La población objeto de este estudio esta formada por 1023 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario en el período comprendido entre 1990 y 2004 ambos inclusive.

Los datos relativos a dicho estudio han sido recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid (CAM).

El número de pacientes diagnosticadas se incrementó durante los primeros cuatro trienios del estudio, probablemente debido a la puesta en marcha del registro, con descenso en el último trienio 2002-2004 con 209 casos registrados de cáncer ovárico. (Gráfico 5).

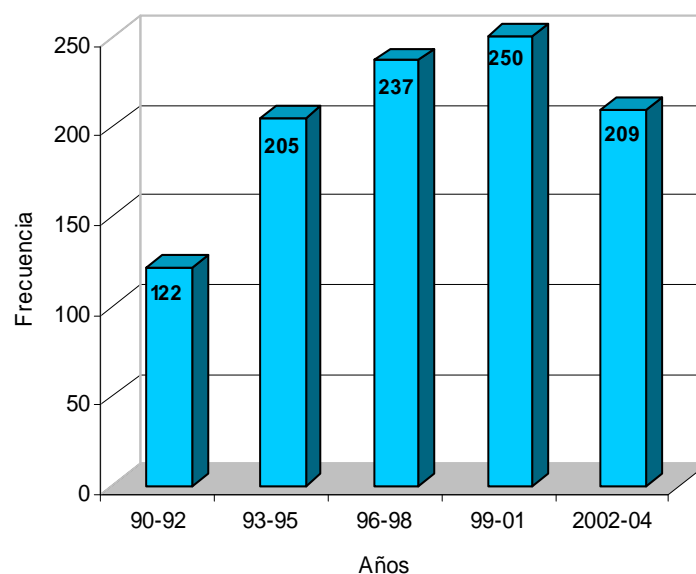


GRÁFICO 5. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS DE CÁNCER OVÁRICO A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO 1990-2004. AGRUPACIÓN POR TRIENIOS.

### EDAD

Las pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre los 3 y los 93 años con un rango de 91 años, siendo la edad media de 57,75 años (DE:16,48) que se corresponde con un percentil 50 de 59,09 años.

Se puede observar en el Gráfico 6, como a medida que aumenta la edad hasta los 59 años, se produce un incremento paralelo de los casos de cáncer de ovario. Posteriormente, a partir de los 60 años, decrece progresivamente obteniéndose una reducción máxima a partir de los 75 años, con cifras de 85 y 63 casos para los grupos etarios de 75 a 74 años y de 80 o más años respectivamente, frente a los 124, 119, 113, y 111 casos detectados en los diferentes grupos de edades en quinquenios comprendidos entre los 55 y 74 años.

El mayor número de diagnósticos se llevó a cabo a partir de los 55 años, siendo el grupo de 55 a 59 años aquel con mayor número de casos (124 casos, 12,1% del total).

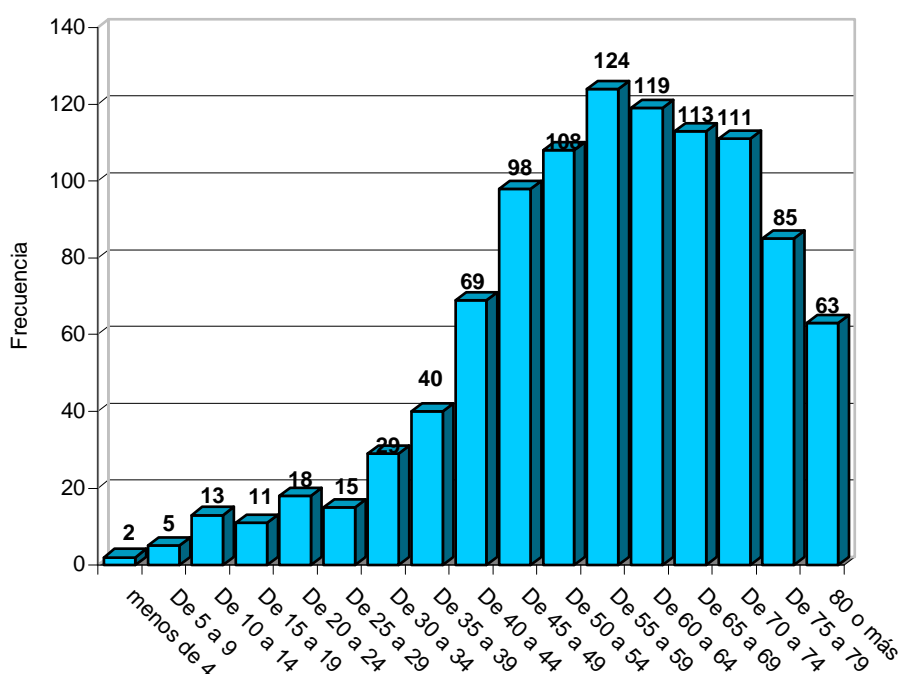


GRÁFICO 6. NÚMERO DE CASOS DE CÁNCER DE OVARIO SEGÚN LA EDAD AGRUPADA EN QUINQUENIOS.

Si ahora describimos la edad de nuestra población, siguiendo la agrupación etaria utilizada por el SEER, observamos que el mayor número de casos de nuestra serie, corresponde con el grupo de 55-64 años, con un total de 243 casos (23,8% del total), siguiéndole en frecuencia el siguiente grupo de 65-74 años con 224 casos; es a partir de aquí cuando se produce una disminución importante del número de registros de cáncer ovárico, concretamente 148 casos para las personas de 75 o más años de edad. (Gráfico 7).

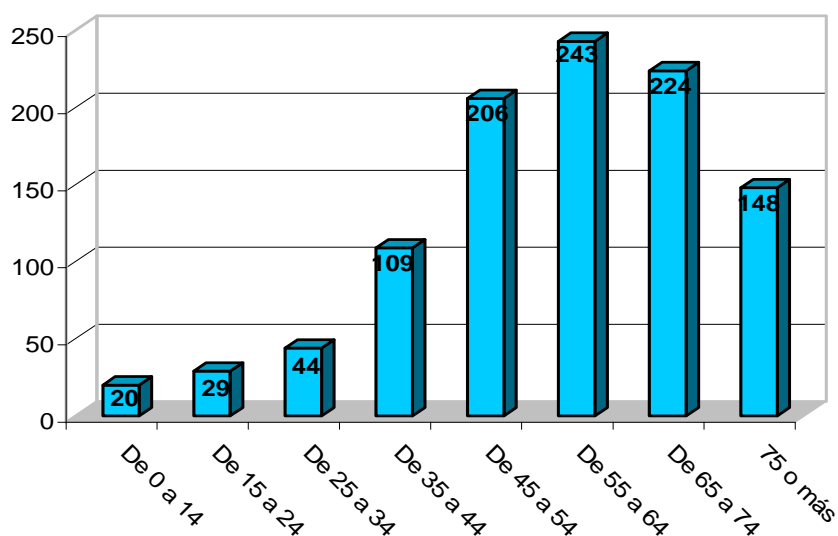


GRÁFICO 7. NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER OVÁRICO SEGÚN LA AGRUPACIÓN ETARIA ESTABLECIDA POR EL SEER.

Si adaptamos los grupos de edad a los establecidos por el NCDB, observamos que el mayor número de registros acontecen en los grupos consecutivos de 50 a 59 y de 60 a 69 años de edad, con 232 casos de cáncer ovárico en cada uno de ellos. Le sigue en frecuencia el siguiente grupo etario de 70 a 79 años con 196 casos. Las personas con 80 o más años de edad suponen únicamente el 6% del total de los casos. Otros grupos en los que también acontecen pocos registros son los existentes por debajo de 39 años de edad con 20, 44 y 69 casos para los grupos etarios de 0 a 14, 15 a 29 y 30 a 39 años, respectivamente. (Gráfico 8).

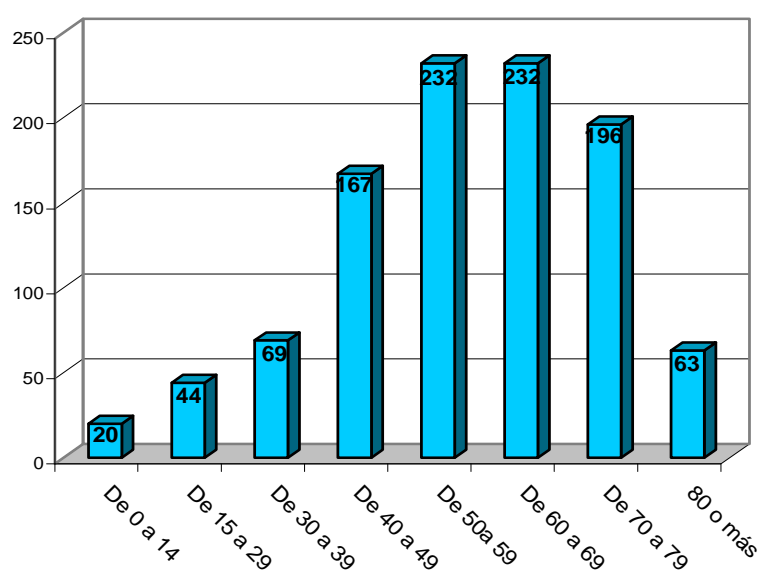


GRÁFICO 8. NÚMERO DE CASOS DIAGNOSTICADOS DE CÁNCER OVÁRICO SEGÚN LA AGRUPACIÓN ETARIA ESTABLECIDA POR EL NCDB.

---

**CARACTERÍSTICAS DEL TUMOR**


---



---

**HISTOLOGÍA**


---

Como ya se ha especificado en el apartado de sujetos y métodos, para realizar el análisis se empleó la variable histologías por grupos de interés en función de los tipos histológicos más característicos del ovario<sup>157</sup>.

Grupos histológicos de menor relevancia por ser infrecuentes se reagruparon bajo el nombre de “otros”.

Atendiendo a esta clasificación, en nuestra población, son los adenocarcinomas, los más frecuentes con un total de 336 casos (34,2%). Le sigue en frecuencia el grupo de adenocarcinomas serosos con 194 casos (19,7%) y los adenocarcinomas mucinosos con casos 155 (15,8%). El resto de tumores se han presentado con las frecuencias que podemos ver en la Tabla 4.

TABLA 4. DISTRIBUCIÓN DE CASOS SEGÚN GRUPOS HISTOLÓGICOS DE INTERÉS.

Histologías agrupadas	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma Inespecífico	76	7,7 %
Adenocarcinomas	336	34,2 %
Adenocarcinoma endometrioide	84	8,5 %
Adenocarcinoma de células claras	46	4,7 %
Adenocarcinoma seroso	194	19,7 %
Adenocarcinoma mucinoso	155	15,8 %
Tumor maligno de células germinales	36	3,7 %
Tumor maligno de cordones sexuales	22	2,2 %
Otros	34	3,4 %
Total	983	100 %

Dada la gran diversidad y siendo muy pequeño el número de cada uno de los tumores englobados bajo el epígrafe de “otros”, no se tendrán en cuenta en análisis ulteriores a la hora de estudiar las posibles relaciones de la histología con otras variables.

## HISTOLOGÍA Y EDAD

La edad media en el momento del diagnóstico varía entre los diferentes grupos histológicos. Las mayores edades medias corresponden al grupo de adenocarcinomas, adenocarcinomas endometrioides y carcinomas inespecíficos con edades medias de 61,7(DE:13), 60,6(DE: 2) y 59,6(DE: 13) años, respectivamente.

Los tumores malignos de los cordones sexuales y de células germinales son los que presentan edades medias más bajas con 40,7(DE: 23) y 21,7(DE: 14) años, respectivamente. El resto de grupos histológicos estudiados, presentan parecidas edades medias en el momento del diagnóstico con 54,8(DE:17) años, para los adenocarcinomas mucinosos; 55,3(DE:13) años, para los adenocarcinomas de células claras; y 57,4(DE:14) años, para los adenocarcinomas serosos. (Gráfico 9)

Solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tumores malignos de los cordones sexuales y germinales con todos los grupos histológicos estudiados y el grupo de adenocarcinomas con los adenocarcinomas serosos y mucinosos ( $p < 0,001$  en todas las comparaciones múltiples).

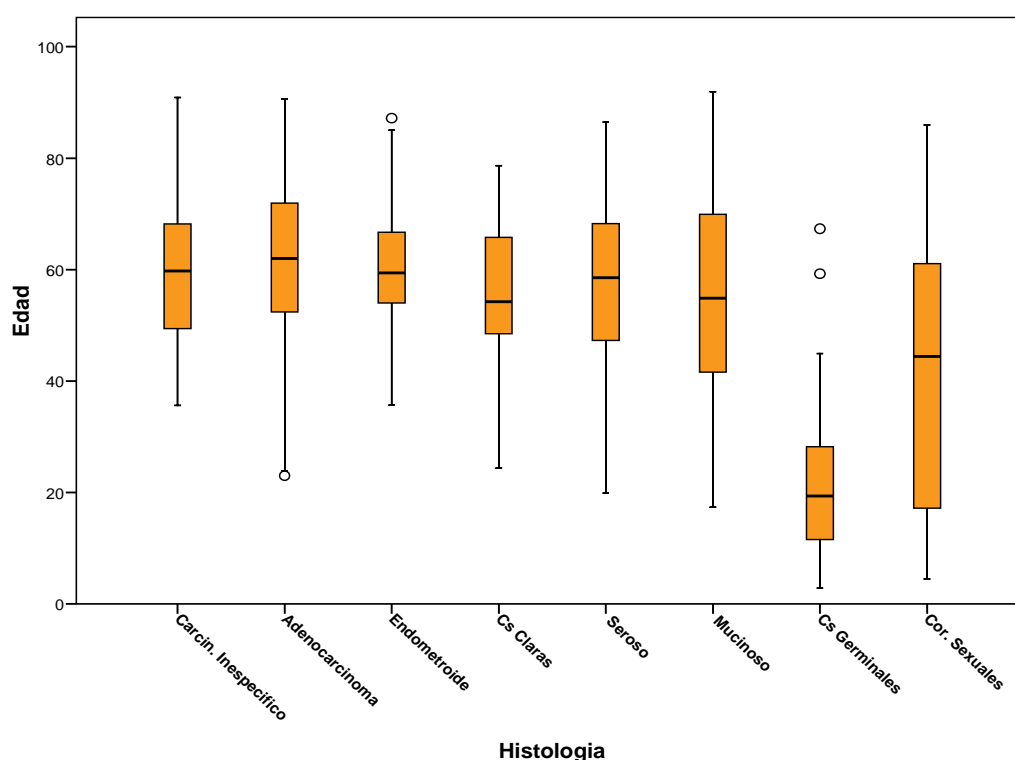


GRÁFICO 9. EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES SEGÚN LAS PRINCIPALES HISTOLOGÍAS DEL CÁNCER OVÁRICO.

Si comparamos las histologías más relevantes encontradas en nuestra serie, en función de los diferentes grupos etarios utilizados por el SEER (Gráfico 10), se observa que el 100% de los tumores que acontecen en mujeres menores de 14 años son de células germinales (85%) y de los cordones sexuales (15%). Estos mismos tumores representan el 42,9 % del total de tumores en el grupo de mujeres de 15 a 24 años, disminuyendo bruscamente conforme aumenta la edad en los siguientes grupos.

Los adenocarcinomas mucinosos son los tumores más frecuentes en los dos grupos etarios consecutivos que abarcan de los 15 a los 34 años, con un rango de frecuencias comprendido entre 29,3 y 32,1%. En el grupo siguiente, constituido por mujeres en edades comprendidas de los 35 a los 44 años, los adenocarcinomas serosos son los mayormente representados con un 28,8%. En el resto de grupos etarios (a partir de los 45 años hasta 75 o más) son los adenocarcinomas los tumores más frecuentes, desde un 36,7% a un 48,4%. (Gráfico 10).

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

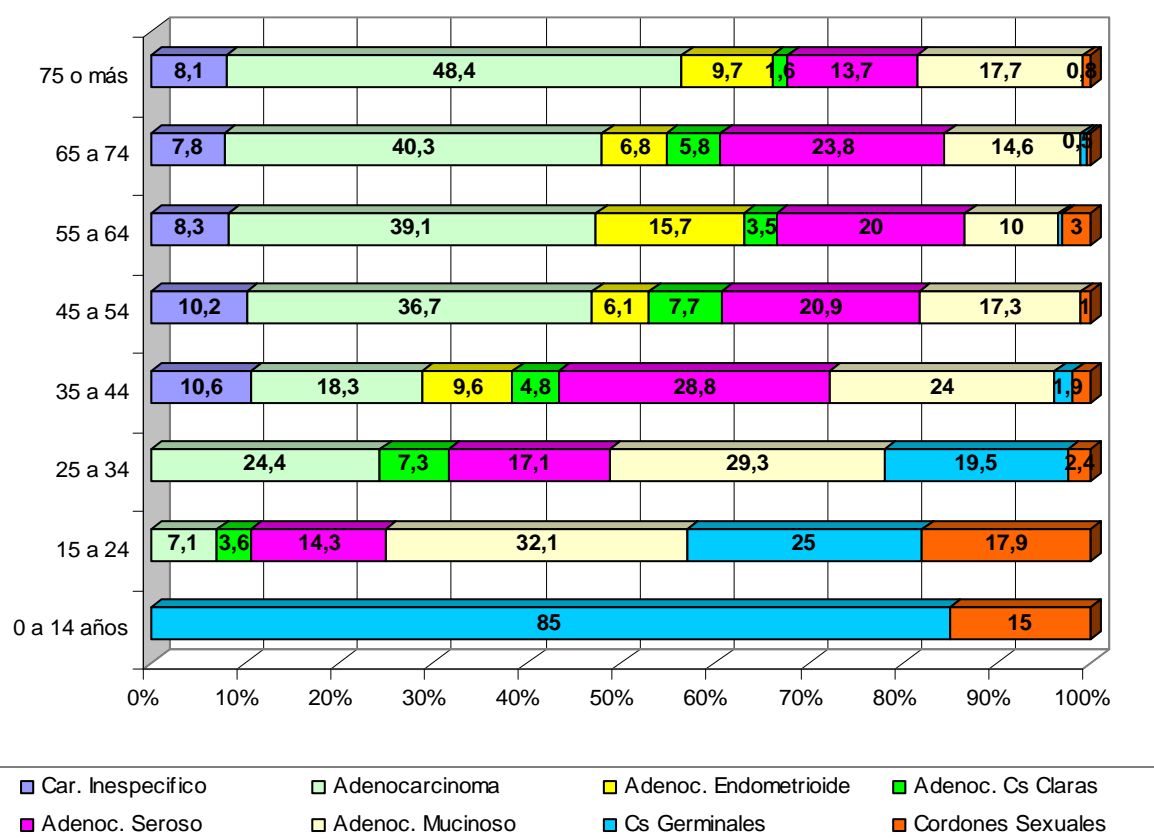


GRÁFICO 10. DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJES DE LOS DISTINTOS TIPOS HISTOLÓGICOS RESPECTO A LA EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LAS PACIENTES (GRUPOS ETARIOS SEGÚN SEER).

El Gráfico 11, representa los casos de cáncer ovárico en nuestro período de estudio, según los distintos grupos etarios utilizados por el NCDB. En el mismo se observa con claridad que el patrón evolutivo de los adenocarcinomas es similar al del grupo de adenocarcinomas endometrioides. Incrementan su incidencia conforme aumenta la edad, alcanzando sus máximos en torno a los 50-59 años. A partir de esa edad comienzan a disminuir.

Un patrón similar, pero más solapado, lo representan el grupo de adenocarcinomas serosos y carcinomas inespecíficos; aumentan con la edad con un máximo entre 60 a 69 años, para disminuir posteriormente.

Los tumores malignos de células germinales, presentan un patrón muy diferente. Disminuyen su incidencia conforme se incrementa la edad, con un máximo en menores de 14 años. El adenocarcinoma de células claras tiene su mayor incidencia en el grupo etario comprendido entre los 40 a 49 años. A partir del mismo disminuye de una forma lenta.

Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ) (Gráfico 11).

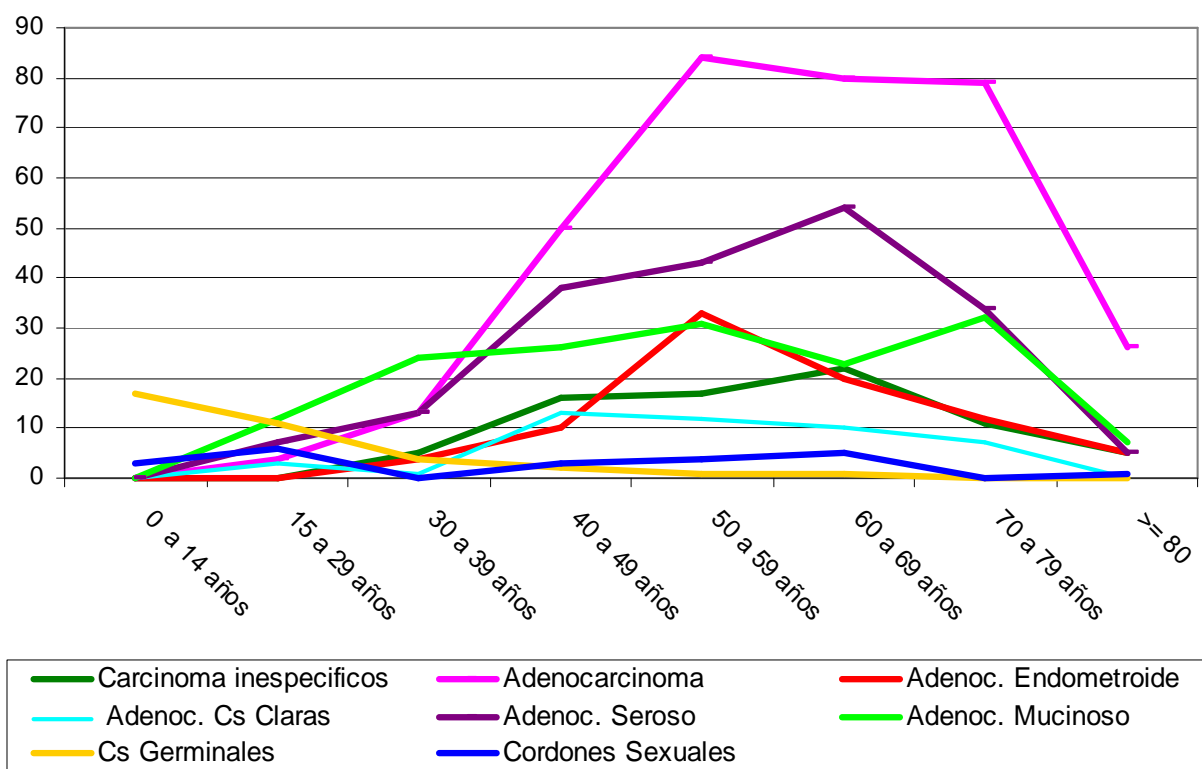


GRÁFICO 11. DISTRIBUCIÓN DEL NÚMERO DE CASOS EN LOS DIFERENTES GRUPOS HISTOLÓGICOS RESPECTO A LA EDAD AL DIAGNÓSTICO DE LA PACIENTE (GRUPOS ETARIOS SEGÚN NCDB).

Si dividimos a la población en el punto de corte etario de 65 años, nos encontramos que todas las neoplasias aparecen con mayor frecuencia en las mujeres menores de 65 años sobre todo las neoplasias de células germinales y las de cordones sexuales con un 97,2% y 91% respectivamente.

Las diferencias encontradas son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

En cuanto a las razones se observa que los carcinomas inespecíficos, adenocarcinomas endometrioides, de células claras, serosos y mucinosos se ven duplicados en los menores de 65 años frente a los que superan esta edad. Sin embargo, los adenocarcinomas se muestran aproximadamente igual en ambos grupos etarios.

En referencia a los tumores malignos de células germinales y cordones sexuales aparecen casi exclusivamente en los menores de 65 años. (Tabla 5).

TABLA 5. RAZÓN DE EDAD ENTRE MAYORES Y MENORES DE 65 AÑOS Y EL TIPO HISTOLÓGICO

Histologías agrupadas	< 65 (grupo 1)	≥de 65 (grupo 2)	Razón entre los grupos 1/2
Carcinoma Inespecífico	50 (65,8 %)	26 (34,2 %)	1,9
Adenocarcinomas	193 (57,4 %)	143 (42,6 %)	1,3
Adenocarcinoma endometrioide	58 (69 %)	26 (31 %)	2,2
Adenocarcinoma células claras	32 (69,6 %)	14 (30,4 %)	2,3
Adenocarcinoma seroso	128 (66 %)	66 (34 %)	1,9
Adenocarcinoma mucinoso	103 (66,5 %)	52 (33,5 %)	2
T. malignos células germinales	35 ( <b>97,2 %</b> )	1 (2,8 %)	35
T. malignos cordones sexuales	20 ( <b>90,9 %</b> )	2 (9,1 %)	10

## EXTENSIÓN TUMORAL

En el momento del diagnóstico, el 42 % de los casos (430 pacientes), se encontraban en extensión diseminada, le seguían en frecuencia los tumores con extensión localizada presentándose en un 35,7% (365 pacientes).

Un 21,2 % de los tumores al diagnóstico estaban con una extensión regional (217 casos). Sin embargo, merece la pena reseñar que sólo se hallaron en nuestra población 8 casos clasificados (0,8%) y 3 casos de cáncer "in situ" (0,3%) (Gráfico 12). Estos últimos histológicamente eran adenocarcinomas, dos de ellos serosos y uno endometriode con una edad media de 58 años.

En análisis ulteriores, prescindiremos de las neoplasias con el epígrafe de extensión "inclasificados" y de los "in situ" al ser poco frecuentes y poder introducir dispersión en posteriores análisis bivariados.

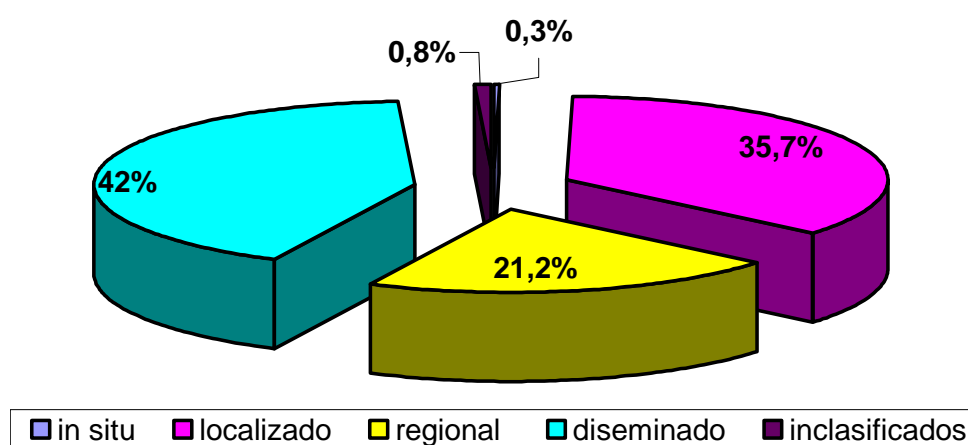


GRÁFICO 12. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER OVÁRICO

## EXTENSIÓN TUMORAL: EVOLUCIÓN EN EL PERIODO DE ESTUDIO

La extensión tumoral del cáncer de ovario a lo largo de los 5 trienios del periodo de observación, varió significativamente ( $p < 0,001$ ).

Al analizar la evolución de la extensión tumoral de forma pormenorizada, se puede observar como a partir del período 1996-1998, se incrementa el porcentaje de tumores diagnosticados en extensión localizada, alcanzando su mayor pico en el último trienio (2002-2004) con un 41,5%. Paralelamente se observa un decremento importante

en los diagnosticados en estadio regional. Desde el inicio del estudio, en el año 1990, hasta la conclusión del mismo, en el año 2004, se redujo la extensión regional a la mitad, pasando de un 26,4% a un 13%, respectivamente.

El diagnóstico de los tumores en la extensión diseminada se ha mantenido estable durante los primeros 2 trienios del estudio, entre un 35,5% y 36%. Después del segundo trienio, se vio incrementado en casi un 10%, sin mostrar variaciones de relevancia durante el resto del estudio. (Gráfico 13).

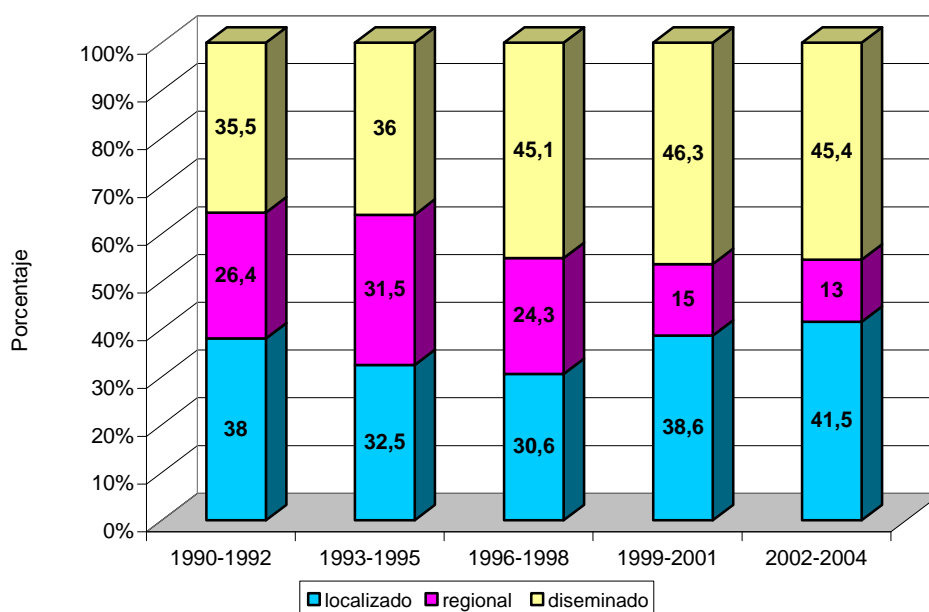


GRÁFICO 13. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN AL DIAGNÓSTICO A LO LARGO DEL PERÍODO DE ESTUDIO (1990-2004).

## EXTENSIÓN Y EDAD

La edad media al diagnóstico de las pacientes con cáncer de ovario en sus diferentes extensiones va siendo mayor conforme esta es más avanzada ( $p < 0,001$ ).

Como puede observarse en el Gráfico 14, la edad media de los tumores en extensión localizada es de 51,7(DE:17,9); de 58,3(DE:14,9) para los cánceres diagnosticados en extensión regional y por último de 62,5(DE:13,9) años cuando nos referimos a los tumores cuyo diagnóstico se realizó estando en extensión diseminada.

Las pacientes con cáncer en extensión regional mostraron una edad 7 años superior a las de extensión localizada (IC95%: 3 a 10 años) ( $p < 0,001$ ) y 4 años inferior respecto a los diseminados (IC95%: 1 a 7,2 años) ( $p = 0,005$ ). Estos últimos, respecto de la extensión tumoral localizada, mostraron una edad media superior de 10,7 años (IC95%: 8,1 a 13,4 años) ( $p < 0,001$ ).

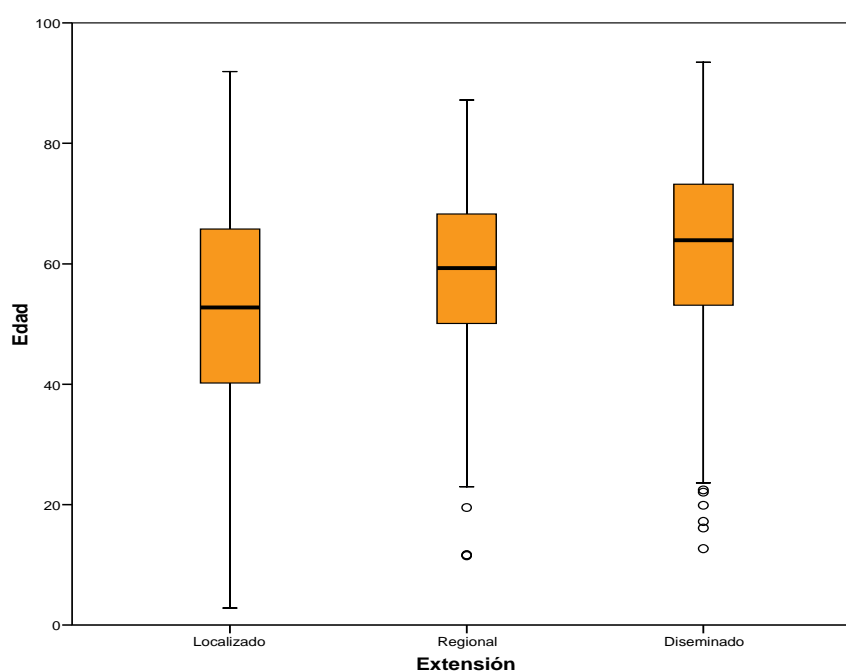


GRÁFICO 14. EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LAS DIFERENTES EXTENSIONES AL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER OVÁRICO.

Comparando la extensión tumoral en función de los distintos grupos etarios según la clasificación de la NCDDB se observan importantes diferencias. (Gráfico 15).

Conforme aumenta la edad al momento del diagnóstico, aumenta la extensión en la que se encuentra la enfermedad; así hasta los 39 años la forma más frecuente de

presentación del cáncer en el momento del diagnóstico es en extensión localizada. A partir de esa edad se incrementan los cánceres diagnosticados en extensión diseminada, sobre todo desde los 60 años de edad, con un pico máximo en el grupo de 80 o más años con un 62% de los mismos.

Destacar que la mayor frecuencia de casos con afectación regional tiene lugar en los grupos etarios de 50 a 59 y de 60 a 69 (24% respectivamente).

Todas estas diferencias entre los diferentes grupos fueron estadísticamente significativas. ( $p < 0,001$ ).

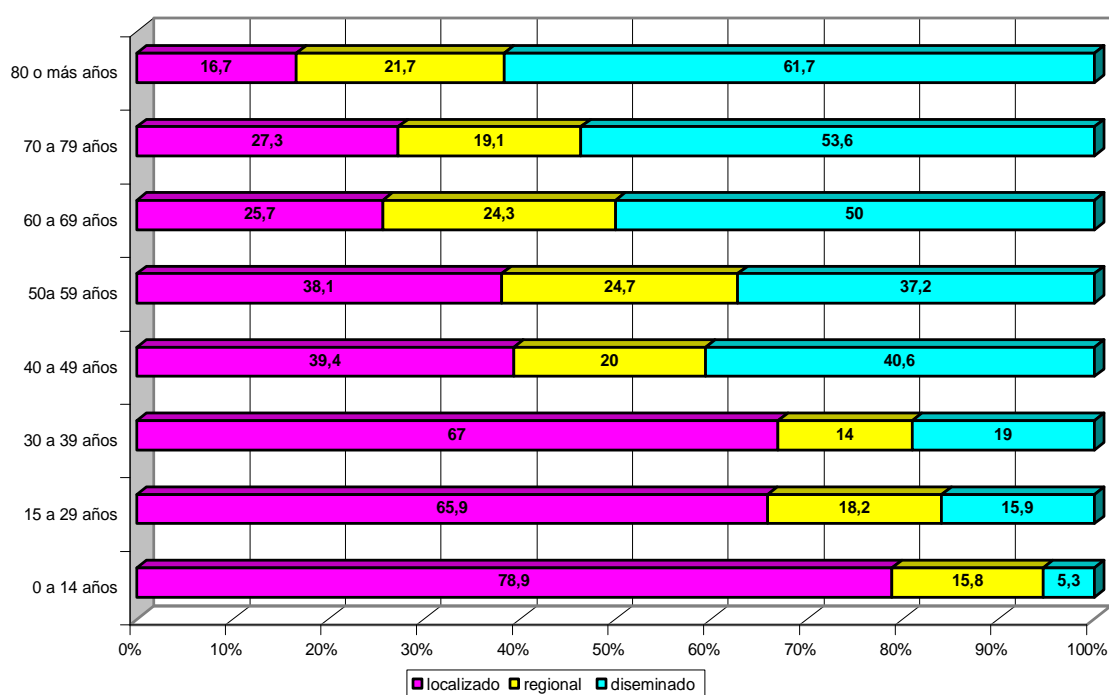


GRÁFICO 15. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN AL DIAGNÓSTICO, SEGÚN LOS GRUPOS ETARIOS ESTABLECIDOS POR EL NCDB.

Todos los datos anteriormente reseñados se objetivan muy bien al comparar las diferentes extensiones tumorales con las pacientes menores o mayores de sesenta y cinco años. Como se observa en el Gráfico 16, más del 50% de todos los tumores que se diagnosticaron en mujeres mayores de 65 años se encontraron en extensión diseminada (54%). Por el contrario en las mujeres en edades menores a los sesenta y cinco años, el 41% de los tumores diagnosticados a esa edad se encontraron en extensión localizada. Las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

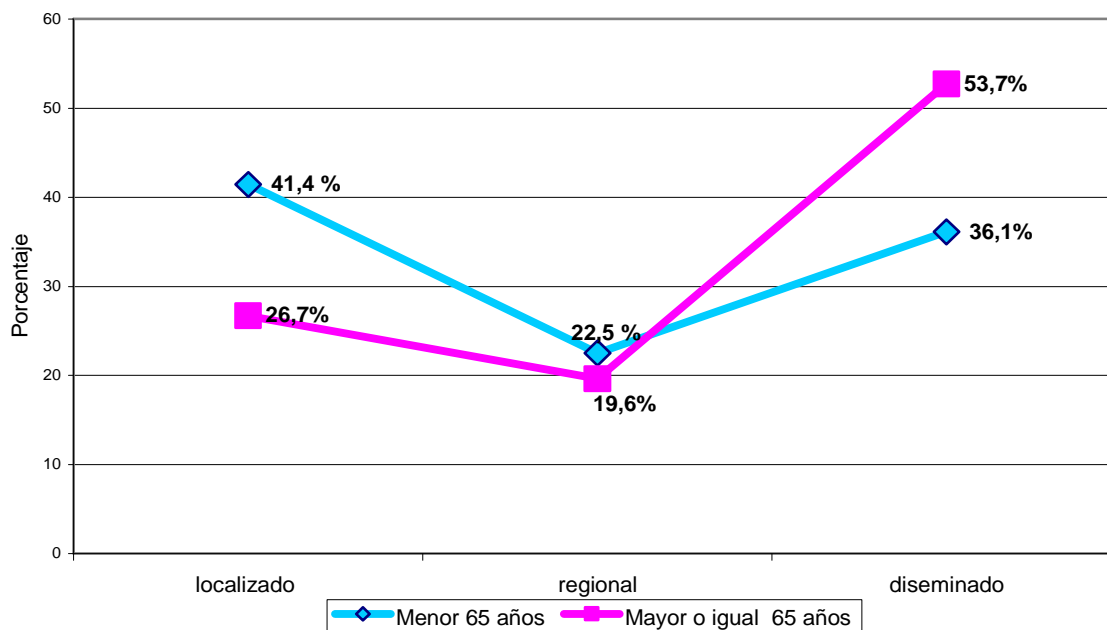


GRÁFICO 16. DISTRIBUCIÓN DE LA EXTENSIÓN TUMORAL AL DIAGNÓSTICO, EN MENORES Y MAYORES DE 65 AÑOS

### EXTENSIÓN E HISTOLOGÍA

La distribución de los tipos histológicos en cada grado de extensión tumoral varía de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ )

La gran mayoría de neoplasias de células germinales (74%) estaban en extensión localizada al momento del diagnóstico. El resto de tumores (cordones sexuales, adenocarcinoma mucinoso, de célula clara y endometriode) también se diagnosticaron con una mayor frecuencia en dicha extensión.

Los adenocarcinomas y los carcinomas inespecíficos se han presentado en más del 50% en extensión diseminada y en un 46% en los adenocarcinomas serosos.

Las histologías que presentaron una menor frecuencia de extensiones regionales fueron el adenocarcinoma mucinoso (13%), los tumores malignos de los cordones sexuales (14%) y el adenocarcinoma de células claras (16%). En el resto de grupos histológicos, las extensiones regionales se manifestaron entre el 20% y el 26%. (Gráfico 17).

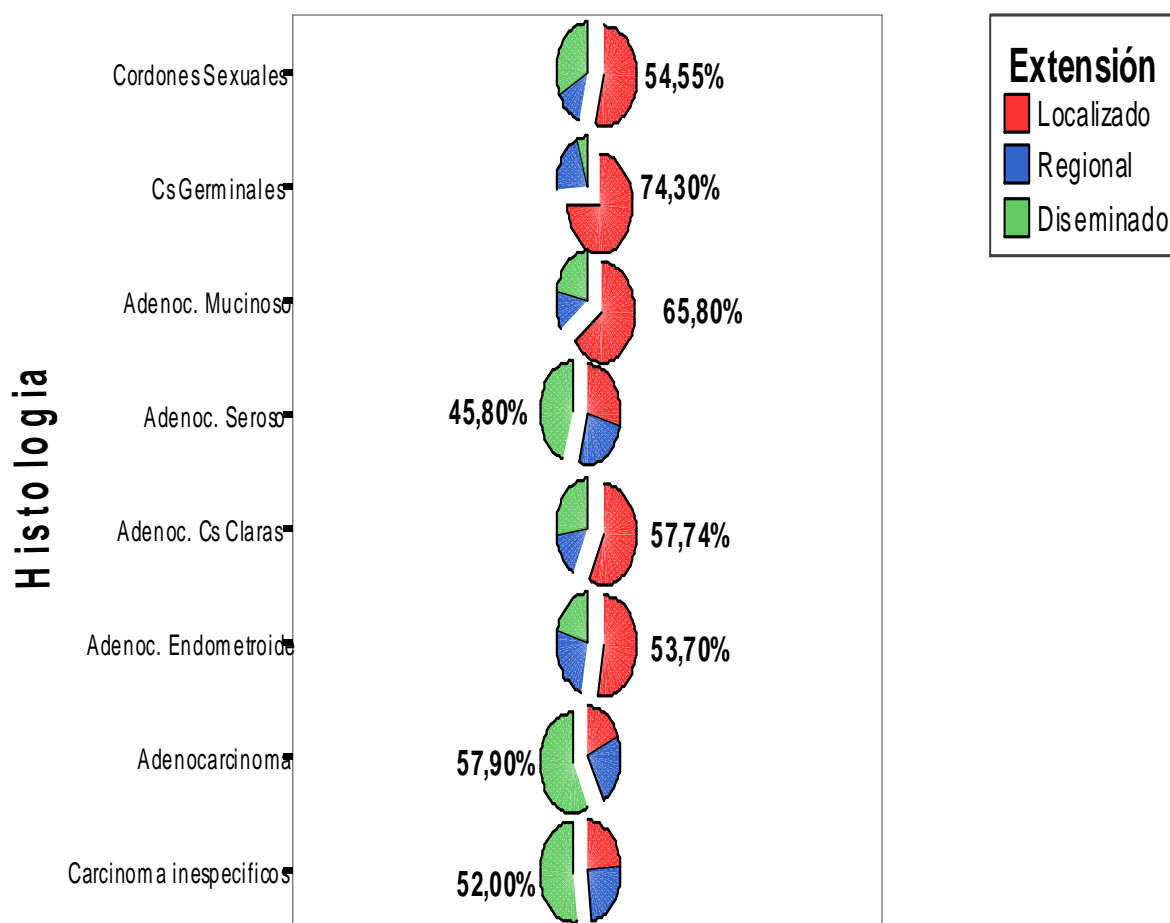


GRÁFICO 17. DISTRIBUCIÓN DE LOS TIPOS HISTOLÓGICOS EN CADA GRADO DE EXTENSIÓN TUMORAL.

---

**TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES**


---

El 96,2% de los pacientes (980), no presentaron tumores primarios múltiples (TPM), mientras que un 2,4% (24) sí lo hicieron, enmarcándose en la categoría de “TPM verdadero”. El resto de pacientes, concretamente un 1,5% (15) les faltó el diagnóstico de confirmación a través de la biopsia, etiquetándolos por ello de “TPM clínico” siguiendo las categorías que ya hemos expuesto en el apartado de Sujetos y Métodos. (Gráfico 18).

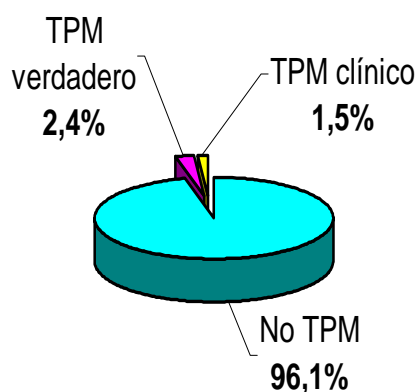


GRÁFICO 18. DISTRIBUCIÓN DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.

La edad media de los pacientes que presentaron tumores primarios múltiples fue de 60,71(DE:17,2) años, frente a los 57,58(DE:16,5) años del grupo de pacientes con cáncer de ovario que no presentaron tumores primarios múltiples. Dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

Procediendo al análisis entre los diferentes casos de tumores primarios múltiples con los distintos tipos histológicos del cáncer de ovario, más del 90% de cada grupo histológico no presenta ningún tumor primario múltiple y la gran mayoría de todos los tumores primarios múltiples eran adenocarcinomas (37%).

Los carcinomas inespecíficos y los adenocarcinomas endometrioides en nuestra población no presentaron ningún caso de tumores múltiples.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos histológicos y la presencia de tumores primarios múltiples ( $p > 0.05$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grado de extensión tumoral y la presencia de TPM ( $p > 0,05$ ).

## CARACTERÍSTICAS DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

### PROCEDENCIA DE LOS DIAGNÓSTICOS Y TRATAMIENTOS. BASE DEL DIAGNÓSTICO

La gran mayoría de los pacientes (59,3%) se diagnosticaron y trataron en alguno de los hospitales incluidos en el programa del SIDC de la CAM.

El 28,2 % se trataron en dichos hospitales pero fueron diagnosticados en otros centros; dichos centros pueden proceder de atención primaria, centros privados u hospitales no incluidos en el programa del SIDC.

El 12,4 % de nuestros pacientes se diagnosticaron e iniciaron tratamiento en otros centros u hospitales no pertenecientes al programa del SIDC pero si que completaron sus tratamientos en dichos hospitales. Únicamente un 0,1% de pacientes realizaron tanto el diagnóstico como el tratamiento en otros centros no incluidos en el programa del SIDC de la CAM. (Gráfico 19)

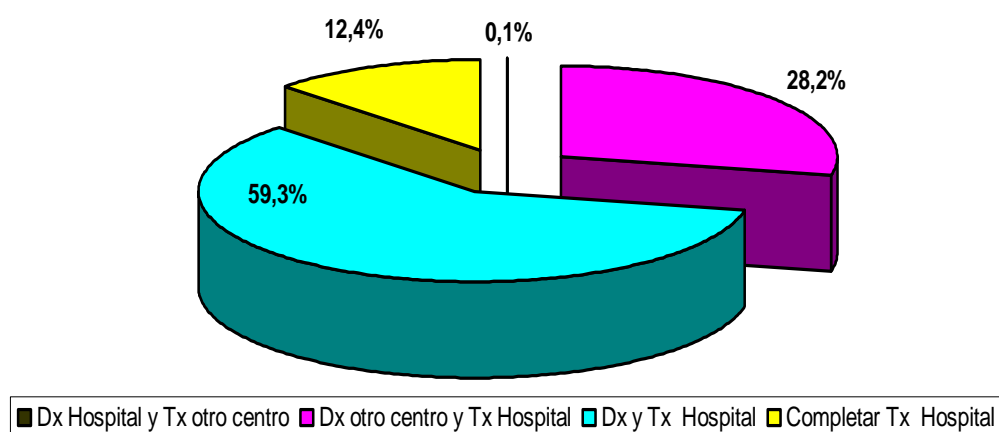


GRÁFICO 19. DISTRIBUCIÓN EN PORCENTAJE DE LA BASE DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE NUESTRA POBLACIÓN

Si nos centramos exclusivamente en los pacientes que realizaron su tratamiento en hospitales del SIDC de la CAM, podemos observar que aquellos que solo recibieron tratamiento en dichos hospitales (fueron diagnosticados en otros centros) recibieron en su gran mayoría (54%) un tratamiento combinado de cirugía asociada a quimioterapia. El 41% de los pacientes diagnosticados y tratados en los hospitales del SIDC recibieron tratamiento de cirugía y quimioterapia.

El 59% de los pacientes que solo completaron su tratamiento en el hospital recibieron monoterapia basada en la quimioterapia.

Las diferencias encontradas entre las distintas terapias impartidas y la procedencia del diagnóstico y tratamiento del cáncer ovárico fueron estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). (Tabla 6).

TABLA 6. TRATAMIENTOS EN CENTRO SIDC DE LA CAM

Tratamientos	Pacientes tratados en hospitales del SIDC		
	Solo Tratamiento en hospital	Diagnostico y Tratamiento en Hospital	Completar Tratamiento en Hospital
Cirugía	51 (17,8 %)	145 (24,3 %)	3 (2,5 %)
Quimioterapia	42 (14,7 %)	79 (13,3 %)	70 ( <b>58,8 %</b> )
Paliativos	8 (2,8 %)	53 (8,9 %)	8 (6,7 %)
Cirugía+Quimioterapia	154 ( <b>53,8 %</b> )	242 ( <b>40,6 %</b> )	11 (9,2 %)
Quimioterapia + Cirugía	7 (2,4 %)	21 (3,5 %)	8 (6,7 %)
Quimio+Cirugía+Quimio	11 (3,8 %)	16 (2,7 %)	3 (2,5 %)
Otras Terapias	13 (4,5 %)	40 (6,7 %)	16 (13,4 %)
Total	286 (100 %)	596 (100 %)	119 (100 %)

## TRATAMIENTO

Se procederá a describir los diferentes esquemas terapéuticos utilizados para tratar la neoplasia que nos ocupa durante el período de estudio, para posteriormente irlos desglosando en función de la secuencia temporal a la que fueron impartidos.

## ESQUEMA TERAPÉUTICO

Un 1,5% de las pacientes no recibieron tratamiento en el centro en donde fueron diagnosticadas. Se desconoce si fueron, o no, tratadas posteriormente en otro centro o si fallecieron antes de impartirles el tratamiento.

Un total de 469 pacientes (46,2%) solo precisó de un solo tratamiento. Dicha terapia monodisciplinar consistió en alguno de los siguientes tratamientos: cirugía (19,6%), radioterapia (0,5%), quimioterapia (18,8%), hormonoterapia (0,2%), paliativos (6,8%) y otras terapias (0,3%).

El resto de las pacientes, un total de 533 (52,3%) se les impartió un tratamiento multidisciplinar. De éstas, 470 (46,2%) solo requirió de la asociación de dos tratamientos, mientras que más de dos tratamientos lo necesitaron únicamente 63 pacientes (6,1%).

Teniendo en consideración todas las terapias impartidas, independientemente de que sean mono o multidisciplinarias, el tratamiento combinado de cirugía en un primer momento, seguido de quimioterapia constituyó la práctica más frecuente. Este tipo de tratamiento fue impartido a 408 pacientes (40,1%). Le siguen el tratamiento único con cirugía, en 199 pacientes (19,6%), y el tratamiento único con quimioterapia, en 191 pacientes (18,8%). Los demás tipos de tratamientos se aplican de forma muy ocasional prevaleciendo las asociaciones de diferentes terapias. (Tabla 7).

TABLA 7. ESQUEMA TERAPÉUTICO

Esquema terapéutico	Frecuencia	Porcentaje
<b>Cirugía</b>	<b>199</b>	<b>19.6</b>
Radioterapia	5	0.5
<b>Quimioterapia</b>	<b>191</b>	<b>18.8</b>
Hormonoterapia	2	0.2
<b>Paliativos</b>	<b>69</b>	<b>6.8</b>
Otras terapias	3	0.3
Cg+Rx	8	0.8
<b>Cirugía+Quimio</b>	<b>408</b>	<b>40.1</b>
Cg+Paliativos	1	0.1
Rx+Quimio	1	0.1
<b>Quimio+Cirugía</b>	<b>36</b>	<b>3.5</b>
Quimio+Rx	8	0.8
Quimio+Quimio	1	0.1
Quimio+Hormonoterapia	1	0.1
Quimio+Paliativos	6	0.6
Cg+Rx+Quimio	6	0.6
Cg+Quimio+Cg	4	0.4
Cg+Quimio+Rx	14	1.4
Cg+Quimio+Hormonoterapia	2	0.2
Quimio+Cg+Rx	1	0.1
<b>Quimio+Cirugía+Quimio</b>	<b>30</b>	<b>2.9</b>
Quimio+Rx+Cg	2	0.2
Cg+Quimio+Cg+Quimio	4	0.4
Sin tratamiento	15	1.5
<b>Total</b>	<b>1017</b>	<b>100.0</b>

Debido a la multitud de terapias impartidas y a las asociaciones de las mismas en distintos tratamientos multidisciplinarios, compararemos en posteriores análisis los tratamientos que con mayor frecuencia han sido utilizados, como ya se ha reseñado con anterioridad en el apartado de sujetos y métodos:

- Cirugía
- Quimioterapia

- Paliativos
- Cirugía + Quimioterapia
- Quimioterapia + Cirugía
- Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia
- Otras terapias

### SECUENCIA DE LOS TRATAMIENTOS IMPARTIDOS

Desglosando la secuencia terapéutica por pasos encontramos:

En un primer momento el tratamiento de primera elección más utilizado fue la cirugía, aplicada a 650 pacientes (63,7%), seguido de la quimioterapia, que se aplicó a 276(27%) y en un tercer lugar se encuentran los cuidados paliativos impartidos a 69 (6,8%).

Solo 15 pacientes (1,5%) no recibieron ningún tipo de tratamiento en el centro dónde fueron diagnosticadas. Los tratamientos con radioterapia y otras terapias no superaron el 1%. (Gráfico 20).

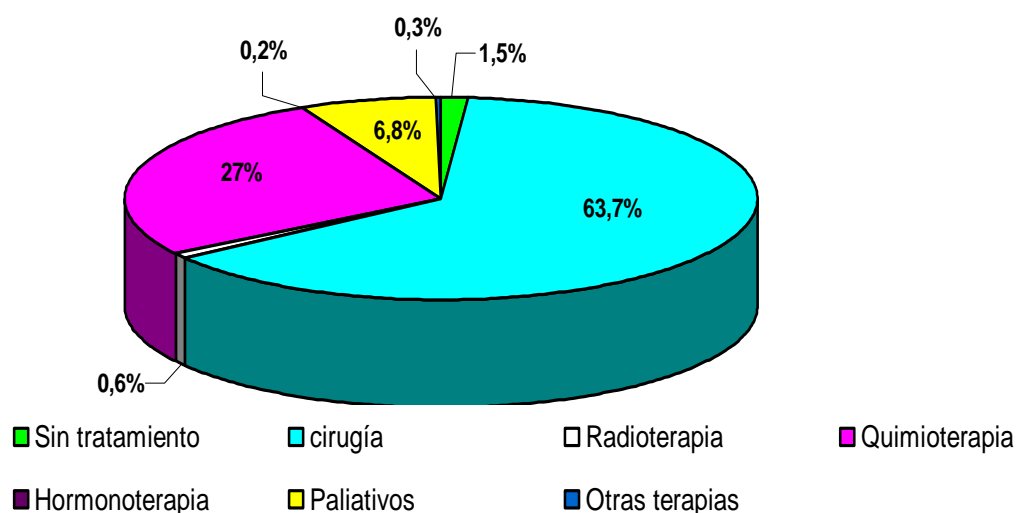


GRÁFICO 20. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN UN PRIMER MOMENTO.

Tras el primer tratamiento, precisaron de un segundo el 52,5% del total de la muestra. El esquema terapéutico más utilizado fue la quimioterapia, aplicada a 437 pacientes (42,7%), seguido de la cirugía utilizada en 67 (6,5%) y posteriormente fue la

radioterapia aplicada a 24 enfermos (2,3%). Los tratamientos con hormonoterapia y paliativos no superaron el 1%. El incremento de los “sin tratamiento” (47,4 %) se entiende por el hecho de que no han necesitado un segundo gesto terapéutico Gráfico 21).

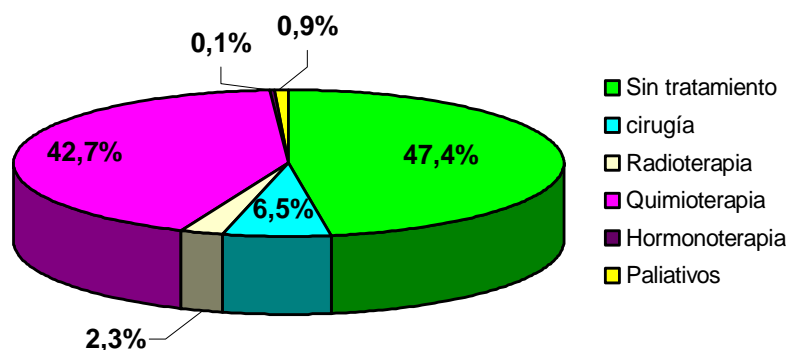


GRÁFICO 21. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN UN SEGUNDO MOMENTO.

Solo un 6,2% de los pacientes requirió de un tercer tratamiento. La quimioterapia fue la terapia más utilizada, impartida en 36 pacientes (3,5%) seguido de la radioterapia aplicada a 15 enfermas (1,5%). (Gráfico 22).

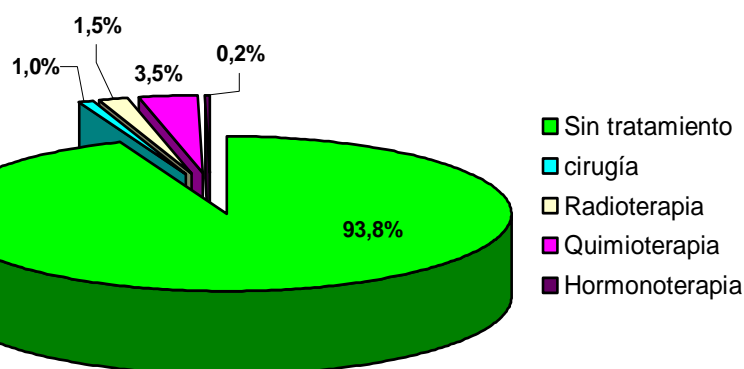


GRÁFICO 22. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS EN UN TERCER MOMENTO.

Solo 4 pacientes del total inicial de la muestra (0,4%) necesitaron de un cuarto tratamiento que fue la quimioterapia.

## TRATAMIENTO Y EDAD

La mayor edad media fue de 74(DE:14) años, observada en el grupo de pacientes a las que se les impartió un tratamiento paliativo, mientras que aquellas que fueron tratadas en un primer momento con cirugía seguida de quimioterapia, presentaron la menor edad media de 55(DE:15) años.

Tanto las pacientes tratadas con cirugía, quimioterapia y otras terapias presentaron una edad media de 57 años con desviaciones típicas entre 14 y 18 años.

Las mujeres que requirieron de terapias multidisciplinares (quimioterapia + cirugía o quimioterapia + cirugía + quimioterapia) tuvieron unas edades medias de 60(DE:10) y 62(DE:14) años, respectivamente.

Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la edad media del grupo de mujeres en tratamiento paliativo, con las edades medias del resto de terapias ( $p < 0,001$ ). (Gráfico 23).

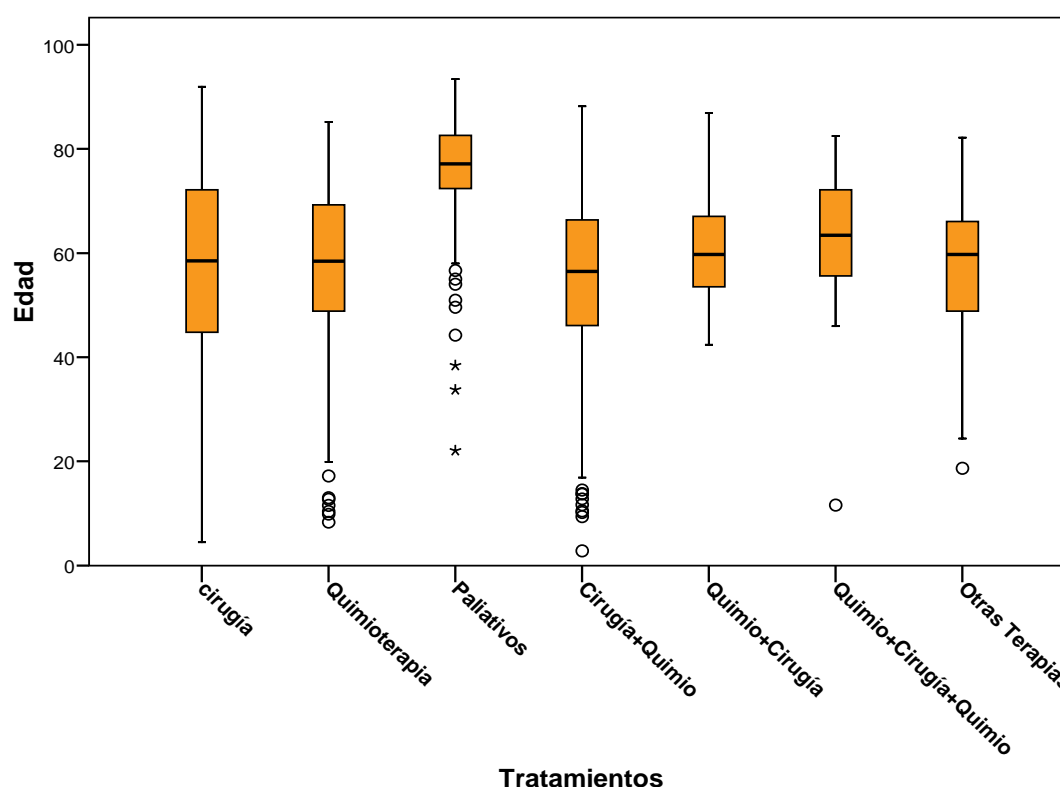


GRÁFICO 23. EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS RECIBIDOS.

Lo anteriormente reseñado se objetiva muy bien al comparar los diferentes tratamientos impartidos en las pacientes  $< 65$  años frente a  $\geq 65$  años.

Como se observa en la Tabla 8, el 16% de las mujeres  $\geq 65$  años se les impartió un tratamiento paliativo, versus el 1,7% en mujeres menores de esa edad. ( $p < 0,001$ ).

El resto de tratamientos se impartieron de forma semejante para ambos grupos de edad.

TABLA 8. DISTRIBUCIÓN DE LOS DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÉUTICOS, EN MENORES Y MAYORES DE 65 AÑOS.

Esquema terapéutico	< 65 años	$\geq 65$ años
Cirugía	126 (19,6%)	73 (20,3%)
Quimioterapia	129 (20,1%)	62 (17,2%)
Paliativos	<b>11 (1,7%)</b>	<b>58 (16,1%)</b>
Cirugía+Quimio	290 (45,2%)	118 (32,8%)
Quimio+Cirugía	24 (3,7%)	12 (3,3%)
Quimio+Cirugía+Quimio	16 (2,5%)	14 (3,9%)
Otros Tratamientos	46 (7,2%)	23 (6,4%)
Total	642 (100%)	360 (100%)

#### TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA

La distribución de los tratamientos empleados según los diferentes tipos histológicos se representa en el Gráfico 24.

El tratamiento multidisciplinar consistente, en nuestro caso, en cirugía en un primer momento seguido en un segundo tiempo por la quimioterapia fue el tratamiento más utilizado en la gran mayoría de tumores: en los carcinomas inespecíficos (28,4%), adenocarcinomas endometrioides (66,7%), adenocarcinomas de células claras (45,7%), adenocarcinomas serosos (52,3%), adenocarcinomas mucinosos (53%) y en las neoplasias de células germinales (45,7%).

Haciendo ahora referencia a los tratamientos monodisciplinares, la cirugía fue la terapia más empleada en los tumores malignos de los cordones sexuales (50%) y la quimioterapia en los adenocarcinomas (30,8%).

Estas diferencias en los diferentes tratamientos en los distintos tipos histológicos fueron estadísticamente significativos ( $p = 0,001$ ).

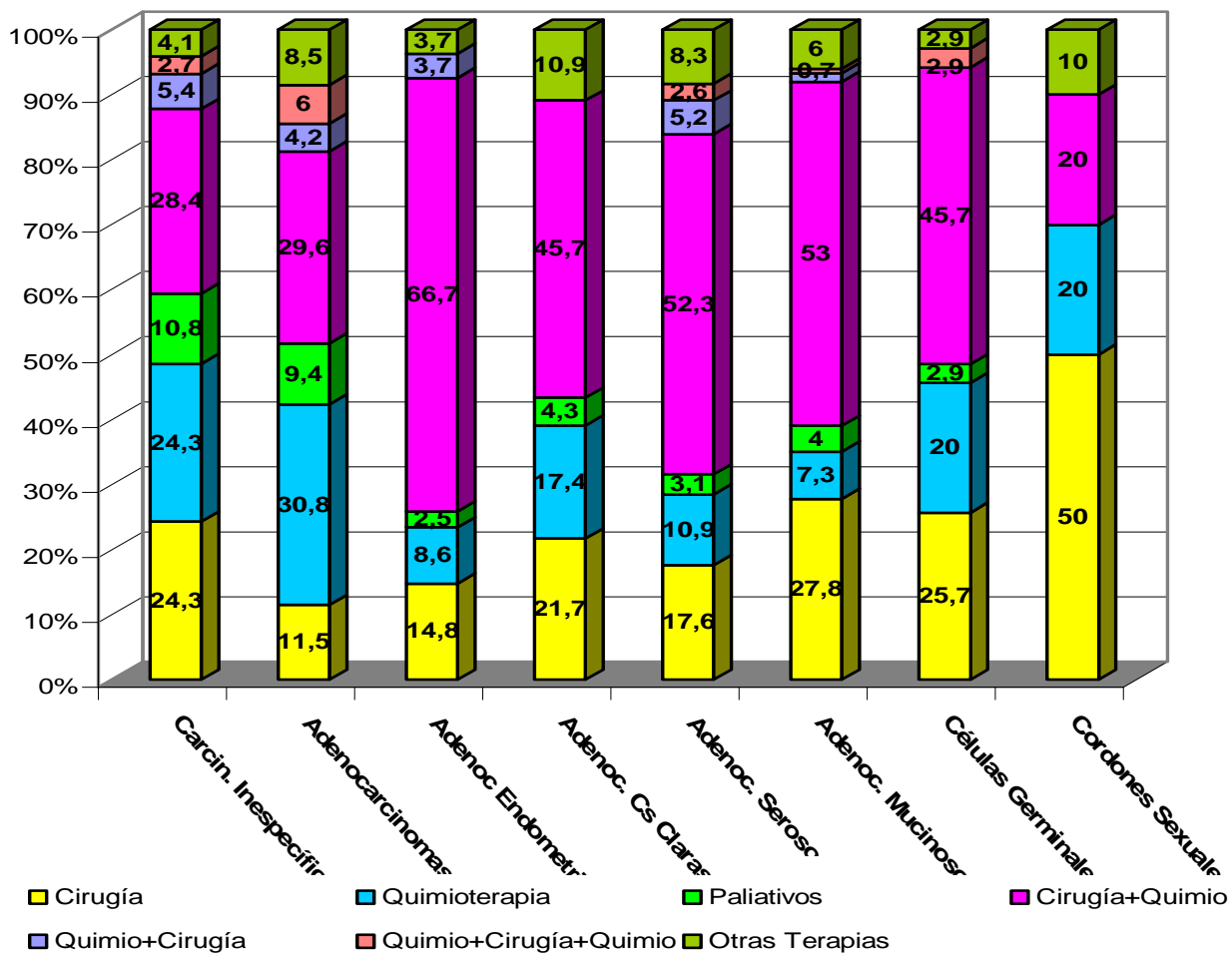


GRÁFICO 24. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO.

## TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión tumoral determinó el tipo de tratamiento empleado ( $p < 0,001$ ). De este modo, la terapia multidisciplinar con cirugía asociada a quimioterapia fue el tratamiento más utilizado en los tumores diagnosticados en extensión localizada y regional con un 51,4% y 48,1%, respectivamente. Cuando la extensión del tumor fue diseminada, el 30,3% de estas pacientes fueron tratadas con quimioterapia como único tratamiento, seguido de la asociación de cirugía con quimioterapia en un 27,9% de ellas.

Los tratamientos paliativos fueron en su gran mayoría aplicados en los tumores en extensión diseminada. Así el 14,8% de las pacientes diagnosticadas con cáncer ovárico en extensión diseminada fueron sometidas a tratamientos paliativos, versus un 0,6% y 1,4% en extensión localizada y regional, respectivamente.

La asociación de un tercer tratamiento (quimioterapia + cirugía + quimioterapia) solo se realizó en tumores diagnosticados en extensión regional y diseminada con aproximadamente un 5% en cada una de ellas. (Gráfico 25).

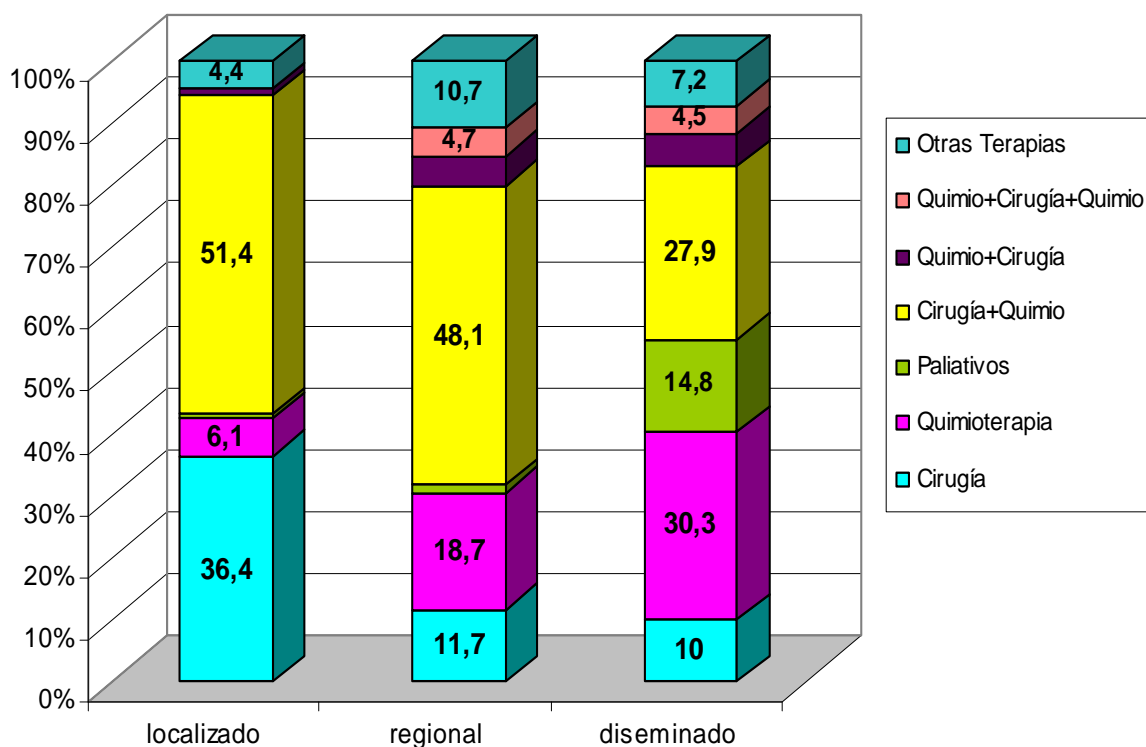


GRÁFICO 25. DISTRIBUCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS SEGÚN LA EXTENSIÓN TUMORAL AL DIAGNÓSTICO.

---

**DEMORA EN EL TRATAMIENTO**


---

El 65% de los pacientes comenzaron su tratamiento antes de transcurridos 41 días desde que fueron diagnosticados. El 38,3% lo hicieron antes de 21 días y el 26,7% entre los 21 a 40 días.

El 35% de las pacientes iniciaron su tratamiento pasados los 40 días desde que se efectuó el diagnóstico de su patología tumoral. (Tabla 9).

TABLA 9. DEMORA DEL TRATAMIENTO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO.

Inicio del tratamiento tras diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Menor o igual a 20 días	386	38,3
De 21 a 40 días	269	26,7
Mayor o igual a 41 días	353	35,0
Total	1008	100,0

---

**DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN TUMORAL**


---

El 61% de todos los tumores que en el momento del diagnóstico se encontraban en extensión diseminada, iniciaron el tratamiento antes de los 41 días tras su diagnóstico. Esto mismo ocurrió para las extensiones localizadas y diseminadas con un 68% y 67% respectivamente; no encontrándose que estas diferencias fueran estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ).

---

**DEMORA EN EL TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA**


---

Como puede observarse en la Tabla 10, más de un 58% en los diferentes grupos histológicos iniciaron su tratamiento durante los primeros cuarenta días tras su diagnóstico. Fueron los tumores malignos de células germinales y los adenocarcinomas mucinosos los que con mayor frecuencia iniciaron el tratamiento dentro de los primeros 40 días tras ser diagnosticados, con un porcentaje del 74,3% y 69,7%, respectivamente.

Las diferencias encontradas en la demora en el inicio del tratamiento en los diferentes grupos histológicos no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

TABLA 10. DISTRIBUCIÓN DEL PORCENTAJE DE CADA TIPO HISTOLÓGICO POR TIEMPO DE RETRASO EN EL TRATAMIENTO.

Histología	Demora en el inicio del tratamiento		Total
	≤ 40 días	> 40 días	
Carcinoma inespecífico	51 (68 %)	24 (32 %)	75 (100 %)
Adenocarcinoma	213 (64,2 %)	119 (35,8 %)	332 (100 %)
A. Endometriode	53 (65,4 %)	28 (34,6 %)	81 (100 %)
A. Células claras	31 (67,4 %)	15 (32,6 %)	46 (100 %)
A. Seroso	112 (57,7 %)	82 (42,3 %)	194 (100 %)
A. Mucinoso	<b>106 (69,7 %)</b>	46 (30,3 %)	152 (100 %)
T. Cs germinales	<b>26 (74,3 %)</b>	9 (25,7 %)	35 (100 %)
T. Cordones sexuales	14 (66,7 %)	7 (33,3 %)	21 (100 %)

### DEMORA EN EL TRATAMIENTO Y TERAPIA IMPARTIDA

En cuanto a la relación entre el tipo de tratamiento y el retraso en su comienzo se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

El mayor porcentaje de pacientes recibieron los diferentes tipos de tratamiento antes de los primeros 40 días tras su diagnóstico, sobre todo la cirugía (71%) y la asociación de ésta con quimioterapia (70.1%).

Los restantes tratamientos observaron demoras menores o iguales a 40 días entre un 50,3% y 68%. (Tabla 11).

TABLA 11. DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE TRATAMIENTO POR TIEMPO DE RETRASO EN EL MISMO.

Principales tratamientos impartidos	Demora en el inicio del tratamiento		Total
	≤ 40 días	> 40 días	
Cirugía	<b>142 (71,4 %)</b>	<b>57 (28,6 %)</b>	199 (100 %)
Quimioterapia	96 (50,3 %)	95 (49,7 %)	91 (100 %)
Paliativos	47 (68,1 %)	22 (31,9 %)	69 (100 %)
Cirugía + Quimioterapia	<b>286 (70,1 %)</b>	<b>122 (29,9 %)</b>	408 (100 %)
Quimioterapia + Cirugía	20 (55,6 %)	16 (44,4 %)	36 (100 %)
Quimio + Cirugía + Quimio	17 (56,7 %)	13 (43,3 %)	30 (100 %)
Otros	43 (62,3 %)	26 (37,7 %)	69 (100 %)

## MORTALIDAD

Antes de nada es conveniente aclarar que para el estudio que nos ocupa, las causas de muerte propiamente dichas se han agrupado en fallecidos por progresión del tumor, por complicaciones clínicas y fallecidos por causas no relacionadas con el tumor, como ya se especifica en el apartado de sujetos y métodos.

Es obvio que el hecho de estar vivo es el antónimo de estar fallecido, hemos querido mantener la información de vivo, porque de este modo se objetivan las diferencias entre ambos estados.

A lo largo del periodo de estudio, se han producido un total de 466 fallecimientos (45,5%), de los cuales, 432 están relacionados directamente con la progresión del tumor, lo que supone el 92,7% del total de muertes y el 42,2% de la población analizada.

Las mujeres que han fallecido por complicaciones clínicas o por motivos no relacionados con la patología tumoral, han supuesto del total de pacientes estudiadas un porcentaje significativamente menor, 2,4% y 0,9% respectivamente. (Tabla 12).

Más del 50% de las pacientes permanecieron vivas al final de dicho periodo (557 pacientes).

TABLA 12. DISTRIBUCIÓN STATUS VITAL

Mortalidad		Frecuencias absolutas		Porcentaje	
Vivo		557		<b>54,4</b>	
Muerto	Progresión tumoral	432	466	<b>42,2</b>	<b>45,5</b>
	Complicaciones clínicas	25		2,4	
	No relacionada con tumor	9		0,9	

---



---

MORTALIDAD Y PERIODO DE ESTUDIO

---



---

En relación con el estado vital, se observa claramente en el Gráfico 26 como la mortalidad disminuye progresivamente a partir del tercer trienio (1996-1998), mientras se incrementa el porcentaje de pacientes que permanecen vivos a partir de ese mismo trienio para estabilizarse en el periodo 1999-2004.

A nosotros se nos escapa la posible causa de este cruce de muerte y vida; al no existir un programa de detección precoz de cáncer de ovario, se pudiera pensar en la mejora de las diferentes actitudes terapéuticas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

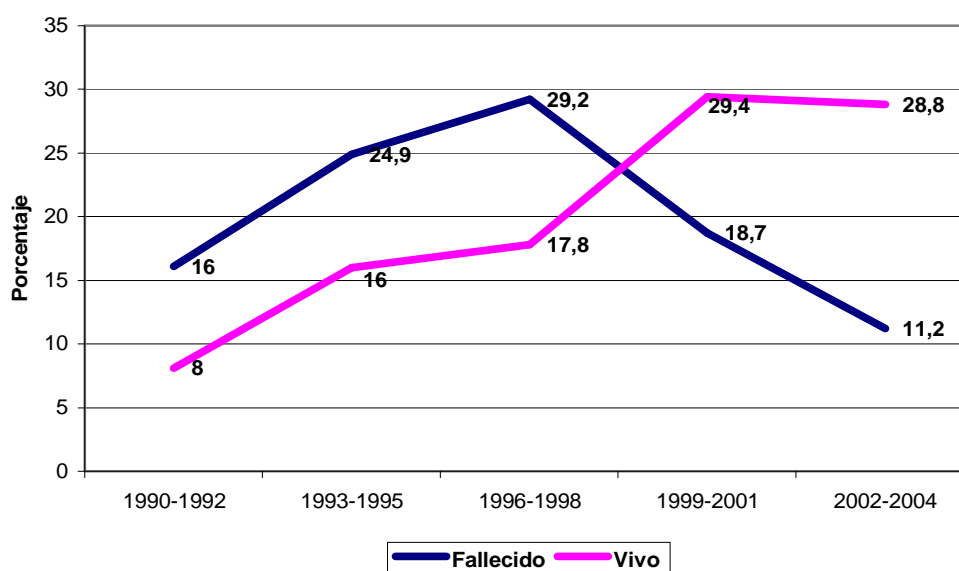


GRÁFICO 26. ESTADO VITAL DE NUESTRA POBLACIÓN A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO.

Si nos centramos ahora únicamente en las causas de mortalidad, observamos que aquellas asociadas a la progresión tumoral tienen un componente ascendente en los primeros tres trienios, pasando de un 16,7% a un 29,4%, para descender bruscamente a partir de 1999, presentándose en un 10,6% en el último trienio del estudio (2002-2004).

El mayor porcentaje de muertes por complicaciones clínicas acontece en el penúltimo trienio 1999-2001, con un 48% (12 pacientes), posteriormente disminuye a un 20% en el siguiente trienio (5 pacientes). Durante el periodo de tiempo comprendido entre 1990 a 1995 no existe ningún fallecimiento por dicho motivo.

Las causas de muerte no relacionadas con la patología tumoral son de un 33,3% durante los 2 primeros trienios descendiendo y estabilizándose en los restantes. Sin embargo hay que tener en consideración el pequeño tamaño muestral de los mismos (n=9).

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. ( $p < 0,001$ ). (Gráfico 27).

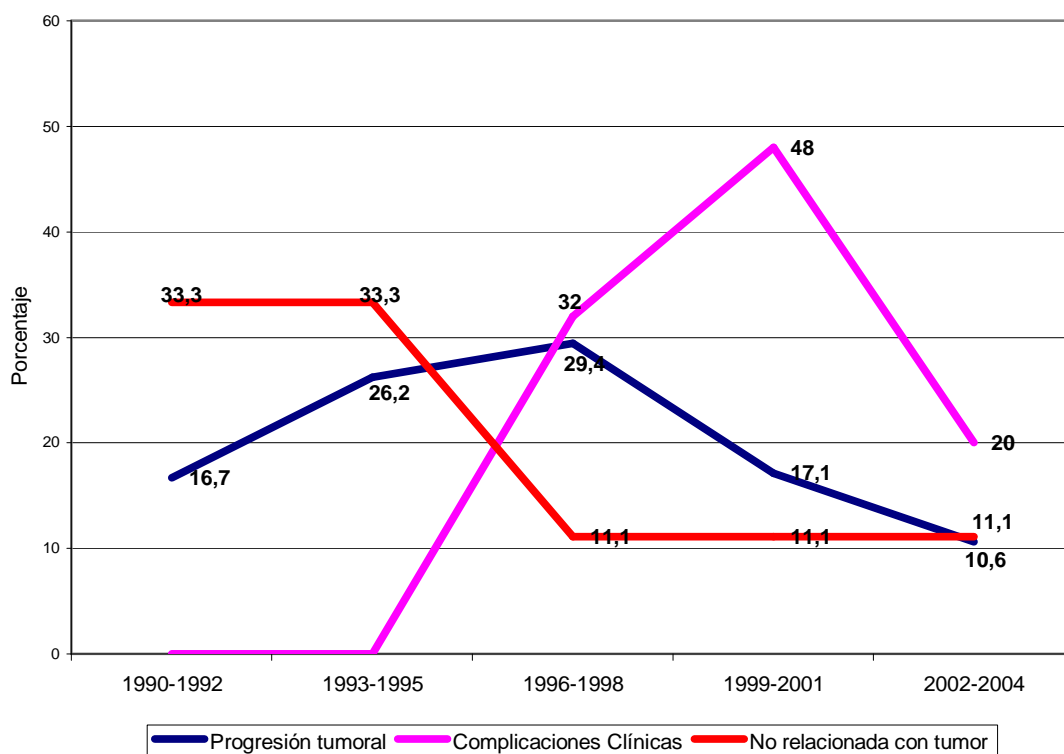


GRÁFICO 27. EVOLUCIÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTE A LO LARGO DEL PERIODO DE ESTUDIO.

## MORTALIDAD Y EDAD

La edad media de las mujeres que fallecieron a lo largo del estudio fue de 63 (DE:14) años, mientras que las que permanecieron vivas tenían una edad media de 54 (DE:17) años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (Gráfico 28).

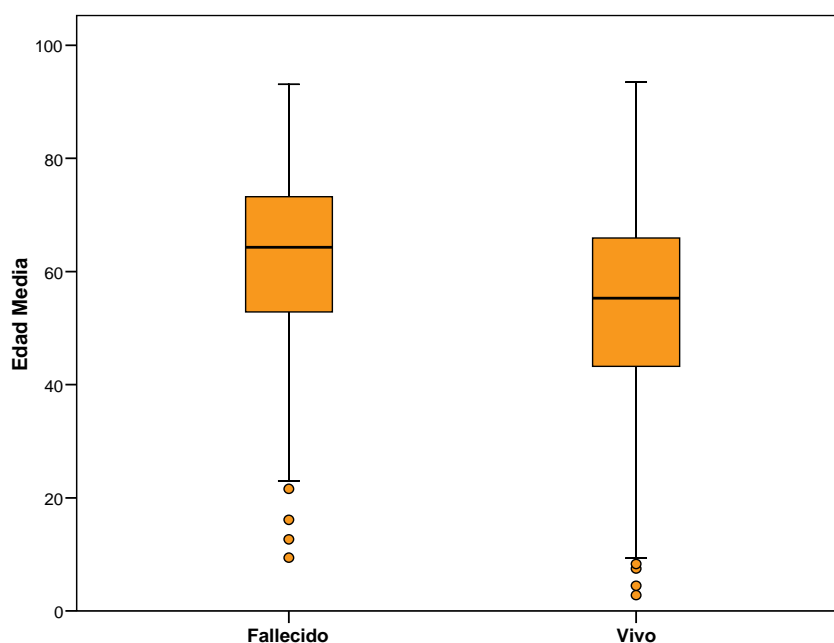


GRÁFICO 28. EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES EN FUNCIÓN DE SU ESTADO VITAL.

La edad media de las pacientes con cáncer de ovario que fallecieron por motivos asociados a la propia progresión tumoral fue de 62 (DE:14) años, mientras que a edades superiores lo hicieron aquellas que fallecieron por complicaciones clínicas o por otros motivos no relacionados con su patología cancerosa (68 (DE:12) y 73 (DE:4) años respectivamente).

Como hemos comentado en el apartado anterior, las mujeres que permanecieron vivas al final del estudio tienen una edad media inferior (54 años) versus las edades medias de las pacientes fallecidas referidas anteriormente.

Las diferencias encontradas entre la edad media de las diferentes causas de fallecimiento con el grupo de mujeres vivas, fueron todas ellas estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Sin embargo las diferencias objetivadas entre las edades medias de las mujeres fallecidas, bien por progresión tumoral, por complicaciones clínicas o

bien por motivos no relacionados con el tumor, no fueron estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). (Gráfico 29).

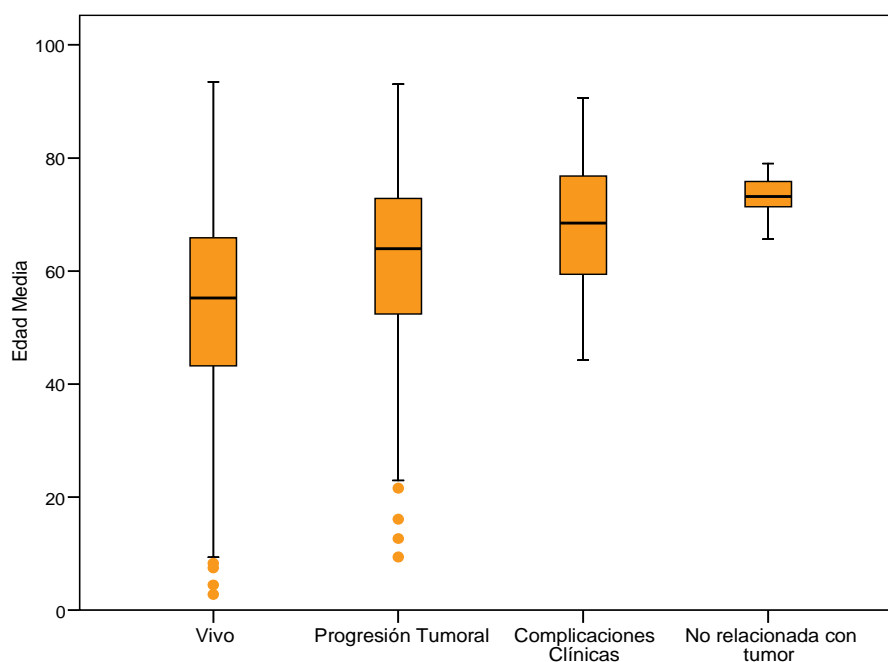


GRÁFICO 29. EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES VIVAS Y FALLECIDAS POR PROGRESIÓN TUMORAL

Analizando el porcentaje total de vivos y fallecidos por diferentes causas en los diferentes grupos etarios según la clasificación del SEER, observamos que conforme aumenta la edad aumenta la mortalidad, así el 90 % de los pacientes entre 0 a 14 años permanecen vivos al final del estudio frente al 37,8% de los mayores o iguales a 75 años.

Merece la pena reseñar que conforme aumenta la edad se incrementan los fallecimientos independientemente de su causa, sobre todo la mortalidad debida a la progresión tumoral. Solo el 10 % de las menores de 14 años (2 pacientes) fallecieron a causa de la progresión tumoral mientras que lo hicieron el 54,1% de las mujeres de 75 o más años (80 pacientes).

En el rango etario comprendido entre los 15 a 24 años y de 25 a 34 años la mortalidad por la progresión del tumor fue de 20,7% y 13,6%, respectivamente. En los primeros 3 grupos etarios (0 a 34 años) no hubo ningún fallecimiento por complicaciones clínicas ni por otros motivos no relacionados con la progresión tumoral.

Los grupos etarios de mayor edad fueron los que presentaron a su vez un mayor porcentaje de fallecimientos por complicaciones clínicas; 3,6% en las edades de 65 a 74

años y 5,4% en mayores de 75 años. Fueron únicamente los dos últimos grupos etarios donde se produjeron fallecimientos por motivos no relacionados con el tumor (desde 2,2 a 2,7%).

Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (Gráfico 30).

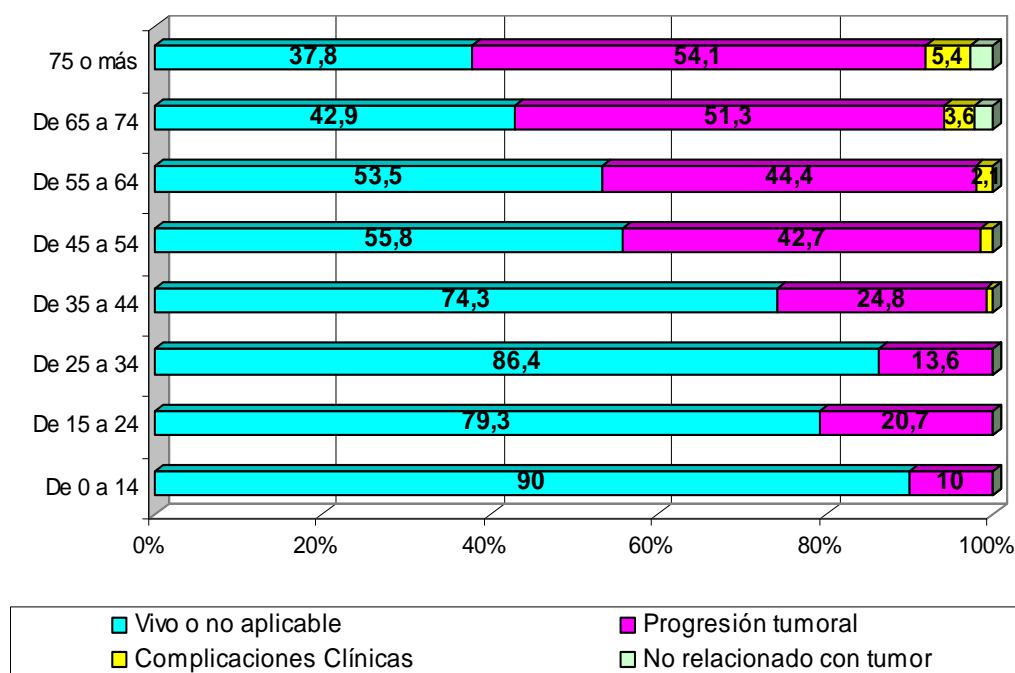


GRÁFICO 30. DISTRIBUCIÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTES SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ETARIA DEL SEER

Sin embargo, cuando se analizó la relación únicamente entre la muerte por cualquier causa y la edad según la SEER, ésta no fue estadísticamente significativa en ningún caso ( $p > 0,05$ ).

Lógicamente, la que marcó la significación estadística fue la categoría estar vivo frente a las demás. Es decir, a medida que se incrementa la edad aumenta la probabilidad de fallecimiento, independientemente de la causa del mismo.

Si estudiamos las incidencias de mortalidad en cada grupo etario encontramos que, en el intervalo de edad comprendido entre 0 y 44 años el porcentaje de mortalidad se encuentra entre el 10 y el 25%. A partir de esa edad la mortalidad se ve incrementada desde un 44% al 62%.

Estas diferencias son más ostensibles cuando se comparan las incidencias de mortalidad sobre el total de muertes (n=466).

La mayor contribución a ese total se produce a partir de los 44 años, entre el 20 y el 27% (Tabla 13).

TABLA 13. INCIDENCIAS DE MORTALIDAD SEGÚN GRUPOS ETARIOS (SEER) Y SOBRE EL TOTAL DE MUERTES

	Total pacientes	Muertes	Incidencia de mortalidad en cada grupo etario	Incidencia de mortalidad sobre el total de muertes (n=466)
GRUPO DE EDAD SEGÚN SEER				
0-14	20	2	10	0,42
15-24	29	6	20,68	1,28
25-34	44	6	13,63	1,28
35 -44	109	28	25,68	6,0
45-54	206	91	44,17	19,52
55-64	243	103	42,38	22,10
65-74	224	128	57,14	27,46
≥ 75	148	92	62,16	19,74

Todas estas diferencias también son patentes al analizar la edad dividida en <65 años y ≥ 65 años. Así el 62% del total de las pacientes de menos de 65 años permaneció viva al final del estudio y el 36% de ellas falleció por motivos de la propia progresión tumoral; mientras que las mayores o iguales a 65 años solo el 41% permaneció viva al final del estudio y el 52% de ellas falleció por progresión tumoral.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas (p<0,001). (Gráfico 31).

Se consideró de poca relevancia las muertes producidas por complicaciones clínicas y no relacionadas con la patología tumoral, dada su baja frecuencia.

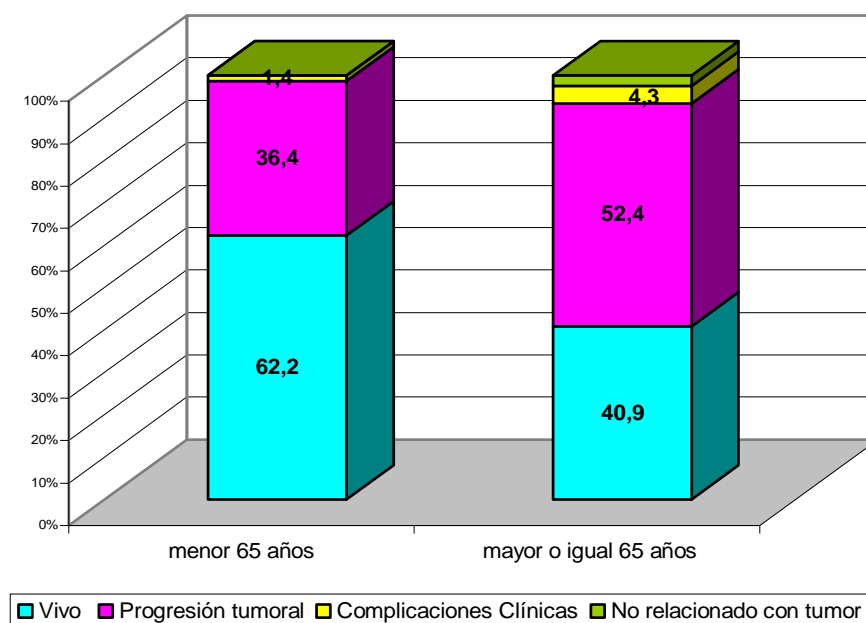


GRÁFICO 31. DISTRIBUCIÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTES SEGÚN GRUPOS DE EDAD < Y ≥ 65 AÑOS

### MORTALIDAD E HISTOLOGÍA

Como se observa en el Gráfico 32, la mayor parte de las pacientes con carcinoma de células germinales, adenocarcinomas mucinosos y carcinomas de cordones sexuales permanecieron con vida al final del estudio con un 91,7%, 74,8% y 68,2% respectivamente.

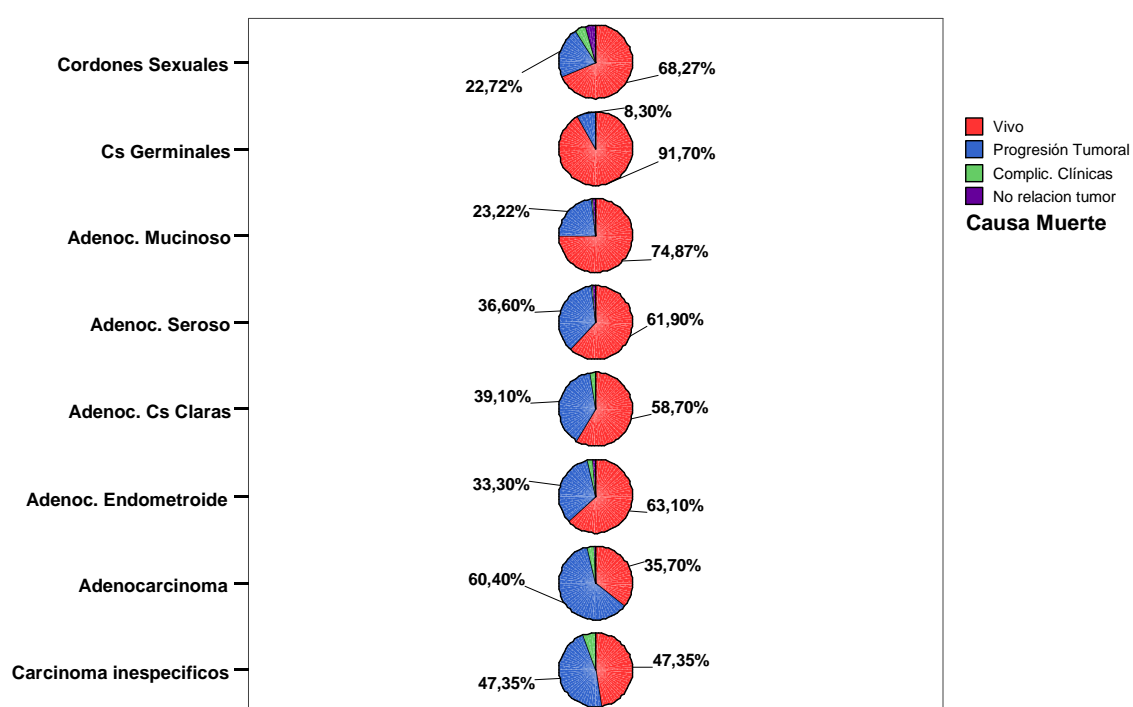


GRÁFICO 32. DISTRIBUCIÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTE EN CADA GRUPO HISTOLÓGICO.

Por el contrario, más del 50% de las pacientes afectas de un adenocarcinoma o de un carcinoma inespecífico, fallecieron durante el período estudiado.

Concretamente se produjeron un 64,3% de fallecimientos en las mujeres con adenocarcinomas, de los cuales el 60,4% fueron por motivos de la propia progresión tumoral, 3,3% por complicaciones clínicas y el resto (0,6%) por causas no relacionadas con el tumor.

Se produjeron un 52,7% de fallecimientos en las pacientes con un carcinoma inespecífico, de los cuales un 47,4% fueron debidos a la progresión tumoral y un 5,3% a complicaciones clínicas.

Respecto a los adenocarcinomas serosos, de células claras y endometroide se observaron mortalidades por progresión tumoral comprendidas en un rango del 33 al 39%. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) (Gráfico 32).

Si estudiamos las incidencias de mortalidad en cada grupo histológico encontramos que, los adenocarcinomas y carcinomas inespecíficos son los que muestran un mayor índice de mortalidad, de un 64,3%, en el primero, y del 52,6%, en el segundo.

Los adenocarcinomas de células claras, seroso y endometroide presentaron una mortalidad comprendida entre un 37% y 45%. Algo menores fueron estas incidencias para los adenocarcinomas mucinosos y los carcinomas de cordones sexuales con porcentajes del 25% y 32%, respectivamente.

Los carcinomas de células germinales presentaron la menor incidencia de mortalidad (8%).

En cuanto al porcentaje que aportan al total de muertes de los diferentes grupos histológicos, observamos como más del 50% son debidas al adenocarcinoma. Le sigue en frecuencia el adenocarcinoma seroso en un 17%.

El resto de grupos histológicos no superan el 10%. (Tabla 14).

TABLA 14. INCIDENCIAS DE MORTALIDAD SEGÚN PRINCIPALES GRUPOS HISTOLÓGICOS Y SOBRE EL TOTAL DE MUERTES

	Total pacientes	Total de muerte s	Inciden- cia de mortalidad en cada grupo histológico	Inciden- cia de mortalidad sobre el total de muertes (n=429)
<b>HISTOLOGIA TUMORAL</b>				
C. Inespecifico	76	40	52,63	9,32
Adenocarcinoma	336	216	64,28	50,34
A. Endometriode	84	31	36,90	7,22
A. Cs Claras	46	19	41,30	4,42
A. Seroso	194	74	38,14	17,24
A. Mucinoso	155	39	25,16	9,09
Cs. Germinales	36	3	8,33	0,69
Cordones Sexuales	22	7	31,8	1,63

---

#### MORTALIDAD Y EXTENSIÓN

---

Como puede observarse en el Gráfico 33, la muerte por motivos relacionados con la progresión tumoral aumenta conforme avanza la extensión del tumor.

La mayoría de las fallecidas del total de las pacientes que se encontraban al diagnóstico en extensión diseminada fueron debidos a la propia progresión del tumor, representado en un 63.5%.

Del total de tumores diagnosticados en extensión regional, un 49,3% fallecieron por la propia progresión tumoral y, por la misma causa, el 13% en los tumores en extensión local.

La mayoría de muertes por complicaciones clínicas aconteció en los tumores diagnosticados en extensión diseminada (4%).

Las diferencias encontradas en la mortalidad, según las diferentes extensiones tumorales del cáncer de ovario fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

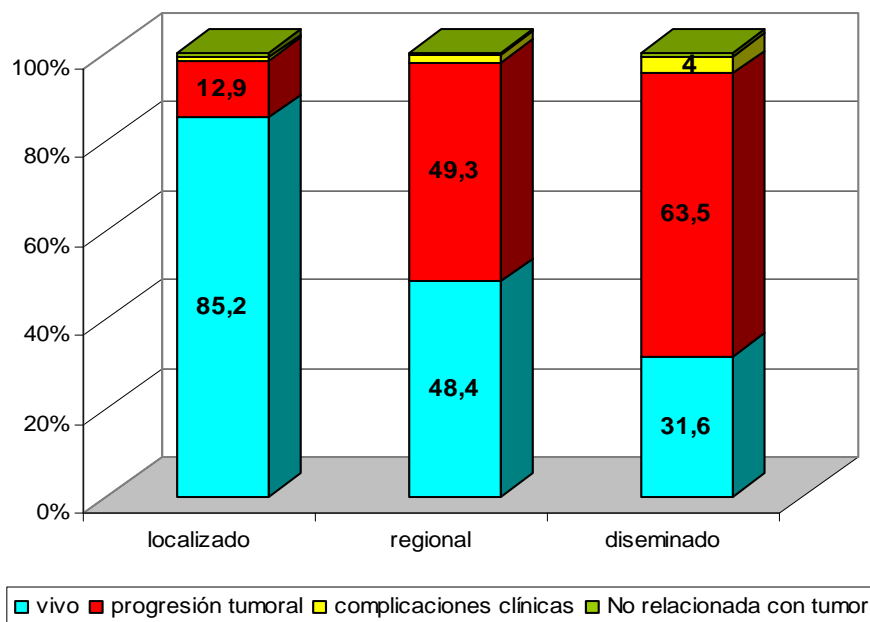


GRÁFICO 33. MORTALIDAD EN CADA ESTADIO TUMORAL

Si estudiamos la mortalidad en cada tipo de extensión tumoral se aprecia que la diseminada presenta una incidencia del 68%, la regional del 52% y la menor en estadio localizado con un 15%.

Del total de muertes, el 64% los tumores estaban en estadio diseminado en el momento del diagnóstico. Contribuyen al 36% restante contribuye los tumores en estadio localizado en un 12% y casi un 25% los regionales. (Tabla 15.)

TABLA 15. INCIDENCIAS DE MORTALIDAD SEGÚN LA EXTENSIÓN TUMORAL Y SOBRE EL TOTAL DE MUERTES.

	Total pacientes	Total de muertes	Incidencia de mortalidad según la extensión tumoral	Incidencia de mortalidad sobre el total de muertes (n=460)
<b>EXTENSIÓN TUMORAL</b>				
Local	365	54	14,79	11,71
Regional	217	112	51,61	24,29
Diseminado	430	294	68,37	63,77

---

**MORTALIDAD Y PRESENCIA DE TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES**


---

La mayoría de las pacientes que presentaban un tumor primario múltiple verdadero permanecieron vivas al final del estudio, concretamente un 70,8%. El resto fallecieron, un 20,8% por la propia progresión y un 8,3% por causas ajenas al tumor.

El 60% de las pacientes que tenían un segundo tumor clínico sobrevivieron hasta el final del estudio y el resto fallecieron por progresión del tumor de ovario.

El 54,1% de las pacientes que no desarrollaron un tumor primario múltiple sobrevivió hasta el final del estudio. El resto falleció en un 42,7% por la progresión tumoral, un 2,6% por complicaciones clínicas y un 0,7% por motivos no relacionados con el tumor. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,002$ ). (Gráfico 34).

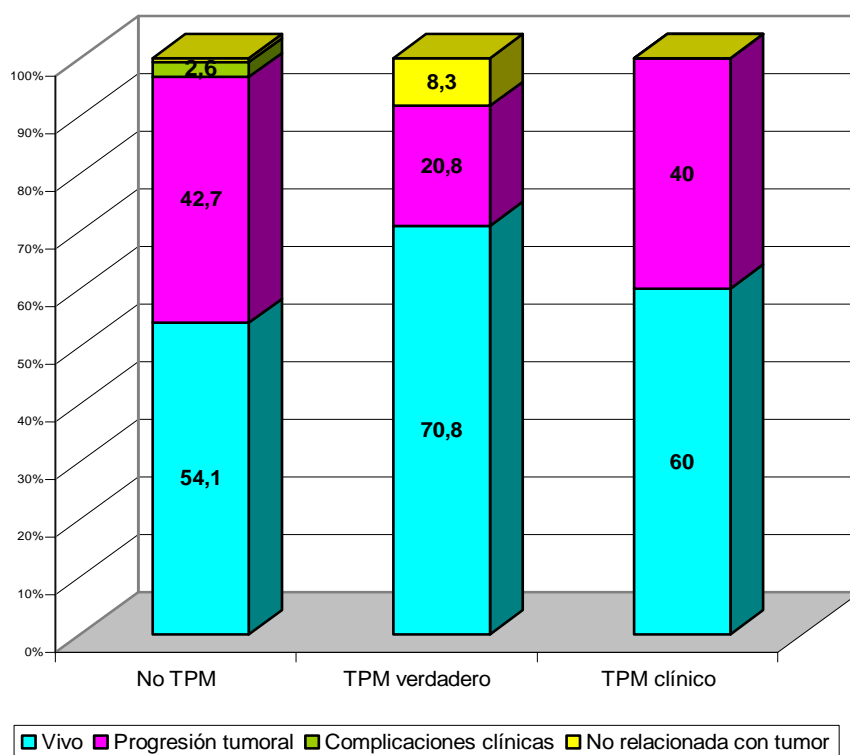


GRÁFICO 34. CAUSAS DE MUERTE SEGÚN TPM

---

**MORTALIDAD Y ESQUEMA TERAPÉUTICO**


---

La mayor parte de los fallecimientos acontecidos en los diferentes tratamientos son debidos a la progresión del tumor.

El 73,4% de las pacientes que se sometieron a cirugía como único tratamiento permanecieron con vida al final del estudio. El resto falleció: un 21,6% por la progresión tumoral, un 3,5%, por complicaciones clínicas y un 1,5% por motivos ajenos a la patología tumoral. (Gráfico 35).

El 29,3% de las pacientes sometidas a quimioterapia como único tratamiento permaneció con vida al final del estudio. El resto falleció: un 66% por la progresión tumoral, un 3,7%, por complicaciones clínicas y un 1% por motivos ajenos a la patología tumoral.

La mayoría de las pacientes, concretamente un 64,5%, a las que se les practicó un tratamiento multidisciplinar consistente en la asociación en un primer momento de tratamiento con cirugía seguido en un segundo tiempo por quimioterapia permanecieron con vida al final del estudio. El 33,8% falleció por motivos del propio tumor, 1,2% por complicaciones clínicas y un 0,5% por motivos no relacionados con el tumor.

Sin embargo las pacientes a las que se les impartió en un primer momento Quimioterapia seguida de Cirugía fallecieron un 52,8% por motivos propios del tumor y un 2,8% tanto por motivos ajenos al tumor como por complicaciones clínicas.

Si al anterior tratamiento de quimioterapia más cirugía se le añade un tercero de quimioterapia se observa un incremento de la supervivencia en un 15%. En este caso, los fallecimientos suceden en un 40% por progresión tumoral y un 3,3% por complicaciones clínicas.

El 46,4% de las pacientes a las que se les practicó "otras terapias", permanecieron con vida al final del estudio. El 52,2% murieron por la progresión del tumor y el 1,4% por motivos ajenos al mismo.

La mortalidad mayor, el 78%, correspondió a las pacientes sometidas a tratamientos paliativos.

Las diferencias encontradas entre los diferentes grupos fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (Gráfico 35).

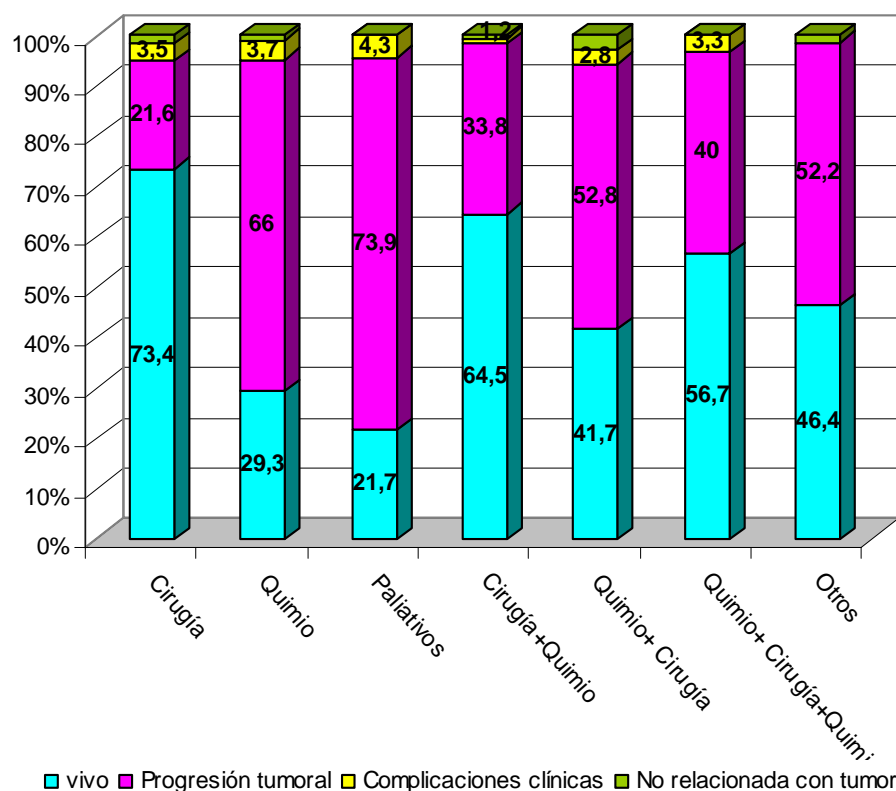


GRÁFICO 35. DISTRIBUCIÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTE ENTRE LOS PRINCIPALES TIPOS DE TRATAMIENTOS.

Si estudiamos las incidencias de mortalidad en cada tratamiento encontramos que, los paliativos coinciden con la máxima incidencia de mortalidad, casi un 80%. Sin embargo, frente al total de muertes aporta un peso de casi un 12%.

De todas las pacientes que reciben quimioterapia mueren el 71%, representando, sobre el total de fallecimientos, la segunda causa (29%).

La primera causa del total de fallecimientos se corresponde a las pacientes sometidas a cirugía asociada en un segundo tiempo a quimioterapia (32%).

Al invertir en el tiempo ambos tratamientos (quimioterapia más cirugía) se reducen en un 20% el aporte al número de fallecimientos totales, aunque dentro de este grupo de tratamiento fallecen el 58%. (Tabla 16).

TABLA 16. INCIDENCIAS DE MORTALIDAD SEGÚN LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS IMPARTIDOS Y SOBRE EL TOTAL DE MUERTES.

	Total pacientes	Total de muertes	Incidencia de mortalidad según tratamiento impartido	Incidencia de mortalidad sobre el total de muertes (n=458)
PRINCIPALES TRATAMIENTOS IMPARTIDOS				
Cirugía	199	53	26,63	11,57
Quimioterapia	191	135	<b>70,68</b>	<b>29,47</b>
Paliativos	69	54	<b>78,26</b>	11,79
Cirugía+Quimioterapia	408	145	35,53	<b>31,65</b>
Quimio+Cirugía	36	21	<b>58,33</b>	4,58
Quimio+Cirugía+Quimio	30	13	43,33	2,83
Otros	69	37	53,62	8,07

### MORTALIDAD Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

El 56% de las pacientes, cuyo tratamiento fue impartido pasados los 40 días tras su diagnóstico, permanecieron vivas al final del estudio y de entre las que fallecieron, la mayoría (41%) lo hicieron debido a la propia progresión del tumor. El resto falleció por complicaciones clínicas (1,7%) y por motivos no relacionados con el tumor (0,8%).

El 54% de las pacientes a las que se les impartió tratamiento dentro de los primeros 40 días tras su diagnóstico permanecieron en vida y las que fallecieron también fue la progresión tumoral el motivo más frecuente (43%).

Todas estas diferencias entre la demora en el tratamiento y la causa de muerte no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ). (Tabla 17).

TABLA 17. CAUSAS DE MUERTE SEGÚN LA DEMORA EN EL INICIO DEL TRATAMIENTO TRAS EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER OVÁRICO.

Demora en Tratamiento	Causa Muerte				Total
	Vivo	Progresión tumoral	Complicaciones clínicas	No relacionada con tumor	
≤ 40 días	351 (53,6 %)	280 (42,7 %)	18 (2,7 %)	6 (0,9 %)	655 (100 %)
> 40 días	198 (56,1 %)	146 (41,4 %)	6 (1,7 %)	3 (0,8 %)	353(100 %)

## SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER OVÁRICO

La supervivencia global media en nuestra población fue de 84,83 meses, algo más de siete años, con un intervalo de confianza del 95% entre 77,30 y 92,36 y un error estándar de 3,84 meses.

El percentil 50 de la supervivencia fue de 49,18 meses. La evolución de la supervivencia en el tiempo se expresa en el Gráfico 36.

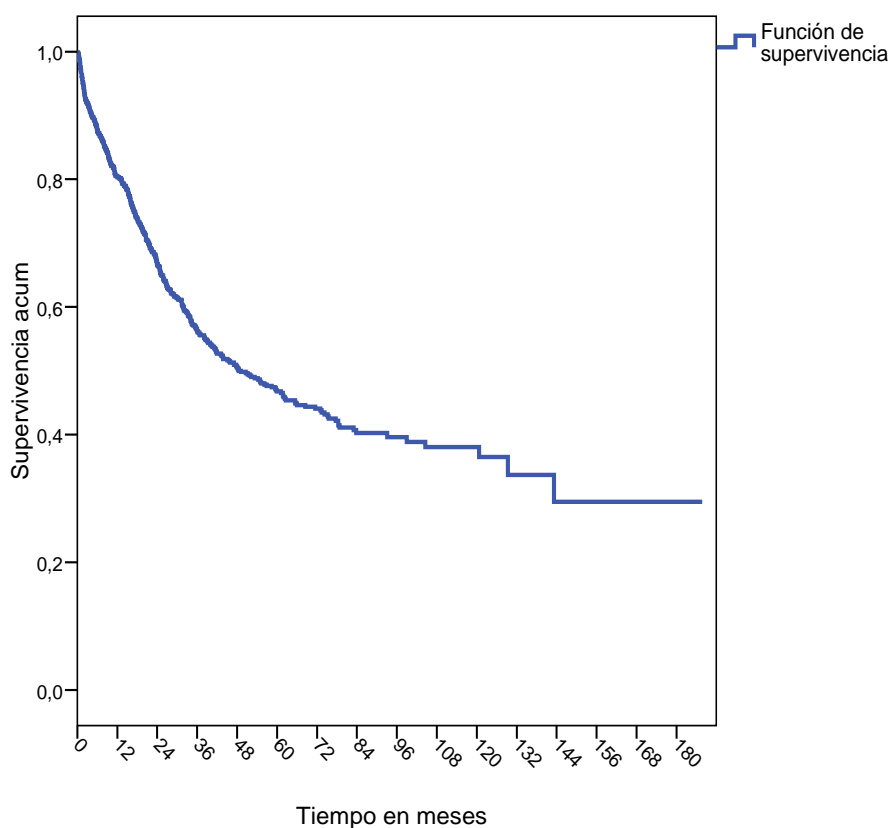


GRÁFICO 36. SUPERVIVENCIA ESPECÍFICA DEL CÁNCER DE OVARIO

El estudio de la supervivencia pasa necesariamente por un análisis previo de las tablas de mortalidad, cuyos resultados se muestran en la Tabla 18.

Como se puede ver en la tabla, conforme avanza el tiempo, disminuyen el número de mujeres que van entrando en los diferentes intervalos. El número de sujetos que entran en cada uno de ellos dependerá del número de muertes y del número de "censuras" producidas en el intervalo anterior.

TABLA 18. TABLA DE SUPERVIVENCIA GLOBAL DEL CÁNCER DE OVARIO.

Momento inicio del Intervalo (meses)	Nº de sujetos que entran en intervalo	Nº que sale en el intervalo	Nº expuesto a riesgo	Nº eventos terminales	Proporción que termina	Proporción que sobrevive	Proporción acumulada de supervivencia al final del intervalo
<b>0 (1 año)</b>	1010	57	981,500	191	,19	,81	<b>,81</b>
12	762	99	712,500	118	,17	,83	,67
24	545	105	492,500	76	,15	,85	,57
36	364	57	335,500	33	,10	,90	,51
<b>48 (5 años)</b>	274	40	254,000	19	,07	,93	<b>,47</b>
60	215	44	193,000	11	,06	,94	,45
72	160	60	130,000	11	,08	,92	,41
84	89	31	73,500	1	,01	,99	,40
96	57	7	53,500	2	,04	,96	,39
<b>108 (10 años)</b>	48	23	36,500	0	,00	1,00	<b>,39</b>
120	25	13	18,500	2	,11	,89	,35
132	10	2	9,000	1	,11	,89	,31
144	7	0	7,000	0	,00	1,00	,31
156	7	1	6,500	0	,00	1,00	,31
<b>168(15 años)</b>	6	1	5,500	0	,00	1,00	<b>,31</b>

La probabilidad de supervivencia no acumulada, va aumentando conforme aumenta el tiempo. Ello no implica que los sujetos tengan más probabilidad de sobrevivir al final del período que al principio, sino que al haber más sujetos en los momentos iniciales probablemente habrá por lógica más cantidad de eventos (muerte); y al contrario, en los últimos intervalos (como puede observarse en la tabla) al entrar menos sujetos en los mismos, y no haber ningún evento, la supervivencia para dichos intervalos son del 100%).

Por ello resulta de más utilidad la información que nos da la columna de Proporción acumulada de supervivencia que muestra como la probabilidad de supervivencia disminuye conforme pasa el tiempo.

Nos interesa conocer el número de sujetos que, habiendo llegado vivos a un intervalo, continúen vivos en el siguiente, es decir, la probabilidad condicionada, de que estando vivo en tiempo  $t$ , lo esté también en tiempo  $t + 1$ .

Así, al finalizar el primer año desde el diagnóstico el 81% de las pacientes permanecían vivas, a los cinco años el 47%, a los 10 años el 39% y a los 15 años el 31%.

Desde el séptimo año (84 meses), la proporción que sobrevive se mantiene más o menos estabilizada, si bien debemos valorarla con cierta cautela, por el número de enfermas que permanecen expuestas en cada uno de los intervalos.

### SUPERVIVENCIA A LO LARGO DEL PERIODO 1990-2004

La supervivencia a lo largo de los diferentes periodos estudiados presenta variaciones que pueden observarse en el Gráfico 37.

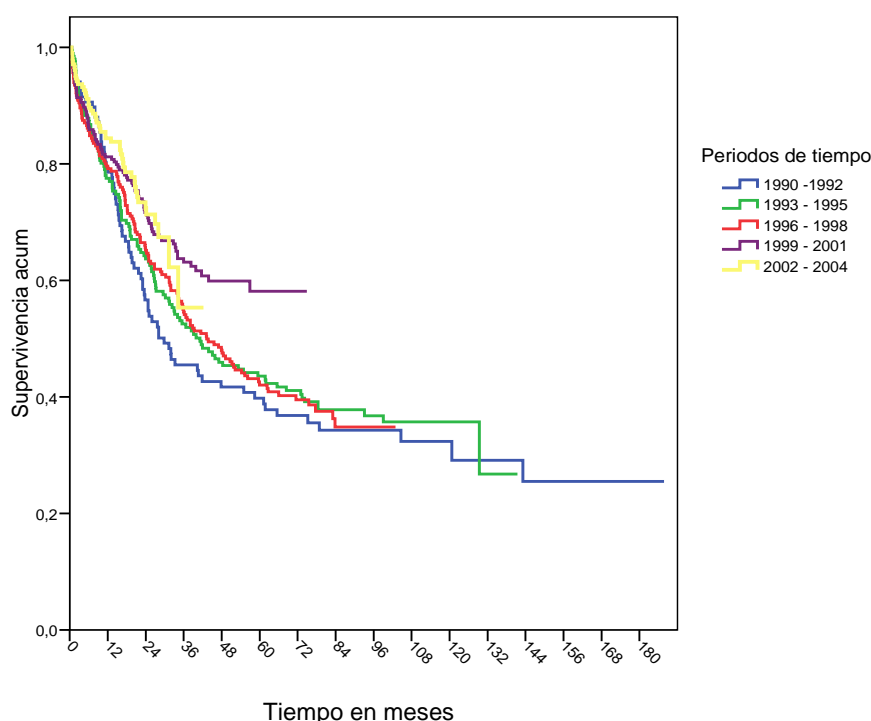


GRÁFICO 37. SUPERVIVENCIA ENTRE LOS DIFERENTES PERIODOS DE ESTUDIO

La supervivencia media de las mujeres diagnosticadas en el período de tiempo 1990-92 fue de 74 meses, mostrando diferencias estadísticamente significativas con el periodo 1999-01 (51 meses;  $p < 0.002$ ) y el periodo 2002-2004 (32 meses;  $p < 0.012$ )

Las diferencias encontradas en la supervivencia de las mujeres diagnosticadas en el período 1993-95 con respecto al período 1999-2001 no se han debido al azar (66 meses vs 51, respectivamente;  $p=0.012$ ). Las diferencias tampoco se han debido al azar

al comparar el trienio 1996-98 con respecto al período 1999-01 (54 meses vs 51, respectivamente;  $p= 0.013$ ).

TABLA 19. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA POR PERIODOS ESTUDIADOS.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Cohorte											
90-92	119	75	37	74	7,50	79,4	0,04	39,8	0,05	32,4	0,05
93-95	203	116	42,9	66,5	4,35	77,5	0,03	43,5	0,04	35,7	0,04
96-98	233	136	41,6	53,9	2,75	79,6	0,02	42,0	0,03	34,8	0,03
99-01	247	87	64,8	51	2,03	81,2	0,02	58,1	0,03	-	-
02-04	208	51	75,5	31,7	1,30	84,4	0,02	55,3	0,08	-	-

## SUPERVIVENCIA Y EDAD

### EDAD SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE LA SEER Y NCDB.

Si analizamos la supervivencia de nuestra población de estudio, según los diferentes rangos de edad establecidos por la SEER observamos que la mayor supervivencia la presentan las mujeres de entre 15 y 24 años de edad, con una media de supervivencia de 146,11 meses. Es a partir de este rango cuando la supervivencia va disminuyendo conforme avanza la edad, presenciándose una disminución brusca de la misma a partir del rango de edad de 65 a 74 años, con una supervivencia media de 50 meses.

Los primeros grupos etarios, concretamente los comprendidos entre los 0 a los 44 años, presentan en su supervivencia media diferencias estadísticamente significativas con los últimos rangos de edad (a partir de los 45 años) ( $p<0.006$ ). A su vez el decenio comprendido entre los 65 y 74 años y las mujeres mayores de 75 años presentan diferencias estadísticamente significativas entre ellos mismos y además con todos los demás estratos ( $p<0,001$ ).

Las supervivencias acumuladas a lo largo de los años son más favorables para las mujeres que se encuentran en los cuatro primeros rangos de edad.

Es a partir del rango de 35 a 44 años donde las supervivencias acumuladas disminuyen ostensiblemente conforme avanzamos en edad. Así tenemos una supervivencia acumulada en el primer año de 92,5 % para las mujeres en edades comprendidas de 35 a 44 años y de 89,4 % para el rango de mujeres de 45 a 54 años; a los 5 años las diferencias en la supervivencia acumulada entre ambos grupos se acusan más, observándose 70,8% frente a 48,6% respectivamente. Estas diferencias se mantienen a los 10 años, con una supervivencia acumulada de 61,2 % en las mujeres de 35 a 44 años frente a 37,1% en el siguiente rango de edad. (Tabla 20) y (Gráfico 38).

TABLA 20. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA EN LOS DIFERENTES RANGOS DE EDAD ESTABLECIDOS POR LA SEER.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada a 10 años (%)	EE
Edad según la clasificación de la SEER											
0-14	20	2	90,0	108,5	8,59	94,4	0,05	88,1	0,07	88,1	0,07
15-24	29	6	79,3	<b>146,1</b>	14,8	96,4	0,03	<b>75,4</b>	<b>0,08</b>	<b>75,4</b>	<b>0,08</b>
25-34	42	6	85,7	106	7,77	92,3	0,04	78,7	0,08	78,7	0,08
35-44	108	28	74,1	94,69	5,74	<b>92,5</b>	0,02	<b>70,8</b>	0,05	<b>61,2</b>	0,06
45-54	202	91	55,0	91,05	7,09	<b>89,4</b>	0,02	<b>48,6</b>	0,04	<b>37,1</b>	<b>0,05</b>
55-64	239	113	52,7	79,82	5,94	86,6	0,02	45,6	0,03	34,5	0,05
65-74	222	127	42,8	<b>49,98</b>	3,75	71,8	0,03	34,7	0,03	21,2	0,05
>= 75	148	92	37,8	41,91	5,78	53,7	0,04	24,4	0,05	17,4	0,05

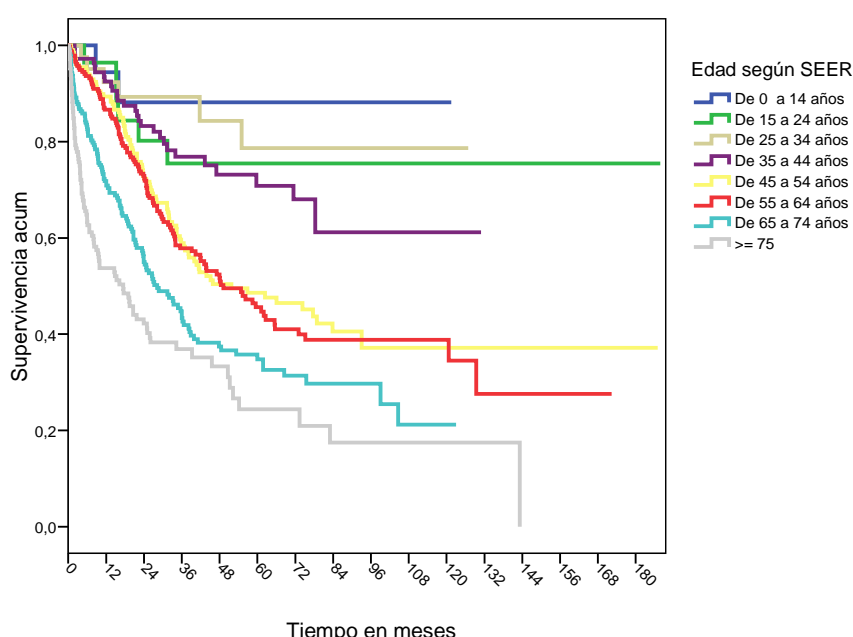


GRÁFICO 38. SUPERVIVENCIA POR EDADES SEGÚN SEER.

Si ahora pasamos a analizar la supervivencia de nuestra población según los diferentes rangos de edad establecidos por la NCDB, observamos que las mayores medias de supervivencias se presentan en las mujeres comprendidas en los dos primeros rangos de edad, es decir entre 0 y 29 años. Así, la supervivencia media de las mujeres entre 0 y 14 años es de 108,5 meses y las de 15 a 29 años de 153,10 meses. Estos dos grupos de mujeres presentan en su media de supervivencia diferencias estadísticamente significativas con los rangos de mayor edad, concretamente a partir de los 40 años ( $p < 0,001$ ).

A su vez, los dos últimos rangos de edad presentan las medias más bajas de supervivencia. Al rango de 70 a 79 años le corresponde una supervivencia de 43 meses, frente a 25,80 meses en el grupo de mujeres mayores de 80 años, sin ser estadísticamente significativas ( $p = 0,105$ ). Sin embargo, ambos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas con el resto de rangos de edad más jóvenes ( $p < 0,001$ ).

Destacar que la supervivencia acumulada a los cinco años en los primeros tres estratos, es decir hasta los 39 años, es mayor del 70% en comparación con el 16,3% en los mayores de 80 años. A los 10 años la supervivencia acumulada hasta los 39 años supera el 50 %. (Tabla 21) y (Gráfico 39).

TABLA 21. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA EN LOS DIFERENTES RANGOS DE EDAD ESTABLECIDOS POR LA NCDB.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Edad según la clasificación de la NCDB											
0 a 14	20	2	90,0	108,53	8,59	94,4	0,05	88,1	0,07	88,1	0,07
15 a 29	44	7	84,1	153,10	11,84	95,1	0,03	79,7	0,07	79,7	0,07
30 a 39	66	17	74,2	94,93	7,14	93,9	0,03	72,6	0,06	58,6	0,09
40 a 49	164	62	62,2	104,31	8,11	90,6	0,02	57,5	0,04	45,0	0,06
50 a 59	228	99	56,6	92,79	6,75	86,5	0,02	47,6	0,04	43,5	0,04
60 a 69	231	116	49,8	64,24	3,95	82,2	0,02	42,2	0,03	34,4	0,04
70 a 79	194	125	35,6	43	4,62	62,5	0,03	28,2	0,04	14,0	0,05
>= 80	63	37	41,3	25,8	4,59	50,6	0,06	16,3	0,12	-	-

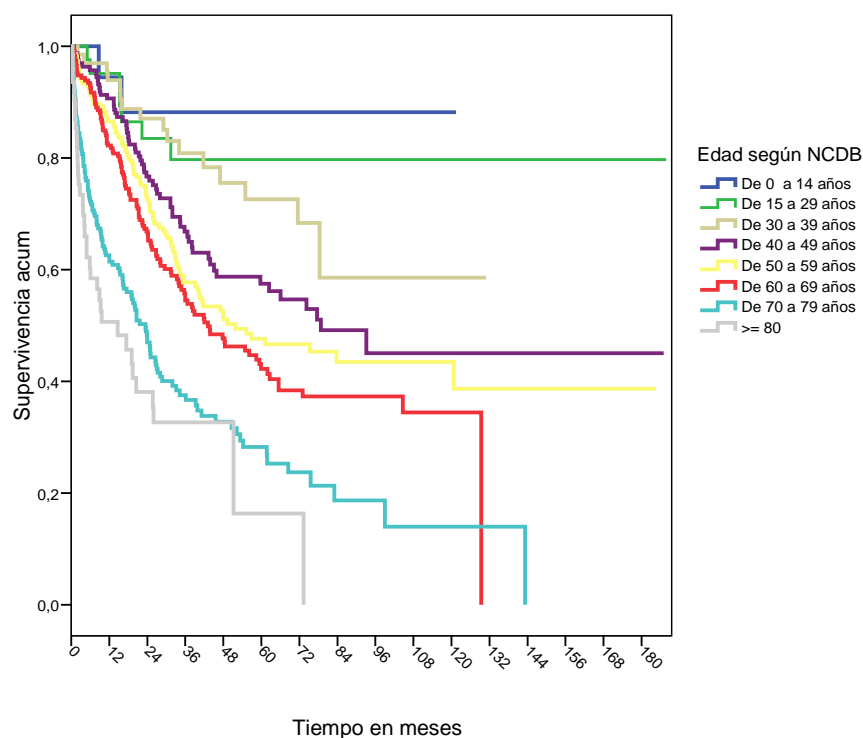


GRÁFICO 39. SUPERVIVENCIA SEGÚN EDADES CLASIFICADAS POR LA NCDB

### MAYOR Y MENOR DE 65 AÑOS

La evolución de la supervivencia en las mujeres con cáncer de ovario, en función de si su edad es menor o mayor de 65 años a lo largo del periodo estudiado, se representa en el Gráfico 40.

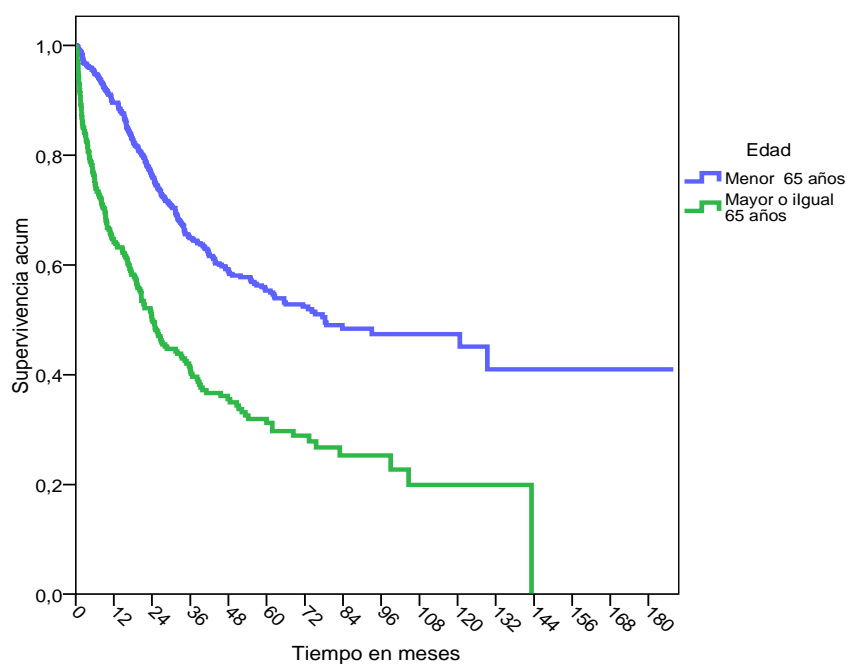


GRÁFICO 40. SUPERVIVENCIA EN < Y > DE 65 AÑOS

La media de supervivencia en las menores de 65 años fue de 101,92 meses (mediana: 78,3 meses), frente a los 49,65 meses (mediana: 23,9 meses) en las mujeres de 65 o más años. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (tabla 22).

Las supervivencias acumuladas a lo largo de los años son más favorables para las mujeres menores de 65 años que para aquellas de 65 o más años. Así tenemos una supervivencia acumulada en el primer año de 89,5%, para las menores de 65 años, y de 64,7%, para las mayores de esa edad.

A los 5 años las diferencias en la supervivencia acumulada entre ambos grupos se acusan más, observándose 55,3% frente a 31,2% respectivamente.

Estas diferencias se mantienen a los 10 años, con una supervivencia acumulada de 47,4% en las menores de 65 años, frente al 19,9% en las mayores de esa edad. (Tabla 22).

TABLA 22. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA ENTRE PACIENTES  $< Y \geq 65$  AÑOS DE EDAD.

Variable	N	N casos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Edad											
< 65	640	246	61,6	101,9	4,58	89,5	0,01	55,3	0,02	47,4	0,02
$\geq 65$	370	219	40,8	49,6	3,63	64,7	0,02	31,2	0,03	19,9	0,04

---



---

**SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA**


---



---

Los distintos tipos histológicos también presentan variaciones en sus curvas de supervivencia. (Gráfico 41).

El grupo de carcinomas inespecíficos y de adenocarcinomas son los que presentan un menor tiempo de supervivencia media, 54,55 meses (mediana 33,52) y 59,09 meses (mediana 24,77) respectivamente, con unas supervivencias acumuladas a los 5 años de 34,6% y 30,2%, respectivamente.

Las supervivencias acumuladas a lo largo de los años son más favorables para las neoplasias de células germinales, adenocarcinomas mucinosos y carcinoma de los cordones sexuales con unas supervivencias acumuladas a los 5 años del 89,3%, 74,4% y 62,8% respectivamente. (Tabla 23).

El 89,3% de las pacientes con carcinoma de células germinales permanecen con vida a los 10 años.

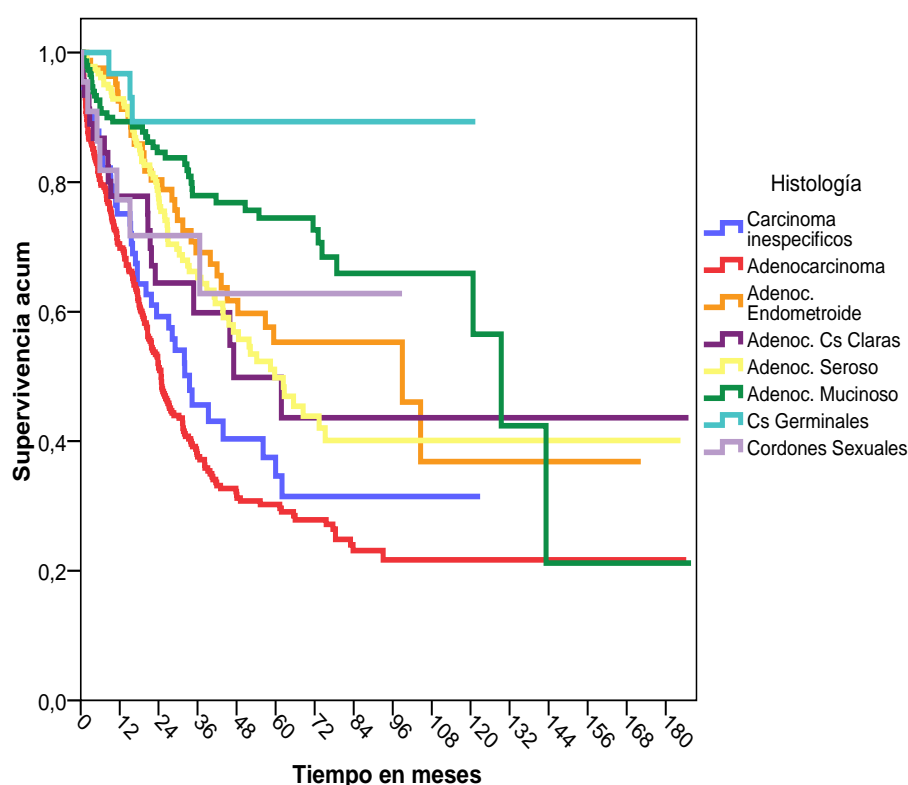


GRÁFICO 41. SUPERVIVENCIA ENTRE LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS

TABLA 23. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO

Variable	N	N eventos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Tipo histológico											
Carcinoma Inespecifico	75	40	46,7	54,55	6,66	75,1	0,05	34,6	0,06	31,5	0,07
Adenocarcinomas	334	215	35,6	59,09	4,61	69,8	0,02	30,2	0,02	21,7	0,03
A. Endometriode	83	31	62,7	95,08	10,72	92,6	0,02	55,3	0,06	36,9	0,11
A. Células Claras	46	19	58,7	95,54	15,49	77,9	0,06	49,9	0,09	43,6	0,10
A. Seroso	188	74	60,6	94,84	7,39	92,9	0,19	49,8	0,04	40,1	0,05
A. Mucinoso	154	39	74,7	111,43	10,33	89,3	0,02	74,4	0,04	56,5	0,09
Cs Germinales	36	3	91,7	109,92	6,30	96,8	0,03	89,3	0,58	89,3	0,58
Cordones Sexuales	22	7	68,2	67,33	9,78	77,3	0,08	62,8	0,12	-	-

Las diferencias halladas en la supervivencia entre el grupo de carcinomas de células germinales y el resto de tumores fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) excepto con el adenocarcinoma mucinoso. Este último a su vez presentó diferencias estadísticamente significativas con los carcinomas inespecíficos, adenocarcinomas, adenocarcinomas serosos y de células claras. Los adenocarcinomas mostraron también diferencias estadísticamente significativas con los adenocarcinomas endometrioides, serosos, de células claras y con los carcinomas de cordones sexuales. (Tabla 24).

Por último también hubo significación estadística entre los carcinomas inespecíficos y los adenocarcinomas endometriode y serosos. No detectándose diferencias estadísticamente significativas en el resto de tumores analizados. (Tabla 24).

TABLA 24. NIVEL DE SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS HISTOLÓGICOS (LOG RANK)

	Carcinoma Inespecifico	Adenocarcinomas	A. Endometrioides	A. Células Claras	A. Seroso	A. Mucinoso	Cs Germinales	Cordones Sexuales
Carcinoma Inespecifico	-	0,19	0,004*	0,27	0,006*	0,001*	0,001*	0,17
Adenocarcinomas	-	-	0,001*	0,02*	0,001*	0,001*	0,001*	0,03*
A. Endometrioides	-	-	-	0,21	0,35	0,06	0,007*	0,62
A. Células Claras	-	-	-	-	0,42	0,01*	0,001*	0,60
A. Seroso	-	-	-	-	-	0,001*	0,002*	0,96
A. Mucinoso	-	-	-	-	-	-	0,08	0,18
Cs Germinales	-	-	-	-	-	-	-	0,02*

\* $p < 0,05$

### SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Nuestros resultados muestran como la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión (Gráfico 42 y tabla 25).

La supervivencia media de las pacientes con una extensión local de la enfermedad es de 145,05 meses, frente a la supervivencia que presentan los pacientes con extensión regional, 73,11 meses (39,9 meses de mediana), y con los diseminados 37,70 meses (21,8 meses de mediana).

Las diferencias encontradas en la supervivencia entre los diferentes estadios al diagnóstico fueron todas significativas ( $p < 0,001$ ).

En el primer año, las diferentes extensiones tumorales presentan supervivencias acumuladas del 95,7%, en estadios localizados, 83,3% para regionales y de 66,7%, en los diseminados. Estas diferencias son más evidentes a los cinco años. Así, obtenemos una supervivencia acumulada del 83,6%, en los casos de tumores con extensión local frente al 42,5% de los tumores en estadio regional. Cuando la extensión se presenta en estadio diseminado, la supervivencia es del 18%.

A los diez años las diferencias en la supervivencia son aún más marcadas entre las pacientes afectas de tumores con extensión local (73,1%), regional (35,8%) y diseminado (9,7%).

TABLA 25. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA EN FUNCIÓN DEL ESTADÍO AL DIAGNÓSTICO.

	N	N eventos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Extensión tumoral											
local	362	54	85,1	145,05	6,89	95,7	0,01	83,6	0,02	73,1	0,04
regional	215	112	47,9	73,11	6,04	83,3	0,02	42,5	0,03	35,8	0,04
diseminado	422	293	30,6	37,70	3,52	66,7	0,02	18,0	0,02	9,7	0,02

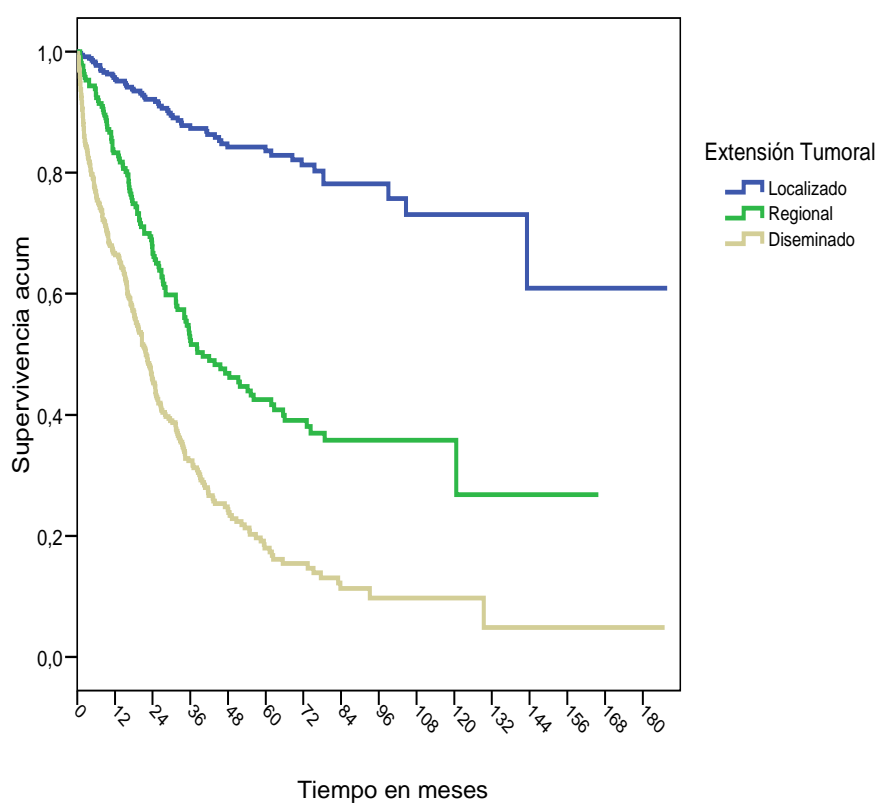


GRÁFICO 42. SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL ESTADÍO AL DIAGNÓSTICO

---



---

**SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES**


---



---

La curva de supervivencia para las pacientes con tumores primarios múltiples comparada con la de las pacientes con cáncer de ovario como único diagnóstico, no presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,491$ ). (Gráfico 43).

La supervivencia media para las pacientes con tumores primarios múltiples es de 52,50 meses (43,71 meses de mediana); mientras que las pacientes que no los presentan muestran una supervivencia media de 84,59 meses (48,52 meses de mediana).

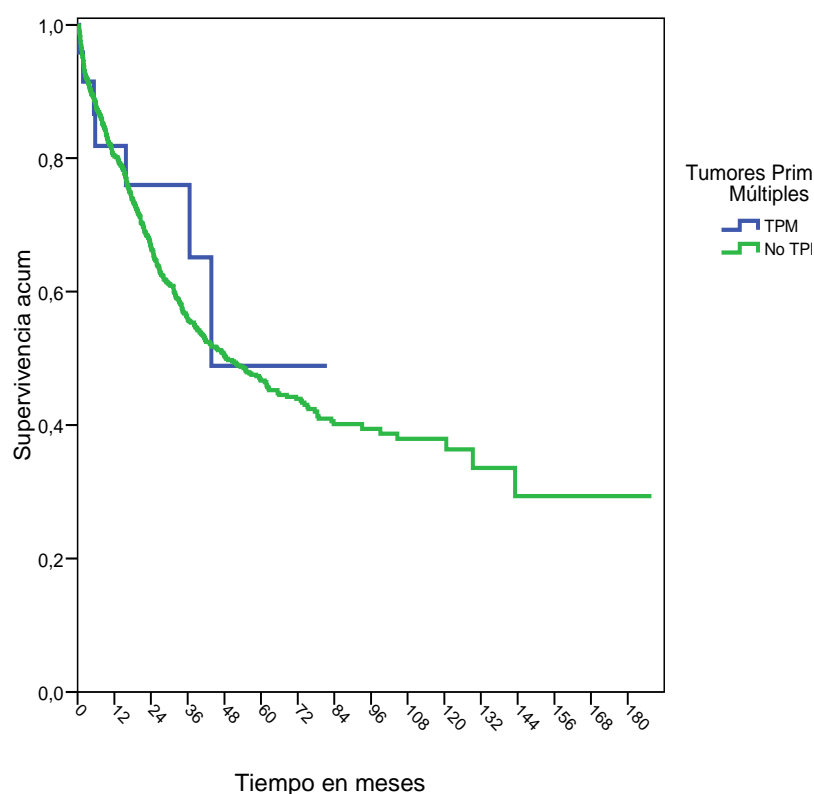


GRÁFICO 43. SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN TPM

---



---

**SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO**


---



---

Resulta de interés analizar cual es la influencia de los distintos tratamientos en la supervivencia de esta población con cáncer de ovario.

Este análisis, aborda la relación tratamiento-supervivencia desde diversos puntos de vista.

## SUPERVIVENCIA ENTRE PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTO Y QUE NO.

En primer lugar, si analizamos comparativamente la supervivencia entre aquellas pacientes que no reciben tratamiento y aquellas que si lo reciben, obtenemos los siguientes datos:

Pacientes sin tratamiento: la supervivencia media es de 37,03 meses (mediana de 8,6 meses).

Pacientes con tratamiento: la supervivencia media en este grupo es de 84,87 meses (mediana de 49,18 meses). No siendo las diferencias encontradas estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ). (Tabla 26 y Gráfico 44).

TABLA 26. SUPERVIVENCIA MEDIA EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO.

Variable	N	N eventos	% Censurados	Supervivencia media (meses)	EE
Tratamiento recibido					
Sin tratamiento	15	7	53,3	<b>37,02</b>	11,91
Con tratamiento	989	457	53,8	<b>84,87</b>	3,85

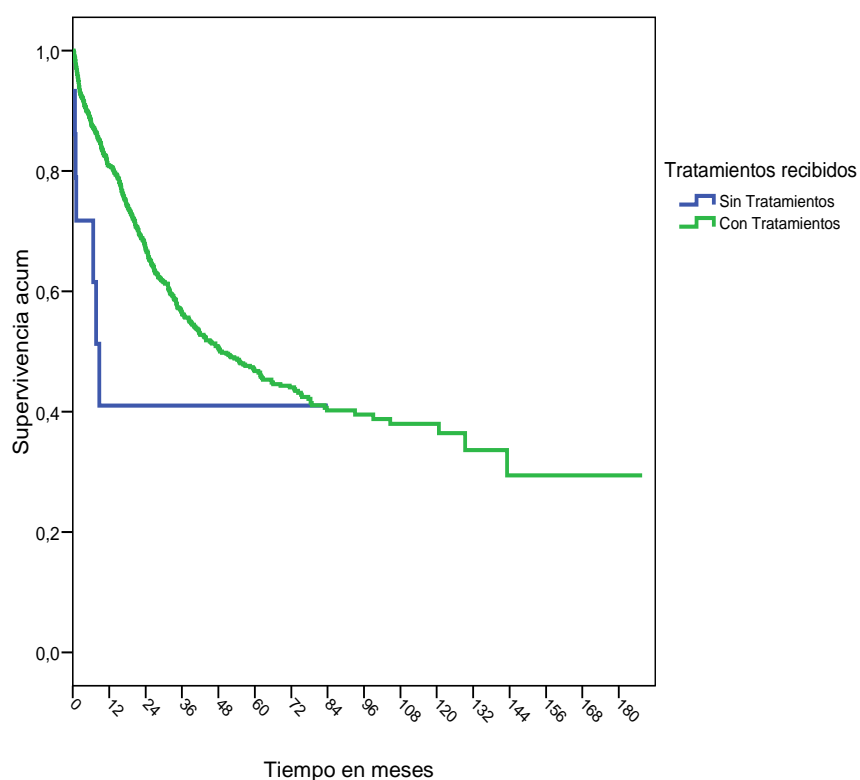


GRÁFICO 44. EVOLUCIÓN DE LA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON Y SIN TRATAMIENTO, INDEPENDIENTEMENTE DEL TIPO DE TERAPIA.

## SUPERVIVENCIA ENTRE TRATAMIENTO MONODISCIPLINAR Y MULTIDISCIPLINAR.

El segundo paso ha sido analizar como influyen sobre la supervivencia el hecho de emplear tratamientos monodisciplinarios frente a los tratamientos multidisciplinarios. Los resultados encontrados han sido:

○ *Tratamientos monodisciplinarios:*

Supervivencia media de 69,50 meses (mediana de 27,73 meses).

○ *Tratamientos multidisciplinarios:*

Supervivencia media de 97,46 meses (mediana de 75,53 meses). Como podemos observar en la Tabla 27, los sujetos que reciben terapias múltiples tienen una mejor supervivencia que aquellos que reciben tratamientos Monodisciplinarios; estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

TABLA 27. SUPERVIVENCIA MEDIA EN PACIENTES CON TRATAMIENTO MONODISCIPLINAR O MULTIDISCIPLINAR

Variable	N	N eventos	% Censurados	Supervivencia media (meses)	EE
Tratamientos					
Tratamiento Monodisciplinar	463	246	46,9	<b>69,50</b>	5,81
Tratamiento Multidisciplinar	526	211	59,9	<b>97,45</b>	5,17

Es importante reseñar que a las pacientes que se les imparten tratamientos multidisciplinarios, tienen una supervivencia acumulada al año de más del 90%, frente a las que se les aplica un único tratamiento, con un 68,9%.

Estas diferencias se mantienen a lo largo de los años. Más del 50% de las pacientes que reciben tratamientos multidisciplinarios permanecen con vida a los cinco años y un 43 % a los 10 años. (Tabla 28 y Gráfico 45).

TABLA 28. SUPERVIVENCIA ACUMULADA SEGÚN TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES O MULTIDISCIPLINARES.

Periodo de observación	Tratamientos monodisciplinarios (Tiempo de supervivencia acumulada)	Tratamientos multidisciplinares (Tiempo de supervivencia acumulada)
1 año	68,9 %	91,4 %
5 años	36,6 %	55,2 %
10 años	32,2 %	43,0 %

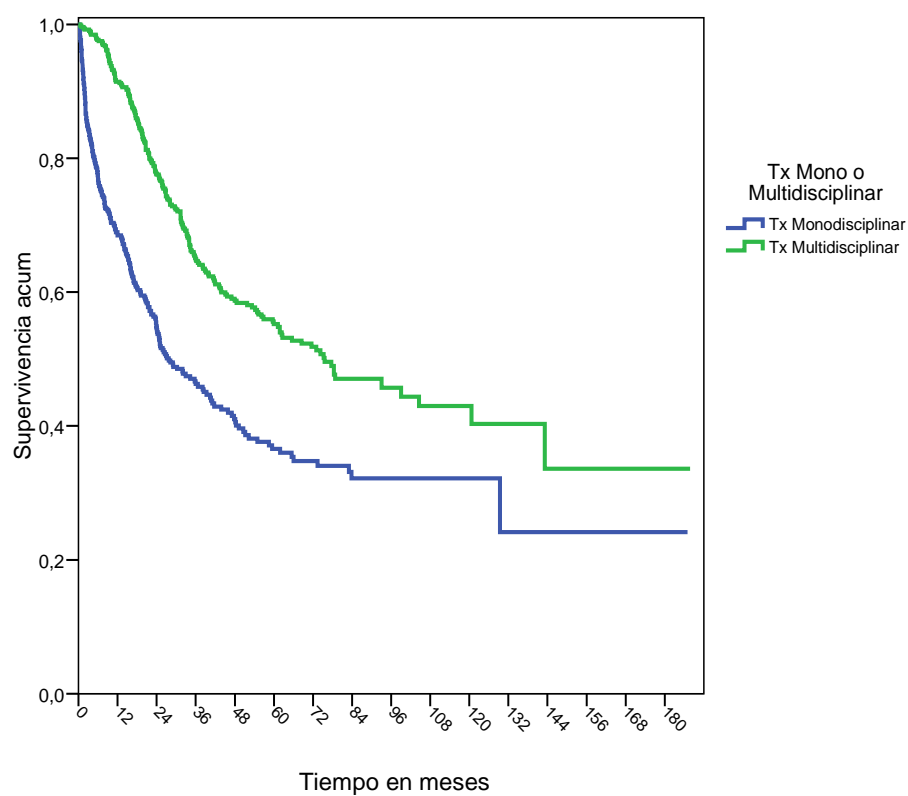


GRÁFICO 45. SUPERVIVENCIA PARA AQUELLAS PACIENTES TRATADAS CON TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES Y CON TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES.

## TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES

Dentro de aquellas pacientes que reciben un solo tratamiento, existen diferencias en la supervivencia en función de cual haya sido la terapia escogida:

- Cirugía
- Quimioterapia
- Tratamientos Paliativos

Pacientes tratadas con cirugía: su media de supervivencia es de 108,99 meses (mediana de 129,38 meses).

Pacientes tratadas con quimioterapia: la supervivencia media es de 46,37 meses (mediana de 21,28 meses).

Pacientes tratadas con tratamientos paliativos: la supervivencia media es de 20,23 meses (mediana de 2,60 meses).

Todas las comparaciones entre los diferentes grupos de terapia mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.001$ ).

Dentro del primer año tras el diagnóstico de cáncer de ovario, las pacientes tratadas con cirugía o quimioterapia presentan una supervivencia acumulada similar, 79,7% y 71,8% respectivamente. Las diferencias comienzan a marcarse a los cinco años entre ambos grupos. Así, obtenemos una supervivencia acumulada en los casos tratados con cirugía del 68,7% frente al 18,7% en los tratados con quimioterapia.

Estas diferencias se continúan manteniendo transcurridos 10 años, presentando una supervivencia acumulada de un 63,7% y 15,2% respectivamente.

Todas estas diferencias son muchísimo más marcadas si las comparamos con aquellas pacientes a las que se les imparten tratamientos paliativos, las cuales presentan una supervivencia acumulada al año del 26,9% y del 15,7% a los cinco años.

Ninguna paciente sobrevive a los 10 años (Tabla 29 y Gráfico 46).

TABLA 29. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA SEGÚN LOS DIFERENTES TIPOS DE TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES.

Variable	N	N eventos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Tratamientos con Monoterapia											
Cirugía	197	53	73,1	<b>108,99</b>	9,54	79,7%	0,030	68,7%	0,041	63,7%	0,051
Quimioterapia	188	135	28,2	<b>46,37</b>	5,26	71,8%	0,033	18,7%	0,033	<b>15,2%</b>	<b>0,033</b>
Paliativos	68	53	22,1	<b>20,23</b>	4,38	26,9%	0,055	15,7%	0,054	-	-

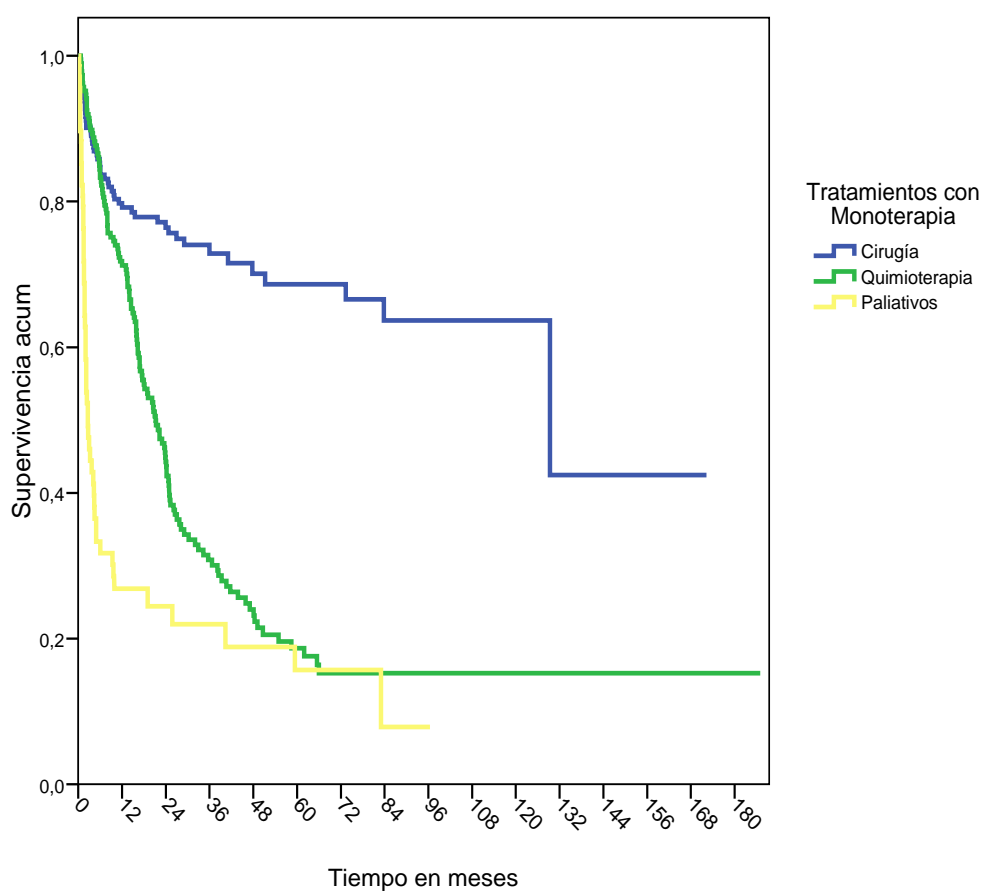


GRÁFICO 46. CURVAS DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES TRATADAS CON TERAPIAS MONODISCIPLINARES SEGÚN EL TIPO DE TRATAMIENTO EMPLEADO

## TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES Y EXTENSIÓN TUMORAL

Además de estos datos, un análisis más detallado de la supervivencia de aquellas pacientes tratadas con terapias monodisciplinarias, se puede llevar a cabo si estratificamos en función de la extensión del cáncer en el momento de su diagnóstico. El resultado de este análisis se muestra en las Tablas 30, 31 y 32 y en Gráficos 47, 48 y 49.

TABLA 30. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES EN EL CÁNCER DE OVARIO CON EXTENSIÓN TUMORAL LOCAL.

Tratamiento Monodisciplinar	Media de supervivencia. (meses)	Intervalo de confianza del 95%	Mediana (meses)
Extensión Local			
Cirugía	149,46	137,95-160,97	-
Quimioterapia	88,06	66,66-109,46	-
Paliativos	65,62	57,92-73,33	60,06

Las diferencias entre estos tratamientos no son estadísticamente significativas ( $p = 0,07$  entre los grupos tratados con cirugía y quimioterapia), si bien al ser el gesto quirúrgico el más generalizado y el nivel de significación muy próximo a 0.05, es biológicamente plausible y nosotros consideramos que estas diferencias, desde la óptica biológica, no se deben al azar.

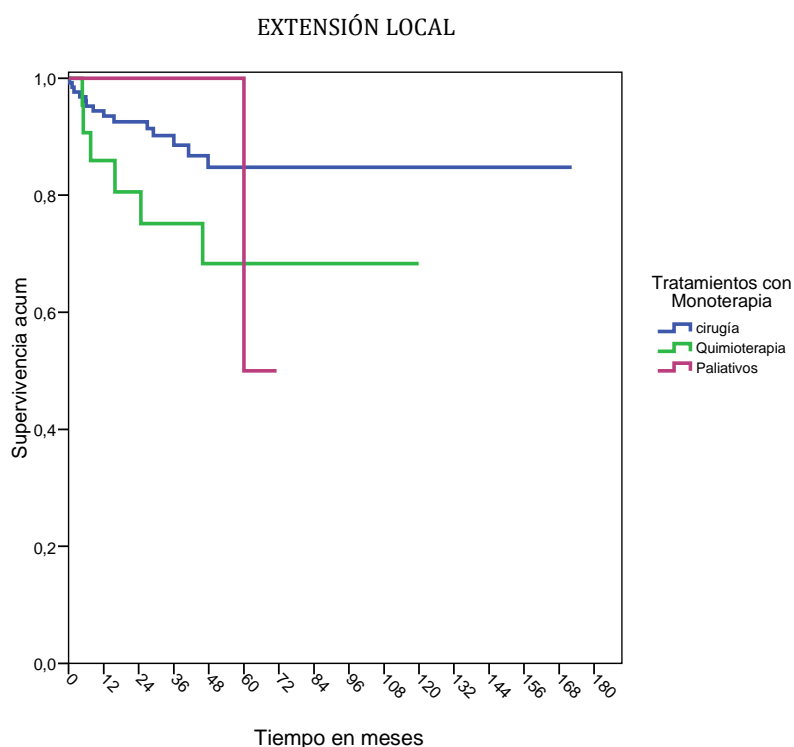


GRÁFICO 47. SUPERVIVENCIA PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO EN EXTENSIÓN LOCAL QUE RECIBEN TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES.

TABLA 31. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES EN EL CÁNCER DE OVARIO CON EXTENSIÓN TUMORAL REGIONAL.

Tratamiento Monodisciplinar	Media de supervivencia. (meses)	Intervalo de confianza del 95%	Mediana (meses)
Extensión Regional			
Cirugía	29,34	19,14-39,54	24,70
Quimioterapia	43,25	28,42-58,07	24,24
Paliativos	7,71	0,00-18,84	2,69

Las diferencias entre los grupos tratados con cirugía o quimioterapia frente al tratamiento paliativo son estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ). Las diferencias entre las tratadas con cirugía y quimioterapia no fueron significativas.

## EXTENSIÓN REGIONAL

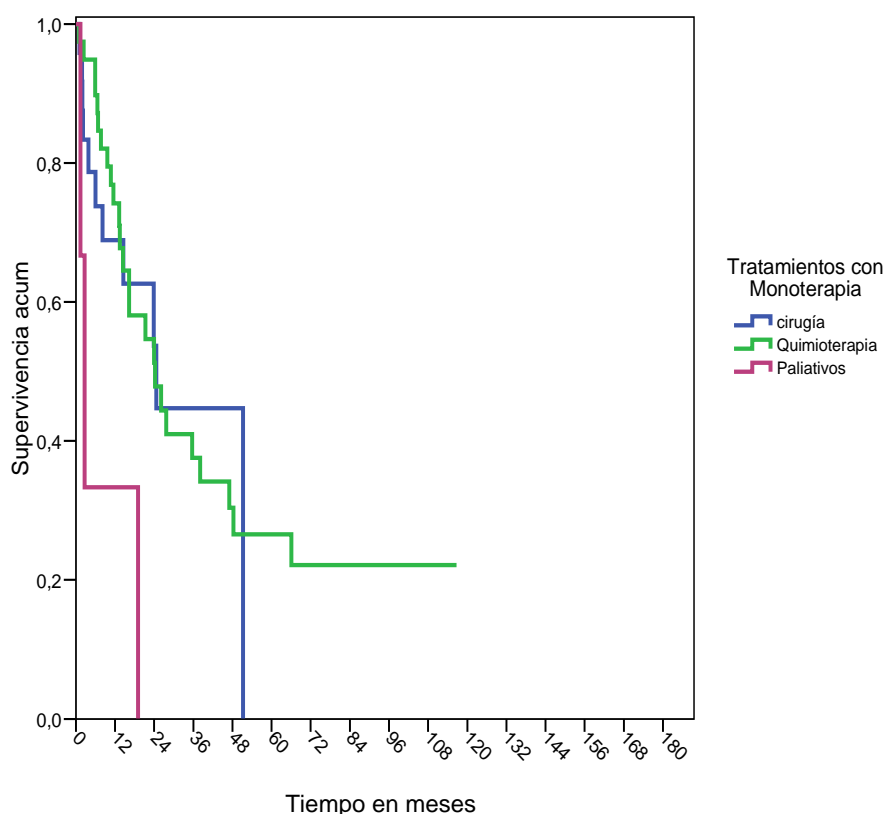


GRÁFICO 48. SUPERVIVENCIA PARA LAS PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO EN EXTENSIÓN REGIONAL QUE RECIBEN TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES.

TABLA 32. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS MONODISCIPLINARES EN EL CÁNCER DE OVARIO CON EXTENSIÓN TUMORAL DISEMINADA.

Tratamiento Monodisciplinar	Media de supervivencia. (meses)	Intervalo de confianza del 95%	Mediana (meses)
Extensión Diseminada			
Cirugía	37,02	19,69-54,35	9,21
Quimioterapia	27,61	19,82-35,40	18,15
Paliativos	18,79	9,93-27,65	2,36

Las diferencias entre los grupos tratados con cirugía o quimioterapia frente al tratamiento paliativo fueron estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ).

Las diferencias entre las pacientes con cáncer de ovario con extensión tumoral diseminada tratadas con cirugía y quimioterapia, no fueron estadísticamente significativas.

## EXTENSIÓN TUMORAL DISEMINADA

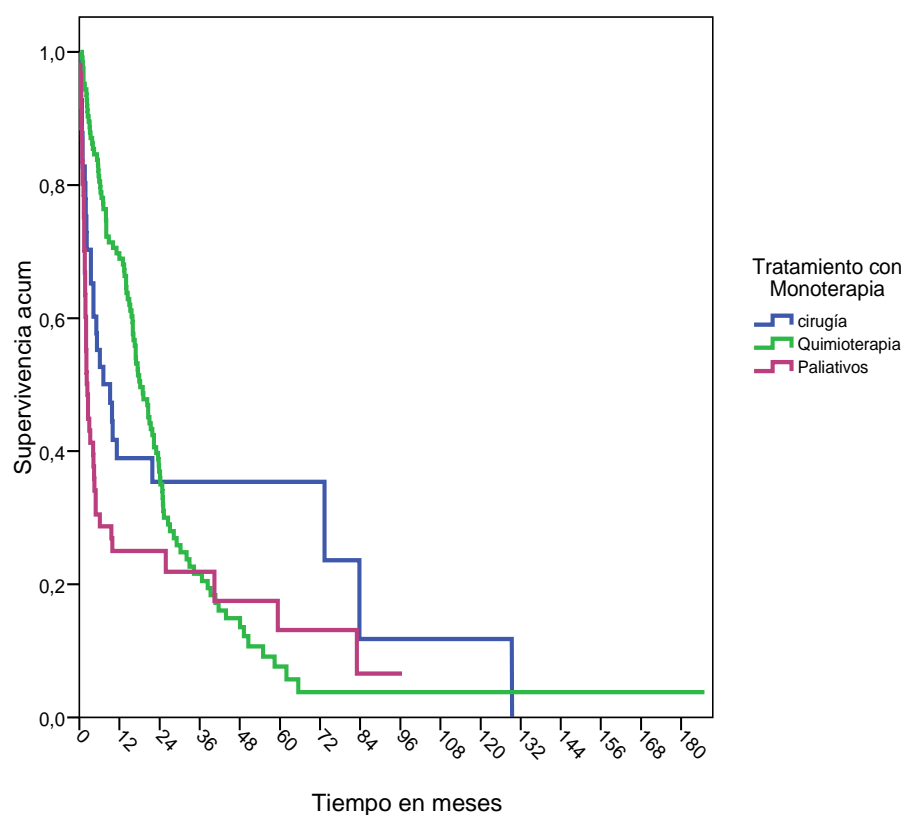


GRÁFICO 49. SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO EN EXTENSIÓN DISEMINADA QUE RECIBEN TERAPIAS MONODISCIPLINARES.

## TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES

Al igual que en el caso de los tratamientos monodisciplinarios, la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario varía en función del esquema terapéutico multidisciplinario que se haya empleado:

- Esquema Cirugía + Quimioterapia
- Esquema Quimioterapia + Cirugía
- Esquema Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia
- Otros Tratamientos Multidisciplinarios

Las pacientes tratadas en un primer momento con cirugía seguidas en un segundo tiempo de quimioterapia, presentaron una media de supervivencia de 102,83 meses (mediana de 99 meses) y aquellas que fueron tratadas con quimioterapia en un primer tiempo, seguido de un segundo tratamiento basado en la cirugía, obtuvieron una supervivencia media de 45,14 meses (mediana de 39,11 meses).

Si añadimos al tratamiento de quimioterapia + cirugía un tercer tratamiento de quimioterapia, obtenemos una supervivencia media de 74,35 meses (mediana de 43,09 meses). Las pacientes tratadas con otros tratamientos multidisciplinarios, obtuvieron una supervivencia media de 73,02 meses (mediana de 37,03 meses).

La media de supervivencia de las pacientes que se sometieron al esquema terapéutico de cirugía asociada a quimioterapia en un segundo tiempo, presentó diferencias estadísticamente significativas con respecto a las pacientes que se sometieron a quimioterapia + cirugía y con el grupo de "Otros tratamientos multidisciplinarios" ( $p= 0.004$ ). Entre el resto de grupos no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Más del 60 % de las pacientes tratadas con el esquema terapéutico de cirugía en un primer tiempo asociado posteriormente a quimioterapia, permanecieron con vida a los cinco años del diagnóstico de su enfermedad. En cambio, si el esquema terapéutico está invertido, es decir, primero se imparte Quimioterapia seguido de cirugía, presentan una supervivencia acumulada a los cinco años del 28,8%.

La supervivencia acumulada a los diez años es de casi un 50% para las pacientes tratadas con cirugía + quimioterapia y para aquellas tratadas con quimioterapia + cirugía asociado a un tercer tratamiento de quimioterapia (46,7% y 46,4% respectivamente). (Tabla 33 y Gráfico 50).

TABLA 33. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA SEGÚN LOS PRINCIPALES TIPOS DE TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES.

Variable	N	N eventos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada a 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulada 10 años (%)	EE
Tratamientos Multidisciplinares											
Cirugía + Quimio	403	145	64	<b>102,83</b>	6,23	92,4	0,013	<b>60,8</b>	0,028	<b>46,7</b>	0,043
Quimio + Cirugía	35	21	40	<b>45,14</b>	4,71	90,9	0,050	28,8	0,096	-	-
Quimio+ Cirugía+ Quimio	30	13	56,7	<b>74,35</b>	10,13	93,1	0,047	46,4	0,105	<b>46,4</b>	0,105
Otros Tx Multidisciplinares	58	32	44,9	<b>73,02</b>	9,99	83,9	0,049	39,4	0,072	32,5	0,075

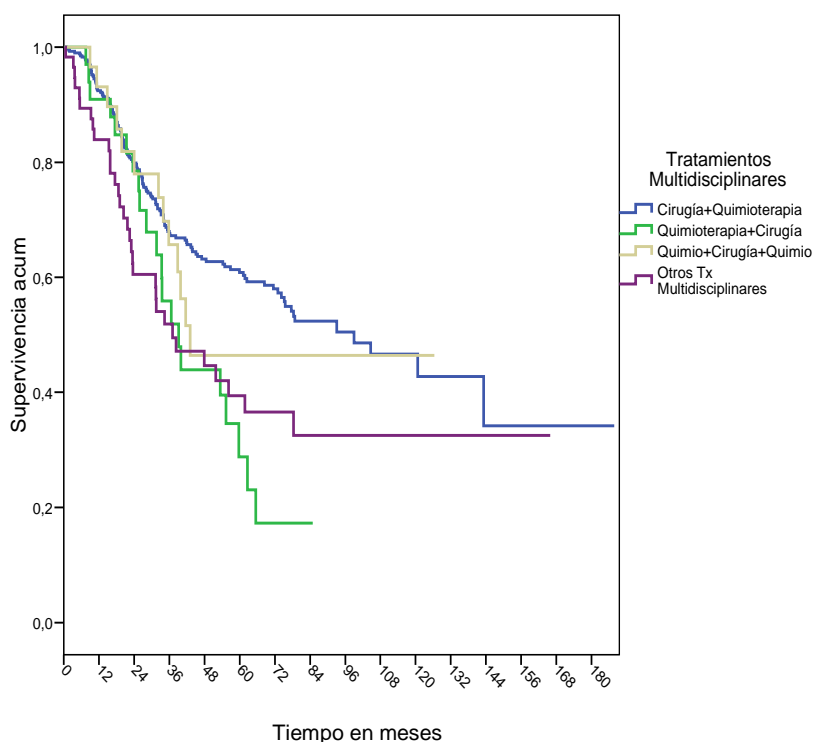


GRÁFICO 50. CURVAS DE SUPERVIVENCIA PARA LAS PACIENTES QUE RECIBEN TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES.

## TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES Y EXTENSIÓN TUMORAL

Por último, se ha analizado como influían en la supervivencia los distintos tratamientos multidisciplinarios dentro de cada extensión tumoral (Gráfico 51, Gráfico 52, Gráfico 53), y los resultados de este análisis se exponen en la siguiente tabla. (Tabla 34, Tabla 35 y Tabla 36).

TABLA 34. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES EN EL CÁNCER DE OVARIO CON EXTENSIÓN TUMORAL LOCALIZADA.

Tratamiento Multidisciplinar	Media de supervivencia. (meses)	Intervalo de confianza del 95%	Mediana (meses)
Extensión Local			
Cirugía + Quimioterapia	138,96	121,38 - 156,53	-
Quimioterapia + Cirugía	63,77	33,38 - 94,16	-
Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia	-	-	-
Otros Tratamientos Multidisciplinarios	99,51	75,16 - 123,85	-

Las diferencias encontradas entre los grupos tratados con quimioterapia + cirugía frente al grupo de “Otros tratamientos multidisciplinarios” son estadísticamente significativos ( $p=0,044$ ). Las diferencias entre los demás grupos no son significativas.

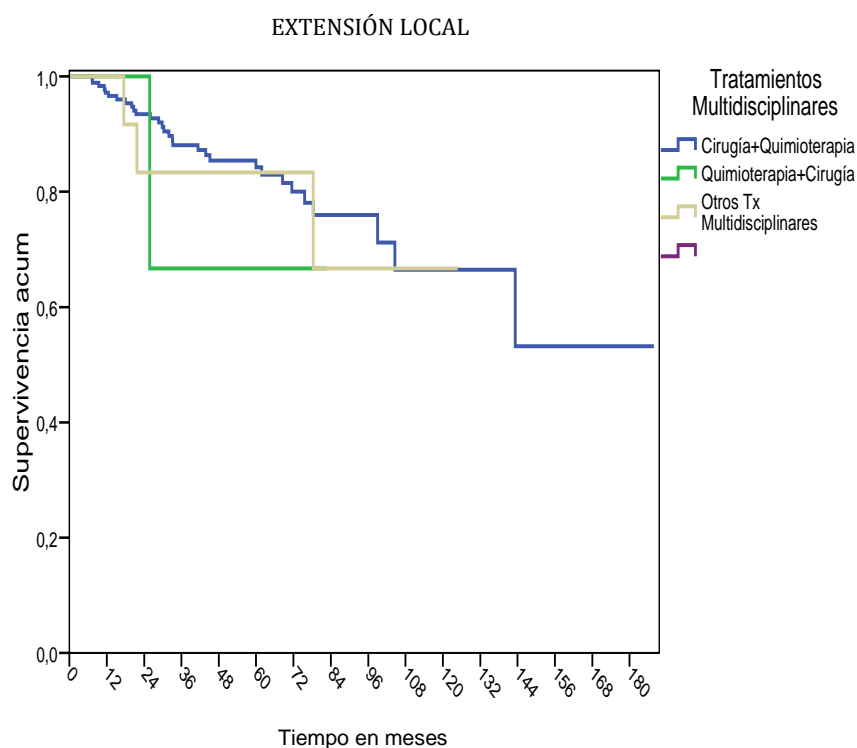


GRÁFICO 51. CURVAS DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO EN EXTENSIÓN LOCAL TRATADAS CON TERAPIAS MULTIDISCIPLINARES.

TABLA 35. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES EN EL CÁNCER OVÁRICO CON EXTENSIÓN TUMORAL REGIONAL.

Tratamiento Multidisciplinar	Media de supervivencia (meses)	Intervalo de confianza del 95%	Mediana (meses)
Extensión Regional			
Cirugía + Quimioterapia	<b>79,69</b>	66,42 -92,96	78,81
Quimioterapia + Cirugía	<b>35,01</b>	20,93 -49,08	28,12
Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia	52,95	37,22 -68,68	-
Otros Tratamientos Multidisciplinarios	67,36	38,62 -96,09	38,25

El grupo de pacientes tratadas con quimioterapia + cirugía presenta diferencias estadísticamente significativas con las tratadas con cirugía + quimioterapia ( $p=0,003$ ) y con el grupo de quimioterapia + cirugía + quimioterapia ( $p=0,047$ ). No hay diferencias estadísticamente significativas entre los demás grupos.

## EXTENSIÓN REGIONAL

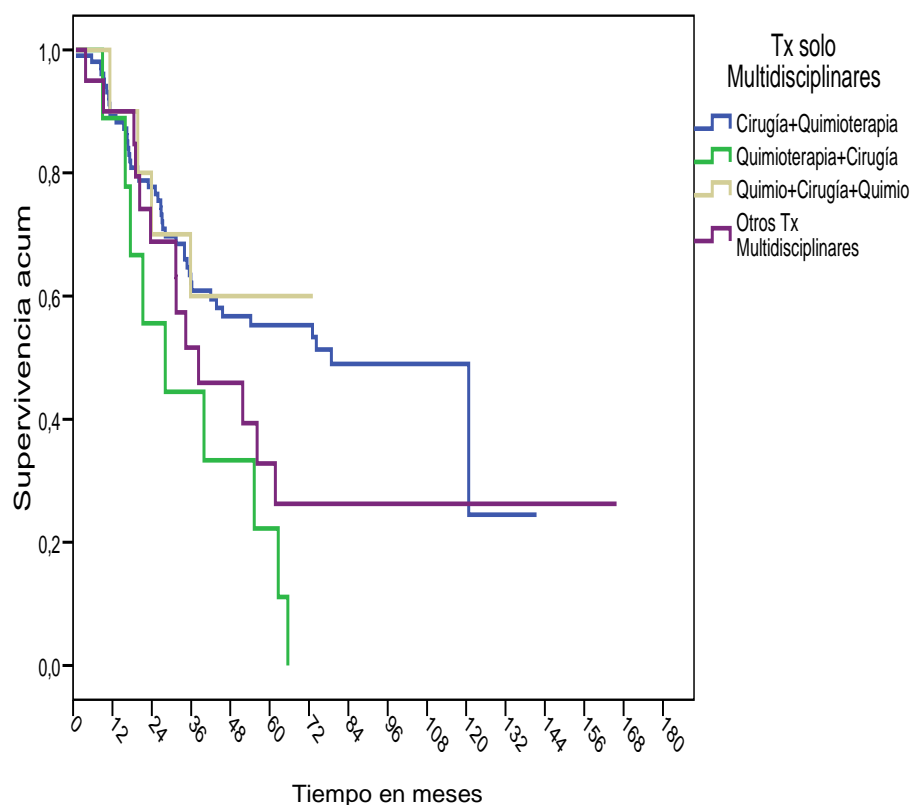


GRÁFICO 52. CURVAS DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO EN EXTENSIÓN REGIONAL TRATADOS CON TERAPIAS MÚLTIPLES.

TABLA 36. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DE LOS TRATAMIENTOS MULTIDISCIPLINARES EN PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO CON EXTENSIÓN TUMORAL DISEMINADA.

Tratamiento Multidisciplinar	Media de supervivencia. (meses)	Intervalo de confianza del 95%	Mediana (meses)
Extensión Diseminada			
Cirugía + Quimioterapia	41,21	34,81 -47,62	31,35
Quimioterapia + Cirugía	47,29	34,69 -59,89	39,11
Quimioterapia + Cirugía +Quimioterapia	61,89	36,70 -87,07	41,57
Otros	33,74	20,29 -47,19	22,50

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes tratamientos multidisciplinarios en las pacientes con cáncer de ovario en extensión tumoral diseminada.

#### EXTENSIÓN TUMORAL DISEMINADA

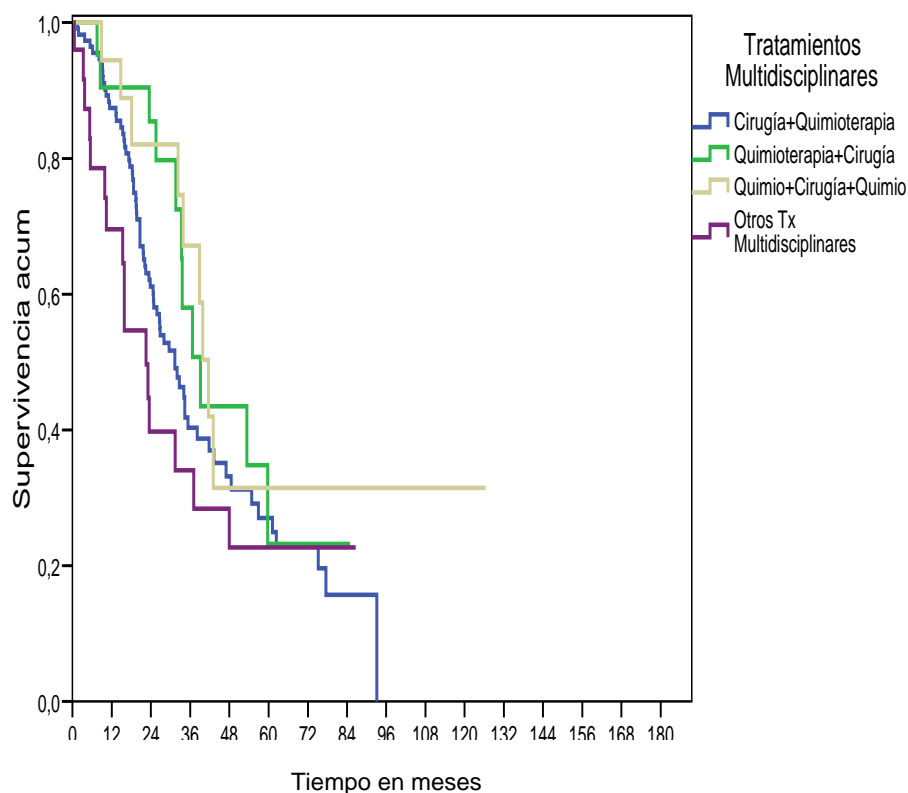


GRÁFICO 53. CURVAS DE SUPERVIVENCIA PARA PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO CON EXTENSIÓN TUMORAL DISEMINADA TRATADAS CON TRATAMIENTOS MÚLTIPLES.

---

## SUPERVIVENCIA DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS APLICADOS

---

Para finalizar el análisis de los diferentes tratamientos aplicados, se examinan en conjunto los más relevantes y frecuentes tratamientos impartidos, que son los siguientes:

- Cirugía
- Quimioterapia
- Tratamientos Paliativos
- Esquema Cirugía + Quimioterapia
- Esquema Quimioterapia + Cirugía
- Esquema Quimioterapia + Cirugía + Quimioterapia
- Otros Tratamientos

Las mejores supervivencias medias las obtuvieron aquellas pacientes que fueron tratadas con cirugía como única terapia con 108,99 meses (mediana 129,37 meses) y aquellas a las que a la cirugía se le asoció en un segundo tiempo quimioterapia con 102,83 meses (mediana 99,01 meses). Entre ambos grupos y con el grupo de los tratados con quimioterapia + cirugía + quimioterapia, no se presentaron diferencias estadísticamente significativas, pero si con el resto de grupos terapéuticos ( $p < 0,006$ ).

Las pacientes tratadas únicamente con quimioterapia o con tratamientos paliativos, presentaron una supervivencia media de 46,37 meses (mediana 21,28 meses) y 20,23 meses (mediana 2,59), respectivamente, estas diferencias fueron estadísticamente significativas entre los dos grupos, y cada uno de ellos con el resto de terapias. ( $p \leq 0,01$ ).

El tratamiento de quimioterapia + cirugía + quimioterapia obtuvo una media de supervivencia de 74,35 meses (mediana de 43,09 meses). Únicamente presentaron diferencias estadísticamente significativas con los grupos tratados con quimioterapia ( $p = 0,001$ ) y con los de tratamientos paliativos ( $p = 0,001$ ). Únicamente las pacientes tratadas con cirugía como único tratamiento y a las que se les impartió cirugía asociada

a quimioterapia adyuvante superaron el 60% de supervivencia a los 5 años y a los 10 años permanecen con vida el 63,7% y el 46,7%, respectivamente.

Merece la pena reseñar que el 46,4% de las pacientes tratadas con el esquema terapéutico de quimioterapia + cirugía + quimioterapia permanecen con vida a los 10 años. Las peores supervivencias acumuladas las presentan las pacientes tratadas con quimioterapia como único tratamiento, los tratamientos paliativos y la quimioterapia asociada en un segundo tiempo a cirugía. (Tabla 37 y Gráfico 54).

TABLA 37. SUPERVIVENCIA MEDIA Y ACUMULADA SEGÚN LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS

Variable	N	N eventos	% censurados	Supervivencia media (meses)	EE	Acumulada 1 año (%)	EE	Acumulada 5 años (%)	EE	Acumulado 10 años (%)	EE
Principales Tratamientos empleados											
Cirugía	197	53	73,1	<b>108,99</b>	9,54	79,7	0,029	<b>68,7</b>	0,041	<b>63,7</b>	0,051
Quimioterapia	188	135	28,2	<b>46,37</b>	5,26	71,8	0,033	18,7	0,033	15,2	0,033
Paliativos	68	53	22,1	<b>20,23</b>	4,38	26,9	0,055	15,7	0,054	-	-
Cirugía + Quimioterapia	403	145	64	<b>102,83</b>	6,23	92,4	0,013	<b>60,8</b>	0,028	<b>46,7</b>	0,043
Quimioterapia + Cirugía	35	21	40	<b>45,13</b>	4,71	90,9	0,050	28,8	0,096	-	-
Quimio + Cirugía + Quimio	30	13	56,7	<b>74,35</b>	10,13	93,1	0,047	46,4	0,105	<b>46,4</b>	0,105
Otras terapias	68	37	45,6	<b>73,72</b>	9,27	83,3	0,046	38,9	0,067	33,2	0,069

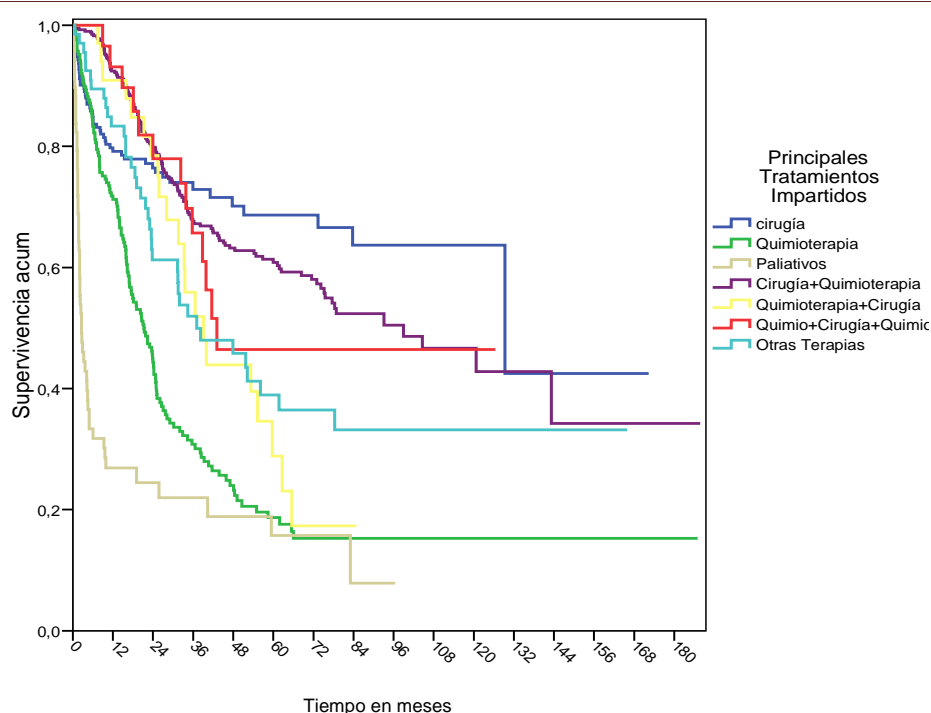


GRÁFICO 54. CURVAS DE SUPERVIVENCIA SEGÚN LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS EMPLEADOS.

---



---

**SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO**


---



---

La supervivencia media para las pacientes en las que el tratamiento se inició antes de 40 días tras el diagnóstico de cáncer de ovario fue de 86,91 meses (mediana de 52,23 meses). Mientras que las tratadas pasados los 40 días tras su diagnóstico, presentaron una supervivencia media de 80,60 meses (mediana de 45,88 meses). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,708$ ). Las curvas de supervivencia para estos dos grupos se muestran en el Gráfico 55.

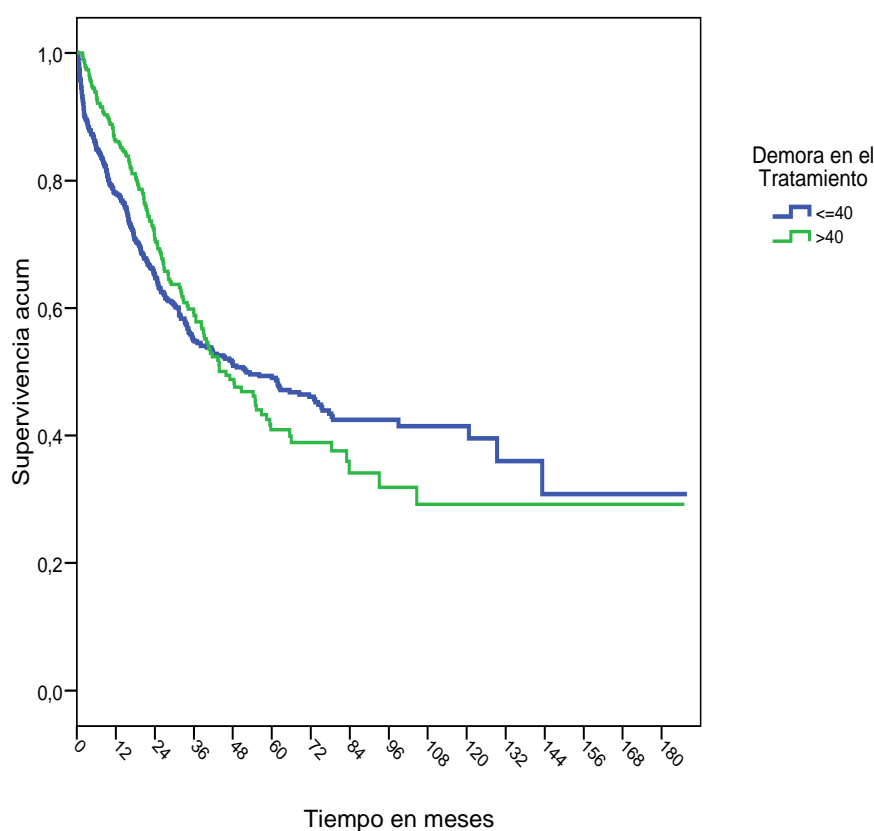


GRÁFICO 55. SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DEL TIEMPO DE RETRASO EN EL COMIENZO DEL TRATAMIENTO

---

**FACTORES PRONOSTICOS DE LA EXPECTATIVA DE VIDA. REGRESIÓN DE COX**


---

Se ha procedido a la construcción de un modelo que contuviera sólo las variables que nos habían dado un valor de  $p < 0,05$  en el análisis univariante de Kaplan-Meier.

Queremos aclarar que en la variable correspondiente a tratamiento, el primer modelo contiene sólo tratamientos uni y multidisciplinares, pero nos ha parecido un tanto pobre ya que aporta menos al conocimiento del clínico, toda vez que bajo el

epígrafe de multidisciplinar se han incluido combinaciones diversas de tratamiento, y en el caso de los monodisciplinares no conocemos específicamente cuales son.

Por ello, en un segundo modelo, se han desagregado los gestos terapéuticos que figuraban como monodisciplinares y multidisciplinarios. Tanto en el primero como en el segundo modelo el valor de referencia ha sido siempre el primero.

---

### PRIMER MODELO DE REGRESIÓN DE COX

---

En este primer modelo hemos incluido las variables. (Tabla 38).

- Edad corte en 65 años
  - ✓ Menor de 65 años
  - ✓ Mayor o igual a 65 años
  
- Histologías agrupadas
  - ✓ Células Germinales
  - ✓ Carcinoma Inespecífico
  - ✓ Adenocarcinoma
  - ✓ Adenocarcinoma Endometroide
  - ✓ Adenocarcinoma de Células claras
  - ✓ Adenocarcinoma Seroso
  - ✓ Adenocarcinoma Mucinoso
  - ✓ Cordones Sexuales
  
- Extensión tumoral
  - ✓ Localizado
  - ✓ Regional
  - ✓ Diseminado

- Tratamiento
  - ✓ Monodisciplinar
  - ✓ Multidisciplinar

Las variables que resultaron significativas, como puede verse en la Tabla 38 fueron todas las incluidas en el modelo de Cox (“edad corte en 65 años”, “histología agrupada”, “extensión tumoral” y “tratamientos agrupados”).

TABLA 38. PRIMER MODELO DE REGRESIÓN DE COX.

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl.	Sig.	Chi-cuadrado	gl.	Sig.	Chi-cuadrado	gl.	Sig.
4795,779	419,890	11	0,000	422,793	11	0,000	422,793	11	0,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
<b>Edad</b>	0,691	0,100	47,952	1	<b>0,000</b>	1,996	1,641	2,427
<b>Histologías agrupadas</b>			31,755	7	<b>0,000</b>			
Carcinoma Inespecifico	1,438	,729	3,884	1	<b>0,049</b>	4,210	1,008	17,586
Adenocarcinomas	1,737	,715	5,911	1	<b>0,015</b>	5,683	1,401	23,058
Adenocarcinoma Endometrioides	1,369	,732	3,497	1	0,061	3,932	,936	16,516
Adenocarcinoma Células Claras	1,665	,747	4,974	1	<b>0,026</b>	5,288	1,224	22,849
Adenocarcinoma Seroso	1,193	,720	2,745	1	0,098	3,298	,804	13,534
Adenocarcinoma Mucinoso	1,046	,728	2,063	1	0,151	2,847	,683	11,865
Cordones sexuales	1,175	,807	2,121	1	0,145	3,237	,666	15,732
<b>Extensión</b>			157,230	2	<b>0,000</b>			
Regional	1,430	0,178	64,579	1	<b>0,000</b>	4,179	2,948	5,923
Diseminado	2,004	0,162	153,228	1	<b>0,000</b>	7,418	5,401	10,188
<b>Tratamientos</b>	-0,660	0,102	42,291	1	<b>0,000</b>	0,517	0,423	0,630

En este modelo han resultado como factores pronósticos positivos para la expectativa de vida.

- **Tratamientos:** Los tratamientos multidisciplinarios con respecto a los tratamientos monodisciplinarios. Las pacientes sometidas a tratamiento multidisciplinar mostraron un 48% más de posibilidades de sobrevivir (OR=0,52; IC95%: 0,42-0,63) frente al tratamiento monodisciplinar ( $p < 0,001$ ).

Como factores pronósticos negativos para la expectativa de vida en este modelo han sido:

- **Edad:** Tener 65 años o más años con respecto a edades inferiores a 65 años. Las pacientes  $>65$  años manifestaron 2 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,996; IC95%: 1,64 -2,42) que las  $\leq 65$  años. ( $p < 0,001$ ).
- **Histología:** Tener al diagnóstico un carcinoma inespecífico, un “adenocarcinoma” o un adenocarcinoma de células claras con respecto a tener un tumor maligno de células germinales.

Las pacientes con un carcinoma inespecífico manifestaron 4 veces más riesgo de fallecimiento (OR=4,21; IC95%: 1,008 -17,58) que aquellas cuyo cáncer de ovario era un tumor maligno de células germinales. ( $p = 0,049$ ).

Este riesgo se incrementaba si el tumor era un adenocarcinoma o un carcinoma de células claras. Las pacientes con un adenocarcinoma manifestaron 5,6 veces más riesgo de fallecimiento (OR=5,68; IC95%: 1,40 -23,05) que aquellas cuyo cáncer de ovario era un tumor maligno de células germinales. ( $p = 0,015$ ). Las pacientes con un carcinoma de células claras manifestaron 5 veces más riesgo de fallecimiento (OR=5,28; IC95%: 1,22 -22,84) que aquellas cuyo cáncer de ovario era un tumor maligno de células germinales. ( $p = 0,026$ ).

- **Extensión tumoral:** Tener al diagnóstico un tumor con una extensión regional o diseminada con respecto a tener un tumor localizado.

Las pacientes que al diagnóstico se encontraban con tumores en estadio regional manifestaron 4 veces más riesgo de fallecimiento (OR=4,17; IC95%:

2,94 -5,92) que aquellas cuyo cáncer de ovario se encontraba en estadio localizado. ( $p < 0,001$ ).

Este riesgo se incrementaba si el tumor se encontraba en extensión diseminada. Las pacientes que al diagnóstico se encontraban con tumores de ovario en extensión diseminada manifestaron 7,4 veces más riesgo de fallecimiento (OR=7,418; IC95%: 5,40 -10,18) que aquellas cuyo cáncer de ovario se encontraba en estadio localizado. ( $p < 0,001$ ).

---

### SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN DE COX

---

En este segundo modelo hemos incluido las mismas variables que en el modelo anterior, con el matiz de que en la variable de “tratamientos” se han desglosado en las siguientes disciplinas terapéuticas (Tabla 39):

- ✓ Cirugía
- ✓ Quimioterapia
- ✓ Paliativos
- ✓ Cirugía + Quimioterapia
- ✓ Quimioterapia + Cirugía
- ✓ Quimioterapia + Cirugía+ Quimioterapia
- ✓ Otras Terapias

Las variables que resultaron significativas, como puede verse en la Tabla 39 fueron todas las incluidas en el modelo de Cox :

- ✓ “Edad corte en 65 años”
- ✓ “Histología agrupada”
- ✓ “Extensión tumoral”
- ✓ “Tratamientos agrupados”

TABLA 39. SEGUNDO MODELO DE REGRESIÓN DE COX

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
	Chi-cuadrado	gl.	Sig	Chi-cuadrado	gl.	Sig	Chi-cuadrado	gl.	Sig
4778,565	485,037	16	,000	440,287	16	,000	440,287	16	,000

	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
<b>Edad</b>	0,660	0,102	41,746	1	<b>0,000</b>	1,934	1,583	2,362
<b>Histologías agrupadas</b>			34,552	7	<b>,000</b>			
Carcinoma Inespecifico	1,407	,730	3,719	1	,054	4,085	,977	17,075
Adenocarcinomas	1,765	,715	6,094	1	<b>,014</b>	5,839	1,438	23,701
Adenocarcinoma Endometrioide	1,336	,732	3,329	1	,068	3,805	,905	15,986
Adenocarcinoma Células Claras	1,649	,748	4,862	1	<b>,027</b>	5,200	1,201	22,515
Adenocarcinoma Seroso	1,197	,721	2,754	1	,097	3,309	,805	13,601
Adenocarcinoma Mucinoso	1,019	,729	1,954	1	,162	2,769	,664	11,553
Cordones sexuales	1,112	,823	1,824	1	,177	3,039	,606	15,256
<b>Extensión</b>			128,723	2	<b>0,000</b>			
Regional	1,444	0,187	59,373	1	<b>0,000</b>	4,239	2,936	6,121
Diseminado	1,978	0,176	126,239	1	<b>0,000</b>	7,230	5,120	10,210
<b>Tratamientos</b>			56,926	6	<b>0,000</b>			
Quimioterapia	0,044	0,186	0,055	1	0,814	0,957	0,665	1,379
Paliativos	0,460	0,229	4,036	1	<b>0,045</b>	1,584	1,011	2,482
Cirugía + Quimioterapia	0,613	0,177	11,982	1	<b>0,001</b>	0,542	0,383	0,766
Quimioterapia + Cirugía	0,513	0,278	3,400	1	0,065	0,599	0,347	1,033
Quimioterapia + Cirugía + Quimio	1,223	0,326	14,086	1	<b>0,000</b>	0,294	0,156	0,558
Otras terapias	0,464	0,235	3,917	1	<b>0,048</b>	0,629	0,397	0,996

En este modelo han resultado como factores pronósticos positivos para la expectativa de vida.

- **Tratamientos:** Los tratamientos de cirugía+quimioterapia, quimioterapia+cirugía+quimioterapia y el grupo de “otros tratamientos”

con respecto a cirugía como único tratamiento. Las pacientes tratadas con la terapia multidisciplinar de cirugía con quimioterapia adyuvante tuvieron un 46% más posibilidades de sobrevivir (OR=0,54; IC95%: 0,38- 0,76) que el grupo de pacientes tratadas únicamente con cirugía.(p=0,001). Las pacientes tratadas con quimioterapia+cirugía+quimioterapia mostraron un 71% más de posibilidades de sobrevivir (OR=0,29; IC95%: 0,15- 0,55) que el grupo de pacientes tratadas con cirugía.(p<0,001) Aquellas que recibieron “otros tratamientos” tuvieron un 38% más posibilidades de sobrevivir (OR=0,62; IC95%: 0,39- 0,99) que aquellas que recibieron la cirugía como tratamiento monodisciplinar.(p=0,048).

Como factores pronósticos negativos para la expectativa de vida en este modelo han sido:

- Edad: Tener 65 años o más años con respecto a edades inferiores a 65 años. Las pacientes >65 años manifestaron 2 veces más riesgo de fallecimiento (OR=1,93; IC95%: 1,58 -2,36) que las ≤ 65 años. (p<0,001).
- Histología: Tener al diagnóstico un “adenocarcinoma” o un adenocarcinoma de células claras con respecto a tener un tumor maligno de células germinales.

Las pacientes con un adenocarcinoma manifestaron 5,8 veces más riesgo de fallecimiento (OR=5,83; IC95%: 1,43 -23,70) que aquellas cuyo cáncer de ovario era un tumor maligno de células germinales. (p=0,014). Las pacientes con un carcinoma de células claras manifestaron 5 veces más riesgo de fallecimiento (OR=5,20; IC95%: 1,20 -22,51) que aquellas cuyo cáncer de ovario era un tumor maligno de células germinales. (p=0,027).

- Extensión tumoral: Tener al diagnóstico un tumor con extensión regional o diseminada con respecto a tener un tumor localizado. Las pacientes que al diagnóstico se encontraban con tumores en estadio regional manifestaron 4 veces más riesgo de fallecimiento (OR=4,23; IC95%: 2,93 -6,12) que aquellas cuyo cáncer de ovario se encontraba en estadio localizado. (p<0,001). Las pacientes que al diagnóstico se encontraban con tumores en

estadio diseminado manifestaron 7,2 veces más riesgo de fallecimiento (OR=7,23; IC95%: 5,12 -10,21) que aquellas cuyo cáncer de ovario se encontraba en estadio localizado. ( $p < 0,001$ ).

- Tratamientos: Recibir tratamiento paliativo con respecto a la cirugía como único tratamiento. Las pacientes que recibieron tratamiento paliativo mostraron un 58% más riesgo de fallecimiento (OR=1,58; IC95%: 1,01 - 2,48) que aquellas que recibieron tratamiento quirúrgico como única terapia. ( $p = 0,045$ ).

## **DISCUSIÓN**



---

## DISCUSIÓN

---

---

### DE LOS REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CAM.

---

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CAM, ofrece información de una población superior a los dos millones de personas.

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (léase historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología Médica y Radioterápica) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se une los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años González Navarro<sup>333</sup>.

Los dos principales métodos para disminuir las muertes producidas por el cáncer son en primer lugar intentar reducir el número de casos nuevos cada año o prevención primaria, e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado la enfermedad, por medio de diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento<sup>11</sup>.

Por lo tanto, toda la información que se aporte relativa a la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer, se convierte en el instrumento más útil para el control de la misma, junto con los datos referentes a la incidencia y la mortalidad<sup>11</sup>.

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. El mayor inconveniente de este tipo de investigaciones es que seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos, por ello suelen incluirse en estudios más amplios como los metaanálisis<sup>71,90,94,142,174</sup> y si los resultados son favorables, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores. Es aquí donde los registros nacionales e internacionales de cáncer juegan un papel fundamental<sup>9,315,334</sup>.

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. La información que aportan es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes e intentar seguir métodos de análisis similares para que se puedan comparar los resultados obtenidos sobre las supervivencias de las diferentes poblaciones<sup>333</sup>.

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar en Europa hasta 1995<sup>11</sup>.

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el National Cancer Data Base es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles<sup>322</sup>.

En nuestro caso, como se ha comentado en sujetos y métodos los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone.

Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica<sup>315</sup>.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores<sup>335</sup>.

La peculiaridad de nuestro registro, y en ello radica su importancia, es que todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario. Ello nos permite deducir que no se pueden calcular incidencias y que existe el sesgo de selección de los pacientes. Aunque obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio, los resultados no son extrapolables a la población<sup>1,336</sup>

Además, hasta la fecha no registran variables que permitan calcular factores de riesgo, en nuestro caso, antecedentes familiares, historia reproductiva, edad de menarquia y menopausia, consumo de alcohol y tabaco, dieta, entre otros.

Dada la estructura del registro, tampoco es posible determinar el tiempo libre de enfermedad por lo que sería un tanto cuestionable el cálculo de las posibles recidivas.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, a evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples, el retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros<sup>315</sup>.

---

#### CONSIDERACIONES SOBRE VARIABLES EMPLEADAS

---

La agrupación de las variables se ha realizado con el fin de marginar la dispersión de los datos, como ocurre con la histología, los tratamientos y la edad en mayor y menor de 65 años entre otras, como se ha comentado con anterioridad.

Sin embargo, existen variables modificadas en aras a obtener una mayor información de los datos del registro o cuyo concepto es importante definir para evitar confusiones:

---

#### EXTENSIÓN TUMORAL

---

Dicha variable se ha modificado para evitar la dispersión de los datos en el análisis multivariante. Para ello se han eliminado los casos “in situ”, puesto que dadas las características de este tumor habían pocos casos (3) y tampoco se han incluido a los “desconocidos” o “inclasificados”, debido también al bajo número de los mismos (8) y a la imposibilidad de determinar el porcentaje real de esta categoría en alguna de las otras tres (local, regional, diseminado). A pesar de lo mencionado en el análisis descriptivo univariante se han mantenido.

---

## TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

---

La mayoría de los trabajos manejan la definición de Tumores Primarios Múltiples de Warren y Gates<sup>337</sup> cuyas líneas principales se incluyen en la definición que maneja el SIDC, procedente de las recomendaciones de la IARC<sup>320</sup>.

---

## SUPERVIVENCIA

---

La supervivencia de un paciente con cáncer se estima como la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas<sup>338,339</sup>.

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 años y a los 10 años).

Se consideran censurados todos los pacientes vivos con cáncer cuando se realiza el análisis o fallecidos por causa diferente al tumor primario<sup>324</sup>.

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor<sup>322</sup>.

Esta supervivencia causa específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible bien, por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable<sup>338</sup>.

Así pues se ha desarrollado el concepto de supervivencia relativa que es la razón entre la supervivencia esperada en un grupo de pacientes con cáncer y la esperada de la mortalidad en la población general<sup>11,340</sup>. Tiene como objetivo, evitar el sesgo que se produciría al incluir en el análisis el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente, debida a causas que no son el tumor primario. Además permiten comparar las supervivencias de distintos grupos etarios.

En algunas ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por

causa del cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

---

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

---

El número de casos encontrado por nosotros durante 15 años de seguimiento (1023 casos), ha sido superior al encontrado en Canarias (210 casos), Asturias (371 casos), Cuenca (78 casos), Gerona (102 casos), Albacete (129 casos), Granada (230 casos), Mallorca (165 casos), Murcia (215 casos), Navarra (173 casos), Tarragona (187 casos) y Zaragoza (314 casos). Conviene señalar, que nuestro periodo de seguimiento triplica al publicado por los registros arriba mencionados<sup>8</sup>.

En nuestra serie podemos comprobar cómo han ido aumentando el número de casos registrados de cáncer ovárico desde el primer trienio (1990-1992) con 122 casos, hasta el cuarto trienio (1999-2001) con 250 casos, disminuyendo en el último (2002-2004) con 209 casos. El escaso número de casos en el primer trienio ha podido deberse al inicio de la recogida de datos por parte de la CAM.

En la serie de la American Cancer Society se observa que la frecuencia de presentación de la neoplasia ha disminuido un 0.9% por año, para el periodo 1987-2.004<sup>341</sup>. En nuestra serie no hemos encontrado esta disminución, y si un incremento, no obstante encontramos un decrecimiento del 0.4% al comparar el último trienio con el anterior

---

## EDAD

---

La edad media de nuestras pacientes es menor (58 años) que la encontrada por la serie SEER (63 años)<sup>342</sup>. Esta discrepancia podría muy bien obedecer a que en nuestra serie tenemos un porcentaje mayor de carcinomas de células germinales, los cuales suelen acontecer en mujeres en edades tempranas de la vida. Concretamente tenemos una mujer de 3 años de edad, que obviamente hace disminuir la media; por otra parte la serie del SEER no presenta casos para las menores de cuatro años.

La edad encontrada en mujeres malagueñas ha sido de 57 años, cifra esta, más próxima a la encontrada en nuestras pacientes, si bien la serie ha sido menor que la

nuestra (139 mujeres)<sup>343</sup>.

Al comparar nuestra serie con la del SEER 2001-2005<sup>342</sup>, podemos comprobar que la distribución por grupos etarios ha sido prácticamente superponible.

En ambas series, casi la cuarta parte de los casos se encuentran en el grupo de edad comprendido entre los 55 y 64 años; al igual que en ambas, la frecuencia de presentación disminuye drásticamente a partir de los 84 y más años, lo que es totalmente coherente por razones de número. (Gráfico 56).

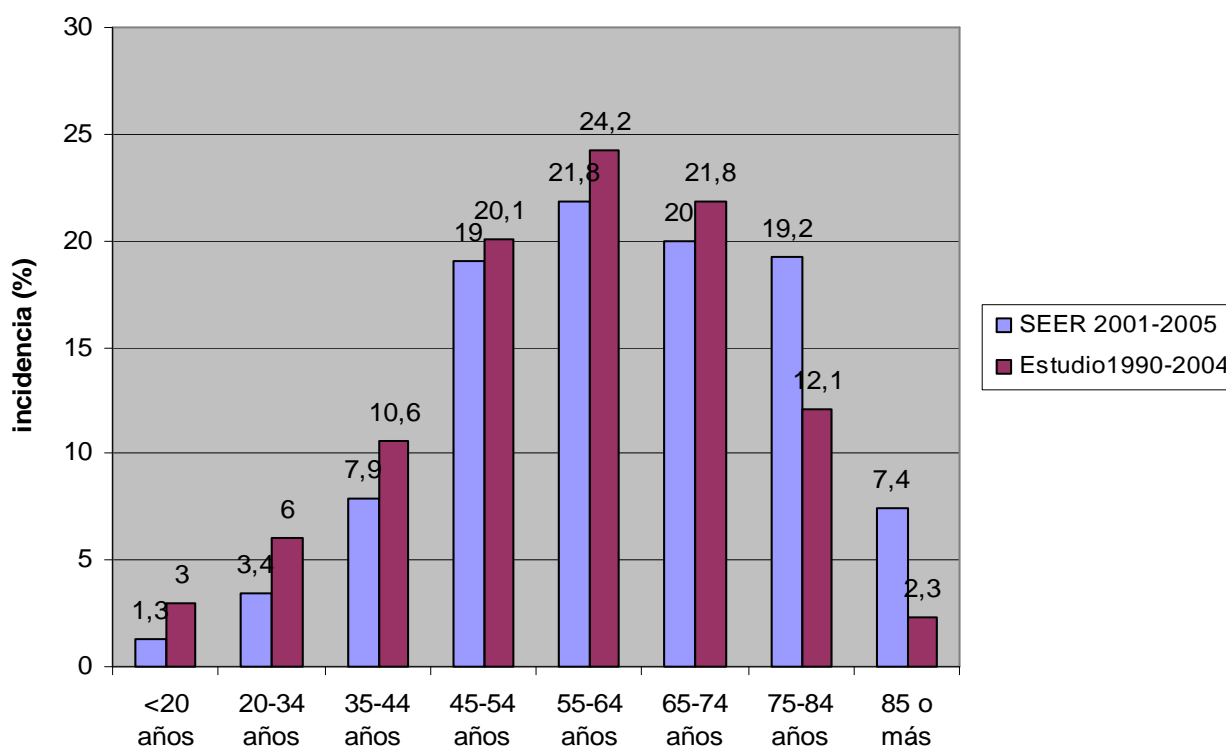


GRÁFICO 56. DISTRIBUCIÓN DE LOS CASOS POR GRUPOS ETARIOS SEGÚN LOS DATOS DEL SEER Y DE NUESTRA SERIE.

## HISTOLOGÍA

El cáncer de ovario más frecuente se corresponde con el de estirpe epitelial. Aproximadamente, el 45-50% de tumores invasivos epiteliales encontrados son serosos, 12% mucinosos, 24% endometrioides, 8% de células claras, y 6-11% indiferenciados u otros<sup>158</sup>.

En las series publicadas en el SEER referentes al periodo 1988-2001<sup>344</sup> y 2001-2005<sup>342</sup>, los adenocarcinomas serosos suponen el 38 y 41% de la totalidad de todos los

tumores malignos de ovario, seguidos por el grupo de “adenocarcinomas” que representan un 24% y 21,6% respectivamente (Tabla 40).

En nuestra serie se ha invertido esta proporción, siendo los tumores más frecuentes el grupo de los “adenocarcinomas” en un 33,7% seguido de los adenocarcinomas serosos en un 19,5%. Dentro del grupo de “adenocarcinomas” por orden de frecuencia en presentación coincidimos con la serie SEER 1988-2001; así nos encontramos con el “adenocarcinoma SAI” en un 22,9%, seguido del “adenocarcinoma papilar SAI” y del “cistoadenocarcinoma SAI” con un 5,7 y 4,7% respectivamente. Mientras que en la serie SEER 2001-2005 después de los “adenocarcinomas SAI” le siguen en frecuencia “otros adenocarcinomas” con un 4%. (Tabla 40).

TABLA 40. PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN DE LAS DIFERENTES HISTOLOGÍAS DEL CÁNCER DE OVARIO EN LA SERIE SEER 2001-2005 Y EN NUESTRA SERIE.

Histologías agrupadas		SEER: Periodos 1988-2001 / 2001-2005	NUESTRA SERIE
Carcinoma Inespecifico		4,8 / 4,4%	7,6%
Adenocarcinoma	Adenoc. SAI	15 / 13,4%	22,9%
	Adenoc. Papilar SAI	6,4 / 3,3%	5,7%
	Cistadenoc. SAI	1,6 / 0,7%	4,7%
	Otros	1 / 4,2%	0,4%
		24 / 21,6%	33,7%
Adenocarcinoma endometriode		11,6 / 11,1%	8,4%
Adenocarcinoma de células claras		4,8 / 4,9%	4,6%
Adenocarcinoma seroso		38,3 / 41%	19,5%
Adenocarcinoma mucinoso		9 / 6,6%	15,5%
Carcinoma de células germinales		1,8 / 1,4%	3,6%
Carcinoma de los cordones sexuales		1,3 / 3,5%	2,2%
Otros		4,3 / 5,5%	4,8%
Total		100%	100%

La justificación del por qué en nuestra serie el grupo de “adenocarcinomas” es más frecuente que el de los “adenocarcinomas serosos” podría obedecer a diferentes razones:

- Cambios en la clasificación tumoral.

De hecho según explica Mink et al<sup>345</sup> y referido al período 1989-2000, tiempo éste, que coincide parcialmente con nosotros, las diferencias en el tipo de histologías podrían deberse a cambios en la clasificación tumoral; así los tumores en algunas series ya no se clasifican como "papillary nos", explicando ello probablemente, parte del aumento observado en los tumores serosos de algunas series como pueda que ocurra con los datos del SEER<sup>346</sup>.

- Exclusión de los tumores "borderline" en la tercera edición de la CIE-O.

Algo más de un 15% de tumores epiteliales ováricos son de bajo potencial maligno. Estos tumores "borderline" fueron clasificados como malignos en la segunda edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE-O-2)<sup>347</sup> y han sido clasificados como benignos tras la puesta en práctica en el 2001 de la tercera edición (CIE-O-3)<sup>316</sup>, ya que su comportamiento difiere en mucho de los carcinomas malignos invasivos. Por ello, a partir del 2001 ya no son declarados como malignos, aunque han estado declarados como tal durante los años 1988-2000<sup>344</sup>.

- Características macroscópicas tumorales.

La gran mayoría de los "cistoadenocarcinoma SAI" y de "adenocarcinoma papilar SAI" de nuestra serie (el 30% del total de adenocarcinomas), podrían corresponder a adenocarcinomas serosos, ya que estos suelen presentarse macroscópicamente con lesiones predominantemente quísticas y papilares. De hecho en nuestra serie hemos encontrado unos resultados muy similares a los del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico de Málaga. En mujeres malagueñas se han detectado un 29.5% de "adenocarcinomas SAI" y un 28.8% de adenocarcinomas serosos y de ellos un 21% presentaban un patrón de crecimiento papilar<sup>343</sup>.

Curiosamente el carcinoma de células germinales es doble en nuestra serie comparada con la del SEER, pero no es menos cierto que el grupo etario menores de 20 años es también superior en los datos de nuestra población (Tabla 40). En la tercera edición de la CIE-O<sup>316</sup> los tumores de células germinales se incluyen dentro de un grupo etiquetado como "otros tumores específicos", mientras que en la segunda edición de la CIE-O<sup>347</sup> tenían su apartado específico y venían referenciados como tal, es decir, como

tumores de células germinales. Ello puede ser también motivo de las diferencias encontradas en las distintas series expuestas.

Si nos comparamos con los demás registros españoles<sup>348</sup>, observaremos que nuestra serie discrepa con la inmensa mayoría de los registros poblacionales de nuestro país; si bien debemos aclarar que nuestros datos proceden de un registro hospitalario.

A la hora de ganar validez externa son preferibles los registros poblacionales, pero a la hora de obtener datos de anatomía patológica, como en el caso que nos ocupa, son mucho más fiables los registros hospitalarios que los poblacionales, y a mayor abundamiento la validez interna no se deteriora en ningún momento.

Si observamos el Gráfico 57, la región con la que coincidimos en la mayoría de grupos histológicos (exceptuando los adenocarcinomas serosos y el grupo de adenocarcinomas) es con Canarias, en ella se presenta un porcentaje de un 17% de adenocarcinomas mucinosos y un 15,5% en nuestra serie. Los adenocarcinomas endometrioides y los de célula clara en ambos registros se presentan con un 8% y un 5% respectivamente.

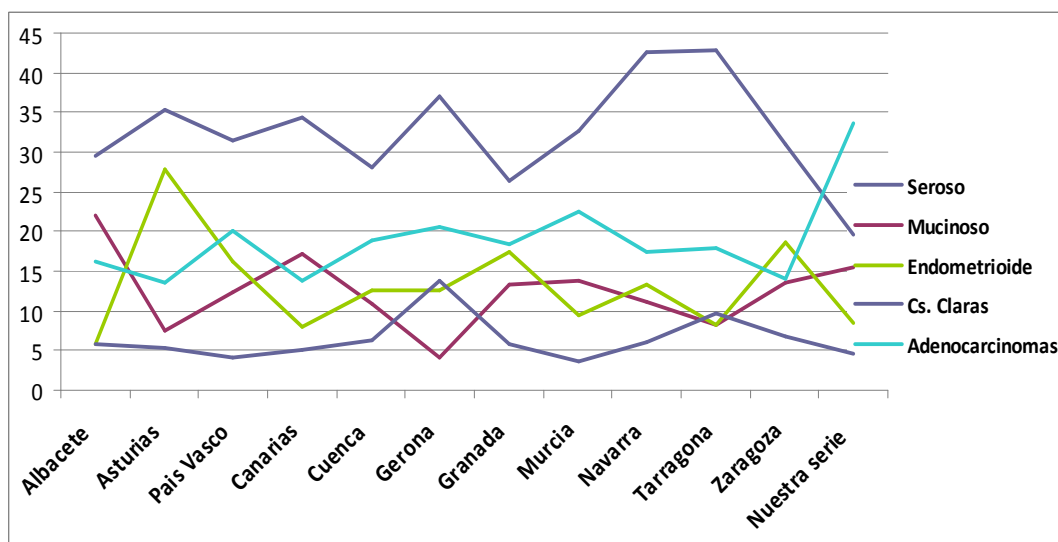


GRÁFICO 57. PORCENTAJE DE GRUPOS HISTOLÓGICOS MÁS FRECUENTES DE CÁNCER DE OVARIO EN DIFERENTES REGIONES ESPAÑOLAS. DATOS OBTENIDOS DE LA IARC.

### HISTOLOGIA Y EDAD

El cáncer ovárico es una enfermedad que acontece principalmente en mujeres post-menopausicas, con sólo un 10-15 % en pacientes premenopáusicas y como ocurre también en nuestro estudio, el grupo histológico más frecuente es el cáncer epitelial

ovárico<sup>349</sup>.

Según el análisis realizado por Chan JK et al<sup>350</sup> en 28.000 mujeres con cáncer epitelial de ovario, (datos obtenidos del SEER 1988-2001), las pacientes con adenocarcinoma de células claras, presentan la edad media al diagnóstico más joven respecto al resto de tumores de estirpe epitelial. En nuestra serie dentro de los tumores epiteliales, tanto los adenocarcinomas de células claras como los adenocarcinomas mucinosos, son los que se presentan en edades más jóvenes, con 54,8 y 55,3 años respectivamente. (Tabla 41).

TABLA 41. EDAD MEDIA AL DIAGNÓSTICO DEL LOS PRINCIPALES GRUPOS DE CÁNCER OVÁRICO DE ESTIRPE EPITELIAL, EN LA SERIE SEER 1988-2001 Y EN NUESTRA SERIE

<b>Cáncer ovárico de estirpe epitelial</b>	<b>SEER</b>	<b>NUESTRA SERIE</b>
Adenocarcinoma endometriode	56 años	61 años
Adenocarcinoma de células claras	55 años	55 años
Adenocarcinoma seroso	64 años	57 años
Adenocarcinoma mucinoso	58 años	55 años

Obviamente si consideramos la totalidad de los cánceres de ovario, son sin lugar a dudas los tumores malignos de células germinales los que acontecen en edades más tempranas de la vida.

Menos del 1 % de los cánceres ováricos se encuentran en mujeres menores de 30 años, y la histología en estas pacientes más jóvenes suelen ser los tumores malignos de células germinales<sup>349,351</sup>. En nuestra serie estas pacientes han presentado la edad media más baja en referencia a los demás grupos histológicos estudiados con 21,7 años.

## EXTENSIÓN

El cáncer de ovario en la población estudiada se distribuye de una forma más o menos uniforme por las tres extensiones (local, regional, diseminada), en comparación con la observada por el National Cancer Institute (programa SEER) en el período 1996-2004<sup>342</sup>, donde observan un porcentaje bastante bajo de cánceres de ovario en extensión regional (7%) y por el contrario, un porcentaje muy alto de tumores en extensión diseminada (67%) (Tabla 42).

Los datos obtenidos en nuestra serie se aproximan más a los encontrados en el registro de Ohio<sup>352</sup>, datos referidos a mujeres blancas, que abarca el período 1997-2001. Si bien entre ambos registros, existe una diferencia ostensible que nos ha parecido relevante que es el elevado porcentaje de neoplasias no clasificadas, un 17% versus el 0,8% de nuestra serie.

Al igual que en el Hospital Clínico de Málaga<sup>343</sup>, en nuestra serie, la extensión tumoral más frecuente es la diseminada, siguiéndole en frecuencia la extensión local y por último la regional.

Merece la pena contrastar nuestros resultados con los del NCDB, comprobándose que en nuestro registro de tumores existe un 0.8% de neoplasias inclasificadas, versus un 11% de la serie del NCDB<sup>353</sup>. En las extensiones locales, regionales y diseminadas encontramos igualmente diferencias, si bien no son tan marcadas como en las publicaciones del SEER.

Debemos subrayar que los datos de esta publicación del NCDB se refieren a hospitales americanos, y decimos esto porque nuestra serie procede de registros hospitalarios, como ya se especificó en el apartado de sujetos y métodos. (Tabla 42).

TABLA 42. PORCENTAJE EN LA PRESENTACIÓN DE LOS DIFERENTES ESTADIOS DEL CÁNCER DE OVARIO EN DISTINTAS SERIES.

	Localizado	Regional	Diseminado	Inclasificado
SEER 1996-2004 <sup>342</sup>	19%	7%	<b>67%</b>	<b>7%</b>
NCDB 1993 <sup>353</sup>	27%	6,7	<b>55,7</b>	<b>10,6</b>
Ovarian Cancer in Ohio 1997-2001 <sup>352</sup>	20,1%	22%	<b>41%</b>	<b>17%</b>
Hospital Clínico Málaga 1993-1999 <sup>343</sup>	33,1%	31,7%	<b>33,8%</b>	<b>1,4%</b>
Nuestra serie 1990-2004	<b>36%</b>	<b>21,2 %</b>	<b>42 %</b>	<b>0,8</b>

En cualquiera de las series comentadas encontramos que la extensión dominante se ha correspondido con la diseminada, lo que a priori nos hace pensar que si este resultado es así, debe existir alguna peculiaridad en la ubicación de dicha neoplasia.

Nos podemos hacer la siguiente reflexión ¿Se mantendrían estos porcentajes en el supuesto de existir algún test sensible de screening? La respuesta a esta cuestión nos la

presenta la Task Force<sup>354</sup>, que aunque en 1996 recomendó la utilización de la ecografía transvaginal, marcador sérico CA 125 y examen físico de la pelvis como pruebas de rutina para el screening del cáncer de ovario, actualmente no las recomienda ya que se cuestiona la especificidad, sensibilidad y valores predictivos de las mismas. La Task Force concluye que no hay suficiente evidencia para hacer una recomendación.

Las investigaciones más recientes en el marco de la detección precoz de dicho cáncer, se están enfocando en el empleo potencial de múltiples marcadores de screening.

Según Urban<sup>355</sup> es probable que la utilización conjunta de los mismos modifique en un futuro el estadio al diagnóstico de dicho cáncer, obteniendo por ello una mejor expectativa de supervivencia.

La OMS/IARC<sup>356</sup> en su informe anual sobre el cáncer mundial del 2008 se pronuncia en el mismo sentido, puntualizando que actualmente uno de los obstáculos en la prevención del cáncer ovárico radica en la carencia de disponibilidad de técnicas diagnósticas tempranas.

Las discrepancias en cuanto a las distintas extensiones del tumor, en las diferentes series expuestas, podrían también ser explicadas por las diferencias entre los sistemas sanitarios de los distintos países, ya que en Estados Unidos, al contrario que en España, la sanidad corre a cargo de seguros privados suscritos por cada individuo, de tal manera que los sujetos sin recursos económicos tienen acceso a un número limitado de recursos sanitarios, y viceversa; esto se refleja en el estudio de Groesbeck et al<sup>357</sup> en el que observan que la población afroamericana tiene menores tasas de incidencia de cáncer de ovario y en cambio mayores tasas de mortalidad por dicha enfermedad, determinado esto por no tener acceso a la red sanitaria al tener menores recursos económicos.

## EXTENSIÓN Y EDAD

Al comparar nuestros resultados con los del SEER del periodo 1996-2004<sup>342</sup>, en el caso de las mujeres “*menores de 65 años*”, la gran mayoría de los tumores de nuestra serie son diagnosticados en extensión local, 41% frente a un 27% de la serie SEER, en tanto que, sorpresivamente esta presenta un porcentaje muy pequeño en los regionales, que es sensiblemente menor que los hallados en nuestra serie (8% versus 22%).

No somos capaces de encontrar una justificación, no para la diferencia encontrada en ambas series, sino más bien por el valle que supone si vemos globalmente los porcentajes encontrados para las distintas extensiones del tumor. Se detectan igualmente diferencias en el caso de la extensión “*diseminada*”, 61% en la serie SEER versus 36% de nuestra población. (Gráfico 58).

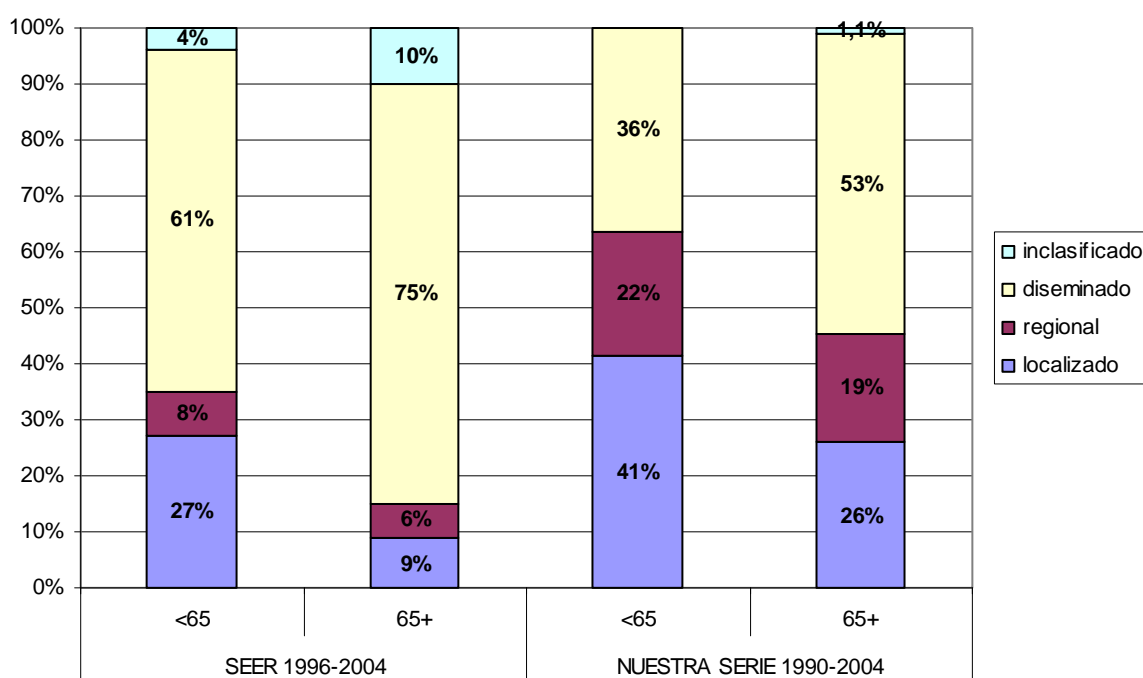


GRÁFICO 58. PORCENTAJE DE LAS DIFERENTES EXTENSIONES DEL CÁNCER DE OVARIO EN MUJERES < Y ≥ DE 65 AÑOS, EN NUESTRA SERIE (1990-2004) Y LA DEL SEER (1996-2004).

A la hora de analizar a las “*mujeres de 65 y más años*” es conveniente señalar que el porcentaje de tumores clasificados en la serie SEER<sup>342</sup> son sensiblemente mayores que los encontrados en nuestra serie (10% versus 1,1%).

Merece también destacar que en nuestra serie hay un mayor porcentaje de

mujeres de 65 o más años diagnosticadas en extensión localizada en contraste con las del SEER<sup>342</sup> (26% vs 9%).

En el caso de los tumores de ovario diagnosticados en extensión regional, hacemos la misma reflexión que hemos hecho en las menores de 65 años, con un porcentaje del 19% en nuestra serie versus un 6% en la del SEER.

Los tumores diagnosticados en extensión diseminada se encuentran en mayor porcentaje en la serie americana que en la nuestra con un 75% versus un 53% respectivamente. (Gráfico 58).

Si estas mismas comparaciones las realizamos centrándonos en los últimos años; es decir en el periodo 2000-2006 de la serie SEER y del año 2000 al 2004 de nuestro estudio (Gráfico 59); observamos como en nuestra serie, el grupo de mujeres “*menores de 65 años*” se incrementa considerablemente el diagnóstico del cáncer ovárico en extensión local (47,6%) versus el SEER (20,5%) y también en comparación a nuestra serie en el periodo completo 1990-2004 (41%) (Gráfico 58).

El diagnóstico de mujeres con cáncer de ovario en extensión diseminada es mucho más baja en nuestra serie 2000-2004 (34,2%) que en el SEER 2000-2006 (54,4%); si bien ambas disminuyen en comparación con sus respectivos valores presentados en el Gráfico 58.

Las “*mujeres  $\geq$  65 años*” diagnosticadas en extensión local en nuestra serie periodo 2000-2004, superan en porcentaje a aquellas de la misma edad de la serie SEER 2000-2006, con valores del 30,3% y del 7,5% respectivamente. También se muestran porcentajes inferiores en extensión diseminada en nuestra serie (59,3%) versus el SEER (67,5%) (Gráfico 59).

Sin embargo, si nos comparamos con nuestro propio estudio en el periodo completo, que abarca desde el año 1990 al 2004, el diagnóstico de tumores malignos de ovario en extensión local y diseminada aumenta en los últimos años 2000-2004 (Gráfico 59) versus el periodo completo 1990-2004 (Gráfico 58).

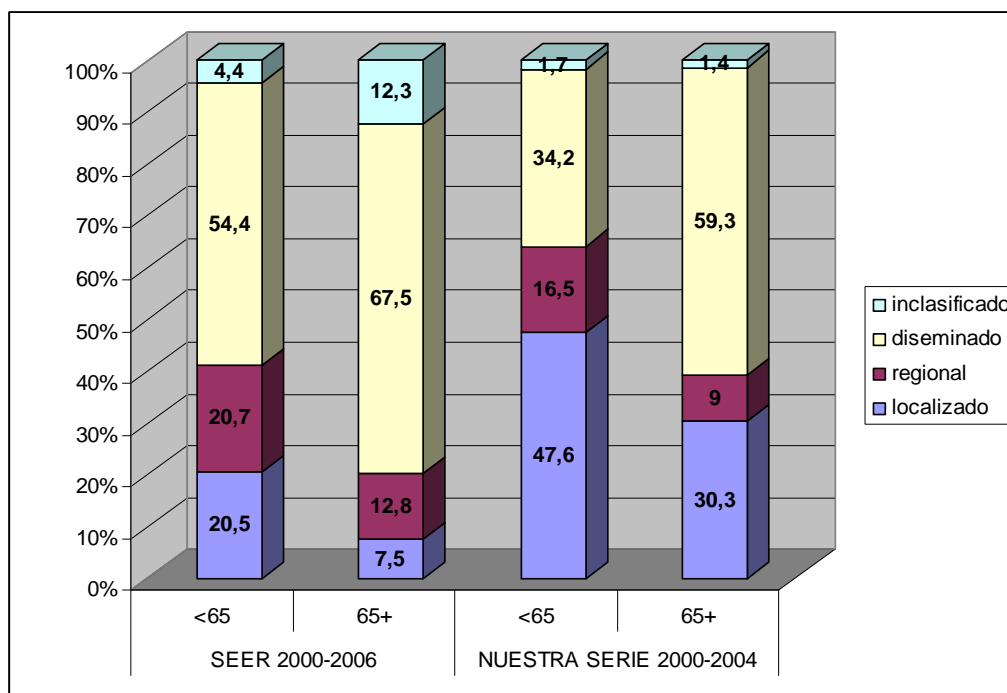


GRÁFICO 59. PORCENTAJE DE LOS DIFERENTES ESTADIOS DEL CÁNCER DE OVARIO EN MUJERES < Y > DE 65 AÑOS, EN NUESTRA SERIE PERIODO 2000-2004 Y LA DEL SEER DEL 2000-2006.

Estas diferencias observadas con los datos del SEER<sup>358</sup> se evidencian en todos los grupos etarios reflejados en la Tabla 43. Así, aunque en ambas series el mayor porcentaje de mujeres con diagnóstico de cáncer ovárico se encuentran en extensión diseminada, seguidos en frecuencia por la extensión local y en último lugar por la regional; la serie Americana presenta un decalaje muy importante entre la extensión diseminada y la regional, mientras que en nuestro estudio estas diferencias son mucho más atenuadas.

TABLA 43. PORCENTAJE DE LAS DIFERENTES EXTENSIONES DEL CÁNCER DE OVARIO SEGÚN DIFERENTES GRUPOS ETARIOS, EN NUESTRA SERIE Y EN LA DEL SEER.

Edad	Localizado		Regional		Diseminado	
	SEER	Nuestra serie	SEER	Nuestra serie	SEER	Nuestra serie
45-54	25.77%	38%	8.25%	22,9%	65.98%	39%
55-64	17.71%	28.8%	7.29%	25%	75.00%	46.3%
65-74	12.63%	30%	6.32%	18.8%	81.05%	51.1%
75+	9.20%	21.5%	5.75%	20.8%	85.06%	57.6%

EXTENSIÓN E HISTOLOGIA

Tanto en la serie del SEER<sup>344</sup> como en la nuestra, encontramos como los adenocarcinomas endometrioides, de células claras y mucinosos dominan en la extensión local, a diferencia del adenocarcinoma seroso que con mayor frecuencia se ha detectado en la extensión diseminada. (Tabla 44).

Un tanto de lo mismo sucede con el NCDB<sup>353</sup> si bien ya no se verifica en el caso de las adenocarcinomas endometrioides, que casi un 50% se encuentran en la extensión diseminada. Conviene señalar que la neoplasia que con mayor frecuencia se diagnosticó en extensión local, tanto en la serie del NCDB, como en la nuestra ha sido el tumor maligno de células germinales; presentándose en un 66% y un 74%, respectivamente. (Tabla 44).

TABLA 44. ESTADIOS DE PRESENTACIÓN EN LOS DIFERENTES TIPOS DE CÁNCERES OVÁRICOS (EXCLUYENDO LOS TUMORES BORDERLINE).SERIE SEER, NCDB Y LA NUESTRA.

Histologías	Localizado			Regional			Diseminado			Total
	SEER	NCDB	Nuestra serie	SEER	NCDB	Nuestra serie	SEER	NCDB	Nuestra serie	
Adenoc. Endometrioide	<b>45,5%</b>	37,4%	<b>53,7%</b>	14,8%	13,1%	25,6%	39,7%	<b>49,5%</b>	20,7%	100%
Adenoc. Cs. Claras	<b>55,5%</b>	<b>52,1%</b>	<b>57,8%</b>	11,4%	13,6%	15,6%	33,1%	34,2%	26,7%	100%
Adenoc. Seroso	12,0%	14,6%	29,2%	7,1%	6,3%	25%	<b>80,9%</b>	<b>79,1%</b>	<b>45,8%</b>	100%
Adenoc. Mucinoso	<b>56,1%</b>	<b>55%</b>	<b>65,8%</b>	5,9%	7,8%	12,9%	37,9%	37,2%	21,3%	100%
Carcinoma. Cs Germinales	-	<b>65,8%</b>	<b>74,3%</b>	-	7,1%	20%	-	27,1%	5,7%	100%

Algo parecido publica Kaku T et al<sup>359</sup> y Soslow RA<sup>360</sup> donde comentan que la gran mayoría de adenocarcinomas endometrioides, de célula clara y mucinosos se diagnostican en estadios iniciales de la enfermedad.

Bien distinto es el comportamiento del adenocarcinoma seroso; según Gilks et al<sup>361</sup> encuentran en su serie que un 82% de todos los tumores en estadios avanzados son de estirpe serosa.

---

**CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO**

---

Se acepta casi unánimemente que las opciones terapéuticas más útiles en el abordaje del cáncer de ovario son cirugía, quimioterapia y, en menor medida, radioterapia; ello se refleja en la mayor parte de los estudios que abordan el tratamiento del cáncer de ovario.

Aunque la cirugía juega sin lugar a dudas un papel clave en el tratamiento de dicha patología, prácticamente todos los autores están de acuerdo en que, excepto en estadios iniciales (IA y IB de la FIGO), el tratamiento del cáncer de ovario debe ser multidisciplinar por definición, combinando cirugía con otras terapias como quimioterapia y/o radioterapia<sup>362</sup>.

En el 71,4% de las pacientes de nuestra serie fue posible realizar algún tipo de procedimiento quirúrgico, bien sea solo (19,9%) o acompañado de otras terapias (51,5%).

En la serie SEER 1988-2001<sup>350</sup> dicha cifra se elevó al 81,6%, de las cuales en un 15,2% se realizaron cirugías mínimas "uterus-sparing" (no incluyen una histerectomía) y en el resto, un total de 66,4% se realizó una cirugía, que incluía una histerectomía y/o debulking. Mencionar que algunas de ellas fueron acompañadas con otras terapias no quirúrgicas.

Al analizar la cirugía como único tratamiento, es decir, como monoterapia, evidenciamos un elevado decalaje con los datos obtenidos del NCDB<sup>363</sup>, un 19,6% versus un 31,6% a favor de la serie americana.

Algo parecido ocurre con el tratamiento único de quimioterapia, pero a la inversa; es más utilizado en nuestra serie (19%) que en el del NCDB (10%), a diferencia de lo que hemos descrito para la cirugía. (Tabla 45).

Sin embargo, al analizar el gesto quirúrgico con quimioterapia (ignoramos si ésta ha sido o no neoadyuvante) nuestros datos se asemejan mucho a los del NCDB <sup>363</sup>, con unos valores del 47% y del 46% respectivamente.

Como se observa en la tabla 45, la cirugía asociada a radioterapia o bien a esta y quimioterapia son muy poco utilizadas en ambas series.

Por último, comentaremos el porcentaje tan bajo de otras terapias (0,9%) y tan alto de pacientes sin ningún tratamiento (7,7%) de la serie americana al compararla con nuestros valores. (Tabla 45).

TABLA 45. DISTRIBUCIÓN DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS IMPARTIDOS EN EL CÁNCER OVÁRICO EN LA SERIE NCDB 1985,1986,1991 Y NUESTRA SERIE.

	Cirugía	Cirugía y Quimio	Cirugía y Radio	Cirugía y Radio y Quimio	Quimio	Otras	Ningún Tx	Nº casos
NCDB	31,6%	45,9%	2,3%	1,4%	10,2%	0,9%	7,7%	17.475 (100%)
Nuestra serie	19,6%	47,3%	0,8%	2,3%	18,9%	9,6%	1,5%	1002 (100%)

### TRATAMIENTO Y EDAD

En el tratamiento del cáncer de ovario, las pacientes de mayor edad frecuentemente no reciben las mismas oportunidades que las pacientes más jóvenes sobre todo en los estadios avanzados de la enfermedad. Tradicionalmente se pautan menos tratamientos agresivos, tanto quirúrgicos por el miedo a un aumento en la morbi-mortalidad operatoria<sup>364,365</sup>, como quimioterápicos basados en el platino-taxol por la mayor toxicidad que estos presentan<sup>366,367</sup>.

Si bien es cierto que las pacientes en edades avanzadas diagnosticadas de cáncer de ovario, suelen presentar una mayor patología asociada, un peor estado vital y un estado de la enfermedad más avanzado que las más jóvenes; las mujeres con edades superiores a los 70 años que no tienen asociada una patología médica severa y que muestran un relativo buen estado vital, presentan una buena tolerancia a los tratamientos quirúrgicos agresivos<sup>368</sup> y a los tratamientos basados en platino y taxol<sup>369</sup>.

Según los datos del SEER<sup>370</sup>, el tratamiento quimioterápico no se administró en un 22% de las pacientes entre los 75 y 84 años ni en un 45% de las pacientes por encima de los 85 años comparadas con las pacientes jóvenes que recibieron el tratamiento estándar del cáncer de ovario en el 83% de las ocasiones. Incluso en ausencia de patología asociada, se les prescribió un menor número de tratamientos combinados a estos grupos de pacientes mayores de edad.

En nuestra serie, a las mujeres de 65 o más años de edad, se les prescribió con menor frecuencia (32,8%) el tratamiento estándar combinado de cirugía más quimioterapia en un segundo tiempo, versus las mujeres menores de esa edad, en las que dicha terapia combinada fue llevada a cabo en el 45,2%.

Según el estudio de Ries LA<sup>370</sup> más del 40 % de mujeres de 85 años no recibió ningún tratamiento definitivo según las referencias obtenidas del hospital en el que existía el registro médico. Las mujeres más jóvenes recibieron más terapia de combinación (la cirugía con la terapia de quimioterapia/hormonal) al compararlas con las mujeres de mayor edad, las cuales recibieron más modalidades de monoterapia como la cirugía o la quimioterapia/hormonal únicamente; concluyendo que las mujeres de mayor edad con cáncer ovárico son tratadas menos agresivamente que sus homólogas más jóvenes.

En nuestra serie un 16,1% de las pacientes de 65 ó más años fueron tratadas con alternativas paliativas versus el 1,7% de las pacientes menores de 65 años. De hecho la edad media de las mujeres que fueron sometidas a tratamientos paliativos fue de 74(DE:14) años, mientras que aquellas que se sometieron a una terapia combinada de cirugía más quimioterapia presentaron la menor edad media, de 55 (DE:15) años.

Sin embargo en nuestro estudio, las terapias monodisciplinares consistentes en cirugía o quimioterapia fueron impartidas en un porcentaje similar entre los dos grupos etarios de población. Las mujeres menores de 65 años fueron tratadas con tratamientos monodisciplinares de cirugía ó quimioterapia en un 19,6% y 20,1% respectivamente. Las mujeres de 65 o más años fueron tratadas en un 20,3% con cirugía y en un 17,2% con quimioterapia.

## TRATAMIENTO E HISTOLOGÍA

Al comparar los cánceres más frecuentes de estirpe epitelial de nuestra serie con las del SEER período 1988-2001<sup>350</sup>, observamos que en ambas, el gesto quirúrgico bien como monoterapia o asociado con otras terapias es el tratamiento que con mayor frecuencia se imparte, aunque en porcentajes superiores en la serie americana que en nuestro caso. (Gráfico 60).

En ambas series, el adenocarcinoma endometriode es, sin lugar a dudas, el

cáncer de ovario en el que se aplica con mayor frecuencia alguna terapéutica quirúrgica para su tratamiento, aunque con un porcentaje superior en la serie americana (98,5% versus 85,2%).

Merece la pena reseñar las diferencias encontradas en ambas series al referirnos a los adenocarcinomas de células claras. Si bien en el SEER<sup>350</sup>, es el segundo cáncer en frecuencia en el que fue indicado el gesto quirúrgico (97,6%); en nuestra serie, por el contrario, es el adenocarcinoma en el que con menor frecuencia se indica dicho tratamiento (67,4%).

Por último, destacar que con independencia de la histología del tumor la actitud terapéutica más frecuentemente empleada ha sido la cirugía, si bien es cierto que en la serie americana este gesto ha sido superior que en nuestra población.

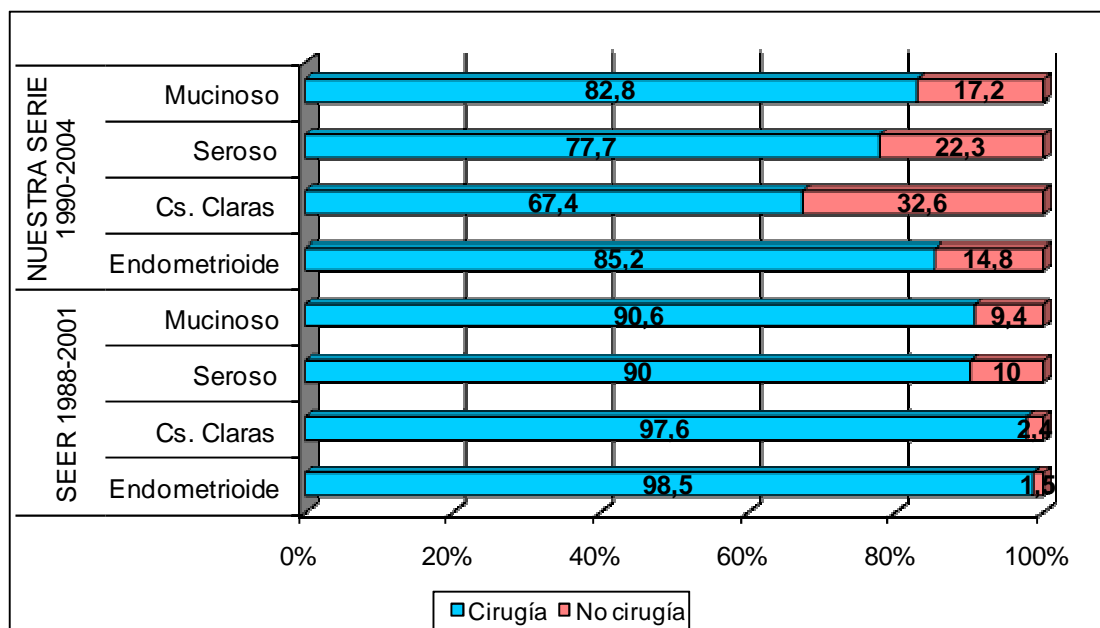


GRÁFICO 60. PORCENTAJE DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO Y DEL RESTO DE TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS EN LOS ADENOCARCINOMAS MÁS FRECUENTES DE OVARIO, EN NUESTRA SERIE Y EL SEER.

TRATAMIENTO Y EXTENSIÓN

En nuestra población, cuando se decide tratar un cáncer de ovario con una terapia monodisciplinar, ésta varía en función de la extensión tumoral, de manera que al ir aumentando la extensión tumoral disminuye la indicación de la cirugía como monoterapia y en cambio aumenta la indicación única de la quimioterapia y viceversa.

En estos gestos terapéuticos coincidimos con los del NCDB<sup>363</sup>, no obstante se puede observar con claridad el decalaje existente de las dos monoterapias entre la serie americana y la nuestra. Mientras que en el NCDB la indicación de la monoterapia con cirugía disminuye de la extensión local a la diseminada de un 62% a un 16%, en nuestra serie se pasa de un 36% a un 10% respectivamente (Gráfico 61).

Referente a la quimioterapia se produce un incremento del 2% al 14% de la extensión local a la diseminada en el NCDB. En nuestra serie pasamos de un 6% a un 30% respectivamente. (Gráfico 61).

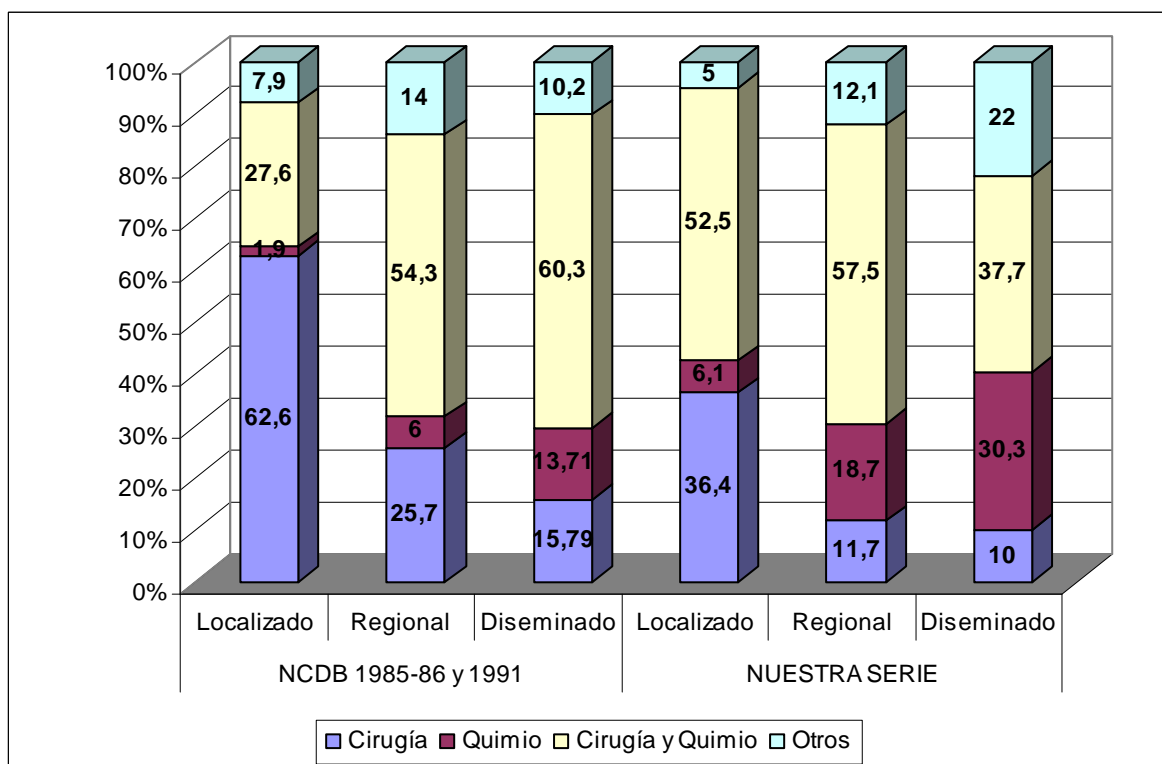


GRÁFICO 61. PORCENTAJE DE LOS PRINCIPALES TRATAMIENTOS UTILIZADOS SEGÚN EL ESTADIO DEL CÁNCER DE OVARIO EN NUESTRA SERIE Y LA DEL NCDB.

A la hora de optar por un tratamiento monodisciplinar, en los tumores diagnosticados en extensión diseminada, la quimioterapia ha sido la opción terapéutica

de mayor peso en nuestra población (30%), lo que discrepa notablemente con las tendencias observadas por la serie NCDB<sup>363</sup>, donde el gesto terapéutico quirúrgico es de mayor utilización que el de la quimioterapia en dichos tumores, con un 16% y 14% respectivamente. (Gráfico 61).

La literatura coincide en que la terapia multidisciplinar es la más utilizada en el cáncer de ovario y que dentro de esta, sin duda el esquema terapéutico más empleado es la cirugía asociada a la quimioterapia, bien sea esta última adyuvante o neoadyuvante. Además, la mayoría de las pacientes se diagnostican con la enfermedad en estadios avanzados requiriendo por ello de dicho enfoque multidisciplinar<sup>371</sup>.

Los factores importantes que determinan el resultado del tratamiento incluyen la extensión de la enfermedad, el tipo histológico, el grado y el tamaño del tumor residual después de la cirugía inicial<sup>371</sup>.

Si bien en la serie americana del NCDB<sup>363</sup>, conforme avanza la extensión tumoral aumenta la indicación de dicha terapia multidisciplinar, alcanzando en la extensión diseminada un 60%; en nuestra serie se obtiene su máxima indicación en tumores diagnosticados en extensión regional con un 57%.

En la extensión localizada, al observar dicha combinación de cirugía más quimioterapia, nuestros resultados son superiores a los de la serie americana, (52% versus 28%), no encontrando una justificación lógica, y sólo nos queda pensar en que ello es debido a una menor indicación de la cirugía como único tratamiento y la posibilidad de que se haya realizado la indicación con el objetivo de evitar la posibilidad de un avance ulterior de la extensión. (Gráfico 61).

Partridge et al<sup>353</sup> sin embargo encontraron que cerca del 85% de las pacientes tratadas en estadio III de la enfermedad recibían alguna otra terapia además de la cirugía, frecuentemente quimioterapia y que el 70% de las pacientes en estadio IV fueron tratadas únicamente con quimioterapia.

En resumen, añadiríamos al perfil típico de la paciente con cáncer de ovario el hecho de que los tratamientos que se le aplicarán serán cirugía y/o quimioterapia.

---

## MORTALIDAD

---

En España, durante el año 2.000 de cada 100 mujeres fallecidas a consecuencia de la enfermedad cancerosa, 5 murieron por cáncer de ovario<sup>372</sup>. La mortalidad encontrada durante nuestro período de estudio ha sido del 45.5%, evidentemente en nuestro caso, deberíamos hablar más de letalidad que de mortalidad por cáncer de ovario, ya que esta tasa ha nacido de dividir el número de mujeres fallecidas por cáncer de ovario en relación a las mujeres que han padecido o padecen dicha enfermedad.

Si ahora intentamos ver que es lo que ha sucedido en la CAM<sup>373</sup> a lo largo del período 1990-2004 por trienios, vemos como el porcentaje de mujeres fallecidas por este motivo se incrementa durante el primer, segundo, tercero y quinto trienio, manteniéndose igual el tercero y cuarto trienio (15%, 17%, 22%, 22%, y 24% respectivamente). (Gráfico 62).

En nuestra serie se puede comprobar como durante el primer, segundo y tercer trienio, se sigue la misma tónica de incremento (16%, 25% y 29% respectivamente) que en la CAM, sin embargo se puede objetivar un fuerte descenso de las mujeres fallecidas por cáncer ovárico en los dos últimos trienios (19 y 11% respectivamente). La cuestión es aclarar el por qué se presenta este decalaje. La única explicación plausible es que en el caso de los datos referidos a la CAM proceden del Instituto Nacional de Epidemiología (INE), es decir de los certificados de defunción, y en nuestro caso, aunque el dato del fallecimiento igualmente procede del INE, no es menos cierto que la población objeto de estudio han sido sólo las declaradas por los distintos centros públicos hospitalarios de dicha CAM y que hasta no hace mucho tiempo al registro no le llegaban los eventos procedentes de hospitales no públicos (Gráfico 62).

El porcentaje de mujeres fallecidas por cáncer de ovario en España<sup>373</sup> durante el período mencionado, sigue una evolución temporal muy parecida o similar a la presentada en la CAM (Gráfico 62).

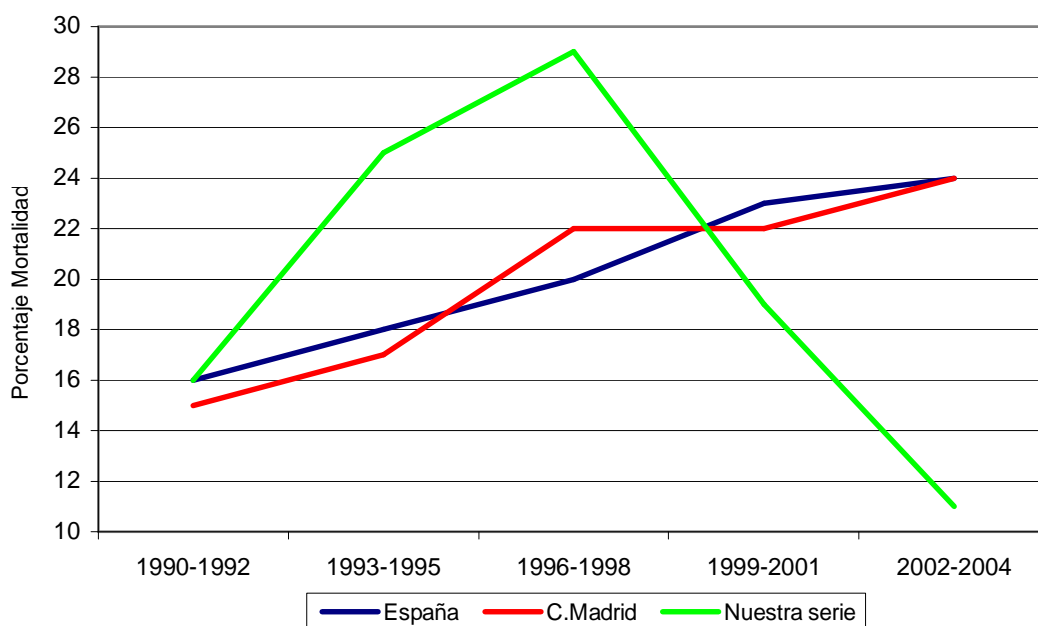


GRÁFICO 62. PORCENTAJE DE MORTALIDAD POR CÁNCER DE OVARIO EN ESPAÑA, COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID Y EN NUESTRA SERIE. EVOLUCIÓN POR TRIENIOS. PERIODO 1990-2004. DATOS OBTENIDOS DEL PROGRAMA ARIADNA. INSTITUTO DE SALUD CARLOS III.

Si nos comparamos con los datos obtenidos del registro hospitalario de tumores del Hospital Clínico Universitario de Málaga<sup>343</sup> durante el período 1993-1999 (ambos inclusive), nos encontramos con una mayor mortalidad en nuestra serie, 45.5% versus 39.6%. Es conveniente aclarar que el período de seguimiento ha sido diferente para ambas series, 14 años para la nuestra versus 9 años de seguimiento para el Hospital Clínico de Málaga.

Igualmente, en nuestra serie hemos tenido conocimiento del estado vital de todas nuestras pacientes en el período de seguimiento, a diferencia del Hospital Clínico de Málaga donde han tenido un 12,6% de pacientes en las que lo desconocían. (Tabla 46).

TABLA 46 MORTALIDAD DEL CÁNCER DE OVARIO EN EL HOSPITAL CLÍNICO DE MÁLAGA. PERIODO 1993-1999 Y EN NUESTRA SERIE. PERÍODO 1990-2004.

	Hospital Clínico de Málaga. Periodo 1993-1999	Nuestra serie. Periodo 1990-2004
Tamaño muestral	139	1023
Vivas Final seguimiento	66(47,5%)	557(54,4%)
Muertas	55 (39,6%)	466(45,5%)
Estado vital desconocido	18 (12,6%)	-

Coincidimos con la serie del SEER<sup>342</sup>, en que la mayoría de los casos de mortalidad se centralizan en dos grandes grupos etarios; de 55 a 64 años y de 65 a 74 años.

El 22% de muertes en nuestra serie y el 25% de las del SEER acontecen en el grupo etario de 55 a 64 años, mientras que para el grupo de 65 a 74 años, las muertes acontecen en un 27% en nuestra serie versus un 28% en la serie americana.

Igualmente coincidimos con los datos del SEER publicados por el J Natl Cancer Inst.<sup>374</sup> dónde encuentran que el 50% de los óbitos por esta rúbrica acontecen en las mujeres de 65 y más años.

---

### SUPERVIVENCIA

---

Los estudios de supervivencia han cobrado una enorme importancia en la última década, de manera que se han convertido en la estrella de los estudios epidemiológicos de oncología, en unión con los ensayos clínicos, no solo en lo que respecta al cáncer de ovario sino en todos los tumores.

Aunque el registro de tumores recoge pacientes durante 15 años, lo que a priori permitiría establecer seguimientos durante ese periodo de tiempo, los distintos análisis de supervivencia muestran valores significativos hasta los 10 años, ya que en muchos casos a partir de ese momento el número de casos es tan bajo que no permite obtener información relevante.

Una paciente diagnosticada de cáncer de ovario en nuestra población, sin tener en cuenta ningún determinante nada más que el propio diagnóstico, tiene una probabilidad de seguir viva a los 5 años del 46,8% y del 38,1% a los 10 años.

Son numerosos los trabajos internacionales que establecen que las tasas de supervivencia global (a los 5 años) de las pacientes con cáncer de ovario, independientemente del estadio son próximas al 40%<sup>375,376,377,378</sup>. Concretamente, en dos series de pacientes correspondientes a los periodos de tiempo comprendidos entre 1987-1989 y 1990-1992 (de acuerdo con lo publicado anualmente por la FIGO) mostraron tasas de supervivencia a los cinco años del 39% y 42% respectivamente<sup>379</sup>.

En una amplia serie con 691 pacientes, registrada desde enero de 1986 a

diciembre del año 2000, se observó que la supervivencia a los 5 y 10 años era del 56% y del 44,6% respectivamente. Si bien es cierto que Li y cols<sup>380</sup> se centraron sólo en el carcinoma epitelial de ovario, en tanto que nuestro estudio aborda más formas anatomopatológicas y quizás ello pudiera justificar el decalaje en las supervivencias entre sus estudios y el nuestro. Curiosamente y como veremos más adelante es la misma diferencia que presenta este autor con el NCDB<sup>363</sup> y con el SEER<sup>341</sup>.

En el informe del 26 Annual Report de la FIGO<sup>7</sup>, podemos apreciar que la supervivencia global a los 5 años del conjunto de los estadios del cáncer epitelial de ovario es del 49,7%. Aquí podemos comentar algo parecido a lo del anterior párrafo, si bien las diferencias con nosotros son algo menores (49,7% vs 46,8%).

Como puede observarse en la Tabla 47, la supervivencia detectada por nosotros es prácticamente superponible a la publicada en la serie americana del NCDB<sup>363</sup>, si bien la de nuestra serie es mayor.

Así la supervivencia para el NCDB es del 76% al año y del 41% a los cinco años y en nuestra serie es del 80,5% y del 46,8% respectivamente. Ello es muy interesante ya que los datos del NCDB proceden de registros hospitalarios, lo que de algún modo robustece nuestros resultados, al proceder igualmente estos de la misma fuente, es decir, de los registros hospitalarios. Las pequeñas discrepancias en la supervivencia obtendidas en ambas series, en parte pudieran obedecer a que el porcentaje de pacientes del NCDB de 60 y más años es algo mayor que en nuestro estudio (55.7% vs 48%).

Al igual que ocurre cuando nos comparamos con el NCDB<sup>363</sup>, nos sucede lo mismo si lo hacemos con el SEER<sup>341</sup>, presentando estos una supervivencia al año del 76% y del 41% a los cinco años; ambas inferiores a las observadas en nuestro estudio.

Merece la pena resaltar la plena coincidencia de nuestra supervivencia global a los 10 años con la publicada por el SEER<sup>341</sup> del periodo 1996-2003 (38%). (Tabla 47).

TABLA 47. SUPERVIVENCIA ACUMULADA AL AÑO, CINCO AÑOS Y 10 AÑOS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO SEGÚN NUESTRA SERIE, LAS DEL SEER (PERIODO 1996-2003) Y LAS DEL NCDB (1985/86 Y 1991).

	NCDB	SEER	Nuestra serie
Supervivencia al 1er año	76%	75%	80,5%
Supervivencia a los 5 años	41%	45%	46,8%
Supervivencia a los 10 años	-	38%	38,1%

A la hora de compararnos con datos de supervivencia a nivel europeo es recomendable hacerlo con el proyecto EUROCORE, ya que es el único y más ambicioso estudio sobre supervivencia de cáncer a gran escala que se ha realizado en España y Europa. Los dos últimos estudios finalizados son el EUROCORE 3<sup>11</sup> y 4<sup>12</sup>.

Como ya hemos comentado en el apartado de la introducción, dentro del contexto europeo la supervivencia del cáncer en España es comparable a la de los países más desarrollados, situándose en casi todas las localizaciones por encima de la media europea.

Según el estudio EUROCORE-4<sup>12</sup>, España ocupa el octavo puesto en lo que respecta a supervivencia en cáncer de ovario en Europa, tras Austria, Suecia, Finlandia, Suiza, Noruega, Alemania y Francia.

El estudio EUROCORE-3<sup>11</sup> ha estudiado la supervivencia de 1.800.000 adultos y 25.000 niños enfermos de cáncer pertenecientes a 22 países europeos incluida España, diagnosticados entre 1990 y 1994, con seguimiento hasta finales de 1999.

Según el estudio EUROCORE-3<sup>11</sup> la supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario en España es del 43,2% y la media europea del 36,7%. La supervivencia de nuestras pacientes ha sido superior, concretamente del 46,8% (Tabla 48).

Un decalaje mayor observamos al compararnos con el proyecto EUROCORE-4<sup>12</sup>, cuya finalidad ha sido analizar regularmente y explicar las tendencias y diferencias de la supervivencia del cáncer entre 23 países europeos incluida España. Se han analizado 2.700.000 pacientes, diagnosticadas entre 1995 y 1999 con seguimiento hasta finales del 2003.

Según datos del EUROCORE-4<sup>12</sup> la supervivencia a los 5 años del cáncer de ovario

en España es del 36,5% y la media europea del 36.3%. La supervivencia de nuestras pacientes ha sido como ya hemos mencionado con anterioridad del 46,8% (Tabla 48).

TABLA 48. SUPERVIVENCIA ACUMULADA A LOS 5 AÑOS DE CÁNCER OVÁRICO SEGÚN ESTUDIO EUROCORE 3, 4 Y NUESTRA SERIE.

	EUROCORE 3		EUROCORE 4		Nuestra serie
	España	Europa (media)	España	Europea (media)	Periodo 1990-2004
Supervivencia acumuladas 5 años	43,2%	36,7%	36,5%	36.3%	<b>46,8%</b>

Que nuestras supervivencias sean superiores a las encontradas en los proyectos del EUROCORE 3 y 4 pueden obedecer a distintos factores:

- Los datos del EUROCORE provienen de registros poblacionales mientras que nuestros datos proceden de registros hospitalarios.
- Los proyectos EUROCORE no incluyen todos los registros poblacionales españoles. Así en el EUROCORE 3<sup>11</sup>, han participado los registros del cáncer del País Vasco, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra y Tarragona que cubrieron el 15% de la población española, y se analizó la supervivencia de 72.300 adultos y 1.200 niños enfermos de cáncer. En el proyecto EUROCORE 4<sup>12</sup>, han participado ocho registros españoles (Albacete, Castellón, Gerona, Granada, Murcia, Navarra, País Vasco y Tarragona) que han cubierto el 16% de la población española, estudiándose la supervivencia de 94.300 enfermos.

Por otra parte no hay que olvidar que una de las ventajas que presentan los registros hospitalarios es la fiabilidad de sus resultados, aunque siempre se puede argumentar que la validez externa de los registros poblacionales es mayor, pero es incuestionable la validez interna de los registros hospitalarios.

Sería esperable obtener mejores porcentajes de supervivencia si se articularan mejoras en el diagnóstico precoz de la enfermedad, mediante el desarrollo de métodos de screening y si se optimizaran los tratamientos mediante los patrones postulados de concordancia estadio-tratamiento.

---

## SUPERVIVENCIA Y EDAD

---

En lo que respecta a la supervivencia está demostrada que se cumplen los aforismos: “A mayor edad, menor supervivencia” y “A mayor extensión, menor supervivencia”.

No está claro porqué las mujeres jóvenes tienen mejor pronóstico que las maduras. ¿Es la edad un factor pronóstico independiente que mejora la supervivencia?, o bien es que la edad está asociada a una serie de atributos como son el estado general, presentación temprana de la enfermedad, mayor tolerancia de tratamientos invasivos y/o una biología tumoral menos agresiva.

Algunos informes han indicado que la edad más joven no es un factor de pronóstico independiente para una mejor supervivencia<sup>381,382</sup>. Diferentes estudios<sup>383,384,385</sup> nos hablan de que el pronóstico de la enfermedad es mejor en las mujeres jóvenes, debiéndose fundamentalmente, a que presentan con mayor frecuencia tumores con bajo grado histológico, con menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial y sobre todo que se presentan en estadios iniciales de la enfermedad. Así en nuestra serie el 41,4% de las pacientes menores de 65 años se encontraban en el momento del diagnóstico en estadio localizado, mientras que las mayores o iguales a 65 años solo el 26,7% se diagnosticaron en dicha etapa temprana de la enfermedad.

Petignant et al<sup>386</sup> en 2004 estudiaron los tumores epiteliales de ovario primarios, recogidos entre 1980 y 1998. Los autores compararon las características tumorales y los patrones de tratamiento en 285 pacientes de 70 años y en 451 pacientes menores de 70 años. Las mujeres mayores presentaban estadios más avanzados y a igual estadio que una paciente joven era menos frecuente el tratamiento con cirugía óptima y quimioterapia. La supervivencia en pacientes mayores era del 18% frente al 53% de las pacientes más jóvenes. En cuanto a la mortalidad, las mujeres ancianas mostraban un incremento del riesgo de 1,8 de muerte por cáncer de ovario comparado con las pacientes más jóvenes.

Según un informe realizado por el NCDB<sup>353</sup> sobre el cáncer ovárico en hospitales de Estados Unidos, la supervivencia es más pobre en mujeres en edad avanzada “sólo” para aquellas diagnosticadas en la etapa III o IV de la enfermedad.

En carcinomas de ovario, en estadios avanzados (III y IV), Chan et al<sup>377</sup>, describen tasas de supervivencia global a los cinco años en mujeres jóvenes (menores de 45 años) superiores al 48%, mientras que en mujeres maduras (mayores de 45 años) la probabilidad de supervivencia no alcanza el 22%.

Diferentes estudios han demostrado que la edad es uno de los factores de pronóstico independientes para la SPV de las pacientes con estadios avanzados de cáncer de ovario, con un peor pronóstico para las pacientes de edad más avanzada<sup>387</sup>. La tasa de supervivencia en las pacientes  $\geq 65$  años es significativamente inferior a las pacientes más jóvenes, incluso cuando se corrige por estadio, tamaño residual y estado vital<sup>388</sup>.

En los estudios multivariantes, el ser joven, es un factor pronóstico que mejora la supervivencia independientemente de otros parámetros que estén relacionados con la edad como pueda ser el estado general del paciente,<sup>377,389</sup>. Otros estudios concluyen que las mejores supervivencias de las pacientes más jóvenes persisten tras ajustar por raza, estadio, grado y tratamiento quirúrgico<sup>388</sup>, siendo la edad joven un factor pronóstico independiente para la mejora de la supervivencia en las mujeres que padecen cáncer de ovario<sup>390,391</sup>.

La supervivencia a los cinco años decrece notablemente con la edad. Si comparamos estos descensos según los diferentes grupos etarios mostrados en la Tabla 49, observamos que nuestros datos son casi superponibles a los obtenidos en la serie SEER durante el periodo 1996-2004<sup>342</sup>.

Las pacientes menores de 45 años fueron las que presentaron mejores supervivencias a los cinco años; un 74,9% en nuestra serie y un 73% en el SEER<sup>342</sup>. Por el contrario el grupo etario con peores supervivencias fueron las mujeres de 75 o más años, con una supervivencia a los 5 años del 24,4% en nuestra serie; algo superior al 22,3% del SEER.

El grupo etario en el que nos diferenciamos un poco más de los datos obtenidos por el SEER, es en el de las mujeres en edades comprendidas entre los 45 a 54 años, con una supervivencia a los cinco años del 48,6% y del 56% respectivamente. (Tabla 49).

Las pacientes de nuestra serie menores de 65 años mostraron unas tasas de

supervivencia del 55,3% a los cinco años, mientras que las pacientes de 65 años o mayores fueron del 31,2%. Parecidos porcentajes se han obtenido en la serie del SEER<sup>342</sup> con unas tasas de supervivencia a los cinco años del 56,5% para las mujeres menores de 65 años versus el 29,4% para las de 65 o más años (Tabla 49).

TABLA 49. SUPERVIVENCIA ACUMULADA A LOS 5 AÑOS (%) DEL CÁNCER OVÁRICO EN DIFERENTES GRUPOS ETARIOS SEGÚN EL SEER Y NUESTRA SERIE.

	SEER	Nuestra serie
AÑOS	1996-2004	1990-2004
Menor de 45 años	73%	74,9%
45 a 54 años	56%	48,6%
55 a 64 años	45,9%	45,6%
65 a 74 años	35,6%	34,7%
75 y más años	22,3%	24,4%
Menor de 65 años	56,5%	55,3%
65 y más años	29,4%	31,2%

Nuestras supervivencias a los 5 años en los grupos etarios menores de 65 años o  $\geq$  a 65 años son prácticamente superponibles a las encontradas por Chan JK et al<sup>350</sup>.

Chan JK et al<sup>350</sup>, encontró una supervivencia a los 5 años del 56,7% en < de 65 años y del 31,8 % en  $\geq$  de 65 años versus una supervivencia del 55,3% en < de 65 años y del 31,2% en  $\geq$  a 65 años en nuestra serie.

Sin embargo nuestras tasas son inferiores si nos comparamos con las encontradas en el registro hospitalario de tumores del Hospital Clínico Universitario de Málaga<sup>343</sup> en donde se obtuvieron en las pacientes más jóvenes unas tasas de supervivencia cercanas al 75% a los cinco años y del 45% en las mayores de 65 años.

#### SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

Los tumores de células claras y mucinosos se han relacionado con un peor pronóstico tanto en los estadios iniciales como en los más avanzados de la enfermedad<sup>343</sup>.

En nuestro estudio dentro de los diferentes tipos de adenocarcinomas; son los

serosos y los de células claras los que peor supervivencia presentan con un 49,8% y 49,9 % a los 5 años respectivamente y con un 40,1% y 43,6% a los 10 años de seguimiento respectivamente.

Los adenocarcinomas mucinosos son las neoplasias epiteliales que han mostrado mejor supervivencia con tasas del 74,45 a los 5 años y del 56,5 a los 10 años.

Al comprar nuestra serie con la del SEER del periodo 1988-2001<sup>350</sup>, coincidimos en que los adenocarcinomas mucinosos y endometrioides tienen una mejor supervivencia acumulada a los cinco años con respecto al resto de adenocarcinomas; con un 74,4% y 68,1% respectivamente para los adenocarcinomas mucinosos y un 55,3% y 72,5% respectivamente para los adenocarcinomas endometrioides.

También coincidimos con el SEER<sup>350</sup> en que las peores supervivencias dentro de los adenocarcinomas acontecen en los de célula clara y serosos (Tabla 50).

TABLA 50. SUPERVIVENCIA ACUMULADA A LOS 5 AÑOS DE LOS DIFERENTES TIPOS HISTOLÓGICOS DE ADENOCARCINOMAS SEGÚN SEER (PERIODO 1988-2001) Y NUESTRA SERIE.

Supervivencia acumulada 5 años	Nuestra serie	SEER
Mucinoso	<b>74,4 %</b>	68,1 %
Endometriode	<b>55,3 %</b>	72,5 %
Celula clara	49,9 %	64,5 %
Seroso	49,8 %	39,4 %

Coincidimos también cuando nos comparamos con estudios similares realizados en España, como el realizado por el Hospital Clínico Universitario de Málaga<sup>343</sup>, en el que las curvas de supervivencia muestran que las pacientes con adenocarcinomas serosos, fallecieron todas a los 8 años de seguimiento, mientras que las pacientes con adenocarcinomas mucinosos mostraron una supervivencia próxima al 70%.

Tingulstad et al<sup>385</sup>, mostraron de un total de 571 casos de cáncer de ovario en población noruega de 1987 a 1996, que tan sólo el 24% de las pacientes con tumores serosos estaban vivas al final del estudio. El 49% de las pacientes con tumores endometrioides y el 60% de las mujeres con tumores mucinosos permanecieron con vida tras finalizar el mismo.

Referente al pronóstico de los adenocarcinomas de células claras hay diversidad de estudios que le confieren mal pronóstico, peor que el adenocarcinoma seroso<sup>392,393</sup>.

En nuestra serie ambos grupos histológicos presentaron una peor supervivencia si los comparamos con el resto de adenocarcinomas (endometriode y mucinoso), con los tumores malignos de células germinales y los de cordones sexuales.

La media de supervivencia de los adenocarcinomas de célula clara fue de 95,54 meses con una mediana de 47 meses.

Los adenocarcinomas serosos presentaron una supervivencia media y mediana de 94,8 meses y 59,6 meses respectivamente.

La supervivencia acumulada al año fue menor en el adenocarcinoma de célula clara que en el seroso con un 77,9% y 92,9% respectivamente. Sin embargo las supervivencias a los 5 y 10 años son prácticamente superponibles, así la supervivencia acumulada a los 5 años en el adenocarcinoma de célula clara fue del 49,9% versus el 49,8% en el seroso. A los 10 años la supervivencia acumulada de los adenocarcinomas de célula clara fue del 43,6% versus el 40,1% en los serosos. Como ya hemos comentado con anterioridad no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos histológicos.

Desde 1973, los carcinomas de células claras han sido reconocidos por la Organización Mundial de la Salud como un subtipo histológico diferente dentro del cáncer ovárico. A diferencia de otros cánceres epiteliales ováricos, los adenocarcinomas de célula clara tienen una mayor tendencia a presentarse como una masa grande, unilateral pélvica, en estadios tempranos de la enfermedad y a estar asociados a complicaciones tromboembólicas y síndromes paraneoplásicos<sup>394</sup>

Considerando que con mayor probabilidad se presentan en una etapa temprana de la enfermedad, pero sin embargo muestran un comportamiento agresivo, es confuso si estos tumores presagian un pronóstico más pobre.

Kennedy et al. comparo 29 casos de adenocarcinoma de célula clara con 305 casos de carcinoma de célula no clara y no encontró ninguna diferencia de supervivencia para estadios I y II de la enfermedad<sup>395</sup>.

En otro estudio realizado por Crozier et al, donde revisaron a 59 pacientes con adenocarcinomas de células claras, mostraron que estos no eran diferentes de otros cánceres epiteliales ováricos <sup>396</sup>.

De la misma manera, Kennedy et al. revisaron 64 pacientes y concluyeron que la supervivencia de las pacientes afectas de carcinoma de células claras, controlando el grado de diferenciación y el estadio de la enfermedad, no era diferente de las mujeres con otros cánceres epiteliales<sup>397</sup>.

Así mismo Leitao et al, obtuvo el mismo resultado en su estudio clínico-patológico en 25 pacientes con carcinomas de célula clara en estadios iniciales<sup>398</sup>. Estos autores no encontraron ningunas diferencias significativas del pronóstico comparando el carcinoma de célula clara con el resto de tumores epiteliales de célula no clara de ovario. Sin embargo, estos autores reconocieron que la carencia de diferencia puede ser debido al relativamente pequeño número de casos.

Si bien dos estudios recientes que examinan a pacientes con todas las histologías tratadas de una manera similar, muestran una peor supervivencia para los carcinomas de célula clara comparada con los adenocarcinomas serosos y endometrioides<sup>392,393</sup>

Ya que los adenocarcinomas de célula clara son un subtipo histológico raro, ya que representa sólo el 5 % de todos los cánceres epiteliales ováricos, se necesita de un tamaño muestral grande para descubrir diferencias significativas en los resultados.

Así el estudio realizado por Chan JK<sup>350</sup>, comparó 1.411 casos de carcinoma de célula clara con más de 20.000 casos de control con otros tipos de cáncer ovárico epitelial. Sobre el análisis inicial, la tasa de supervivencia total de 5 años para el carcinoma de célula clara fue considerablemente más alto comparada con los carcinomas serosos, debido a la etapa más temprana en el diagnóstico de cánceres de célula clara. Sin embargo, después de ajustar por estadio, aquellos cánceres de célula clara con estadios I, II, III, y IV tuvieron una peor supervivencia específica de enfermedad a los 5 años (85.3 %, el 60.3 %, el 31.5 %, y el 17.5 % respectivamente) comparado con el 86.4 % el 66.4 %, el 35.0 %, y el 22.2 % en pacientes con adenocarcinoma seroso. (Estadio I,  $p < 0.985$ ; Estadio II,  $p = 0.314$ ; Estadio III,  $p < 0.001$ ; Estadio IV,  $p < 0.001$ ).

Este estudio de Chan JK<sup>350</sup> es una de la series más grande hasta el momento de pacientes no seleccionados, que abarcan 12 regiones en los Estados Unidos. Como tal, esta cohorte de pacientes no esta limitada por la selección y tendencias de vigilancia a menudo asociadas con el ensayo clínico. Además, los datos demográficos y clínico patológicos obtenidos de este informe son una reflexión cercana de las tendencias y los resultados de EE UU. Dicho estudio concluye que los adenocarcinomas de célula clara presagian una peor supervivencia después de ajustar por estadio de enfermedad y otros factores de pronóstico como la edad y el grado de enfermedad.

Mención especial merecen los tumores malignos de células germinales por su elevada supervivencia.

En el estudio realizado por el grupo de trabajo EUROCORE<sup>399</sup> en Europa en 978 casos diagnosticados de tumores malignos de células germinales, durante el periodo de 1983-94 se obtuvo una supervivencia del 81,5% al año y del 70,8% a los 5 años. Nosotros hemos obtenido supervivencias mayores, concretamente 96,8% al primer año y 89,3 a los cinco años (Tabla 51).

En el análisis realizado por Carol L. Kosary<sup>344</sup> con los datos obtenidos del SEER durante el periodo de 1988-2001 obtienen una tasa de supervivencia a los cinco años superior a la nuestra (91%). La supervivencia a los cinco años del tumor maligno de células germinales publicado por el NCDB<sup>353</sup> es algo inferior a la nuestra, 86,4% versus 89,3% respectivamente (Tabla 51).

TABLA 51. SUPERVIVENCIA ACUMULADA AL AÑO Y A LOS CINCO AÑOS DEL TUMOR MALIGNO DE CÉLULAS GERMINALES, SEGÚN EUROCORE, NCDB, SEER Y NUESTRA SERIE

Tumor maligno de células germinales	EUROCORE	NCDB	SEER	Nuestra serie
	1983-1994	1988-1993	1988-2001	1990-2004
Supervivencia al 1er año	81,5%	-	94,6	96,8%
Supervivencia a los 5 años	70,8%	86,4%	91,0	89,3%

### SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN

Se ha demostrado que la supervivencia de los estadios iniciales del cáncer de ovario es mejor que la de los estadios avanzados. Nuestros resultados, así como multitud

de trabajos publicados sobre la supervivencia en cáncer de ovario y sus determinantes concluyen que, con niveles de significación estadística en todos los casos, la supervivencia cae claramente conforme aumenta la extensión de la enfermedad<sup>349</sup>.

Lamentablemente, sólo el 29 % de los casos son diagnosticados en una etapa temprana de la enfermedad. Casi dos tercios de las pacientes se diagnostican en una etapa avanzada o bien están inclasificados en el diagnóstico<sup>346</sup>.

La mayoría de las series consultadas refieren, a los cinco años, tasas de supervivencia del 90-95% cuando la enfermedad esta localizada y tasas que no superan el 26-30% en estadios avanzados<sup>346,400</sup>.

Así en el SEER<sup>342</sup>, la supervivencia acumulada a los 5 años en tumores diagnosticados en extensión local es del 92,7%, versus el 30,6% en aquellos diagnosticados en extensión diseminada.

Parecidos porcentajes se obtuvieron en la serie de Ohio<sup>352</sup> con un 94,9% de supervivencia a los 5 años en extensión local y un 30,9% en extensión diseminada (Tabla 52).

Los resultados obtenidos en nuestro trabajo son inferiores a los comentados en los anteriores estudios. Estas diferencias son más marcadas para los tumores diagnosticados en extensión local y diseminada. La supervivencia a los 5 años de nuestras pacientes fueron, del 83,6% para las extensiones localizadas, del 42,5% para las extensiones regionales y del 18% para las extensiones diseminadas (Tabla 52).

TABLA 52. SUPERVIVENCIA ACUMULADA A LOS 5 AÑOS SEGÚN LOS DIFERENTES ESTADIOS TUMORALES. SEER, OHIO Y NUESTRA SERIE.

Supervivencia acumulada a los 5 años según extensión tumoral	Ohio 1992-1998	SEER 1996-2004	Nuestra serie 1990-2004
Localizado	94,9%	92,7%	83,6%
Regional	81,3%	71,1%	42,5%
Diseminado	30,9%	30,6%	18%

Sin embargo nuestros resultados son comparables con los publicados en el *“volumen 26th of the FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological*

Cancer” 7, donde las tasas de supervivencia a los 5 años varían entre el 89,6 % en el estadio IA (localizado) y el 18,6 % para el estadio IV(diseminado); y con el estudio realizado por Chan Jk et al<sup>350</sup>, en el que la supervivencia a 5 años fue del 88,3% en el estadio I (localizado) y del 19,7% en estadio IV (diseminado).

Según Guppy AE et al<sup>401</sup>, la supervivencia acumulada a los cinco años para las mujeres en estadios avanzados es de alrededor del 13% , supervivencia inferior a la encontrada por nosotros (18%).

También coincidimos con estudios similares realizados en España, como el del Hospital Clínico Universitario de Málaga<sup>343</sup>, en donde la extensión tumoral fue uno de los parámetros valorados que mostró relación con la supervivencia global en pacientes con carcinoma de ovario. Las enfermas con extensión local tumoral, tuvieron una supervivencia tras 9 años de seguimiento superior al 80%, mientras que las pacientes con extensión regional y diseminada está no superaba el 30%. En nuestra serie las supervivencias acumuladas a los 10 años fueron del 73,1% en el estadio localizado y del 9,7% en el diseminado. La supervivencia en aquellas mujeres con extensión regional superó el 30% a diferencia del Hospital Clínico de Málaga (Tabla 53).

TABLA 53. SUPERVIVENCIA ACUMULADA A LOS 9 /10 AÑOS SEGÚN LAS DIFERENTES EXTENSIONES TUMORALES. HOSPITAL CLÍNICO DE MÁLAGA Y NUESTRA SERIE.

Extensión tumoral	Hospital Clínico de Málaga 1993-2002 Supervivencia a 9 años	Nuestra serie 1990-2004 Supervivencia a 10 años
Localizado	>80%	73,1%
Regional	<30%	35,8%
Diseminado	<30%	9,7%

Estos resultados son lógicos si se piensa que, conforme aumenta la extensión del tumor:

- Aumenta la masa tumoral, con lo que disminuye la eficacia de la cirugía y la quimioterapia.
- Aumenta la probabilidad de implantes locales y, por tanto, de recidivar.

- Aumenta la probabilidad de tener metástasis a distancia y, por consiguiente, de verse afectados órganos vitales como cerebro, pulmón...
- Aumenta la posibilidad de comprometer estructuras vitales por su propio crecimiento.

Surge así un problema, y es que el ovario no presenta anatómicamente un compartimento claramente definido como tal, sino que “flota” en la pelvis; por tanto, la aparición de una masa dependiente del ovario tiene la capacidad de crecer enormemente hacia el abdomen sin que se altere la apariencia externa de la paciente y dando pocos o ningún síntoma<sup>402</sup>.

Todo ello determina que cuando se llega al diagnóstico, el cáncer de ovario se encuentra en estadios avanzados y, como ya se ha dicho, las probabilidades de haber formado implantes peritoneales o incluso metástasis a distancia son altas. Ello permite reafirmar la necesidad de una vigilancia ginecológica en las mujeres en general y en las postmenopáusicas en particular<sup>402</sup>.

---

## SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

---

Está bien demostrado en la literatura que el abordaje del cáncer de ovario debe ser sin duda multidisciplinar<sup>371</sup> y aunque los cirujanos tienen un papel notable en el tratamiento de la enfermedad tumoral, los oncólogos (tanto médicos como radioterapeutas) han cobrado una importancia capital.

No obstante, sólo el 20-30% de pacientes son diagnosticadas en una etapa inicial de la enfermedad en donde la cirugía como único tratamiento puede ser curativa<sup>403</sup>. Así en pacientes seleccionadas con la enfermedad en etapa temprana, limitada al ovario, tumores completamente encapsulados, bien diferenciados, no es necesario ningún tratamiento complementario a la cirugía en vista de la supervivencia excelente después de la misma.<sup>404,405</sup>

En el resto de los casos el diagnóstico se produce en estadios avanzados en el que el tratamiento normalmente será la cirugía seguida de quimioterapia<sup>406,407</sup>. Lamentablemente, la mayoría de dichas pacientes recaerá y se harán candidatas a una quimioterapia adicional<sup>403</sup>.

Si bien en nuestra serie el 35,7% de las pacientes se han diagnosticado en un estadio localizado, a pesar de esto, una gran cantidad de cánceres de ovario siguen siendo tratados con abordajes monodisciplinares en nuestra población (un 46,2%), a pesar de que se demuestra que las pacientes que reciben tratamientos multidisciplinarios tienen mayor supervivencia a los 5 años (36,6% en tratamientos monodisciplinares versus el 55,2% en tratamientos multidisciplinarios).

Partridge et al<sup>353</sup>, abordan en un artículo la influencia de los distintos esquemas terapéuticos y se puede llegar a partir de él a las siguientes conclusiones que nosotros también corroboramos:

- 1) La quimioterapia no supone una mejoría en los estadios locales, pero sí en los estadios avanzados. Los pacientes en estadios locales de la enfermedad no se beneficiaron de la quimioterapia incluso cuando eran de grado 3 o 4.
  - En nuestra serie las pacientes diagnosticadas con una extensión tumoral local, *tratadas únicamente con cirugía* presentaron una supervivencia

media de 149,46 meses y una supervivencia acumulada a los 5 años años del 84,8% versus los 88,06 meses de supervivencia media y 68,3% de supervivencia acumulada a los cinco años, de aquellas pacientes con extensión tumoral local *tratadas con quimioterapia como único tratamiento*. Si bien las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas, lindaron a la significación ( $p=0,07$ ). Siendo biológicamente plausible y por ello consideramos que estas diferencias, desde la óptica biológica no se deben al azar. Las pacientes con extensión tumoral avanzada y tratadas solo con quimioterapia obtuvieron una supervivencia al año del 69,7% versus el 38,9% en aquellas tratadas únicamente con cirugía. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).

2) En el estadio I (extensión local) de la enfermedad tiene mejor supervivencia la cirugía como único tratamiento que la combinación de cirugía + quimioterapia, debido probablemente a la mayor agresividad de este esquema terapéutico.

- Como ya hemos mencionado antes, en nuestro estudio las pacientes con extensión tumoral local tratadas únicamente con cirugía, han presentado una supervivencia media de 149,46 meses y una supervivencia a los 5 años del 84,8%; mientras que aquellas pacientes que estando con la misma extensión tumoral han sido tratadas con cirugía + quimioterapia, han tenido una supervivencia media de 138,96 meses y una supervivencia a los 5 años del 84,2%. Estas diferencias no han sido estadísticamente significativas ( $p>0,05$ ).
- Coincidimos por tanto con el estudio realizado por el “Gynecologic Oncology Group” (GOG)<sup>408</sup> realizado a 81 pacientes con cáncer de ovario en estadio localizado, las cuales fueron asignadas aleatoriamente después del tratamiento quirúrgico a recibir o no tratamiento adyuvante con quimioterapia (melphalan). No había ningunas diferencias significativas entre las pacientes a las que no se les había suministrado quimioterapia adyuvante después de la cirugía, de aquellos que si la habían recibido; con una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (91% versus el

98%;  $P = 0.41$ ) o supervivencia total (94% versus el 98%;  $P = 0.43$ ).

- 3) En los estadios III y IV (extensión tumoral diseminada), el esquema elegido para tratar a la paciente tiene más peso en la supervivencia que el grado tumoral.

Desde un enfoque global de nuestra población y si partimos del hecho de que la supervivencia de las pacientes tratadas con quimioterapia como tratamiento monodisciplinar es muy inferior a la supervivencia de aquellas tratadas con cirugía como único tratamiento (siendo las medias de supervivencia de 46 meses y de 108 meses, respectivamente), resulta enormemente llamativo el hecho de que, una vez que se opta por un tratamiento monodisciplinar, no existen prácticamente diferencias en el porcentaje de utilización tanto de la cirugía (19,6%) como de la quimioterapia (18,8%).

No obstante debemos decir que en nuestra serie las pacientes diagnosticadas en extensión tumoral regional y diseminada, la quimioterapia como tratamiento monodisciplinar consigue mejores supervivencias que la cirugía; si bien no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Aun lo expuesto en el párrafo anterior, no es razón para considerar que un tumor de ovario en un estadio avanzado deba ser tratado únicamente con quimioterapia, sino que debe recibir un tratamiento multidisciplinar.

De hecho, Mendiola C et al<sup>409</sup> afirman que “la cirugía inicial es pieza clave para la indicación de un tratamiento complementario correcto”, por tanto solo en circunstancias muy especiales podíamos considerar a la quimioterapia como única opción terapéutica.

Si antes afirmábamos que los tratamientos multidisciplinarios conseguían mejores supervivencias que los monodisciplinarios, también podemos afirmar que en nuestra serie aquellas pacientes que reciben la secuencia de cirugía + quimioterapia tienen mejores supervivencias que aquellas que reciben la opción quimioterapia + cirugía (por ese orden, respectivamente), con una media de supervivencia de 102,8 meses versus 45,14 meses y una supervivencia acumulada a los 5 años del 60,8% versus 28,8% respectivamente.

Estas diferencias en cuanto a la supervivencia entre estos dos esquemas

multidisciplinares son muy acentuadas para las extensiones locales y regionales. Así la supervivencia acumulada a los 5 años, en las pacientes con extensión tumoral local y regional tratadas con *cirugía + quimioterapia*, es del 84,2% y 55,3% respectivamente versus una supervivencia a los 5 años del 66,7% y 22,2% respectivamente en las tratadas con el esquema de *quimioterapia + cirugía*.

Sin embargo estas diferencias no se muestran tan claras para los estadios avanzados.

Coincidimos con la revisión sistemática realizada por Morrison J et al<sup>410</sup> en donde no hayan diferencias ostensibles ni estadísticamente significativas entre las pacientes con cáncer ovárico con extensión tumoral diseminada tratadas con quimioterapia en un primer momento seguida de cirugía, del grupo de pacientes con extensión también diseminada pero tratadas con quimioterapia en un primer momento seguida de cirugía.

En nuestra serie las pacientes con extensión tumoral diseminada a las que se les aplicó el tratamiento de "*cirugía + quimioterapia*" mostraron una supervivencia acumulada a los 5 años del 27%; y del 23,2% en aquellas a las que se les aplicó "*quimioterapia + cirugía*", si bien no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos multidisciplinares.

Considerando todos los tratamientos en su conjunto, es decir tanto los monodisciplinares como las terapias múltiples, en nuestro estudio los dos tratamientos en los que se ha obtenido una mayor supervivencia son, en primer lugar la cirugía (media de supervivencia de 108,99 meses y acumulada a 5 años de 68,7%) y en segundo lugar la cirugía seguida de quimioterapia (media de supervivencia de 102,83 meses y acumulada a 5 años de 60,8%).

El 62,2% de todas las cirugías como tratamiento único, se realizan en pacientes con una extensión local de la enfermedad; ello puede justificar el motivo por el cual las supervivencias de nuestras pacientes sometidas a cirugía son superiores a las sometidas a tratamiento de cirugía + quimioterapia, si bien entre ambos grupos no existieron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

---

---

## REGRESIÓN DE COX

---

---

Hemos construido dos modelos de regresión de Cox; ello ha obedecido a nuestro deseo de desagregar la vertiente de tratamiento.

Al comprobarse en el primer modelo, cómo los tratamientos multidisciplinarios, como era de esperar<sup>371,406</sup>, se comportaban como un factor de protección con respecto a la expectativa de vida, hemos querido conocer cual o cuales actuaban en este sentido a través de un segundo modelo.

Igualmente se comprueba en los dos modelos, como los diferentes odds ratio han permanecido prácticamente invariables, excepto en el caso de los carcinomas inespecíficos que han perdido su nivel de significación en el segundo modelo. Hubiera sido deseable que el diagnóstico histológico fuera más concreto, ya que es un grupo compuesto por todos aquellos tumores malignos epiteliales sin otra especificación.

El segundo modelo nos ha permitido afinar el comportamiento de los diferentes gestos terapéuticos. Conviene señalar, no obstante, como la variable “otros tratamientos”, engloba a toda una amalgama de actitudes terapéuticas tanto mono como multidisciplinarios, a lo que hay que añadir que cuantitativamente tampoco era muy abundante (<7% del total de tratamientos).

La edad se comporta en nuestro estudio como un factor independiente tras el análisis ajustado.

El hecho de pertenecer al grupo etario de 65 y más años se ha comportado como un factor pronóstico negativo de la expectativa de vida versus las menores de esa edad, coincidiendo con Amunni G et al<sup>411</sup>, que por otra parte establece el mismo punto de corte etario que nosotros.

Merece la pena comentar, que estudios recientes de diferentes grupos oncológicos llegan a las mismas conclusiones que nosotros, pero con distintos puntos de corte etario. Así el “Hellenic Oncology Cooperative Group” (HeCOG)<sup>412</sup>, establece como factor pronóstico negativo tener 70 y más años versus el grupo menores de 45 años. En un estudio del 2008 del “Gynecologic Oncology Group” (GOG)<sup>413</sup>, con un punto de corte

en mayores y menores de 60 años de edad, concluye que las mayores de 60 tienen una menor expectativa de vida.

En cuanto a la histología, Du Bois A et al<sup>414</sup>, publican que esta se comporta como un factor pronóstico independiente, en una serie de 3126 pacientes. En nuestro caso la histología ha sido también un factor pronóstico independiente, siendo nuestra serie de 1.023 enfermas. Nosotros llegamos a obtener mayor información, en el sentido de haber podido identificar las formas histológicas que tienen algo que decir en la respuesta, es decir en la supervivencia.

La extensión tumoral regional y diseminada, que en nuestra serie se ha comportado como un factor pronóstico negativo, coincide en líneas generales con lo publicado por múltiples estudios<sup>411,412,413,414,415</sup>.

Brun<sup>416</sup>, en el análisis de 287 pacientes con estadios I-IV de cáncer de ovario en el periodo de 1975-1995 y con un tiempo medio de seguimiento de 90 meses, concluyó que el estadio era un factor de pronóstico para la supervivencia según el estudio multivariado, además del tipo histológico, del tamaño residual postquirúrgico y del tipo de quimioterapia administrada.

Por último, el tratamiento multidisciplinar con respecto al monodisciplinar, se comporta como un factor de protección para la expectativa de vida en mujeres afectas de cáncer de ovario. Si ahora lo abordamos asociando al tratamiento quirúrgico una quimioterapia adyuvante y lo comparamos únicamente con el gesto quirúrgico, nuestros resultados son prácticamente superponibles a los de Maas HA et al<sup>417</sup>; en donde la combinación de cirugía y quimioterapia con referencia a la cirugía sola, presenta un OR=0,4; IC95%: 0,3- 0,6; muy similar al obtenido en nuestro estudio (OR=0,54; IC95%: 0,38-0,76).

## **CONCLUSIONES**



---

## CONCLUSIONES

---

- 1<sup>a</sup> La edad media de las pacientes con cáncer de ovario de nuestra población ha sido de 58 años (DT 17 años).
- 2<sup>a</sup> Los tipos histológicos más frecuentes han sido los correspondientes a los carcinomas del epitelio de superficie. Dentro de éstos, el grupo de los “adenocarcinomas” ha sido el más representativo, y a su vez incardinado en ellos, el seroso. La extensión del cáncer ovárico en el momento del diagnóstico fue preferentemente diseminada, siendo más usual en mujeres de 65 y más años, coincidiendo además con el grupo etario de mayor mortalidad.
- La paciente estereotipo con cáncer de ovario en los Hospitales Públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid respondería a estas características.
- 3<sup>a</sup> El gesto terapéutico más utilizado en el cáncer de ovario ha sido la terapia multidisciplinar consistente en cirugía asociada a quimioterapia adyuvante.
- Dentro de los tratamientos monoterápicos los más empleados han sido la cirugía seguida de la quimioterapia.
- 4<sup>a</sup> La mortalidad total encontrada en nuestra población durante el periodo de estudio (1990-2004), ha sido del 45,5 %, siendo la principal causa la progresión tumoral (92,7%)
- 5<sup>a</sup> La supervivencia global acumulada ha sido: del 81%, al primer año; 47%, a los 5 años; y del 39%, a los 10 años.
- 6<sup>a</sup> Se han mostrado factores pronósticos positivos:
- ⇒ Los tratamientos de cirugía+quimioterapia, quimioterapia+cirugía+quimioterapia y el grupo de “otros tratamientos” con respecto a cirugía como único tratamiento.
- 7<sup>a</sup> Se han mostrado factores pronósticos negativos:
- ⇒ Tener 65 años o más con respecto a las menores de esta edad.

- ⇒ Tener al diagnóstico un “adenocarcinoma” o adenocarcinoma de células claras con respecto a tener un tumor maligno de células germinales.
  - ⇒ Tener al diagnóstico un tumor con extensión regional o diseminada con respecto a tener un tumor localizado.
  - ⇒ Recibir tratamiento paliativo con respecto a solo cirugía.
- 8ª No se ha encontrado que la demora en el tratamiento influya en la supervivencia.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Parkin, DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
- 2 Ahmedin Jemal, DVM, PhD et al. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-9.
- 3 U.S. Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2004 Incidence and Mortality. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; Washington, DC: National Cancer Institute; 2007.
- 4 Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med* 2004; 24: 2519-29.
- 5 [http://americancancersociety.org/downloads/STT/CAFF\\_finalPWSecured.pdf](http://americancancersociety.org/downloads/STT/CAFF_finalPWSecured.pdf)
- 6 Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer* 1993; 71: S517-S23.
- 7 Volumen 26 of the FIGO Annual Report on the results of treatment in gynaecological cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2006; 95; S161-S192.
- 8 DM Parkin, SL Whelan, J Ferlay, L Teppo, DB Thomas (eds.) Cancer Incidence In Five Continents. Vol. VIII IARC, Scientific Publications N° 155. Lyon 2002 <http://www-dep.iarc.fr/>
- 9 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase N°5, version 2.0 Lyon IARC Press 2004.
- 10 Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por Cáncer en España, 2006. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2006.pdf>
- 11 M. P. Coleman, G. Gatta, A. Verdecchia, J. Estève, M. Sant, H. Storm, et al. and the EURO CARE Working Group. EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol* 2003; 14 Suppl 5: v128-149.
- 12 Berrino F et al .Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol*.2007; 8: 773-83
- 13 Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2: 163-9.

- 
- 14 Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-97.
  - 15 Cramer DW, Welch WR, Scully RE, Wojciechowski CA. Ovarian cancer and talc: a case-control study. *Cancer*. 1982;50:372-6.
  - 16 Godwin AK, Testa JR, Hamilton TC. The biology of ovarian cancer development. *Cancer*. 1993;71:530-6.
  - 17 Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol* 2003; 104: 228-32.
  - 18 Stadel BV. The etiology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123: 772-4.
  - 19 Smith E, Daly B, Xu X-Xi. A mechanism for Cox-2 inhibitor anti-inflammatory activity in chemoprevention of epithelial cancers. *Cancer epidemiol Biomarkers Prevent* 2004; 13:144-5.
  - 20 Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Young HA. Perineal talc exposure and epithelial ovarian cancer risk in the Central Valley of California. *Int J Cancer* 2004; 112: 458-64.
  - 21 Gertig DM, Hunter DJ, Cramer DW, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC et al. Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 249-52.
  - 22 Wong C, Hempling RE, Piver MS, Natarajan N, Mettlin CJ. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 372-6.
  - 23 Ries LAG, Kosary CL, Hankey BE, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1996. Bethesda, MD, National Cancer Institute, 1999.
  - 24 Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, Mc Guire WP, Hoskins WJ et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer* 1993; 71(2 Suppl): 606-614.
  - 25 Tew WP, Lichtman SM. Ovarian cancer in older women. *Semin Oncol*. 2008; 35: 582-9
  - 26 Cress RD, O'Malley C, Leiserowitz S, Campleman SL. Patterns of chemotherapy use for women with ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1530-5.
  - 27 Sundararajan V, Hersman D, Grann V, Jacobson J, Neugut A. Variations in the use of chemotherapy for elderly patients with advanced ovarian cancer: a population-based study. *J Clin Oncol* 2002; 20: 173-8.

- 
- 28 Hightower R, Nguyen H, Averette H, et al. National survey of ovarian carcinoma: IV. Patterns of care and related survival for older patients. *Cancer* 1994; 73: 377-383.
- 29 Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV invasive epithelial ovarian carcinoma in younger versus older women: what prognostic factors are important? *Obstet Gyencol* 2003; 102: 156-61.
- 30 Robbins CL, Whiteman MK, Hillis SD, Curtis KM, McDonald JA, Wingo PA et al. Influence of reproductive factors on mortality after epithelial ovarian cancer diagnosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18 :2035-41.
- 31 Zikán M, Jancárková N, Pohlreich P, Matous B, Kleibl Z, Stríbrná J et al. Hereditary predisposition for the development of breast and ovarian carcinoma. *Cas Lek Cesk.* 2004;143:26-30.
32. Sowter HM, Ashworth A. BRCA1 and BRCA2 as ovarian cancer susceptibility genes. *Carcinogenesis* 2005; 26:1651-6.
- 33 Easton D, Peto J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990; 9: 395-416.
- 34 Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene, BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
- 35 Wooster R, Bignell G, Lancaster J et al. Identification of a breast cancer gene, BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-91.
- 36 Risch HA, Mclaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 700-10.
- 37 Risch HA, McLaughlin JR, Rosen B, et al. General population frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations and their penetrance for cancer; results of a population-based kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1694-706.
- 38 Byrd LM, Shenton A, Maher ER, Woodward E, Belk R, Lim C et al. Better life expectancy in women with BRCA2 compared with BRCA1 mutations is attributable to lower frequency and later onset of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 ;17:1535-42.
- 39 Ramus SJ, Pharoah DP, Harrington P, Pye C, Werness B, Bobrow L et al. BRCA ½ Mutation status influences somatic genetic progression in inherited and sporadic epithelial ovarian cancer cases. *Cancer Research* 2003; 63: 417-23.
- 40 Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008; 14: 2861-9.

- 
- 41 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA 1 and BRCA 2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25 : 1329-33.
  - 42 Kauff ND, Pérez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schulger A et al. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high risk Ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genet* 2002; 39: 611-4.
  - 43 King MC, Marks JH, Mandell JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302:643-6.
  - 44 Ben David Y, Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, et al. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2002;20:463-6.
  - 45 Moslehi R, Chu W, Karlan B, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2000;66:1259-72.
  - 46 Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med* 2003;138:560-70.
  - 47 Sampson J. Endometrial carcinoma of the ovary, arising in endometrial tissue in that organ. *Arch Surg* 1925; 10: 1-72.
  - 48 Leiserowitz GS, Gumbs JL, Oi R, Dalrymple JL, Smith LH, Ryu J et al. Endometriosis-related malignancies. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 466-71.
  - 49 Borgfeldt C, Andolf E. Cancer risk after hospital discharge diagnosis of benign ovarian cysts and endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 395-400.
  - 50 Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME, Frederiksen K, Kjaer SK, Graubard BI et al. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2929-35.
  51. Thomas EJ, Campbell IG. Evidence that endometriosis behaves in a malignant manner. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: S2-S10.
  52. Ness R. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 280-94.
  - 53 Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, Matsumoto K, Onda T, Yasugi T et al. Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2000; 50: 11-7.
  - 54 Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, Kjaer SK, Mallin K, Mosgaard et al. Infertility, fertility drugs and ovarian cancer: a pooled analysis case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 217-24.
  - 55 Goodman MT, McDuffie K, Kolonel LN, Terada K, Donlon TA, Wilkens LR et al. Case-control study of ovarian cancer and polymorphisms in genes involved in

- 
- catecholestrogen formation and metabolism. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10: 209-16.
- 56 Seeger H, Wallwiener D, Kraemer E, Mueck AO. Estradiol metabolites are potent mitogenic substances for human ovarian cancer cells. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26:383-5.
- 57 Kang SK, Choi KC, Tai CJ, Auersperg N, Leung PC. Estradiol regulates gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and its receptor gene expression and antagonizes the growth inhibitory effects of GnRH in human ovarian surface epithelial and ovarian cancer cells. *Endocrinology* 2001; 142: 580-8.
58. Lukanova A, Kaaks R. Endogenous hormones and ovarian cancer: epidemiology and current hypotheses. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 Jan; 14: 98-107.
- 59 Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1774-86.
- 60 Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Gordon GB, Longcope C, Bush TL, Hoffman SC et al. Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA* 1995; 274: 1926-30.
61. Cotreau CM, Ness RB, Modugno F, Allen GO, Goodman MT. Endometriosis and its treatment with danazol or lupron in relation to ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9:5142-4.
- 62 Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
- 63 Bull D, Beral V, et al, MillionWomen Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703-10.
- 64 Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002; 288: 334-41.
65. Cuna S, Hoffmann P, Pujol P. Estrogens and epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 94: 25-32.
- 66 Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 497-504.
- 67 Lacey Jr JV, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288:334-41.

- 
- 68 Bakken K, Alsaker E, Eggen AE, et al. Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. *Int J Cancer* 2004;112:130-4.
- 69 Lacey Jr JV, Brinton LA, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1397-405.
- 70 Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, et al. A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br J Cancer* 2007;96: 151-6.
71. Bo Zhou , Qingmin Sun et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: A meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 2008; 108: 641-651.
- 72 Brinton L. Long-term effects of ovulation-stimulating drugs on cancer risk. *Reprod Biomed Online*. 2007 ;15:38-44.
- 73 Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhoff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril*. 2005;83:261-74.
74. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril*. 2006;85:819-26.
- 75 Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish population based cohort study. *BMJ*. 2009; 338: b249.
- 76 Venn A, Healy D, McLachlan R. Cancer risks associated with the diagnosis of infertility. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 343-67.
- 77 Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, Weiss LK, Wicklund KG. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 1070-8.
- 78 Niwa Y, Wakai K, Suzuki S, Tamakoshi K, Lin Y, Yatsuya H et al; JACC Study Group. Cigarette smoking and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort study. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31:144-51.
- 79 Jordan SJ, Whiteman DC et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006 Dec;103(3):1122-9.
- 80 Pan SY, Ugnat AM, Mao Y, Wen SW, Johnson KC; Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Association of cigarette smoking with the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer* 2004; 111: 124-30.
- 81 Zhang Y, Coogan P, Palmer J, Strom B, Rosenberg L. Cigarette smoking and increased risk of mucinous epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 2004; 159:133-9.

- 
- 82 Modugno F, Ness RB, Allen GO. Alcohol consumption and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003 ;102:1336-43.
- 83 Peterson NB, Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Chen Z, Hampton JM, Willett WC et al. Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2006 ;119:2423-7.
- 84 Tworoger SS, Gertig DM, Gates MA, Hecht JL, Hankinson SE. Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 2008;112:1169-77.
- 85 Tavani A, Gallus S, Dal Maso L, Franceschi S, Montella M, Conti E et al. Coffee and alcohol intake and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study. *Nutr Cancer.* 2001;39:29-34.
- 86 Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Intake of coffee and tea and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study. *Nutr Cancer* 2007;58:22-7
- 87 Goodman MT, Tung KH, McDuffie K, Wilkens LR, Donlon TA. Association of caffeine intake and CYP1A2 genotype with ovarian cancer. *Nutr Cancer.* 2003 ;46:23-9.
- 88 Lueth NA, Anderson KE, Harnack LJ, Fulkerson JA, Robien K. Coffee and caffeine intake and the risk of ovarian cancer: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Causes Control.* 2008 Aug 14. [Epub ahead of print]
- 89 Baker JA, Boakye K, McCann SE, Beehler GP, Rodabaugh KJ, Villella JA et al. Consumption of black tea or coffee and risk of ovarian cancer . *Int J Gynecol Cancer.* 2007 ;17:50-4
- 90 Steevens J, Schouten LJ, Verhage BA, Goldbohm RA, Van den Brandt PA. Tea and coffee drinking and ovarian cancer risk: results from the Netherlands Cohort Study and a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2007;97:1291-4.
- 91 Song YJ, Kristal AR, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Rossing MA. Coffee, tea, colas, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 ;17:712-6.
- 92 Terry KL, De Vivo I, Titus-Ernstoff L, Sluss PM, Cramer DW. Genetic variation in the progesterone receptor gene and ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 442-51.
- 93 Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D et al. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:364-72.

- 
- 94 Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hashi A, Hoshi K, Sato A. Milk/dairy products consumption, galactose metabolism and ovarian cancer: meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14: 13-9.
- 95 Koralek DO, Bertone-Johnson ER, Leitzmann MF et al. Relationship between calcium, lactose, vitamin D, and dairy products and ovarian cancer. *Nutr Cancer*. 2006; 56:22-30
- 96 Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Milk, milk products and lactose intake and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006 15;118:431-41.
- 97 Navarro Silvera SA, Jain M, Howe GR, Miller AB, Rohan TE. Dietary folate consumption and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:511-5.
- 98 Schouten LJ, Goldbohm A, Van den Brandt PA. Height, weight, weight change, and ovarian cancer risk in the Netherlands cohort study on diet and cancer. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 424-33.
- 99 Niwa Y, Yatsuya H, Tamakoshi K, Nishio K, Kondo T, Lin Y et al; JACC Study Group. Relationship between body mass index and the risk of ovarian cancer in the Japanese population: findings from the Japanese Collaborate Cohort (JACC) study. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 452-8.
100. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
- 101 Fairfield KM, Willett WC, Rosner BA, Manson JE, Speizer FE, Hankinson SE. Obesity, weight gain, and ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 288-96.
- 102 Wolk A, Gridley G, Svensson M, et al. A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001; 12:13-21.
- 103 Schouten LJ et al. Height body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 17:902-12
- 104 Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol*. 2005 ;96:520-30
- 105 Tung Ko-Hui, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkkins LR, Kolonel LN et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer risk by histologic type: A multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 629-38.
- 106 Soegaard M, Jensen A, Høgdall E, Christensen L, Høgdall C, Blaakaer J et al. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16:1160-6.

- 
- 107 Chiaffarino F, Parazzini F, Bosetti C, Franceschi S, Talamini R, Canzonieri V et al. Risk factors for ovarian cancer histotypes. *Eur J Cancer*. 2007;43:1208-13.
- 108 Olsen CM, Nagle CM et al. Body size and risk of epithelial ovarian and related cancers: a population-based case-control study. *Int J Cancer*. 2008 ;123:450-6.
- 109 Jordan SJ, Green AC et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer*. 2008; 122:1598-603.
- 110 La Vecchia C. Oral contraceptives and ovarian cancer: an update, 1998-2004. *Eur J Cancer Prev*. 2006;15:117-24
- 111 Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, Angus V, Iversen L, Lee AJ. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ* 2007;335:651.
- 112 Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
- 113 Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;166:894-901.
- 114 Kurian AW, Balise R, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol* 2005; 96: 520-30.
- 115 McGuire V, Felberg A, Mills M, Ostrow KL, DiCioccio R, John EM et al. Relation of contraceptive and reproductive history to ovarian cancer risk in carriers and noncarriers of BRCA1 gene mutations. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 613-8.
- 116 John R McLaughlin, Harvey A Risch Jan Lubinski, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8: 26-34
- 117 Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91: 1911-15.
- 118 Gronwald J, Byrski T, Huzarski T, et al. Influence of selected lifestyle factors on breast and ovarian cancer risk in BRCA1 mutation carriers from Poland. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 105-09.
- 119 Whittemore AS, Balise RR, Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ et al. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *Br J Cancer* 2004; 91: 1911-5.

- 
- 120 Friedman LC, Kramer RM. Reproductive issues for women with BRCA mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2005; 34: 83–86.
- 121 Grenader T, Peretz T, Lifchitz M, Shavit L. BRCA1 and BRCA2 germ-line mutations and oral contraceptives; to use or not to use. *Breast* 2005; 14: 264–68.
- 122 Yang CY, Kuo HW, Chiu HF. Age at first birth, parity, and risk of death from ovarian cancer in Taiwan: a country of low incidence of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:32-6.
- 123 Whiteman DC, Siskind V, Purdie DM, Green AC. Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer epidemiol Biomarkers Preven* 2003; 12: 42-6.
- 124 Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi F, Talamini R et al. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001; 12:337-41.
- 125 Modugno F, Ness RB, Wheeler JE. Reproductive risk factors for epithelial ovarian cancer according to histologic type and invasiveness. *Ann Epidemiol* 2001; 11: 568-74.
- 126 Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2007;18:517-23.
- 127 Nagle CM, Bain CJ, Green AC, Webb PM. The influence of reproductive and hormonal factors on ovarian cancer survival. *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:407-13.
- 128 Eeles RA, Powles TJ. Chemoprevention options for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2000; 18: 93S-9S.
- 129 Llort G, Peris M, Blanco I. Hereditary breast and ovarian cancer: primary and secondary prevention for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Med Clin (Barc)*. 2007 ;128:468-76.
- 130 Laki F, Kirova YM, This P, Plancher C, Asselain B, Sastre X et al. Prophylactic salpingo-oophorectomy in a series of 89 women carrying a BRCA1 or a BRCA2 mutation. *Cancer*. 2007;109:1784-90.
- 131 Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B et al; Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA*. 2006;296:185-92.
- 132 Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingoophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2002;346:1609-15.

- 
- 133 Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002; 346: 1616-22.
- 134 Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003;21:4222-7.
- 135 Narod SA, Sun P, Ghadirian P, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet* 2001; 357: 1467-70.
- 136 Paley PJ, Swisher EM, Garcia RL, et al. Occult cancer of the fallopian tube in BRCA-1 germline mutation carriers at prophylactic oophorectomy: a case for recommending hysterectomy at surgical prophylaxis. *Gynecol Oncol* 2001;80:176-80.
- 137 Chiaffarino F, Parazzini F, Decarli A, Franceschi S, Talamini R, Montella M, La Vecchia C. Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2005 ;97:318-22.
- 138 Risch HA, Bale AE, Beck PA, Zheng W. PGR +331 A/G and increased risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15:1738-41
- 139 Leite DB, Junqueira MG, de Carvalho CV, Massad-Costa AM, Gonçalves WJ, Nicolau SM et al. Progesterone receptor (PROGINS) polymorphism and the risk of ovarian cancer. *Steroids.* 2008;73:676-80
- 140 Pearce CL, Wu AH, Gayther SA, Bale AE; Australian Cancer Study (Ovarian Cancer) and Australian Cancer Study Group. Progesterone receptor variation and risk of ovarian cancer is limited to the invasive endometrioid subtype: results from the Ovarian Cancer Association Consortium pooled analysis. *Br J Cancer.* 2008;98:282-8.
141. Bertone ER, Willett WC et al. Prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(12):942-8.
- 142 Olsen CM, Bain CJ et al. Recreational physical activity and epithelial ovarian cancer: a case-control study, systematic review, and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(11):2321-30.
- 143 Bertone ER, Newcomb PA, Willett WC, Stampfer MJ, Egan KM. Recreational physical activity and ovarian cancer in a population-based case-control study. *Int J Cancer.* 2002;99(3):431-6.
- 144 Weiderpass E, Margolis KL, Sandin S, Braaten T, Kumle M, Adami HO et al. Prospective study of physical activity in different periods of life and the risk of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2006 ;118(12):3153-60.

- 
- 145 Wernli KJ, Newcomb PA, Hampton JM, Trentham-Dietz A, Egan KM. Inverse association of NSAID use and ovarian cancer in relation to oral contraceptive use and parity. *Br J Cancer*. 2008;98:1781-3.
- 146 Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: a critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep*. 2005;13:559-83.
- 147 Bosetti C, Pelucchi C, La Vecchia C. Diet and cancer in Mediterranean countries: carbohydrates and fats. *Public Health Nutr*. 2009;12(9A):1595-600
- 148 Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Soy and isoflavone intake are associated with reduced risk of ovarian cancer in southeast china. *Nutr Cancer* 2004; 49: 125-3.
- 149 Kiani F, Knutsen S, Singh P et al. Dietary risk factors for ovarian cancer: the Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control*. 2006 ;17:137-46.
- 150 La Vecchia C. Association between Mediterranean dietary patterns and cancer risk. *Nutr Rev*. 2009;67 Suppl 1:S126-9.
- 151 McCann SE, Moysich KB, Mettlin C. Intakes of selected nutrients and foods groups and risk of ovarian cancer. *Nutr Cancer* 2001; 39: 19-28.
- 152 Zhang M, Lee AH, Xie X , Binns CW. Green tea consumption enhances survival of epithelial ovarian cancer. School of Public Health, Curtin University of Technology, Perth, WA, Australia. *Int J Cancer* 2004; 112: 465-9.
- 153 Tung KH, Wilkens LR, Wu AH, McDuffie K, Hankin JH, Nomura AM et al. Association of dietary vitamin A, carotenoids, and other antioxidants with the risk of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 669-76.
- 154 Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan AA, Beeson WL et al. Fruits and vegetables and ovarian cancer risk in a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2160-7.
- 155 Mommers M, Schouten LJ, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Consumption of vegetables and fruits and risk of ovarian carcinoma. *Cancer* 2005 ;104:1512-9
- 156 Christopher P. Crum. *Tracto genital femenino en Patología estructural y funcional de Robbins & Cotran*. Editorial: Masson. 7ª ed. 2005. Pág 1063-1121.
157. Tavassoli FA, Devilee P. *World Health Organization Classification of Tumours; Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press Lyon 2003. Pág 113-196.

- 
- 158 Crum CP. Ovaries. In Cotran RS, Tucker C, eds. *Pathologic Basis of Disease*, Philadelphia: W.B. Saunders Company. 1999.
- 159 Fujita M, Enomoto T, Murata Y. Genetic alterations in ovarian carcinoma: with specific reference to histological subtypes. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202: 97-9.
- 160 Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000; 283: 2260-5.
- 161 Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17: 909-25.
- 162 Halperin R, Zehavi S, Hadas E, Habler L, Bukovsky L, Schneider D. Simultaneous carcinoma of the endometrium and ovary vs. endometrial carcinoma with ovarian metastases: a clinical and immunohistochemical determination. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 32-7.
- 163 Ricci R, Komminoth P, Bannwart F, Torhorst J, Wight E, Heitz PU et al. PTEN as a molecular marker to distinguish metastatic from primary synchronous endometrioid carcinomas of the ovary and uterus. *Diagn Mol Pathol* 2003; 12: 71-8.
- 164 Ueda H, Watanabe Y, Nakai H, Hemmi H, Koi M, Hoshiai H. Microsatellite status and immunohistochemical features of ovarian clear-cell carcinoma. *Anticancer Res* 2005; 25: 2785-8.
- 165 Lee KR, Young RH. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 281-92.
- 166 Pieretti M, Hopenhayn-Rich C, Khattar NH, Cao Y, Huang B, Tucker TC. Heterogeneity of ovarian cancer: relationships among histological group, stage of disease, tumor markers, patient characteristics, and survival. *Cancer Invest* 2002; 20: 11
- 167 Hess V, A'Hern R, Nasiri N, King DM, Blake PR, Barton DP et al. Mucinous epithelial ovarian cancer: a separate entity requiring specific treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1040-4.
- 168 Rzepka-Górska I, Błogowska A, Zajaczek S, Zielińska D. Germinal cell tumors in young and adolescent girls. *Ginekol Pol.* 2003 ;74:840-6.
- 169 Topuz S, Iyibozkurt AC, Akhan SE, et al. Malignant germ cell tumors of the ovary: a review of 41 cases and risk factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29:635-7.
- 170 Ovary. In: American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6<sup>th</sup> ed. New York, NY: Springer 2002, 275-284.

- 
- 171 Shepherd JH: Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 889-92.
- 172 Clark T, Stewart M, Altman GD, Smyth J. A prognostic model for ovarian cancer. *Br J Cancer* 2001; 85: 944-52.
- 173 R. Vera, E. Prujá, M. Marcos, J.J. Albistur, M. Tejedor, J.J. Valerdi. Prognostic factors in tumours of gynaecological origin. *Anales Sis San Navarra* 2001; 24 (Supl. 1): 121-132.
- 174 Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-59.
- 175 Suprasert P, Tiyanon J, Kietpeerakool C. Outcome of interval debulking in advanced ovarian cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9:519-24.
- 176 Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2: 275-85.
- 177 Bast RC, Feeny M, Lazarus H et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331-7.
- 178 Rustin GJ, Nelstrop AE, Stilwell J, et al. Savings obtained by CA 125 measurements during therapy for ovarian carcinoma. The North Thames Ovary Group *Eur J Cancer* 1992; 28: 79-82.
- 179 Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, et al.: Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996; 7: 361-4.
- 180 Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer. A multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 936-8.
- 181 Meyer T, Rustin GJ. Role of tumour markers in monitoring epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1535-8.
- 182 Makar AP, Kristensen GB, Børmer OP, et al.: CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 45: 323-8.
- 183 Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 175-8.

- 
- 184 Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 2004; 41: 370-7.
- 185 Yeh LS, Hung YC, Kao A, Lin CC, Lee CC. Tissue polypeptide specific antigen (TPS) and carbohydrate antigen 125 (CA-125) in the early prediction of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2002 ;22:3669-71.
- 186 Tate S, Hirai Y, Takeshima N, Hasumi K. CA125 regression during neoadjuvant chemotherapy as an independent prognostic factor for survival in patients with advanced ovarian serous adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 96: 143-9.
- 187 Sabbatini P, Mooney D, Iasonos A, Thaler H, Aghajanian C, Hensley M et al. Early CA-125 fluctuations in patients with recurrent ovarian cancer receiving chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:589-94.
- 188 Crombach G, Zippel HH, Wurz H. Clinical significance of cancer antigen 125 (CA 125) in ovarian cancer. *Cancer Detect Prev* 1985; 8: 135-9.
- 189 Van der Burg ME, Lammes FB, Verweij J. The role of CA 125 and conventional examinations in diagnosing progressive carcinoma of the ovary. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:310-4.
- 190 Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, Yu YH, Daly L, Berchuck A et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1748-51.
- 191 Woolas RP, Conaway MR, Xu FJ et al. Combination of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1995; 59: 111-6.
- 192 Diamandis EP, Scorilas A, Fracchioli S, Van Graberen M, et al. Human kallikrein 6 (hK6): A new potential serum biomarker for diagnosis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1035-43.
- 193 Hutchinson S, Luo LY, Yousef GM, Soosaipillai A, Diamandis EP. Purification of human kallikrein 6 from biological fluids and identification of its complex with alpha(1)-antichymotrypsin. *Clin Chem* 2003; 49: 746-51.
- 194 Luo LY, Katsaros D, Scorilas A, Fracchioli S, Bellino R, Van Gramberen M et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003; 63: 807-11.
- 195 Zhang Z, Chan DW. Cancer proteomics: in pursuit of "true" biomarker discovery. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2283-6.
- 196 Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, Coffin J, Sorosky JI, Buller RE et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 3193-7.

- 
- 197 Borgoño CA, Kishi T, Scorilas A, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B et al. Human kallikrein 8 protein is a favorable prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2006 ;12:1487-93.
- 198 Scorilas A, Borgoño C, Harbeck N, Dorn J, Schmalfeldt B, et al. Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker. *J Clin Oncol* 2004; 22: 678-85.
199. Boyce EA, Kohn EC. Ovarian cancer in the proteomics era: diagnosis, prognosis and therapeutics targets. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15: 266-73.
- 200 Stevens E, Liotta LA, Kohn EC. Proteomic analysis for early detection of ovarian cancer: A realistic approach? *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:133-139.
- 201 Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST et al. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125?. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:215-23.
- 202 Bast RC Jr, Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R et al. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible?. *Recent Results Cancer Res.* 2007;174:91-100.
- 203 Rapkiewicz AV, Espina V, Petricoin EF 3rd, Liotta LA. Biomarkers of ovarian tumours. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2604-12.
- 204 Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points *Cell* 2004;116 :205-19
- 205 Baekelandt M, Holm R, Nesland JM, Tropé CG, Kristensen GB. Expression of apoptosis-related proteins is an independent determinant of patient prognosis in advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:3775-81.
- 206 May P, May E. Twenty years of p53 research: structural and functional aspects of the protein. *Oncogene* 1999; 18: 7621-36.
- 207 Salani R, Kurman RJ, Giuntoli R 2nd, Gardner G, Bristow R, Wang TL et al. Assessment of TP53 mutation using purified tissue samples of ovarian serous carcinomas reveals a higher mutation rate than previously reported and does not correlate with drug resistance. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:487-91.
- 208 Johnstone RW, Ruefli AA, Lowe SW. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy. *Cell* 2002; 108: 153-64.
- 209 Reles A, Wen WH, Schmider A, et al. Correlation of p53 mutations with resistance to platinum-based chemotherapy and shortened survival in ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2984-97.

- 
210. Zhao XD, Zhang Y, He SR, Yang L. Predictive value of P53 expression in selecting first-line chemotherapy regimen for advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ai Zheng*. 2005;24:1542-5.
211. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJ. Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer. *Int J Oncol* 2000; 16: 567-76.
212. Verri E, Guglielmini P, Puntoni M, Perdelli L, Papadia A, Lorenzi P et al. F.HER2/neu oncoprotein overexpression in epithelial ovarian cancer: evaluation of its prevalence and prognostic significance. Clinical study. *Oncology*. 2005;68:154-61.
213. Ross JS, Gray GS. Targeted therapy for cancer: the HER-2/neu and Herceptin story. *Clin Leadersh Manag Rev*. 2003 ;17:333-40.
214. Nielsen JS, Jakobsen E, Holund B, Bertelsen K, Jakobsen A. Prognostic significance of p53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 1086-96.
215. Vermeij J, Teugels E, Bourgain C, Xiangming J, in 't Veld P, Ghislain V et al. Genomic activation of the EGFR and HER2-neu genes in a significant proportion of invasive epithelial ovarian cancers. *BMC Cancer*. 2008; 8:8-3.
216. Coronado Martín PJ, Fasero Laiz M, García Santos J, Ramírez Mena M, Vidart Aragón JA. Overexpression and prognostic value of p53 and HER2/neu proteins in benign ovarian tissue and in ovarian cancer] *Med Clin (Barc)*. 2007;128:1-6.
217. Chan JK, Loizzi V, Magistris A, Lin F, Rutgers J, Osann K et al. Differences in prognostic molecular markers between women over and under 45 years of age with advanced ovarian cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8538-43.
218. Sueblinvong T, Manchana T, Khemapech N, Triratanachat S, Termrungruanglert W, Tresukosol D. Lack of prognostic significance of her-2/neu in early epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007 ;8:502-6.
219. Gómez- Raposo C, Mendiola M, Barriuso J et al. Angiogenesis and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2009;11:564-71.
220. Mendiola M, Barriuso J, Redondo A et al. Angiogenesis-related gene expression profile with independent prognostic value in advanced ovarian carcinoma. *PLoS One*. 2008;3:e4051.
221. Martínez J. Angiogénesis tumoral. XLVII Reunión Nacional de la AEHH y XXI Congreso Nacional de la SETH, Lección conmemorativa. *Haematologica/edición española* .90 (Supl 1): 85- 94. 2005.
222. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1135-49.

- 
- 223 Demeter A, Várkonyi T, Csapó Z, Szánthó A, Oláh J, Papp Z. Assessment of prognostic factors in common ovarian tumors of varying malignancy. *Magy Onkol.* 2004;48:259-65.
- 224 Merrit WM, Sood Ak. Markers of angiogenesis in ovarian cancer . *Dis Markers.* 2007;23. 419-31.
- 225 Kildal W, Risberg B, Abeler VM, Kristensen GB, Sudbø J, Nesland JM et al. beta-catenin expression, DNA ploidy and clinicopathological features in ovarian cancer: a study in 253 patients. *Eur J Cancer.* 2005; 41:1127-34.
- 226 <http://ovariancancer.gog.199.cancer.gov/ocp.html>
- 227 Fung MF, Bryson P, Johnston M, Chambers A; Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer Disease Site Group. Screening postmenopausal women for ovarian cancer: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2004 ;26:717-28.
- 228 Jones MB, Krutzsch H, Shu H, Zhao Y, Liotta LA, Kohn EC et al. Proteomic analysis and identification of new biomarkers and therapeutic targets for invasive ovarian cancer. *Proteomics* 2002; 2: 76-84.
- 229 Bichsel VE, Liotta LA, Petricoin EF. Cancer proteomics: from biomarker discovery to signal pathway profiling. *Cancer J* 2001; 7: 69-78.
- 230 Petricoin EF, Ardekani AM, Hitt BA, Levine PJ, Fusaro VA, Steinberg SM et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-7.
- 231 Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ERB. Population Screening in the Age of Genomic Medicine. *NEJM* 2003; 348: 50-8.
- 232 NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: NIH Consensus Conference: Ovarian cancer: Screening, treatment, and follow-up. *JAMA* 1995; 273: 491-7.
- 233 Junor EJ. The impact of specialist training for surgery in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:16-18.
- 234 Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr.*1975; 42:101-4
- 235 Hoskins WJ. Epithelial ovarian carcinoma: principles of primary surgery. *Gynecol Oncol.* 1994 ;55:S91-6
- 236 Van der Burg ME. Advanced ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2001;2:109-18.

- 
- 237 Van der Burg ME, Vergote I; Gynecological Cancer Group of the EORTC. The role of interval debulking surgery in ovarian cancer. *Curr Oncol Rep.* 2003;5:473-81.
- 238 Vergote I, van Gorp T, Amant F, Neven P, Berteloot P. Neoadjuvant chemotherapy for ovarian cancer. *Oncology (Williston Park)* 2005; 19: 1615-22; discussion 1623-30.
239. Kuhn W, Rutke S, Spathe K, Schmalfeldt B, Florack G, Von Hundelshausen B et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2585-91.
- 240 Hou JY, Kelly MG, Yu H, McAlpine JN, Azodi M, Rutherford TJ et al. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease. *Gynecol Oncol.* 2007;105:211-7.
- 241 Hegazy MA, Hegazi RA, Elshafei MA, Setit AE, Elshamy MR, Eltatoongy M, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma. *World J Surg Oncol* 2005; 3: 57.
- 242 Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, Lumbiganon P. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer: A Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol.* 2008 Nov 17. [Epub ahead of print]
- 243 Bristow RE, Eisenhauer EL, Santillan A, Chi DS. Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol Oncol.* 2007; 104:480-90
- 244 Vergote I, van Gorp T, Amant F, Leunen K, Neven P, Berteloot P. Timing of debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18:11-9
- 245 Van der Burg ME. More than 20 years second-look surgery in advanced epithelial ovarian cancer: what did we learn? *Ann Oncol* 1997; 8: 627-9.
- 246 Husain A, Chi DS, Prasad M et al. The role of laparoscopy in second-look evaluations for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;80:44-7.
- 247 Kim S, Chung JK, Kang SB, Kim MH, Jeong JM, Lee DS et al. [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 196-201.
- 248 Ozols RF. Recurrent ovarian cancer: evidence-based treatment. *J Clin Oncol* 2002;20:1161-3.
- 249 Eisenkop SM, Friedman RL, Spirtos NM. The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 2000; 88: 144-153.

- 
- 250 Salom E, Almeida Z, Mirhashemi R. Management of recurrent ovarian cancer: evidence-based decisions. *Curr Opin Oncol*. 2002; 14: 519-527.
- 251 Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilias G, Kalofonos C, Efstathiou E, Karina M et al. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. *Anticancer Res* 2005; 25: 3553-8.
- 252 Hauspy J, Covens A. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19:15-21.
- 253 Chi DS, McCaughty K, Diaz JP, Huh J, Schwabenbauer S, Hummer AJ et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006 ;106:1933-9.
- 254 Zang RY, Li ZT, Tang J, Cheng X, Cai SM, Zhang ZY et al. Secondary cytoreductive surgery for patients with relapsed epithelial ovarian carcinoma: who benefits? *Cancer*. 2004; 100: 1152-61.
- 255 Gronlund B, Lundvall L, Christensen IJ, Knudsen JB, Hogdall C. Surgical cytoreduction in recurrent ovarian carcinoma in patients with complete response to paclitaxel-platinum. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31: 67-73.
- 256 Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351:2489-97.
- 257 Salani R, Santillan A, Zahurak ML, Giuntoli RL 2nd, Gardner GJ, Armstrong DK, et al.. Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer*. 2007; 109:685-91.
- 258 Caprotti R, Bonardi C, Crippa S, Mussi C, Angelini C, Uggeri F. Palliative surgery for recurrent bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *Minerva Ginecol*. 2006;58:239-44.
- 259 Pothuri B, Vaidya A, Aghajanian C, Venkatraman E, Barakat RR, Chi DS. Palliative surgery for bowel obstruction in recurrent ovarian cancer: an updated series. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 306-13.
- 260 Caceres A, Zhou Q, Iasonos A, Gerdes H, Chi DS, Barakat RR. Colorectal stents for palliation of large-bowel obstructions in recurrent gynecologic cancer: an updated series. *Gynecol Oncol*. 2008;108:482-5.
- 261 Silva et al. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de ovario epitelial. *Cancerología* 2; Suplemento 1 (2007); s49-s50
- 262 Poveda A. Ovarian cancer treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13 :241-50

- 
- 263 Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M et al. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GFIG OCCC 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 Suppl 8: viii7-viii12.
- 264 Bookman MA. Standard treatment in advanced ovarian cancer in 2005: the state of the art. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:212-20.
- 265 Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R et al; Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96:1682-91.
- 266 Vasey PA. Survival and longer-term toxicity results of the SCOTROC study: Docetaxel-carboplatin (DC) vs. Paclitaxel-carboplatin (PC) in epithelial ovarian cancer (EOC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 202.
- 267 Poveda A. Ovarian cancer: is the news good enough? *Int J Gynecol Cancer*. 2005 ;15 Suppl 3:298-306.
- 268 Kim HS, Park NH, Chung HH, Kim JW, Song YS, Kang SB. Are three additional cycles of chemotherapy useful in patients with advanced-stage epithelial ovarian cancer after a complete response to six cycles of intravenous adjuvant paclitaxel and carboplatin? 2008; 38:445-50. *Jpn J Clin Oncol*.
- 269 Vergote IB, De Wever I, Decloedt J, Tjalma W, Van Gramberen M, van Dam P. Neoadjuvant chemotherapy versus primary debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Semin Oncol*. 2000; 27:31-6.
- 270 Vergote I, et al. Interval debulking Surgery: An alternative for Primary Surgical Debulking? *Semin Surg Oncol* 2000; 19:49-53.
- 271 Vrscaj MU, Rakar S. Neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian carcinoma: a retrospective case-control study. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002; 23:405-10.
272. Pectasides D, Farmakis D, Koumariou A. The role of neoadjuvant chemotherapy in the treatment of advanced ovarian cancer. *Oncology*. 2005;68:64-70
- 273 Young RC. Early-stage ovarian cancer: to treat or not to treat. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:94-5.
274. Trimpos JB, Parmar M, Vergote I, et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105- 12.

- 
- 275 Armstrong DK, Bundy B et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354:34-43.
- 276 Herzog TJ. Update on the role of topotecan in the treatment of recurrent ovarian cancer. *Oncologist* 2002; 7: S3-10.
- 277 Markman M, Rothman R, Hakes T, Reichman B, Hoskins W, Rubin S et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:389-93.
- 278 Cannistra SA. Is there a "best" choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer? *J Clin Oncol* 2002; 20:1158-60.
- 279 McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 340-8.
- 280 Conte PF, Gadducci A, Cianci C. Second-line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: S52-6.
- 281 Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
- 282 Gonzalez-Martin AJ, Calvo E, Bover I, et al. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16:749-55.
- 283 Pfisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol.* 2006;24:4699-707.
- 284 Gonzalez A. Treatment of Recurrent disease: Randomized trials of mono versus combination chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(Suppl 6).
- 285 Dunder I, Berker B, Atabekoglu C, Bilgin T. Preliminary experience with salvage weekly paclitaxel in women with advanced recurrent ovarian carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 79-82.
- 286 Kita T, Kikuchi Y, Takano M, Suzuki M, Oowada M, Konno R et al. The effect of single weekly paclitaxel in heavily pretreated patients with recurrent or persistent advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92: 813-8.
- 287 Gordon AN, Tonda M, Sun S, Rackoff W; Doxil Study 30-49 Investigators. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin

- 
- compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1-8.
- 288 Taiwanese Gynecologic Oncology Group; Chou HH, Wang KL, Chen CA, Wei LH, Lai CH, Hsieh CY, Yang YC, et al. Pegylated liposomal doxorubicin (Lipo-Dox) for platinum-resistant or refractory epithelial ovarian carcinoma: a Taiwanese gynecologic oncology group study with long-term follow-up. *Gynecol Oncol* 2006; 101: 423-8.
- 289 Penson RT, Seiden MV. Topotecan: weighing in when there are many options. *Oncologist* 2005; 10: 698-700.
- 290 Piura B, Rabinovich A. Topotecan in heavily pretreated patients with recurrent ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 612-7.
- 291 Poveda A. Gemcitabine in patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 2005; 31:S29-37.
- 292 Sood AK, Lush R, Geisler JP, Shahin MS, Sanders L, Sullivan D et al. Sequential intraperitoneal topotecan and oral etoposide chemotherapy in recurrent platinum-resistant ovarian carcinoma: results of a phase II trial. *Clin Cancer Res* 2004;10: 6080-5.
- 293 Komiyama S, Tsuji H, Asai S, Dokoh J, Ishikawa M, Mikami M. A pilot study of weekly docetaxel therapy for recurrent ovarian cancer, tubal cancer, and primary peritoneal cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 299-302.
- 294 Berkenblit A, Seiden MV, Matulonis UA, Penson RT, Krasner CN, Roche M et al. A phase II trial of weekly docetaxel in patients with platinum-resistant epithelial ovarian, primary peritoneal serous cancer, or fallopian tube cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 624-31.
295. Sørensen P, Høyer M, Jakobsen A, Malmström H, Havsteen H, Bertelsen K. Phase II study of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2001;81:58-62
- 296 Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312-22.
- 297 Ten Bokkel Huinink W, Lane SR, Ross GA. International Topotecan Study Group. Long-term survival in a phase III, randomised study of topotecan versus paclitaxel in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Ann Oncol* 2004; 15: 100-3.
- 298 Scarfone G, Villa A, Parazzini F, Sciatta C, Polverino G, Bolis G. A phase I-II trial of high-dose ifosfamide in patients with ovarian cancer refractory or resistant to platinum and/or paclitaxel-containing chemotherapy. *Tumori*. 1999;85:217-9.

- 
- 299 Wagner U, Du Bois A, Pfisterer J, Huober J, Loibl S, Lück HJ et al; AGO Ovarian Cancer Study Group. Gefitinib in combination with tamoxifen in patients with ovarian cancer refractory or resistant to platinum-taxane based therapy--a phase II trial of the AGO Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR 2.6). *Gynecol Oncol.* 2007 ;105:132-7.
- 300 Pectasides D, Pectasides M, Farmakis D, Gaglia A, Koumarianou A, Nikolaou M et al. Oxaliplatin plus high-dose leucovorin and 5-fluorouracil (FOLFOX 4) in platinum-resistant and taxane-pretreated ovarian cancer: a phase II study. *Gynecol Oncol.* 2004 ;95:165-72.
- 301 Keldsen N, Havsteen H, Vergote I, Bertelsen K, Jakobsen A. Altretamine (hexamethylmelamine) in the treatment of platinum-resistant ovarian cancer: a phase II study. *Gynecol Oncol.* 2003;88:118-22.
- 302 Vasey PA, McMahon L, Paul J, et al. A phase II trial of capecitabine (Xeloda) in recurrent ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 1843-8.
- 303 Sessa C, Marsoni S. Randomized single-agents trials in recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: S247-51.
- 304 Yu S, Murph MM, Lu Y, Liu S, Hall HS, Liu J et al. Lysophosphatidic acid receptors determine tumorigenicity and aggressiveness of ovarian cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1630-42.
- 305 Leffers N, Lambeck AJ, Gooden MJ et al. Immunization with a P53 synthetic long peptide vaccine induces P53-specific immune responses in ovarian cancer patients, a phase II trial. *Int J Cancer.* 2009;125:2104-13.
- 306 Duncan TJ, Al-Attar A, Rolland P, Scott IV, Deen S, Liu DT, et al. Vascular endothelial growth factor expression in ovarian cancer: a model for targeted use of novel therapies?. *Clin Cancer Res.* 2008;14:3030-5.
- 307 Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: Suppl: 1S-13S.
- 308 Gómez-Raposo C, Mendiola M, Barriuso J, Casado E, Hardisson D, Redondo A. Angiogenesis and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2009;11:564-71.
- 309 Spannuth WA, Sood AK, Coleman RL. Angiogenesis as a strategic target for ovarian cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008;5:194-204.
- 310 Grothey A, Ellis LM. Targeting angiogenesis driven by vascular endothelial growth factors using antibody-based therapies. *Cancer J.* 2008;14:170-7.
- 311 Roth JA, Swisher SG, Meyn RE. p53 tumor suppressor gene therapy for cancer.

- 
- Oncology (Williston Park). 1999 ;13(10 Suppl 5):148-54.
- 312 Almazov VP, Kochetkov DV, Chumakov PM. The use of p53 as a tool for human cancer therapy. *Mol Biol (Mosk)*. 2007;41:947-63
- 313 Sven R Quist, Shan Wang-Gohrke, Tanja Köhler et al. Cooperative effect of adenoviral p53 gene therapy and standard chemotherapy in ovarian cancer cells independent of the endogenous p53 status. *Cancer Gene Therapy*. 2004;11, 547-554.
- 314 Lambeck A, Leffers N, Hoogeboom BN, Sluiter W et al. P53-specific T cell responses in patients with malignant and benign ovarian tumors: implications for p53 based immunotherapy. *Int J Cancer*. 2007 1;121:606-14.
- 315 Sistema de Intercambio de datos de la comunidad de Madrid. Manual de procedimientos de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería Sanidad CAM. 2/2006.
- 316 Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM, Whelan S. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología CIE-0. 3ª edición. Organización Panamericana de la Salud. Publicación Científica y Técnica no 686. Washington 2003.
- 317 The international cancer patient data exchange system : system manual : a project of the Committee on International Collaborative Activities (CICA). Guinee VF, editor. 1982. Geneva : International Union Against Cancer; UICC technical report series; v.68.
- 318 Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*. 1993;71:517-23.
- 319 Markman M, Lewis JL Jr, Saigo P, Hakes T et al. Impact of age on survival of patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1993;49:236-9.
- 320 Curado MP, Okamoto N, Ries LAG, Sriplung H, Young J, et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-O Third Edition). 2004. Lyon, IARC; WHO; IACR; ENCR.
- 321 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9). Versión Española[Vols. 1, 2 y 3]. 2005. Ginebra, OMS. 1992.
- 322 Domínguez AA. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Tesis Doctoral. Madrid: Universidad Complutense; 2006.

- 
- 323 Kaplan ES, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-481.
- 324 Carrasco, JL. *El análisis estadístico de la supervivencia*. Madrid: editorial ciencia 3, S.A., 1990.
- 325 Mahesh K.B. and Machin D. *Survival curves in Survival analysis a practical approach* John Wiley & Sons. New York 1995 pág 21-50.
- 326 Lee E. *Nonparametric method of estimating survival function*. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication, 1992.
- 327 Mahesh K.B. and Machin D., *Comparison of survival curves in Survival analysis a practical approach* John Wiley & Sons. New York 1995 pág 65-96.
- 328 Lee E. *Identification of prognostic factors related to survival time*. Statistical methods for survival data analysis. New York: Wiley Interscience publication, 1992: 243-280.
- 329 Mahesh K.B. and Machin D., *Cox's Proportional Hazards Model in Survival analysis a practical approach* John Wiley & Sons. New York 1995 pág 115-142.
- 330 Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. Univ. of Massachusetts, Amherst, Mass., USA. 2000
- 331 Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. *Am J Epidemiol* 1987; 125:319-23.
- 332 Hosmer D, Lemeshow S. *Model-Building Strategies and methods for logistic regression*. In *Applied logistic regression* John Wiley & Sons New York. 2000 pág 84-91.
- 333 González Navarro A. *Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid*. Tesis doctoral. Madrid. Universidad Complutense 2003.
- 334 Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R; EURO CARE Working Group. EURO CARE-4. *Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary*. *Eur J Cancer*. 2009;45:931-91.
- 335 *Types of Registries*. SEER's Training Web Site. 2005. *Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)*.
- 336 Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, López AD, Murray CJ. *Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II results for the global burden of disease 2000*. World Health Organization. *BMC Cancer* 2002, 2:37.

- 
- 337 Warren S, Gates O. Multiple malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. *American Journal of Cancer* 1932;16:1358-414.
- 338 Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:v28-v40.
- 339 Dickman PW, Hakulinen T, Luostarinen T, Pukkala E, Sankila R, Soderman B, et al. Survival of cancer patients in Finland 1955-1994. *Acta Oncol* 1999;38 Suppl 12:1-103.
- 340 Capocaccia R, Gatta G, Roazzi P, Carrani E, Santaquilani M, De Angelis R, et al. The EURO CARE-3 database: methodology of data collection, standardisation, quality control and statistical analysis. *Ann Oncol* 2003;14 Suppl 5:V14-V27.
- 341 American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2008*. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
- 342 Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, Stinchcomb DG, Howlader N, Horner MJ et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2005*, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2005/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/), based on November 2007 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2008.
- 343 Alvarez Pérez M, Ramirez M, López D, Matilla V, Gallego D, Alba C. Supervivencia en pacientes con cáncer de ovario, tras nueve años de seguimiento en el Registro Hospitalario de Tumores (RHT) del Hospital Clínico Universitario de Málaga. VII Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica y I Congreso de preparaciones Virtuales por Internet. Del 1 octubre de 2005. Disponible en: <http://www.conganat.org/7congreso/PDF/408.pdf>
- 344 Carol L. Kosary Cancer of the Ovary in Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J (editors). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. National Cancer Institute, SEER Program, NIH Pub. No. 07-6215, Bethesda, MD, 2007. Pág 133-144.
- 345 Mink PJ, Sherman ME, Devesa SS. 2002. Incidence patterns of invasive and borderline ovarian tumours among White women and black women in the United States. Results from the SEER Program, 1978-1998. *Cancer*. 95: 2380-2389.
- 346 Susan E. Hankinson, N. Danforth *Ovarian Cancer in Cancer Epidemiology and Prevention*. Oxford: Oxford University Press, 2006. Pág 1013-1026
- 347 Percy, C., Van Holten, V., and Muir, C. *International Classification of Diseases for Oncology--second edition*. Geneva: World Health Organization, 1990.

- 
- 348 Percentage distribution of microscopically verified cases by histological type Ovary (C56). Cancer Incidence in Five Continents Vol. IX, IARC 2007. Disponible en <http://www-dep.iarc.fr/CI5-IX/PDF/BYHISTO/C56.pdf>
- 349 Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. Third Series, Fascicle 23. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology;1998.
- 350 Chan JK, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. Gynecol Oncol. 2008 ;109:370-6.
- 351 Chen LM, Berek JS. Ovarian and fallopian tubes. In: Haskell CM, editor. Cancer treatment. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2000. p. 55.
- 352 Ohio Cancer Incidence Surveillance System, Ohio Department of Health and The Ohio State University. 2004. "Ovarian Cancer in Ohio, 1997-2001. Disponible en <http://www.odh.ohio.gov/ASSETS/743069D81FAC47D1A0A93B5FFAF60E74/Ovary01.pdf>
- 353 Partridge EE et al. The National Cancer Data Base report on ovarian cancer treatment in United States hospitals. Cancer 1996; 78 : 2236 - 2246
- 354 U.S. Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 1996. 2nd ed. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of Disease Prevention and Health Promotion.
- 355 Urban N. Specific keynote: ovarian cancer risk assessment and the potential for early detection. Gynecol Oncol. 2003; 88(1 Pt 2):S75-9; discussion S80-3.
- 356 Ovarian cáncer in WHO/IARC World cancer report 2.008. 424-27. Lyon 2.008.
- 357 GROESBECK P, PHILLIPS JL, et al.: "The National Cancer Data Base Report on malignant epithelial ovarian carcinoma in African-American women."; Cancer 1997; 80: 816-826.
- 358 [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
- 359 Kaku T, Ogawa S, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H, Hirakawa T, Nakano H. Histological classification of ovarian cancer. Med Electron Microsc. 2003;36:9-17
- 360 Soslow RA. Histologic subtypes of ovarian carcinoma: an overview. Int J Gynecol Pathol. 2008;27:161-74
- 361 Gilks CB, et al. Tumor cell type can reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. Hum Pathol. 2008;39:1239-1251.

- 
- 362 Ozols RF, Schwartz PE, et al.: "Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma.". En *Cancer: Principios y Práctica de Oncología*; Quinta edición; Editorial ARÁN, Madrid, 1999.
- 363 Hervy E et al. The national cancer data base report on ovarian cancer. *Cancer* 1995;76:1096-1103.
- 364 Cloven NG, Manetta A, Berman ML, Kohler MF, DiSaia PJ. Management of ovarian cancer in patients older than 80 years of Age. *Gynecol Oncol* 1999; 73: 137-9.
- 365 Bozas G, Dimopoulos MA, Kastritis E et al. Young Age Is Associated with Favorable Characteristics but Is Not an Independent Prognostic Factor in Patients with Epithelial Ovarian Cancer: A Single Institution Experience. *Oncology* 2006; 70: 265-272.
- 366 Giannice R, Susini T, Ferrandina G, Poerio A, Margariti PA, Carminati R et al. Systematic Pelvic and Aortic Lymphadenectomy in Elderly Gynecologic Oncologic Patients. *Cancer* 2001; 92: 2562-2568.
- 367 Lichtman SM. Chemotherapy in the elderly. *Sem Oncol* 2004; 31: 160-174.
- 368 Sharma S, Driscoll D, Odunsi K, Venkatadri A, Lele S. Safety and efficacy of cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer in elderly and high-risk surgical patients. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:2077-82.
- 369 Becouarn Y, Buri BN, Burnet R. Cancer chemotherapy in the elderly: A series of 51 patients aged >70 years. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 29: 159-63.
- 370 Ries LA. Ovarian cancer: Survival and treatment differences by age. *Cancer* 1993; 71: 524-529.
- 371 Langmár Z, Csömör S. Treatment of epithelial ovarian cancer. *Orv Hetil.* 2006 ;147:1627-32
- 372 López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez -Gómez B, Hebar V, Suarez B et al. Plan Integral del Cáncer:Situación del Cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo. Dic 2003.
- 373 Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III "Vigilancia del cáncer y otras causas online". Programa Ariadna. <http://cancer.isciii.es>.
- 374 [No authors listed]. Stat bite: Age-specific incidence and mortality rates for ovarian cancer, 1998-2002. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Apr 19;98(8):511. PMID: 16622117 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 375 Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Penalver M, Sevin BU, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. Part V.The impact of physician's specialty on patients' survival. *Cancer* 1993;72:3663 -3670.

- 
- 376 Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *CA Cancer J Clin.* 1996;46:5-27.
- 377 Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster W R, DiSaia P J. Stages III and IV Invasive Epithelial Ovarian Carcinoma in Younger Versus Older Women: What Prognostic Factors Are Important?. *Obstet & Gynaecol* 2003;102:156 -161.
- 378 Hornung R, Eppenberger Urs, Eppenberger S, Wight E, Staub U, Haller U et al. Analysis of potential prognostic factors in 111 patients with ovarian cancer. *Cancer Letters* 2004;206:97-106.
- 379 Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. *J Epidemiol Biostat* 1998;3:75.
- 380 Li MD, Li YJ, Huang YW, Huang H. Analysis of long -term prognostic factors of epithelial ovarian cancer. *Ai Zheng.* 2004;23:1306 -1310.
- 381 Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. *Cancer.* 1996;77:1131-6
- 382 Duska LR, Chang YC, Flynn CE, et al. Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623-9.
- 383 Pecorelli S, Favalli G, Zigliani L, Odicino F. Cancer in women. *Int J Gynecol Obstet.* 2003;82:369 -379.
- 384 Goodman M T, Howe H L. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003; 97:2615-2630.
- 385 Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;101:885-891.
- 386 Petignat, G. Fioretta, H.M. Verkooijen, A.T. Vlastos, E. Rapiti, C. Bouchardy and G et al. Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population-based study. *Surg Oncol.* 2004;13:181 -186.
- 387 Maas HA, Kruitwagenb RF, Lemmensc VE, Goeyd SH, Janssen-Heijnenc ML. The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 104-09.
- 388 Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Husain A, Teng NN et al. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer* 2006; 95: 1314-20.

- 
- 389 Thigpen JT. Ovaries and fallopian tubes. En: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. *Clinical Oncology*. Filadelfia, PA. Churchill Livingstone: 2000: 2016-2040.
- 390 Barnholtz-Sloan JS, Schwartz Ag, Qureshi F et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1120-1127.
- 391 O, Malley CD, Cress RD, Campleman SL et al. Survival of Californian women with epithelial ovarian cancer, 1994-1996: a population-based study. *Gynecol Oncol* 2003;91:608-615.
- 392 Winter III WE, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25:3621-7.
- 393 Teramukai S, Ochiai K, Tada H, et al. PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer — Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J Clin Oncol* 2007;25:3302-6.
- 394 Sugiyama T, Kamura T, Kigawa J, et al. Clinical characteristics of clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy. *Cancer* 2000;88:2584-9.
- 395 Kennedy AW, Biscotti CV, Hart WR, et al. Ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;32:342-9.
- 396 Crozier MA, Copeland LJ, Silva EG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a study of 59 cases. *Gynecol Oncol* 1989;35:199-203.
- 397 Kennedy AW, Markman M, Biscotti CV, et al. Survival probability in ovarian clear cell adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1999;74:108-14.
- 398 Leitao Jr MM, Boyd J, Hummer A, et al. Clinicopathologic analysis of early-stage sporadic ovarian carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2004;28:147-59.
- 399 Gatta G, Ciccolallo L, Kunkler I, Capocaccia R, Berrino F, Coleman MP et al; EURO CARE Working Group. Survival from rare cancer in adults: a population-based study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 132-40
- 400 Jemal A, Tuwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuel A, Ward E et al. Cancer Statistics. *Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- 401 Guppy AE, Nathan PD, Rustin GJ. Epithelial ovarian cancer: a review of current management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005;17:399-411.
- 402 Mendiola C, Gómez H et al: "Cancer de ovario", en: *Oncología Médica; Segunda Edición*; Ed. Aula Médica, Madrid, 1999.

- 
- 403 González-Martín AJ. Medical treatment of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2004;4:1125-43
- 404 Berkenblit A, Cannistra SA. Advances in the management of epithelial ovarian cancer. *J Reprod Med.* 2005;50:426-38.
- 405 Högberg T, Glimelius B, Nygren P; SBU-group. Swedish Council of Technology Assessment in Health Care. A systematic overview of chemotherapy effects in ovarian cancer. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):340-60.
- 406 Cianti C. Treatment of ovarian cancer. *Clin Ter.* 2002;153:135-44.
- 407 Schwartz PE. Cytoreductive surgery in the management of ovarian cancer. *Oncology (Williston Park).* 2008;22:1025-33; discussion 1033-8, 1041, 104.
- 408 Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG et al. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N Engl J Med.* 1990 Apr 12;322(15):1021-7.
- 409 Mendiola C, Gómez H et al: "Cáncer de ovario", en *Oncología Médica*; Segunda Edición; Ed. Aula Médica, Madrid, 1999.
- 410 Morrison J, Swanton A, Collins S, Kehoe S. Chemotherapy versus surgery for initial treatment in advanced ovarian epithelial cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD005343
- 411 Amunni G, Villanucci A, Tavella K, et al. The "age factor" in ovarian cancer. Clinical, therapeutic and prognostic aspects. *Minerva Med.* 1998; 89: 65.75.
- 412 Pectasides D, Fountzilias G, Aravantinos G et al. Epithelial ovarian carcinoma in younger vs older women : is age an independent prognostic factor? The Hellenic Oncology Cooperative Group experience. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17: 1003-10.
- 413 Chan Jk, Tian C, Monk BJ, Herzog T, et al. Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer : a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer.* 2008; 112: 2202-10.
- 414 Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer.* 2009;115:1234-44.
- 415 Akesson M, Jakobsen AM, Zetterqvist BM et al. A population-based 5-year cohort study including all cases of epithelial ovarian cancer in western Sweden: 10-year survival and prognostic factors. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:116-23.

- <sup>416</sup> Brun JL, Feyler A, Chene G, Saurel J, Brun G, Hocke C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2000;78:21-7.
- <sup>417</sup> Maas HA, kruitwagen RF, Lemmenens VG et al. The influence of age and co-morbidity on treatment and prognosis of ovarian cancer: a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2005;97:104-9.