



## EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO EN TARRAGONA, 1980-2005

José Antonio Llueca Abella

Dipòsit Legal: T. 1433-2012

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

José Antonio Lluca Abella

**EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS  
DE OVARIO EN TARRAGONA, 1980-2005**

**TESIS DOCTORAL**

dirigida por el Dr. Joan Lluís Borràs Balada

y el Dr. José Gumà Padró

Facultat

de Medicina i Ciències de la Salut



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus 2012



Memoria presentada para aspirar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

DEPARTAMENTO: MEDICINA Y CIRURGIA

TÍTULO DE LA TESIS: EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO EN  
TARRAGONA, 1980-2005

DOCTORANDO:

JOSÉ ANTONIO LLUECA ABELLA

DIRECCIÓN DE:

JOAN LLUÍS BORRÀS BALADA

Profesor Titular de la Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona.

JOSÉ GUMÀ PADRÓ

Profesor Asociado de la Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona.



# Acreditació Director Tesi



A Inma, Marta y Maria





## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, D. Antonio Lluca Garí (1928-2006) y Dña. Teresa Abella Monsonis, por haberme estimulado en la realización de esta tesis. Ellos me han ayudado y enseñado a ser persona antes que médico, y en mis actos como persona y como galeno se ven reflejadas sus enseñanzas.

A mi hermana, Dña. Tatiana Lluca Abella, no solo el haberme ayudado logísticamente en este trabajo, sino también el estar siempre tan cerca, y a mi hermano, Sergei Lluca Abella (1964-2008), porque, si de algo ha servido su estéril pérdida, ha sido para hacer que me implique y me esfuerce aún más, si cabe, en la curación de pacientes con esta enfermedad.

A mi esposa, la ginecóloga y obstetra Dra. Dña Inmaculada Romera Cot (Institut Universitari Dexeus 1989-1993), por sus labores correctoras y por su apoyo y estímulo en la consecución de esta obra.

A mis hijas, Dña. Marta Lluca Romera y Dña. Maria Lluca Romera, por su ayuda en la interpretación en los a veces complicados textos anglosajones.

Al Prof. Dr. D. Joan Borràs Balada, jefe de Servicio del Área de Oncología del Hospital Sant Joan de Reus, por haberse dignado a aceptar la dirección de esta tesis y por haberme introducido en el sorprendente mundo de la epidemiología y enseñarme que, además de cirujano, también se puede ser médico.

Al Dr. D. Josep Gumà Padró, director del Área de Oncología del Hospital Sant Joan de Reus, codirector de esta tesis, cuyos conocimientos y su estímulo han allanado el largo camino que nos ha conducido a la finalización de esta tesis.

Al Dr. D. Jaume Galceran, director de la FUNCA y del Registro de Cáncer de Tarragona, en donde he llevado a cabo mi labor investigadora.

Al Sr. Alberto Amejide por el riguroso tratamiento estadístico de los datos y, sobre todo, por su paciencia.

A la Sra. Sandra Cabré, cuyas habilidades ofimáticas han hecho la edición de este trabajo una tarea mucho más llevadera.

A todos los compañeros de los Servicios de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona y del Hospital del Vendrell por el apoyo recibido durante estos años.

A los miembros del Comité de Oncología Ginecológica del Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, donde he aprendido la sensatez y el criterio que requiere la toma de decisiones en el campo de la oncología.

A los miembros de la Unidad de Cirugía Oncológica y Pélvica Avanzada de la Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla por haber contribuido a la estandarización y racionalización de la cirugía.

Al Dr. D. Jordi Sentís Bonet (1945-2010) por su estímulo a seguir en el campo de la cirugía oncológica.

Al Dr. D. Jordi Sentís Masllorens, compañero de no pocas batallas quirúrgicas.

A todos ellos, muchas gracias.

José Antonio Lluca Abella  
Mas del Xauquet  
Entre Xodos y Vistabella (Castellón)

## ÍNDICE

<b>Capítulos</b>	<b>Páginas</b>
<b>ÍNDICE DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>15</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	<b>19</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>21</b>
<b>CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>25</b>
<b>1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS OVÁRICAS</b> .....	<b>27</b>
<b>1.1.1. Epidemiología descriptiva</b> .....	<b>29</b>
<b>1.1.2. Epidemiología analítica</b> .....	<b>30</b>
1.1.2.1. Historia familiar .....	31
1.1.2.2. Factores hormonales .....	32
1.1.2.3. Ciclo menstrual .....	32
1.1.2.4. Cirugía ginecológica .....	34
1.1.2.5. Embarazo.....	34
1.1.2.6. Esterilidad - Infertilidad .....	35
1.1.2.7. Lactancia.....	37
1.1.2.8. Anticonceptivos orales .....	37
1.1.2.9. Tratamiento Hormonal Sustitutivo .....	39
1.1.2.10. Factores antropométricos .....	41
1.1.2.11. Nutrición y dieta .....	43
1.1.2.12. Actividad física y ejercicio .....	44
1.1.2.13. Agentes químicos .....	45
1.1.2.14. Radiaciones .....	46
1.1.2.15. Tabaco.....	47
1.1.2.16. Analgésicos - antiinflamatorios .....	48
1.1.2.17. Resumen de los factores de riesgo en cáncer de ovario.....	49
<b>1.2. MORFOLOGÍA Y FISIOLOGÍA DEL TEJIDO OVÁRICO NORMAL</b> .....	<b>50</b>
<b>1.2.1. Histología del tejido ovárico normal</b> .....	<b>50</b>
<b>1.2.2. Embriología y desarrollo del ovario</b> .....	<b>50</b>
1.2.2.1. Etapa de gónada indiferenciada.....	50
1.2.2.2. Etapa de diferenciación .....	51
1.2.2.3. Período de la multiplicación de las oogonias y la formación de oocitos.....	52

1.2.2.4.	Etapa de la formación del folículo .....	53
1.2.2.5.	El ovario neonatal .....	55
1.2.2.6.	El ovario en la infancia .....	56
<b>1.2.3.</b>	<b>Anatomía y fisiología del ovario .....</b>	<b>56</b>
1.2.3.1.	Anatomía de los ovarios .....	56
1.2.3.2.	Fisiología de los ovarios .....	58
<b>1.3.</b>	<b>PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO .....</b>	<b>65</b>
<b>1.3.1.</b>	<b>Tumores epiteliales-estromales de la superficie del ovario .....</b>	<b>67</b>
<b>1.3.2.</b>	<b>Tumores de los cordones sexuales y del estroma .....</b>	<b>75</b>
<b>1.3.3.</b>	<b>Tumores de células germinales .....</b>	<b>78</b>
<b>1.3.4.</b>	<b>Grados histológicos de los tumores ováricos .....</b>	<b>82</b>
<b>1.3.5.</b>	<b>Clasificación de los tumores del ovario .....</b>	<b>83</b>
<b>1.4.</b>	<b>HISTORIA NATURAL Y EXPRESIÓN CLÍNICA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS OVÁRICAS .....</b>	<b>86</b>
1.4.1.	Diseminación de los tumores ováricos .....	86
1.4.2.	Expresión clínica de los tumores ováricos .....	87
<b>1.5.</b>	<b>DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO .....</b>	<b>87</b>
1.5.1.	Diagnóstico precoz y <i>screening</i> .....	88
1.5.2.	Diagnóstico del cáncer de ovario .....	91
1.5.3.	Estadaje .....	93
1.5.4.	Factores pronósticos .....	96
<b>1.6.</b>	<b>TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS OVÁRICAS .....</b>	<b>98</b>
<b>1.6.1.</b>	<b>Tratamiento quirúrgico de los cánceres de ovario epiteliales .....</b>	<b>98</b>
1.6.1.1.	Estadios precoces .....	99
1.6.1.2.	Estadios avanzados .....	99
<b>1.6.2.</b>	<b>Tratamiento quimioterápico de los cánceres de ovario epiteliales .....</b>	<b>106</b>
1.6.2.1.	Quimioterapia en estadios precoces .....	106
1.6.2.2.	Quimioterapia en estadios avanzados .....	106
1.6.2.3.	Quimioterapia intraperitoneal .....	108
<b>1.6.3.</b>	<b>Tratamiento de los tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad o tumores <i>borderline</i> .....</b>	<b>109</b>
<b>1.6.4.</b>	<b>Tratamiento de los cánceres de ovario no epiteliales .....</b>	<b>111</b>
1.6.4.1.	Tratamiento de los tumores de células germinales del ovario .....	111
1.6.4.2.	Tumores de células granulosas del ovario .....	112

---

<b>CAPÍTULO 2 : JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>115</b>
<b>2.1. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>117</b>
<b>2.2. HIPÓTESIS .....</b>	<b>119</b>
<b>2.3. OBJETIVOS.....</b>	<b>120</b>
<b>CAPÍTULO 3 : MATERIAL Y METODOS .....</b>	<b>121</b>
<b>3.1. TIPOS DE REGISTRO.....</b>	<b>123</b>
<b>3.2. ASPECTOS GEOGRÁFICOS, DEMOGRÁFICOS Y TEMPORALES .....</b>	<b>123</b>
<b>3.3. DEFINICIÓN DE CASO .....</b>	<b>128</b>
<b>3.4. TUMORES MÚLTIPLES.....</b>	<b>129</b>
<b>3.5. FUENTES DE INFORMACIÓN .....</b>	<b>130</b>
<b>3.6. VARIABLES .....</b>	<b>132</b>
<b>3.7. CLASIFICACIÓN Y CODIFICACIÓN .....</b>	<b>132</b>
<b>3.8. INCIDENCIA .....</b>	<b>133</b>
<b>3.9. MORTALIDAD .....</b>	<b>137</b>
<b>3.10. AÑOS POTENCIALES DE VIDA PERDIDOS .....</b>	<b>139</b>
<b>3.11. SUPERVIVENCIA .....</b>	<b>142</b>
<b>3.12. PREVALENCIA.....</b>	<b>146</b>
<b>3.13. EVOLUCIÓN TEMPORAL.....</b>	<b>147</b>
<b>3.14. PROYECCIONES.....</b>	<b>149</b>
<b>3.15. CALIDAD Y LIMITACIONES DE LOS DATOS PRESENTADOS .....</b>	<b>149</b>
<b>3.16. MATERIAL Y MÉTODO DEL PERÍODO EXHAUSTIVO 2000-2004.....</b>	<b>153</b>
<b>CAPÍTULO 4 : RESULTADOS .....</b>	<b>155</b>
<b>4.1. INCIDENCIA Y PROYECCIÓN 2010-2015.....</b>	<b>157</b>
<b>4.1.1. Resultados generales.....</b>	<b>157</b>
<b>4.1.2. Estudio de la edad .....</b>	<b>158</b>
<b>4.1.3. Evolución temporal de la incidencia .....</b>	<b>160</b>
<b>4.1.4. Proyección de la incidencia .....</b>	<b>161</b>
<b>4.1.5. Distribución por tipo histológico .....</b>	<b>162</b>
<b>4.2. MORTALIDAD Y PROYECCIÓN 2010-2015 .....</b>	<b>166</b>
<b>4.2.1. Resultados generales.....</b>	<b>166</b>
<b>4.2.2. Estudio de la edad .....</b>	<b>167</b>
<b>4.2.3. Evolución temporal de la mortalidad .....</b>	<b>168</b>
<b>4.2.4. Proyección de la mortalidad .....</b>	<b>169</b>

4.2.5.	Años de vida potencialmente perdidos.....	171
4.3	<b>SUPERVIVENCIA</b> .....	171
4.3.1	Supervivencia por períodos de tiempo.....	171
4.3.2	Supervivencia según la edad .....	173
4.4	<b>PREVALENCIA</b> .....	174
4.5	<b>CÁNCERES MÚLTIPLES PRIMARIOS</b> .....	174
4.6	<b>ÍNDICES DE CALIDAD</b> .....	176
4.7	<b>ESTUDIO EXHAUSTIVO DEL PERÍODO 2000-2004</b> .....	177
4.7.1.	Método diagnóstico.....	178
4.7.2.	Distribución por histologías.....	178
4.7.3.	Grado histológico .....	181
4.7.4.	Estadio .....	182
4.7.5.	Lateralidad .....	183
4.7.6.	Estudio de supervivencia del cáncer de ovario en Tarragona durante el período 2000-2004 por factores pronósticos.....	184
4.7.7.	Estudio de supervivencia según factores pronósticos .....	186
4.7.7.1.	Estudio univariado de la supervivencia .....	186
4.7.7.2.	Análisis multivariante de la supervivencia en cáncer de ovario .....	187
<b>CAPÍTULO 5 : DISCUSIÓN</b> .....		<b>189</b>
5.1	<b>INCIDENCIA</b> .....	191
5.1.1.	Incidencia.....	191
5.1.2.	Estudio de la edad .....	192
5.1.3.	Comparación geográfica de la incidencia .....	194
5.1.4.	Evolución temporal y proyección de la incidencia .....	197
5.1.5.	Tipos histológicos.....	199
5.2	<b>MORTALIDAD</b> .....	201
5.2.1.	Mortalidad .....	201
5.2.2.	Estudio de la edad .....	201
5.2.3.	Comparación geográfica de la mortalidad .....	202
5.2.4.	Evolución temporal y proyección de la mortalidad.....	203
5.2.5.	Comparación incidencia-mortalidad.....	204
5.2.6.	Años de vida potencialmente perdidos.....	204
5.3	<b>SUPERVIVENCIA</b> .....	205
5.3.1.	Supervivencia.....	205

---

5.3.2.	Supervivencia y edad .....	206
5.3.3.	Comparación geográfica de la supervivencia .....	207
5.3.4.	Evolución temporal de la supervivencia .....	208
5.4	ESTUDIO DE LA PREVALENCIA .....	210
5.5	TUMORES MÚLTIPLES.....	211
5.6	ÍNDICES DE CALIDAD .....	216
5.7	ESTUDIO EXHAUSTIVO 2000-2004 .....	218
5.7.1.	Métodos diagnósticos .....	219
5.7.2.	Distribución por histologías.....	220
5.7.3.	Distribución por grado histológico tumoral .....	221
5.7.4.	Distribución por estadios .....	222
5.7.5.	Estudio de la lateralidad. ....	224
5.7.6.	Estudio de la supervivencia.....	226
5.7.6.1.	Estudio de la edad como factor pronóstico.....	227
5.7.6.2.	Supervivencia asociada a la histología .....	227
5.7.6.3.	Supervivencia asociada al grado histológico .....	228
5.7.6.4.	Supervivencia asociada al estadio FIGO .....	229
5.7.6.5.	Supervivencia asociada a la lateralidad .....	231
5.7.7.	Análisis multivariante de la supervivencia del cáncer de ovario .....	231
<b>CAPÍTULO 6 : CONCLUSIONES.....</b>		<b>233</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>		<b>239</b>









## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

‰: porcentaje

%DC: porcentaje de casos con diagnóstico clínico solamente

%DCO: porcentaje de casos con certificado de defunción solamente

%SEC: porcentaje de casos sin edad conocida

%VH: porcentaje de casos con verificación histológica

βHCG: fracción beta de la gonadotrofina coriónica

ACTION: Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm

AJCC: American Joint Committee on Cancer

AMH: hormona antimulleriana

APVP: años potenciales de vida perdidos

ARN: ácido ribonucleico

BED: boletín estadístico de defunción

BRCA1: breast cancer 1

BRCA2: breast cancer 2

CA 125: cáncer antígeno 125

Ca19.9: antígeno carbohidrato 19.9

CEA: antígeno carcinoembrionario

CEBM: Centre for Evidence-Based Medicine

CIE-10: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10ª edición

CIE-9: Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 9ª edición

CIFC: cancer incidence in five continents

DCO: death certificate only

DNA: ácido desoxirribonucleico

EC: European Commission

EE. UU.: Estados Unidos

ENCR: European Network of Cancer Registries

ET743: trabectedin

FDA: Food and Drug Administration

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

FSH: hormona folículo estimulante

FUNCA: Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer

G1: grado histológico 1

G2: grado histológico 2

G3: grado histológico 3

G4: grado histológico 4

GnRH: hormona liberadora de gonadotrofinas

GOG: Gynecologic Oncology Group

HCG: gonadotrofina coriónica humana

HE4: human epididymis protein 4

Her-2/neu : human epidermal growth factor receptor-2

HNPCC: cáncer colorrectal hereditario no polipoideo

IARC: International Agency for Research on Cancer

IC: intervalo de confianza

IC 95%: intervalo de confianza al 95%

ICD-10: Clasificación Estadística de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, 10ª edición

ICD-O-1: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 1ª edición

ICD-O-2: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 2ª edición

ICD-O-3: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 3ª edición

ICD-O: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología

ICON-1: International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial -1

IDESCAT: Instituto Catalán de Estadística

IGF-I: factor de crecimiento tipo insulina I

IMC: índice de masa corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

LDH: lactato deshidrogenasa

LH: hormona luteinizante

M/I: relación mortalidad/incidencia

N: número de casos

N/año: número de casos por año

NORDCAN: Association of Nordic Cancer Registries

NOS: not otherwise specified

Obs: observada

OERTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: odds ratio

OVX-1: anticuerpo monoclonal OVX-1

p: valor de significación estadística

PAC: porcentaje anual de cambio  
PET: tomografía por emisión de positrones  
Qt: quimioterapia  
RCT: Registro de Cáncer de Tarragona  
Rel: relativa  
RNM o RN: resonancia nuclear magnética  
RR: riesgo relativo  
SAI: sans autre information  
SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results  
SIR: standard incidence ratio (riesgo estandarizado de la incidencia)  
SITC: serous tubal intraepithelial carcinoma  
SO: supervivencia observada  
SR 5<sup>a</sup>: supervivencia relativa a cinco años  
SR: supervivencia relativa  
TA: tasa ajustada por edad  
TAC: tomografía axial computarizada  
TAC o TAC 74-84: tasa acumulada a los 74 o a los 84 años  
TB: tasa bruta  
TDF: testis determining factor  
TEE: tasa específica por edad  
THS: tratamiento hormonal sustitutivo  
TNM: tumor, ganglios linfáticos, metástasis  
VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular  
VPP: valor predictivo positivo  
WHO: World Health Organization



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Incidencia de cáncer en el período 1998-2002 por órganos en mujeres. Registro de Cáncer de Tarragona. ....	28
Figura 2. Incidencia del cáncer del aparato genital femenino en el período 1998-2002 por órganos. Registro de Cáncer de Tarragona. ....	29
Figura 3. Etapa de diferenciación femenina. ....	52
Figura 4. Ilustración anatómica del aparato genital femenino. ....	58
Figura 5. Eje hipotálamo-hipofisario y crecimiento folicular.....	61
Figura 6. Proceso de ovulación. ....	63
Figura 7. Ciclo completo de crecimiento folicular, ovulación y formación del cuerpo lúteo. ....	64
Figura 8. Imagen microscópica anatomopatológica del tumor seroso borderline de ovario. ....	69
Figura 9. Detalle ampliado del epitelio seroso del tumor seroso borderline de la imagen anterior.....	69
Figura 10. Foto microscópica anatomopatológica de tumor endometriode de ovario muy indiferenciado.....	72
Figura 11. Ampliación de la imagen anterior que muestra la gran indiferenciación tumoral. ....	72
Figura 12. Imagen ecográfica de un tumor maligno ovárico con neovascularización. ....	90
Figura 13. Imagen laparoscópica de cáncer de ovario bilateral con afectación pélvica. ...	104
Figura 14. Pirámide de población. Provincia de Tarragona. 1981.....	125
Figura 15. Pirámide de población. Provincia de Tarragona. 1991.....	126
Figura 16. Pirámide de población. Provincia de Tarragona. 2001.....	127
Figura 17. Incidencia del cáncer de ovario 1998-2002. Curva de las tasas específicas por edad.....	159
Figura 18. Evolución de las tasas ajustadas de incidencia del cáncer de ovario durante el período 1982-2004. ....	160
Figura 19. Proyección del número de casos incidentes del cáncer de ovario. 2004-2015. ....	162
Figura 20. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas agrupadas según la IARC. Período 1998-2002.....	165
Figura 21. Mortalidad del cáncer de ovario 1998-2002. Curva de las tasas específicas por edad.....	168



Figura 22. Evolución de las tasas ajustadas de mortalidad del cáncer de ovario 1982-2004.....	169
Figura 23. Proyección del número de casos de muertes por cáncer de ovario. 2004-2015.....	170
Figura 24. Curvas de supervivencia relativa del cáncer de ovario por períodos. 1985-2004.....	173
Figura 25. Distribución de las neoplasias múltiples primarias por localización anatómica para el período 1982-2004.....	176
Figura 26. Distribución de las histologías agrupadas del período 2000-2004.....	181
Figura 27. Grado de diferenciación tumoral para cánceres de ovario en el período 2000-2004.....	182
Figura 28. Distribución por estadios de los cánceres de ovario 2000-2004.....	183
Figura 29. Lateralidad de los cánceres de ovario del período 2000-2004.....	184
Figura 30. Gráfico de distribución por edad comparando Tarragona, Girona, Irlanda del Norte, SEER y Corea.....	194
Figura 31. Comparación de la incidencia del cáncer de ovario. CIFIC IX.....	196
Figura 32. Incidencia del cáncer de ovario. Comparación CIFIC-VIII vs. CIFIC-IX.....	198
Figura 33. Tendencias estimadas de la incidencia (PAC: 1,4) y la mortalidad (PAC: 0,7).....	204
Figura 34. Supervivencia relativa a cinco años ajustada por edad del cáncer de ovario. 1995-1999. Registros europeos, Tarragona, España, Europa y SEER. ....	208

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Incidencia del cáncer invasivo en el período 1998-2002 por órganos. Mujeres. Registro de Cáncer de Tarragona.....	27
Tabla 2. Incidencia del cáncer del aparato genital femenino en el período 1998-2002 por órganos. Registro de Cáncer de Tarragona.....	28
Tabla 3. Resumen de los factores de riesgo para el cáncer de ovario según su evidencia. IARC. CEBM.....	49
Tabla 4. Características de los tumores epiteliales de ovario más representativos.....	75
Tabla 5. Clasificación histológica de los tumores ováricos de la OMS (1999). .....	85
Tabla 6. Grupos histológicos de los tumores ováricos de la IARC (1998).....	86
Tabla 7. Estadía American Joint Committee on Cancer (AJCC), TNM (1997) y estadía FIGO para el cáncer de ovario. 2001. ....	94
Tabla 8. Pirámide de población. Censo año 1981.....	124
Tabla 9. Pirámide de población. Censo año 1991.....	125
Tabla 10. Pirámide de población. Censo año 2001. ....	126
Tabla 11. Porcentaje de la población con más de 65 años. Demarcación de Tarragona, años 1981, 1991 y 2001. Hombres, mujeres y total.....	127
Tabla 12. Esperanza de vida en Cataluña. Años 1985 a 2005. ....	128
Tabla 13. Incidencia del cáncer de ovario en el período 1998-2002.....	157
Tabla 14. Incidencia del cáncer de ovario, peritoneo y trompa en diferentes períodos. Registro de Cáncer de Tarragona. ....	158
Tabla 15. Total de la incidencia del cáncer de ovario 1998-2002. Tasas específicas por edad.....	159
Tabla 16. Incidencia del cáncer de ovario 1998-2002. Edad media al diagnóstico y rango de edades. ....	160
Tabla 17. Evolución de la incidencia del cáncer de ovario 1982-2004 (N: número de casos; TB: tasa bruta; TA: tasa ajustada). ....	161
Tabla 18. Tendencia de la incidencia del cáncer de ovario durante el período 1982-2004.....	161
Tabla 19. Incidencia del cáncer de ovario en el período 1998-2002 y proyección de la incidencia del cáncer de ovario para los años 2010 y 2015.....	161
Tabla 20. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas. Período 1998-2002.....	163
Tabla 21. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas agrupadas según la IARC. Período 1998-2002.....	164
Tabla 22. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas agrupadas según la IARC de forma global y por quinquenios.....	166
Tabla 23. Mortalidad del cáncer de ovario en el período 1998-2002. ....	166

Tabla 24. Mortalidad del cáncer de ovario 1998-2002. Tasas específicas por edad.....	167
Tabla 25. Mortalidad del cáncer de ovario 1998-2002. Edad media en el momento de la muerte y rango de edades.....	168
Tabla 26. Evolución de la mortalidad del cáncer de ovario 1982-2004 (número de muertes/año, tasa bruta y tasa ajustada).....	169
Tabla 27. Tendencia de la mortalidad del cáncer de ovario en el periodo 1982-2004.....	169
Tabla 28. Proyección de la mortalidad del cáncer de ovario para los años 2010 y 2015.....	170
Tabla 29. Años potenciales de vida perdidos por cáncer de ovario en el período 1998-2002.....	171
Tabla 30. Media anual y tasa de años potenciales de vida perdidos por cáncer de ovario en el período 1998-2002.....	171
Tabla 31. Evolución de la supervivencia del cáncer de ovario por quinquenios. 1985-2004.....	172
Tabla 32. Supervivencia del cáncer de ovario a cinco años según la edad. Período 1995-1999.....	173
Tabla 33. Tasa de prevalencia y número de casos prevalentes. Año 2005 global y cinco años anteriores. Proyección 2010 y 2015.....	174
Tabla 34. Distribución de las neoplasias múltiples primarias por localización anatómica y con cuantificación del SIR para el período 1982-2004.....	175
Tabla 35. Índices de calidad para el cáncer de ovario por períodos.....	177
Tabla 36. Métodos empleados para el diagnóstico de los cánceres de ovario del período 2000-2004.....	178
Tabla 37. Distribución por histologías de los cánceres de ovario del período 2000-2004.....	179
Tabla 38. Agrupación de histologías del período 2000-2004.....	180
Tabla 39. Grado de diferenciación tumoral para cánceres de ovario en el período 2000-2004.....	181
Tabla 40. Distribución por estadios de los cánceres de ovario 2000-2004.....	182
Tabla 41. Lateralidad de los cánceres de ovario del período 2000-2004.....	183
Tabla 42. Supervivencia global del cáncer de ovario para el período 2000-2004.....	184
Tabla 43. Supervivencia del cáncer de ovario del período 2000-2004 por histologías.....	185
Tabla 44. Supervivencia del cáncer de ovario del período 2000-2004 por grado histológico.....	185
Tabla 45. Supervivencia del cáncer de ovario del período 2000-2004 por estadiaje FIGO.....	186
Tabla 46. Supervivencia del cáncer de ovario para el período 2000-2004 según la lateralidad del tumor.....	186
Tabla 47. Análisis multivariante de la supervivencia del cáncer de ovario. Período 2000-2004.....	187

Tabla 48. Comparación de la tasa acumulada a los 74 años por países en CIFIC IX. ....	191
Tabla 49. Comparativa de la distribución de la incidencia por grupos de edad entre el RCT (1998-2002) y el SEER (2003-2007) para al cáncer de ovario.....	192
Tabla 50. Cáncer de ovario. Tasas ajustadas de los tipos histológicos en diferentes registros: Cuenca, Girona, Granada, Murcia, País Vasco, Tarragona, Zaragoza, Siracusa, Nueva Gales del Sur (Australia), Singapur y Polinesia francesa. CI5C vol. IX (1998-2002).....	200
Tabla 51. Supervivencia relativa a cinco años del cáncer de ovario para los períodos 1985-1989, 1990-1994 y 1995-1999 en Tarragona y en Europa (Eurocare 2, 3 y 4), y período 2000-2004 en Tarragona. ....	209
Tabla 52. Tumores múltiples más frecuentes en la serie de cáncer de ovario 1980-2005.....	214
Tabla 53. Índices de calidad. Cáncer de ovario. Período 1998-2002. Fuente CI5C vol. IX. Tarragona y registros internacionales.....	217
Tabla 54. Índices de calidad. Cáncer de ovario. Período 1998-2002. Fuente CI5C vol. IX. Tarragona y registros españoles. ....	218
Tabla 55. Agrupación de métodos diagnósticos empleados en el estudio exhaustivo del cáncer de ovario para el período 2000-2004.....	219
Tabla 56. Comparación de distribuciones histológicas en diferentes registros: Noruega para el período 1987-1996 (total de 570 cánceres de ovario); SEER período 2004-2008 (total de 24.445 cánceres de ovario); RCT período 2000-2004 (total de 218 cánceres de ovario) .....	221
Tabla 57. Grado tumoral en cáncer de ovario. RCT 2000-2004, Suiza 1980-1998 y SEER 1988-2001.....	222
Tabla 58. Agrupación de estadios FIGO para cáncer de ovario a efectos de comparación. Período 2000-2004.....	223
Tabla 59. Distribución del cáncer de ovario por estadios SEER 2000-2007, Hannibal 1998-2002 y RCT 2000-2004.....	224
Tabla 60. Distribución por estadios según la lateralidad del tumor para el período 2000-2004.....	226
Tabla 61. Comparación histologías y supervivencia. RCT 2000-2004; SEER 1988-2001.....	228
Tabla 62. Comparación grado y supervivencia. RCT 2000-2004; SEER 1988-2001.....	229
Tabla 63. Comparación supervivencia y estadios. RCT 2000-2004; SEER 1988-2001; Suecia 1993-1998.....	231
Tabla 64. Tabla 64. Estudio multivariado de cáncer de ovario. Factores pronósticos independientes RCT 2000-2004; SEER 2009; Chan 2006b; Akesson 2008; Hamidou 2010.....	232



# **CAPÍTULO 1 : INTRODUCCIÓN**



## 1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS OVÁRICAS

El cáncer de ovario es la sexta neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre las mujeres a nivel mundial, siendo cerca del 4% de todos los cánceres femeninos (Ferlay, 2004). Además, el cáncer de ovario es la segunda neoplasia maligna más frecuente entre los cánceres ginecológicos después del cáncer de útero (Sankaranarayanan, 2006). El cáncer de ovario produce más muertes al año que el resto de cánceres ginecológicos juntos (Baker, 1994a).

En el mundo se diagnostican aproximadamente 204.000 nuevos casos al año y 125.000 mujeres mueren anualmente debido a esta enfermedad (Ferlay, 2004; Sankaranarayanan, 2006).

La mortalidad de este cáncer es tan alta porque el diagnóstico de la enfermedad se realiza, en el 80% de los casos, en estadios avanzados, siendo la supervivencia global a 5 años del cáncer de ovario del 45% en los Estados Unidos (Ries, 2009).

Según los datos del Registro del Cáncer de Tarragona en el periodo 1998-2002 las neoplasias malignas ginecológicas supusieron el 14% de todos los cánceres de la mujer, quedando por detrás de los cánceres de mama y colon (tabla 1 y figura 1). Dentro de los cánceres ginecológicos, el de ovario supone el 25,6% y ocupa el 2º lugar en orden de frecuencia (tabla 2 y figura 2).

ÓRGANO	N/AÑO	%
Mama	319,0	27,9%
Digestivos	299,8	26,2%
Aparato genital femenino	160,2	14,0%
Hematológico	109,2	9,5%
Otros no especificados	68,0	5,9%
Urinarios	58,2	5,1%
Melanoma de piel	37,2	3,2%
Órganos torácicos	33,6	2,9%
Encéfalo y sistema nervioso	26,8	2,3%
Labios, cavidad oral y faringe	17,8	1,6%
Tejidos blandos	11,2	1,0%
Hueso y cartílago	3,6	0,3%
<b>Todos excepto piel no melanoma</b>	<b>1145</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 1. Incidencia del cáncer invasivo en el período 1998-2002 por órganos. Mujeres. Registro de Cáncer de Tarragona.



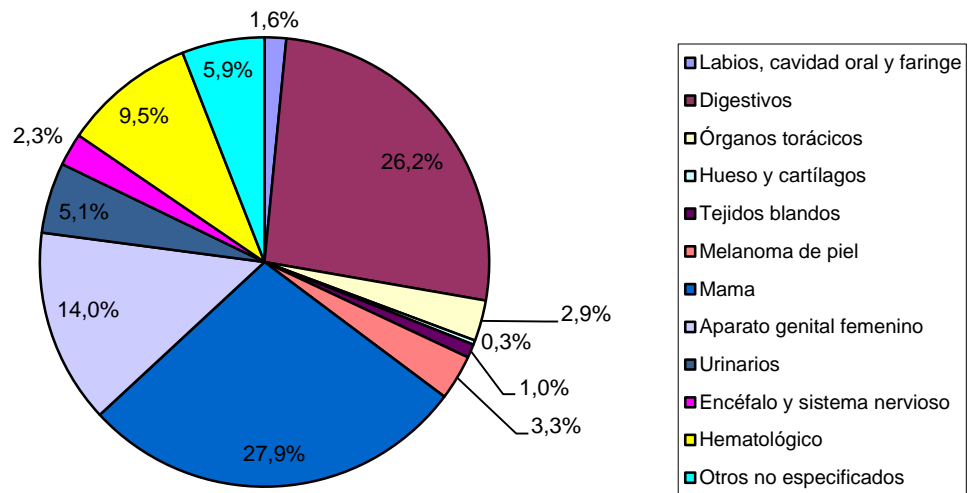


Figura 1. Incidencia de cáncer en el período 1998-2002 por órganos en mujeres. Registro de Cáncer de Tarragona.

ÓRGANO	N/AÑO	%
Cuerpo uterino	69,0	43,1%
Ovario	41,0	25,6%
Cuello uterino	33,6	21,0%
Vulva	7,8	4,9%
Útero SAI	4,2	2,6%
Vagina	2,0	1,2%
Otros órganos genitales femeninos	2,0	1,2%
Placenta	0,6	0,4%
<b>Aparato genital femenino</b>	<b>160,2</b>	<b>100,0%</b>

Tabla 2. Incidencia del cáncer del aparato genital femenino en el período 1998-2002 por órganos. Registro de Cáncer de Tarragona.

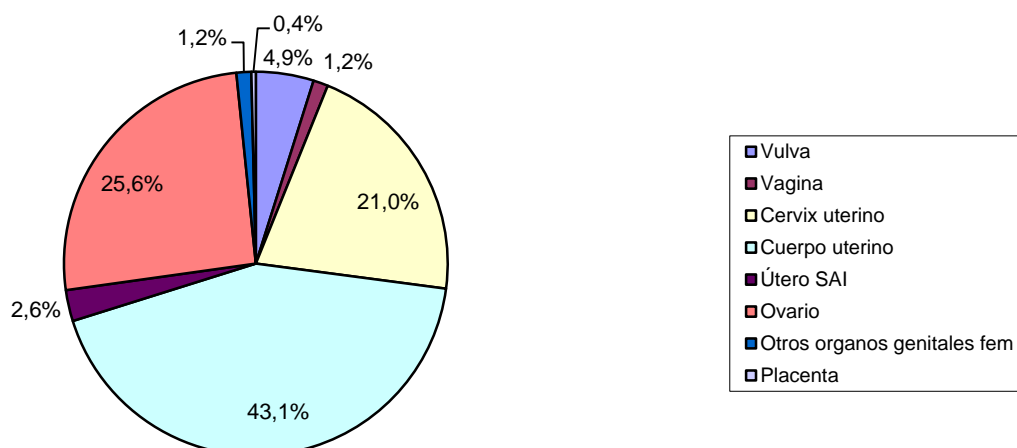


Figura 2. Incidencia del cáncer del aparato genital femenino en el período 1998-2002 por órganos. Registro de Cáncer de Tarragona.

### 1.1.1. Epidemiología descriptiva

La incidencia de los cánceres de ovario varía según los distintos registros de tumores a nivel mundial. Las tasas de incidencia más altas se dan en los países industrializados, sobre todo en los Estados Unidos y los países del norte y oeste de Europa, con tasas de incidencia ajustadas a la edad que superan los 10 casos por 100.000 mujeres/año, con la excepción de Japón, cuya tasa de incidencia, a pesar de ser un país industrializado, es del 6,4 por 100.000 (Ferlay, 2004). Las tasas más bajas de incidencia corresponden a países de África y Asia, incluidas India y China, con tasas del 2-5 por 100.000. En los países de Sudamérica la tasa de incidencia es intermedia, aproximadamente del 7,7 por 100.000 (Ferlay, 2004; Baker, 1994a). La migración desde países de bajo riesgo hacia países de alto riesgo hace que se adquiera el riesgo de estos últimos si la mujer se establece definitivamente en el país (Herrington, 1994; Kliewer, 1995).

Según datos del Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), la tasa de incidencia más alta en los Estados Unidos del cáncer de ovario es del 14 por 100.000 para las mujeres blancas, del 11,5 para las mujeres hispanas, del 10,1 para las mujeres negras y del 9,7 para las mujeres asiáticas (Ries, 2003).

Hasta la década de los noventa la incidencia del cáncer de ovario en América del Norte y Europa permaneció constante, pero desde entonces ha ido disminuyendo gradualmente, aproximadamente un 0,7% anual (Ries, 2003; Ries, 2009; Bray, 2005; Howe, 2006).

La supervivencia global a cinco años del cáncer de ovario es del 43,8% para todos los estadios. Si se diagnostica en estadio temprano, lo cual solo ocurre en un 29% de los casos, la supervivencia se acerca al 92,5%. Lo más frecuente es el diagnóstico del cáncer de ovario en estadios avanzados, cosa que ocurre entre el 60% y el 70% de los casos, siendo la supervivencia a 5 años para estos estadios aproximadamente del 30% (Howlader, 2010). Aun así, la mortalidad asociada al cáncer de ovario ha ido disminuyendo aproximadamente un 0,8% anual desde la década de los noventa, al igual que sucedía con la incidencia (Ries, 2003).

Tanto la incidencia como la mortalidad del cáncer de ovario también aumentan con la edad. Las tasas ajustadas a la edad de la incidencia y mortalidad para mujeres de <65 años son del 7,7 y 3,4 por 100.000 respectivamente, y para mujeres de >65 años son del 47,1 y del 43,3 por 100.000 (Howlader, 2010).

Para los países europeos la supervivencia relativa global a cinco años es del 37%; esta cifra ha mejorado progresivamente respecto a los estudios Eurocare previos (Berrino, 2009).

Respecto a la incidencia global del cáncer de ovario en Europa, esta es aproximadamente del 13,7 por 100.000 mujeres/año, mientras que la mortalidad es del 7,9 por 100.000 mujeres/año (Ferlay, 2010).

### **1.1.2. Epidemiología analítica**

La epidemiología analítica busca establecer una relación de causa efecto entre los factores a los que se exponen las personas y poblaciones y las enfermedades que presentan. No es objetivo de esta tesis el demostrar los posibles factores etiopatogénicos del cáncer de ovario, pero, aun así, en el siguiente apartado veremos que se establece una relación notable entre diversos factores causales y el cáncer de ovario. A modo de epítome podemos decir que, como factores de riesgo plenamente establecidos, tenemos la edad y la historia familiar de cáncer de ovario, y, como factores protectores, la ooforectomía y los anticonceptivos orales (tabla 3).

### 1.1.2.1. Historia familiar

Aunque la mayoría de cánceres de ovario son esporádicos, aproximadamente de un 7% a un 10% de mujeres con cáncer de ovario muestran antecedentes familiares demostrados (Hankinson, 2006; Nguyen, 1994).

Desde hace tiempo sabemos que uno de los factores de riesgo más importantes para el cáncer de ovario es tener antecedentes familiares de la enfermedad. El riesgo de sufrir la enfermedad es aproximadamente de 3 a 7 veces mayor que el que tiene la población normal, sobre todo si hay antecedentes familiares múltiples y los cánceres de ovario han aparecido a edades tempranas (Parazzini, 1992; Negri, 2003).

Se han descrito tres tipos de síndromes de cánceres familiares que incluyen el cáncer de ovario, el cáncer de ovario hereditario propiamente dicho, el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario —que es el más frecuente de los tres— y el síndrome de Lynch II o HNPCC (cáncer colorrectal hereditario no polipoideo), que incluye el cáncer de colon no polipoideo y un alto riesgo de sufrir cáncer de endometrio, de ovario, hepatobiliar, gastrointestinal alto o genitourinario.

Sabemos que el cáncer de ovario hereditario forma parte de un síndrome hereditario asociado a una transmisión autosómica dominante. La mayoría de los cánceres de ovario hereditarios son debidos a mutaciones de los genes BRCA1 o BRCA2, sobre todo los cánceres de ovario hereditarios propiamente dichos y el síndrome hereditario mama-ovario (Frank, 1998; Narod, 1995).

El gen BRCA1 se halla situado en la región cromosómica 17q 12-21 y el BRCA2, en la región 13q 12-13; ambos están considerados como genes de supresión tumoral y actuarían activamente en la reparación de las cadenas de ADN (Boyd, 1997).

La prevalencia entre la población normal de las mutaciones BRCA es de 1/280, pero entre la población judía askenazí llega a ser de 1/40. La posibilidad de desarrollar un cáncer de ovario siendo portador de la mutación BRCA1 es del 30-50% y del 10-30% si se es portador de la mutación BRCA2 (Boyd, 2003).

Mención especial merece el síndrome de Lynch II o HNPCC, que constituye del 5% al 10% de todos los cánceres hereditarios de ovario (Soliman, 2004). Se transmite por una herencia autosómica dominante. Se han descrito alteraciones en alguno de los cinco genes

de reparación del ADN como responsables del síndrome —hMLH1, hMSH2, hPSM1, hPMS2 y hMSH6— (Boyd, 1997; Lynch, 1996; Marra, 1995). La posibilidad de desarrollar a lo largo de la vida un cáncer de ovario siendo portador de alguna de estas mutaciones es del 12% (Aarnio, 1995; Prat, 2005).

Aun así, las mutaciones en genes altamente penetrantes explican solo el 10-15% de los cánceres de ovario hereditarios, y se cree que la mayoría de estos son debidos a mutaciones de genes de baja penetración que aún no han sido identificados o que aún no son diagnosticados por los métodos analíticos empleados (Boyd, 1997; Lynch, 1998).

#### 1.1.2.2. Factores hormonales

Hoy en día sabemos que los factores hormonales están relacionados tanto con la protección frente al cáncer de ovario como con el aumento de padecerlo. Desde hace tiempo se han postulado dos teorías sobre el posible origen del cáncer de ovario epitelial que no son excluyentes entre sí.

La primera de ellas —postulada por Fathalla en la década de los setenta— defiende que a mayor número de ovulaciones, mayor probabilidad de desarrollar un cáncer de ovario. Es la denominada “teoría de la ovulación incesante”, que sugiere que los repetidos traumas que sufre la superficie ovárica durante la ovulación y su reparación favorecerían las mutaciones espontáneas que acabarían en la transformación maligna del epitelio ovárico (Baker, 1994a; Fathalla, 1971; Casagrande, 1979).

La segunda hipótesis sería la “teoría de las gonadotropinas”, según la cual un estado persistente de hipogonadismo hipergonadotrópico con elevaciones persistentes de FSH y LH sobreestimularían el epitelio ovárico e inducirían la carcinogénesis de este (Cramer, 1983a).

#### 1.1.2.3. Ciclo menstrual

Si atendemos a la teoría de la ovulación incesante como posible patogénesis del cáncer de ovario, parece obvio pensar que si incrementamos el número global de ciclos ovulatorios, aumentará el riesgo de padecer la enfermedad. Así, una menarquía avanzada y una menopausia retrasada aumentarían el riesgo de padecer un cáncer de ovario. Por otro lado, la segunda teoría sobre la patogénesis del cáncer de ovario —la teoría de las

gonadotropinas— establece que un retraso en la edad de la menopausia reduciría potencialmente el riesgo del cáncer de ovario.

Han sido múltiples los estudios epidemiológicos que han hablado de la edad de la menarquía y del riesgo de padecer un cáncer de ovario. La mayoría de los estudios hablan de un ligero aumento del riesgo de padecer la enfermedad cuando la menarquía aparece antes de los 12 años si se compara a cuando esta aparece después de los 14 años (Parazzini, 1991; Franceschi, 1991a; Booth, 1989; Risch, 1994). Sin embargo, han sido muchos los estudios con resultados contradictorios en este aspecto. El estudio prospectivo de salud realizado por las enfermeras de EE. UU. que comenzó en 1976 y recogió los datos de 121.700 enfermeras de entre 30-35 años solo demostró una leve tendencia no significativa de protección del cáncer de ovario si la menarquía aparecía antes de los 12 años (Hankinson, 1992). Otro estudio chino reveló protección frente al cáncer de ovario si la menarquía aparecía después de los 18 años (Shu, 1989). Otros estudios no han mostrado relación alguna entre el riesgo de padecer un cáncer de ovario y la edad de la menarquía (Casagrande, 1979; Franceschi, 1991a; Kvale 1988; McGowan, 1988; Newhouse, 1977; Polychronopoulou, 1993).

En relación con la edad de establecimiento de la menopausia, los datos son, aún más si cabe, contradictorios. Varios estudios caso-control muestran asociación entre el establecimiento tardío de la menopausia y el riesgo de padecer cáncer de ovario con una *odds ratio* (OR) que va de 1,4 a 4,6 en el rango más alto (Parazzini, 1991; Parazzini, 1989; Franceschi, 1991a; Booth, 1989; Wu, 1988; Shu, 1989; Tzonou, 1984; Polychronopoulou, 1993). Otros estudios caso-control (Whitemore, 1992a,b; McGowan, 1988; Newhouse, 1977; Annegers, 1979; Cramer, 1983b; Hartge, 1988) y varios estudios de cohorte (Kvale, 1988; Hankinson, 1995) no han encontrado relación alguna entre la edad de establecimiento de la menopausia y el riesgo de padecer un cáncer de ovario.

Todos estos resultados contradictorios seguramente son explicables al analizar las diferencias entre las poblaciones estudiadas y los problemas con los métodos epidemiológicos empleados, incluidas las definiciones de menarquía y menopausia. También puede ser que existan errores en los ajustes de edad de las diferentes poblaciones.

En definitiva, la evidencia científica hasta hoy muestra que la relación entre la edad temprana de la menarquía y la edad retrasada de la menopausia respecto al aumento de

riesgo de cáncer de ovario es controvertida, pero que, en caso de existir, parece que es muy baja.

#### 1.1.2.4. Cirugía ginecológica

Son varios los procedimientos quirúrgicos ginecológicos que disminuyen el riesgo de padecer un cáncer de ovario. Se ha visto que en pacientes de alto riesgo de cáncer de ovario hereditario o portadores de la mutación del gen BCRA1/BCRA2, la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica reduce entre un 80-90% las posibilidades de sufrir un cáncer de ovario (Domcheck, 2007; Rebbeck, 2009).

También se ha demostrado en diferentes estudios una relación inversa entre la ligadura tubárica como método anticonceptivo y el riesgo de padecer un cáncer de ovario (Cibula, 2011). Asimismo, también se ha relacionado la histerectomía con una reducción del cáncer de ovario (Hankinson, 1993; Booth, 1989; Risch, 1994; Green, 1997; Kreiger, 1997; Miracle-McMahill, 1997; Rosenblatt, 1996).

La forma en la que la ligadura tubárica y la histerectomía reducen el riesgo de padecer un cáncer de ovario no está del todo clara, pero se ha postulado que ambas técnicas evitarían el ascenso de posibles carcinogénicos a los ovarios (Parazzini, 1991). Las infecciones y contaminaciones ascendentes de los ovarios se han propuesto como posibles factores patogénicos del cáncer de ovario; así, la enfermedad inflamatoria pélvica y el talco cosmético aplicado en la zona genital aumentarían el riesgo de padecerlo. Por lo tanto, la ligadura tubárica y la histerectomía evitarían este ascenso y reducirían dicho riesgo (Huncharek, 2003; Risch, 1995). Asimismo, también se ha propuesto que los dos procedimientos disminuirían el aporte de sangre a los ovarios, por lo que también reducirían el riesgo (Chiaffarino, 2005). Esta disminución del riesgo también estaría en consonancia con las modernas teorías sobre el origen y la patogénesis del cáncer de ovario definidas por Kurman, según las cuales el origen del cáncer de ovario radicaría en las trompas y no en el propio ovario (Kurman, 2010).

#### 1.1.2.5. Embarazo

La relación entre el embarazo y el riesgo de cáncer de ovario se ha estudiado ampliamente a lo largo del tiempo. El embarazo disminuiría el riesgo de cáncer de ovario si atendemos a las dos teorías patogénicas del mismo, la teoría de la ovulación incesante y la teoría de las

gonadotropinas, debido a que el embarazo induce un estado de anovulación así como un estado hipogonadotrópico.

Según diferentes estudios, las pacientes con hijos tienen una reducción en la posibilidad de padecer la enfermedad de un 30-60% respecto a las nulíparas (La Vecchia, 2001b; Casagrande, 1979; Booth, 1989; Wu, 1988; Shu, 1989; Tzonou, 1984; McGowan, 1988; Newhouse, 1977; Kvale, 1988; Cramer, 1983b; Joly, 1974; Hartge, 1989; Nasca, 1984). Asimismo, se ha observado una reducción del cáncer de ovario de un 15% por cada nuevo embarazo (Whitemore, 1992a; Kvale, 1988; Adami, 1994).

La edad del primer embarazo y del último respecto al riesgo de cáncer de ovario permanece poco clara. Mientras que hay estudios que defienden que una edad tardía en el primer y el último embarazo actuaría de factor protector (Whiteman, 2003; Cooper, 1999), otros estudios no han encontrado relación alguna (Hankinson, 1995). Según Adami, el embarazo induciría la apoptosis celular de las células de la superficie ovárica que hubieran podido transformarse en malignas. Si esta teoría fuera cierta, la edad tardía en el embarazo protegería del cáncer de ovario ya que la probabilidad de transformación maligna de las células ováricas aumenta con la edad (Adami, 1994).

#### 1.1.2.6. Esterilidad – Infertilidad

Desde hace bastante tiempo se han relacionado los períodos largos de esterilidad con el aumento del riesgo de cáncer de ovario (Booth, 1989; Whitemore, 1992b; Risch, 1994; McGowan, 1988; Cramer, 1983b; Joly, 1974; Hartge, 1989; Nasca, 1984; Hildreth, 1981; Mosgaard, 1997). Diversos autores han observado que en las mujeres con más de 10 años de esterilidad el riesgo es 1,8 veces mayor que en las mujeres con menos de dos años de esterilidad (Whitemore, 1989). Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo (Franceschi, 1994; Kvale, 1988). Lo que parece bastante probable es que los períodos de esterilidad largos en mujeres que acaban no teniendo hijos se relacionan con un aumento del riesgo de cáncer de ovario, mientras que las mujeres que acaban teniendo hijos o aquellas cuyo período de esterilidad es temporal tienen un riesgo prácticamente inexistente (Booth, 1989; Whitemore, 1992b; Risch, 1994; McGowan, 1988; Hartge, 1989).

La esterilidad femenina resulta de una combinación de factores biológicos que van desde las alteraciones hormonales que provocan desregulación del ciclo menstrual y, por tanto, crean anovulación, hasta situaciones patológicas que varían entre las alteraciones de las trompas, las infecciones genitales y enfermedades distintas, siendo las más frecuentes la



endometriosis y el síndrome del ovario poliquístico (Moosgard, 1997; Modan, 1998). Por todo ello, sería bastante lógico pensar que las distintas opiniones al respecto estarían basadas en la falta de análisis individual de cada factor etiopatogénico de la esterilidad y de su posible relación con el aumento del riesgo de cáncer de ovario. Sí que se ha postulado que alguna situación patológica que produce esterilidad aumentaría el riesgo de cáncer de ovario, como es el caso de la endometriosis (Brinton, 2005; Edmonson, 2001; Vignano, 2007) y el síndrome del ovario poliquístico (Schildkraut, 1996; Chittenden, 2009). Recientemente se ha postulado que el riesgo de malignización de los quistes endometriósicos sería del 0,7% y que posiblemente el alto contenido de hierro libre de estos quistes debido a la acumulación de sangre en su interior actuarían como posible cofactor carcinogénico (Yamaguchi, 2008; Kobayashi, 2007). En un estudio de cohorte realizado en Canadá —en el que se evaluó a 2.854 mujeres, de las cuales 2.521 tenían endometriosis y 292 tenían un cáncer de ovario—, se encontró que el riesgo de sufrir un cáncer de ovario en pacientes con endometriosis estaba aumentando y era de 1,6 (IC 95% 1,12-2,09) y que los subtipos histológicos más frecuentemente asociados a la endometriosis eran los tumores de células claras y los endometrioides (Aris, 2010). Esto también se ha corroborado en otros estudios recientes (Nezhat, 2008).

También se ha demostrado que en los múltiples estudios relacionando la esterilidad y el cáncer de ovario existe un sesgo de clasificación de la esterilidad que dificulta la comparación entre los diferentes estudios (Riman T, 1998).

Otro aspecto debatido es el de los medicamentos para tratar la esterilidad y su posible relación con el cáncer de ovario. Algunos estudios han relacionado el tratamiento con inductores de la ovulación, sobre todo con el citrato de clomifeno, en pacientes que no han conseguido descendencia y el riesgo aumentado para el cáncer de ovario, sobre todo para tumores de bajo potencial de malignidad (Whitemore, 1992b; Rossing, 1994). Concretamente, una revisión que evaluaba ocho estudios caso-control de base poblacional concluyó que la relación entre el tratamiento con medicamentos para la esterilidad y el cáncer de ovario mostraba un incremento no significativo para pacientes que permanecían nulíparas a lo largo de su vida. La dosis y la duración no parecían tener efecto alguno, pero entre este grupo de mujeres lo que sí se observó fue un aumento significativo de los tumores *borderline* o de bajo potencial de malignidad (Ness, 2002).

Sin embargo, otros muchos autores no han hallado relación alguna entre los fármacos utilizados en el tratamiento de la esterilidad y el riesgo para el cáncer de ovario

(Moosgard, 1997; Modan, 1998; Franceschi, 1994; Ness, 2002; Potashnik, 1999; Venn, 1995).

Seguramente el estricto control al que están sometidas las pacientes estériles haría que se diagnosticasen un mayor número de cánceres de ovario en estadios iniciales, lo cual produciría un sesgo de detección precoz que sería el responsable de las discrepancias en los estudios anteriores (Ayhan, 2004).

#### 1.1.2.7. Lactancia

La lactancia produce una supresión de la secreción de gonadotropinas hipofisarias y, al mismo tiempo, una inhibición de la ovulación (Weiss, 1996). Por lo tanto, si hacemos caso a las teorías de la ovulación incesante y de las gonadotropinas, sería de esperar que la lactancia produjese una disminución del riesgo de sufrir un cáncer de ovario. La mayoría de estudios así lo han confirmado, observándose una disminución ligera del riesgo de cáncer de ovario en madres lactantes (Wthitemore, 1992b; Wu, 1988; Risch, 1994; Hartge, 1989; Nasca, 1984; Gwin, 1990; Rosenblatt, 1993; Schneider, 1987). El efecto protector más importante se daría dentro de los 6-8 primeros meses de lactancia, que es cuando la supresión de la ovulación es más importante (Siskind, 1997). No se ha encontrado efecto alguno significativo en relación con la duración de la lactancia respecto al riesgo de cáncer de ovario (Titus-Ernstoff, 2001).

En un estudio hospitalario multinacional basado en casos y controles que englobaba diversos países industrializados y en donde se valoraba el período de lactancia, que en muchos casos superaba los 48 meses, se observó una reducción no significativa del cáncer de ovario cuando el período de lactancia era de al menos de 5 a 8 meses y no se observó mayor disminución del riesgo a pesar de prolongar la lactancia (Rosenblatt, 1993). En otros estudios tampoco se ha podido confirmar la relación entre la lactancia y la disminución del cáncer de ovario (Purdie, 1995; Cramer, 1983b).

A pesar de las contradicciones anteriores, la opinión más generalizada es que la lactancia protege frente al cáncer de ovario, especialmente los primeros meses después del parto.

#### 1.1.2.8. Anticonceptivos orales

El efecto protector de los anticonceptivos orales combinados frente al cáncer de ovario es uno de los aspectos epidemiológicos más estudiados y con más significancia desde el

punto de vista de la salud pública. Tanto es así que fue la base de la formulación de las teorías de la ovulación incesante y de las gonadotrofinas en un intento por explicar por qué los anticonceptivos orales reducían el riesgo de sufrir un cáncer de ovario (Hankinson, 1992).

La repercusión de los anticonceptivos orales se empezó a estudiar a raíz de su entrada en la década de los sesenta, cuando su formulación estaba basada en altas dosis de estrógenos y progestágenos. Posteriormente, en la década de los setenta, la cantidad de estrógenos y progestágenos disminuyó, pero no sería hasta la década de los ochenta, con la entrada de los compuestos secuenciales (bifásicos y trifásicos), cuando la cantidad de estrógenos y progestágenos se redujo a cantidades mínimas. A pesar de estas variaciones en la formulación de los anticonceptivos, el efecto protector de estos frente al cáncer de ovario ha permanecido inalterable (Gerstman, 1991).

Se ha estimado que dicha protección es del 30-40%, con una relación inversa entre los años de uso y el riesgo de cáncer de ovario (Whitemore, 1992b; Risch, 1994; Franceschi, 1991b; La Vecchia, 1999; Rosenberg, 1994; Vessey, 2006). Parece ser que cada año de ingesta de anticonceptivos orales reduce el riesgo en un 5%, llegando al 50% después de 10 años de uso (La Vecchia, 2006). El efecto protector persistiría incluso después de dejar los anovulatorios (Cramer, 1983b; Rosenberg, 1994; "WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives Epithelial Ovarian Cancer and Combined Oral Contraceptives", 1989; Beral, 1999; La Vecchia, 2001a; Rosenblatt, 1992).

Hay muy pocos estudios que evalúen los anticonceptivos orales monofásicos, a base de progestágenos solamente, y su efecto sobre el cáncer de ovario (Rossenberg, 1994; Liang, 1983). Parece ser que los anticonceptivos monofásicos a base solamente de progesterona también ofrecerían protección, pero harían falta estudios más detallados para confirmarlo.

El efecto beneficioso de los anticonceptivos orales también se ha observado entre las pacientes de alto riesgo de sufrir un cáncer de ovario. La mayoría de estudios han encontrado una disminución del riesgo en portadores del BRCA1 y BRCA2 que han tomado anticonceptivos orales (Ness, 2000a; Ness, 2001; Narod, 2001a; Iodice, 2010). Sin embargo, existe al menos un estudio que no ha encontrado efecto beneficioso alguno (Modan, 2001).

En conclusión, podemos decir que el uso de anticonceptivos orales es uno de los factores de disminución del riesgo mejor demostrados y al que se le atribuye una reducción de

3.000 a 5.000 casos de cáncer de ovario al año, así como evitar entre 2.000 y 3.000 muertes por este motivo tanto en los Estados Unidos (Wingo, 2003) como en Europa (Bray, 2005). Un estudio de casos y controles reciente del grupo de estudios colaborativos epidemiológicos sobre el cáncer de ovario —que incluía a 23.257 mujeres con cáncer de ovario y 87.303 controles a partir de 45 estudios epidemiológicos realizados en 21 países— concluyó que los anticonceptivos orales reducían el riesgo de sufrir un cáncer de ovario y que esta disminución estaba en proporción directa con los años de consumo de estos, una reducción del riesgo que, además, persistiría más de 30 años después de haber finalizado el tratamiento con ellos. En las conclusiones de este trabajo se aventura que los anticonceptivos han evitado ya la aparición de más de 200.000 cánceres y también cerca de 100.000 muertes por esta enfermedad. Además, se considera que durante las próximas décadas se evitará la aparición de 30.000 nuevos casos al año en todo el mundo debido al efecto protector de estos fármacos (Beral, 2008).

#### 1.1.2.9. Tratamiento Hormonal Sustitutivo

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) parece a día de hoy que aumenta el riesgo de cáncer de ovario; sin embargo, esta relación no está del todo bien establecida debido a los múltiples trabajos que, en mayor o menor medida, se contradicen entre sí. Por una parte, se ha postulado que el THS reduciría el cáncer de ovario al producir una disminución de las gonadotropinas. Sin embargo, esta reducción es pequeña y ni siquiera llega a los niveles de gonadotropinas premenopáusicas, que son aún más bajos (Mathur, 1985). Por otra, también se ha dicho que el aporte de estrógenos en la postmenopausia produciría una proliferación de células ováricas anormales que provocarían un posible aumento del cáncer de ovario (Fraser, 1998).

Los trabajos encaminados a la valoración de los posibles efectos secundarios de este tipo de tratamiento han sido muy prolíficos en las últimas décadas, probablemente debido a la amplia difusión de este tipo de terapia y al gran impacto que en la economía sanitaria ha producido. Principalmente, los trabajos de investigación han ido estudiando el THS a partir del tipo de compuestos administrados y de las pautas de administración. Así, encontramos en primer lugar estudios basados en los compuestos de THS monofásicos y continuos, es decir, basados en la administración de un solo compuesto de estrógeno o progestágenos de forma continua. Posteriormente se han investigado los THS combinados continuos o secuenciales, es decir, los que administran estrógenos y progestágenos de forma combinada y tomados continuamente o de forma cíclica.

De entre los primeros trabajos destacan varios estudios caso-control (Riman, 2002b; Weiss, 1982) y metaanálisis (Coughlin, 2000; Garg, 1998) que no encontraron una tendencia estadísticamente significativa entre la duración del uso de la THS y el cáncer de ovario. Solamente unos pocos estudios habrían sugerido una asociación o una tendencia positiva (Risch, 1996a; Kaufman, 1989). Algunos estudios prospectivos sí que encontraron una asociación entre el THS a largo plazo y el riesgo de cáncer de ovario o de muerte por este (Folsom, 2004; Lacey, 2006; Lacey, 2002; Rodríguez, 2001).

Posteriormente se evaluó el THS combinado (estrógenos + progestágenos) de forma continua o secuencial. En un estudio caso-control realizado en Suecia se observó que el uso de estrógeno continuo y progesterona secuencial estaba relacionado con un aumento del cáncer de ovario, pero, sin embargo, el THS combinado continuo, es decir, el uso de estrógenos y progestágenos continuos, no lo estaba (Riman, 2002b). Sin embargo, en otro estudio randomizado se observó que el empleo de THS combinado continuo sí que aumentaba el riesgo de padecer cáncer de ovario, aunque no era estadísticamente significativo debido al pequeño número de casos (Anderson, 2003).

En un estudio reciente se ha observado que las pacientes que han tomado durante más de cinco años o que toman actualmente THS tienen un riesgo de 1,4 a 1,5 veces mayor de sufrir un cáncer de ovario respecto a las que nunca lo han tomado. Los autores también concluyen que el riesgo de cáncer de ovario aumenta con la duración del THS. También vieron que el uso de estrógenos continuos solamente aumentaba el riesgo de cáncer de ovario un 25% si se empleaba durante más de cinco años y que, en cambio, el uso de THS combinado (estrógenos y progestágenos) no lo aumentaba (Danfort, 2007). En el "United Kingdom Million Women Study" se observaron 2.273 cánceres de ovario de entre 948.576 mujeres que no habían tenido ningún cáncer y no habían sido ooforectomizadas. Se observó una relación directa entre el tiempo de duración del THS en las mujeres que lo tomaban actualmente y el cáncer de ovario. No se encontraron diferencias entre los distintos tipos de preparados, ni entre las distintas formas de administración. No había riesgo aumentado de cáncer de ovario para las mujeres que habían tomado THS en el pasado (Beral, 2007).

Algunos estudios han ido más allá y han relacionado el THS con el riesgo de sufrir cáncer de ovario de un determinado tipo histológico. Así, podemos ver que en el estudio de Danfort de 2007 se observaba una fuerte relación entre el tratamiento con THS a base de estrógenos continuos solamente y el riesgo de sufrir un cáncer de ovario de tipo

endometriode, lo que fue corroborado en varios estudios más (Weiss, 1982; Risch, 1996b). Esto sería bastante lógico si pensamos que el tipo endometriode se asemeja al cáncer de útero de tipo endometriode (Risch, 1996b) y que este está en relación directa con la exposición estrogénica del endometrio (Fraser, 1998). Sin embargo, en el ya mencionado “United Kingdom Million Women Study” se observó que el riesgo de padecer un cáncer de ovario entre las usuarias de THS, al comparar el riesgo con el de las que no lo tomaban, también variaba dependiendo del tipo histológico del tumor; con todo, esta vez se encontró que el riesgo era mucho mayor para los tumores de tipo seroso que para los mucinosos, endometrioides o de células claras (RR = 1,53 [IC 95%, 1,31-1,79]; RR 0,72 [IC 95%, 0,52-1,00]; RR = 1,05 [IC 95%, 0,77-1,43]; RR = 0,77 [IC 95%, 0,48-1,23]), respectivamente (Beral, 2007).

A la vista de todos estos resultados podemos decir que el THS aumenta el riesgo de cáncer de ovario, sobre todo para tratamientos largos y más cuando la composición del THS es a base de estrógenos continuos solamente (Pearce, 2009; Zhou, 2008; Greiser, 2007).

Si atendemos a las teorías etiopatogénicas del cáncer de ovario, el THS debería disminuir el riesgo de sufrirlo; si no es así, como parece, harían falta estudios encaminados a descubrir el mecanismo último que explicara este hecho (Hankinson, 2006).

#### 1.1.2.10. Factores antropométricos

Aunque la mayoría de estudios indican una relación entre el cáncer de ovario y el peso y la grasa corporal medida como el índice de masa corporal (IMC) y expresada como la relación entre el peso y la altura al cuadrado, dicha relación no está totalmente establecida (Hankinson, 2006). Es bien sabido que el nivel de estrógenos circulantes durante la menopausia puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario, tal como hemos visto anteriormente. También sabemos que los estrógenos durante la menopausia proceden de la aromatización de los andrógenos en el tejido graso del cuerpo (Risch, 1998; Rodríguez, 2002).

Se han realizado gran cantidad de estudios, con resultados dispares, que han intentado relacionar el IMC con el riesgo de cáncer de ovario. Mientras que en algunos estudios caso-control se ha encontrado una relación entre el aumento de IMC y el cáncer de ovario (Lubin, 2003; Farrow, 1989; Purdie, 2001), otros estudios no han encontrado ninguna relación (Anderson, 2004; Farrow, 1989; Purdie, 2001) e incluso algunos han encontrado una relación inversa (Lukanova, 2002). En un importante estudio de cohorte noruego, se

midieron 1,1 millones de mujeres de entre 14 y 74 años entre 1963 y 1999 y se siguieron durante 25 años. En los resultados finales se concluyó que el sobrepeso o la obesidad en la juventud se relacionaba con un riesgo aumentado de cáncer de ovario epitelial, sobre todo para el subtipo histológico endometriode, con un riesgo relativo de 1,56 (IC95% 1,04-2,32) (Engeland, 2003). Por último, el trabajo más importante publicado hasta ahora sobre este tema es el metaanálisis de Olsen, publicado en el año 2007. Se analizaron 28 trabajos publicados en la literatura mundial que recogían la posible relación del cáncer epitelial de ovario con el sobrepeso y la obesidad. De los 28 trabajos, en 24 se encontró una relación positiva entre el cáncer epitelial de ovario y el sobrepeso u obesidad durante la juventud, y en 10 de ellos dicha relación fue estadísticamente significativa. La *odds ratio* media de todos los trabajos es de 1,3 (IC 95% 1,1-1,5), por lo que se concluye que debería incluirse el cáncer epitelial de ovario en la lista de cánceres provocados por la obesidad (Olsen, 2007).

Desde hace algún tiempo se ha venido sugiriendo que el IMC no es la medida más apropiada para el cálculo de la obesidad central en la menopausia debido a que durante esta disminuye la masa magra corporal a expensas sobre todo de la masa ósea, conservándose la misma cantidad de masa grasa y, por tanto, dando valores falseados del IMC. Se ha postulado que el IMC sería más apropiado para la juventud y para las mujeres de mediana edad premenopáusicas (Rodríguez, 2002).

Diversos autores han sugerido que la relación entre la circunferencia de las caderas y de la cintura sería más apropiada para medir la obesidad central en la menopausia (Mink, 1996; Folsom, 2000). En el estudio de Mink se observó una relación directa entre el cáncer de ovario y la ratio cadera-cintura, y no se observó relación alguna cuando se comparaba con el IMC. En este estudio también se observó un nivel elevado de insulina y andrógenos en mujeres menopáusicas con una ratio cintura-cadera elevado. Sin embargo, en el estudio de Folsom no se encontró relación alguna entre el cáncer de ovario y la relación cadera-cintura. Debido al escaso número de casos de ambos estudios, serían necesarios estudios de mayor envergadura para sacar conclusiones fiables de la relación entre el cáncer de ovario y la relación cadera-cintura.

De todo lo anterior podemos concluir que la obesidad durante la juventud constituye un factor de riesgo para el cáncer epitelial de ovario y que su relación con un tipo histológico determinado no está totalmente dilucidada.

#### 1.1.2.11. Nutrición y dieta

Se ha postulado, siguiendo las directrices del cáncer de mama y endometrio, que un balance energético positivo a base de alimentación rica en grasas y carne podría aumentar el riesgo de cáncer de ovario. Son múltiples los estudios epidemiológicos que apoyan esta hipótesis, aunque los resultados no son concluyentes. Así, se ha visto relación directa entre el cáncer de ovario y la ingesta de grasa, carne roja, carne procesada, leche completa y huevos y las dietas hiperglucémicas, observándose también una relación inversa entre este cáncer y la alimentación rica en fruta y vegetales, carne de ave y pescado (Schulz, 2004; La Vecchia, 1987; Shu, 1989; Bossetti, 2001b; Kolaheer, 2010; Mulholland, 2008).

Han sido numerosos los estudios epidemiológicos que han profundizado en la relación entre la dieta y el cáncer de ovario. La soja como complemento alimentario parece ser que disminuye el riesgo de cánceres ginecológicos hormonosensibles, sobre todo el de ovario y el de endometrio (Myung, 2009). También se ha postulado que son los vegetales y no las frutas las que están relacionadas con una disminución del riesgo, así como también se ha visto un efecto protector entre los alimentos de grano entero y la leche desnatada (Schulz, 2004). Es más, se ha postulado que la leche fermentada (yogur) también podría tener un efecto protector (Herrington, 1995). Asimismo, se ha visto en un estudio griego que la fibra y el aceite de oliva ejercen un efecto protector frente al cáncer de ovario (Tzonou, 1993).

Se ha estudiado también el consumo de cafeína como parte de la dieta y su posible relación con el cáncer de ovario. Algunos autores defienden que la cafeína no solo afectaría al metabolismo de los precursores del ADN, sino también a la estructura y función de la propia cadena de ADN (Kuper, 2000). A pesar de que son múltiples los estudios que intentan demostrar esta relación, los resultados no son concluyentes (Larsson, 2004; Riman, 2004; Baker, 2007; Whittemore, 1988; Nagle, 2010).

Son numerosos los estudios que han intentado relacionar el consumo de alcohol y el cáncer de ovario, siendo los resultados bastante contradictorios. Así, en la literatura encontramos una relación positiva entre el consumo de alcohol y el cáncer de ovario (La Vecchia, 1992a; Tzonou, 1984), y una relación inversa (Goodman, 2003; Lagiou, 2001), pero la mayoría no encuentran relación alguna (Kuper, 2000; Nandkumar, 1995; Polychronopoulou, 1993; Hartge, 1989; Whittemore, 1988).



Recientemente se han publicado algunos estudios que intentan profundizar más en la relación entre los diferentes tipos de alcohol consumidos (vino, cerveza, licores) (Modugno, 2003; Goodman, 2003), e incluso entre los diferentes tipos histológicos del cáncer de ovario (Modugno, 2003; Goodman, 2003; Webb, 2004). En un estudio amplio de casos y controles de base poblacional con 762 casos incidentes, no se encontró relación entre el cáncer de ovario y el consumo total de alcohol en la juventud o el consumo reciente de este. Tampoco se encontró relación con otros tipos de alcohol consumidos (vino). Sin embargo, se observó una relación moderada entre el consumo habitual de cerveza durante la juventud (20-30 años) y el cáncer de ovario de tipo seroso (Peterson, 2006). En cambio, un análisis reciente de 10 estudios de cohorte —en el que se incluyeron cerca de 500.000 mujeres y se encontraron 2.001 cánceres de ovario— no halló relación alguna entre el consumo de cualquier clase de alcohol y el cáncer de ovario (Genkinger, 2006).

A la vista de todos estos trabajos, parece ser que la dieta influye de forma variable sobre el riesgo de cáncer de ovario; así, aumentan el riesgo de padecerlo las carnes rojas y procesadas y las dietas ricas en grasas y carbohidratos. Parecen disminuir el riesgo las dietas ricas en frutas y vegetales y el aporte complementario de soja. Parece ser, sobre la base de todos estos estudios, que el alcohol tiene una relación muy baja con el cáncer de ovario —si es que la tiene— y posiblemente esta esté más relacionada con el subtipo histológico seroso.

#### 1.1.2.12. Actividad física y ejercicio

Diferentes estudios han relacionado la actividad física y el cáncer de ovario, obteniéndose resultados controvertidos (IARC, 2002), ya que se ha observado que la actividad física podría aumentar, disminuir o no tener efecto alguno sobre el cáncer de ovario. Estos resultados tan contradictorios reflejan las diferencias entre los distintos tipos de actividad física en cuanto a intensidad, duración y frecuencia, así como en cuanto al período de la vida examinado (Hankinson, 2006).

Un estudio consideró la actividad física ocupacional y la actividad física recreativa y, a su vez, las estratificó en diferentes grados de intensidad. Cuando se hizo la comparación entre los niveles más altos de actividad física y los más bajos, se demostró una leve disminución del riesgo de cáncer de ovario tanto para la actividad física recreacional como para la ocupacional (Tavani, 2001). En otro estudio europeo prospectivo reciente que

incluía a 96.541 mujeres entre 30 y 49 años —en el que se evaluaba la actividad física en diferentes épocas de la vida—, se encontró que la actividad física entre los 14 y los 30 años no modificaba el riesgo de padecer un cáncer de ovario, tanto para los tumores *borderline* como para los tumores invasivos (Weiderpass, 2006).

En un estudio de cohorte con cerca de 60.000 mujeres en el que se diagnosticaron 314 cánceres de ovario y seguidas durante 10 años, se observó la nula relación entre el cáncer de ovario y la actividad física recreacional o la actividad física en el pasado. Sin embargo, en el mismo estudio se comparó el sedentarismo con la actividad física, encontrándose una leve relación (*hazard ratio* 1,5) entre el riesgo de padecer un cáncer de ovario y el sedentarismo (Pattel, 2006). Estos datos también fueron confirmados en otro estudio chino reciente (Zhang, 2004).

Los mecanismos por los cuales el ejercicio físico puede influir o no en el cáncer de ovario son variados. Así, el ejercicio puede influir en la ovulación produciendo tanto un aumento como una disminución de esta, dependiendo de la cantidad de ejercicio que se practique. Además, el ejercicio físico puede hacer disminuir los niveles estrogénicos, reduciendo así el riesgo de cáncer de ovario, pero al mismo tiempo produciría por vía del *feedback* un aumento de las gonadotrofinas hipofisarias y, por tanto, provocaría un aumento del cáncer de ovario por esta vía (Bertone, 2001).

Si nos basamos en la evidencia científica, hasta ahora parece ser que el sedentarismo prolongado produciría un leve aumento del riesgo de cáncer de ovario, mientras que quedaría por determinar la influencia del ejercicio físico recreacional o moderado.

#### 1.1.2.13. Agentes químicos

Al estudiar el efecto del asbesto en trabajadores expuestos, quedó demostrada la clara relación entre las fibras de asbesto y los cánceres de pulmón y de los mesotelios. Asimismo, al analizar otros tipos de cánceres que aparecían aumentados en estas personas expuestas, se encontró que también se incrementaban otros tipos de cánceres, entre ellos los de colon, hígado y ovario, aunque esta última relación no pudo ser demostrada de forma significativa (Germani, 1999; Berry, 2000). En una monografía de la IARC publicada en 2009, se concluyó que la relación causal entre las fibras de asbesto y el cáncer de ovario poseía evidencia suficiente como para ser tomada en cuenta (Straif, 2009). Recientemente, en un metaanálisis publicado por Camargo en 2011, el autor concluyó que, después de revisar 18 estudios de cohorte referentes a mujeres expuestas a fibras de asbesto, se

confirmaban los datos aventurados por la IARC, estableciéndose una relación causa-efecto entre el asbesto y el cáncer de ovario (Camargo, 2011).

Debido a la similitud de la composición química entre el asbesto y el talco usado en la higiene íntima de las mujeres, se estudió la posible relación de este con el cáncer de ovario. Así, en un estudio americano de casos y controles que incluyó a 563 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario y a 523 mujeres como control, se encontró un riesgo aumentado de sufrir un cáncer de ovario en las mujeres que usaban el talco como higiene íntima con una *odds ratio* de 1,60, y este riesgo era mayor para los tumores epiteliales de ovario de tipo seroso (Cramer, 1999b). En otro estudio prospectivo, el “Estudio de Salud de las Enfermeras de Estados Unidos”, se evaluaron 121.700 enfermeras, de las cuales se seleccionaron 78.630 mujeres que utilizaban el talco como higiene personal, entre las cuales se encontraron 307 tumores epiteliales de ovario. El estudio concluyó que no encontraba relación significativa entre el cáncer de ovario y el uso del talco, pero que tal vez el uso de este cosmético podría aumentar modestamente el riesgo de sufrir un cáncer invasivo de tipo seroso (Gertig, 2000). No parece que haya relación alguna entre el talco que recubre los diferentes métodos anticonceptivos de barrera y el cáncer de ovario (Huncharek, 2007).

A la vista de la consistencia de estos trabajos, podemos concluir que la relación entre el cáncer de ovario y el talco podría ser moderada sobre todo para los subtipos histológicos de tipo seroso, si bien quedaría por descubrir el mecanismo íntimo de cómo el talco actuaría como carcinogénico sobre los ovarios. La relación entre el asbesto y el cáncer de ovario parece estar demostrada.

#### 1.1.2.14. Radiaciones

La información sobre el riesgo de cáncer de ovario y las radiaciones proviene fundamentalmente de tres fuentes de estudio: la primera resulta del seguimiento de los supervivientes de la bomba atómica; la segunda surge del seguimiento de las pacientes sometidas a radiaciones curativas por otros tipos de cáncer (Hankinson, 2006), y la tercera, del estudio de los efectos secundarios de las radiaciones en profesionales expuestos.

Respecto a la primera, se ha visto que en el seguimiento de la población femenina expuesta a la bomba atómica se encontró desde 1950 hasta 2003 un aumento del 0,87% del riesgo relativo de sufrir un cáncer de ovario, siendo el aumento estadísticamente

significativo, así como un aumento del riesgo de morir por esta neoplasia debido a la irradiación recibida (Ozasa, 2012). En otro estudio anterior se estimó que las mujeres sometidas a radiaciones de 100 o más rads respecto a las sometidas a 0 rads presentaban un riesgo 2,2 veces superior de sufrir un cáncer de ovario y que el período de latencia para la aparición de este era de 15 a 20 años (Tokuoka, 1987).

Respecto a la segunda, en un estudio se vio que mujeres sometidas a radioterapia por cáncer de cérvix presentaban una disminución del riesgo en los primeros años postradiación para luego experimentar un leve aumento no significativo del cáncer de ovario. Los autores del trabajo postularon que la disminución inicial se debía a que la radiación eliminaba inicialmente las células premalignas del ovario (Boice, 1988). Sin embargo, en otros estudios no se ha demostrado que las pacientes sometidas a radiaciones por tumores presenten una variación en el riesgo de sufrir un cáncer de ovario debido a ellas (Wang, 1988).

Respecto a la tercera, es decir, a los efectos que las radiaciones producen en las profesionales expuestas a ellas, no hemos encontrado estudios concluyentes que demuestren un aumento en la incidencia del cáncer de ovario.

#### 1.1.2.15. Tabaco

A pesar de que el tabaco se ha asociado con un gran número de cánceres, la relación entre el humo del tabaco y el cáncer de ovario no está del todo clara. Después de un estudio preliminar de los años ochenta en el cual se relacionaba el cáncer de ovario y el tabaco, esta relación no ha podido confirmarse posteriormente (Hankinson, 2006). Sin embargo, en los últimos trabajos sobre el tabaco sí que se ha demostrado su relación al analizar los distintos subtipos histológicos del cáncer de ovario (Terry, 2003).

Así, en una revisión sistemática sobre el tabaco y el cáncer de ovario (Jordan, 2006) se concluyó que el riesgo de padecer un cáncer de ovario de tipo mucinoso en fumadoras habituales era el doble que en las mujeres que nunca habían fumado (RR = 2,1; IC 95% 1,7-2,7), pero no se aumentaba el riesgo para los tumores serosos (RR = 1,0; IC 95% 0,8-1,2) ni para los tumores endometrioides (RR = 0,8; IC 95% 0,6-1,1); sin embargo, se observó una reducción significativa del riesgo para tumores de células claras (RR = 0,6; IC 95% 0,3-0,9). El riesgo de cáncer de ovario de tipo mucinoso aumentaría con la cantidad de tabaco consumida y la duración del hábito de fumar; sin embargo, el riesgo volvería a ser el mismo de las no fumadoras al cabo de 20-30 años de haber dejado el tabaco.

Histológicamente, los tumores mucinosos del ovario son bastante semejantes a los tumores mucinosos encontrados en el tracto gastrointestinal (páncreas, estómago, colon), que son considerados como cánceres relacionados con el tabaco.

De todo lo anterior podemos decir que el tabaco es uno de los pocos factores de riesgo sobre los que podemos influir para realizar una prevención primaria del cáncer de ovario de tipo mucinoso.

#### 1.1.2.16. Analgésicos - antiinflamatorios

El origen del estudio de los analgésicos para intentar relacionarlos con el cáncer de ovario es debido a que ya están relacionados con otros tipos de cánceres en la actualidad. Los estudios iniciales analizaban los antiinflamatorios no esteroideos, principalmente la aspirina y el acetaminofén, y concluyeron que reducían el riesgo de cáncer de ovario a la mitad con el uso de los salicilatos (Tznou, 1993) y del acetaminofén (Cramer, 1998). Estudios posteriores no lograron demostrar una relación tan marcada, aunque sí que mostraron cierta tendencia a la disminución del riesgo (Hankinson, 2006).

El mecanismo por el cual se podría disminuir el riesgo de cáncer de ovario con la administración de analgésicos no está clarificada en el momento actual; se cree que podría venir del efecto antiinflamatorio que estos ejercerían sobre los ovarios (Ness, 1999) o quizás podrían influir en los niveles hormonales (Cramer, 1998). De todas formas, si atendemos a un estudio reciente de base poblacional realizado en Taiwán —en el que se incluyeron 67.936 mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica entre las cuales se diagnosticaron 90 cánceres de ovario—, al compararlo con las 135.872 mujeres control, se encontró que el *hazard ratio* de estas mujeres respecto a los controles era de 1,92 (IC95% 1,27-2,92). Es decir, que la enfermedad inflamatoria pélvica era un factor de riesgo para el cáncer de ovario y que este aumentaba cuantos más episodios de inflamación tuviera la mujer (Lin, 2011). Podemos concluir, a la vista de los efectos que producen los fármacos antiinflamatorios y la enfermedad inflamatoria pélvica sobre el cáncer de ovario, que el efecto del fármaco antiinflamatorio, al disminuir la inflamación en los ovarios y las trompas, podría causar una reducción del riesgo de padecer un cáncer de ovario.

### 1.1.2.17. Resumen de los factores de riesgo en cáncer de ovario

En la tabla 3 se muestran los principales factores de riesgo del cáncer de ovario, así como sus factores protectores. La agrupación entre factores de riesgo establecido, factores probables y factores posibles según su nivel de evidencia fue la siguiente:

*Factores de riesgo establecidos:* basados en el nivel de evidencia suficiente de carcinogenicidad en humanos (Grupo 1) de la Agencia Internacional para Investigación del Cáncer (IARC) o en la agrupación de los niveles de evidencia extremadamente recomendable (1a, 1b ó 1c) del Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford.

*Factores de riesgo probables:* basados en el nivel de evidencia de factor probablemente carcinogénico en humanos (Grupo 2A) de la IARC o en la agrupación de los niveles de evidencia favorable (2a, 2b, 2c ó 3a, 3b) del CEBM de Oxford.

*Factores de riesgo posibles:* basados en el nivel de evidencia de factor posiblemente carcinogénico en humanos (Grupo 2B) de la IARC o en el nivel de evidencia favorable pero no concluyente (4) del CEBM de Oxford.

FACTORES DE RIESGO ESTABLECIDOS	FACTORES DE RIESGO PROBABLES	FACTORES DE RIESGO POSIBLES
Edad	Tratamiento hormonal sustitutivo	Menarquía temprana
Historia familiar	Dieta rica en grasas	Menopausia tardía
Portadores BRCA1/BRCA2	Obesidad	Esterilidad-infertilidad
Asbesto	Ejercicio*	Síndrome ovario poliquístico
Anticonceptivos orales*	Sedentarismo	Dieta pobre en verduras
Ooforectomía*	Tabaco (carcinoma mucinoso)	Carne roja/procesada
Ligadura de trompas*	Talco	Carne de ave*
Embarazo/paridad*	Radiación	Soja*
	Histerectomía*	Dietas ricas carbohidratos
	Lactancia*	Analgésicos-antiinflamatorios*
	Endometriosis (endometrioide y células claras)	

Tabla 3. Resumen de los factores de riesgo para el cáncer de ovario según su evidencia. IARC. CEBM.  
 \* Factores protectores.

## **1.2. MORFOLOGÍA Y FISIOLÓGÍA DEL TEJIDO OVÁRICO NORMAL**

### **1.2.1. Histología del tejido ovárico normal**

Los ovarios están cubiertos por el llamado epitelio ovárico superficial, que no es más que una capa de mesotelio modificado. Se trata de un epitelio monoestratificado, aplanado o cúbico, separado del estroma subyacente por una membrana basal. En el epitelio ovárico superficial se ha demostrado la presencia de antígenos superficiales, siendo los más conocidos el Ca 19.9 y el CA 125, que se utilizan como ayuda en el diagnóstico y seguimiento postratamiento de tumores ováricos originados en este epitelio superficial del ovario. El estroma ovárico constituye la mayor parte de la corteza y de la médula y está formado por células estromales, de morfología fusiforme semejante al fibroblasto, típicamente dispuestas formando remolinos en medio de una densa trama reticulínica y colágena. En el estroma ovárico se pueden encontrar diferentes tipos celulares, los cuales derivan probablemente de las células estromales; entre ellos destacan las células luteinizadas, aisladas o en pequeños grupos, de morfología poligonal, citoplasma eosinófilo inmunorreactivo a la inhibina. También encontramos células musculares lisas.

### **1.2.2. Embriología y desarrollo del ovario**

Durante la vida fetal, el desarrollo del ovario humano se puede dividir en cuatro etapas sucesivas: etapa de gónada indiferenciada, etapa de diferenciación, período de multiplicación de oogonios y formación del oocito, y, por último, etapa de formación del folículo.

#### **1.2.2.1. Etapa de gónada indiferenciada**

Aproximadamente a las cinco semanas de gestación, las gónadas son prominencias celómicas bilaterales estructuralmente consolidadas que recubren el mesonefros y forman las crestas gonadales. Durante este período no es posible distinguir entre un ovario y un testículo primordial. La gónada está compuesta por células germinales primitivas mezcladas con células epiteliales de la superficie celómica y un núcleo interno de tejido medular mesenquimatoso. Justo debajo de la cresta está el conducto mesonéfrico. La etapa indiferenciada se prolonga aproximadamente entre 7 y 10 días. Debido a la estrecha relación entre el sistema urinario y el reproductor, el conjunto del mesonefros y la cresta genital se denomina cresta urogenital.

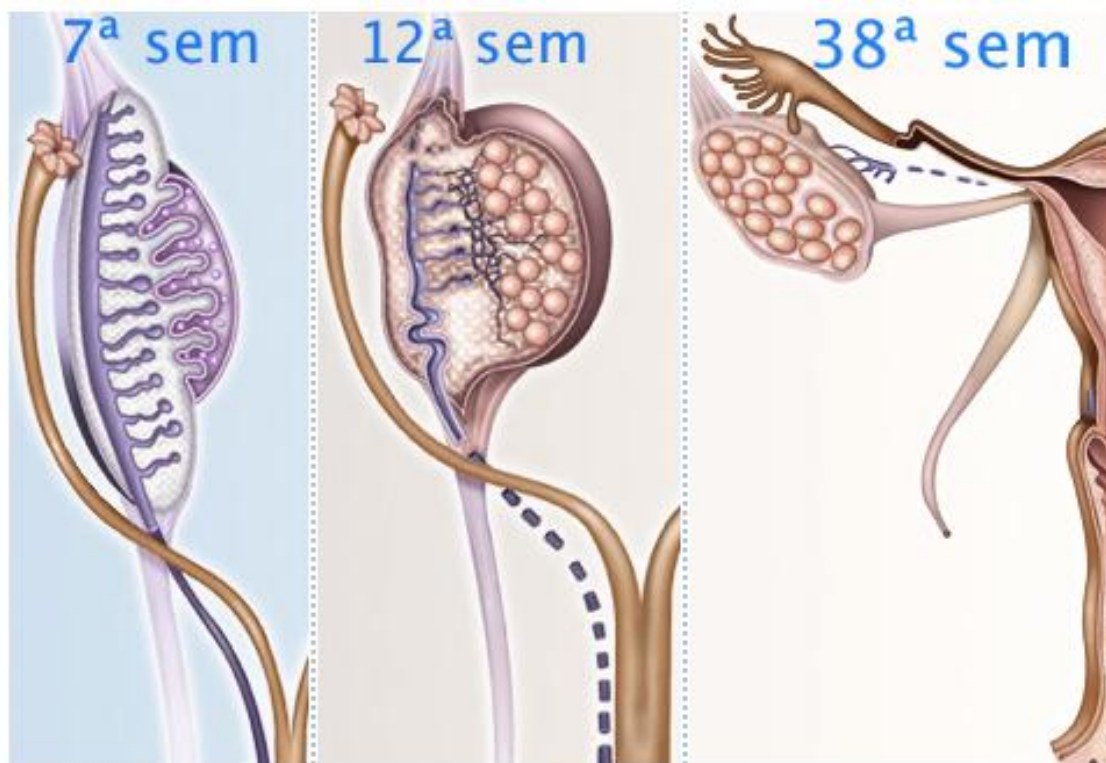
Las células germinales primordiales se originan en el ectodermo primitivo, pero no es posible distinguir de forma más específica las células originarias. Las células germinales se pueden identificar hacia la tercera semana después de la fertilización en el endodermo primitivo, en el extremo caudal y en la pared dorsal del saco vitelino; rápidamente aparecen en el mesodermo esplácnico en la parte posterior del canal alimentario (Baker, 1963). La cresta gonadal es el único lugar donde pueden sobrevivir las células germinales. Desplazadas por el crecimiento del embrión y también por movimientos ameboides activos a lo largo del mesenterio dorsal de las crestas genitales, entre las cuatro y las seis semanas de la gestación las células germinales migran desde el saco vitelino y a través de la pared posterior del canal alimentario hacia la localización gonadal. Las células germinales comienzan a proliferar durante la migración. Son los precursores directos de los espermatozoides y de los óvulos. Al final de la sexta semana de gestación, cuando finaliza el estado de indiferenciación, estas células germinales primordiales se han multiplicado por mitosis hasta llegar a un total de 10.000. En la sexta semana las gónadas contienen células germinales y células de apoyo derivadas del epitelio celómico y del mesénquima de la cresta gonadal (Motta, 1997).

#### 1.2.2.2. Etapa de diferenciación

Si la gónada indiferenciada está destinada a convertirse en testículo, la diferenciación en esta dirección tendrá lugar hacia las 6-9 semanas. La transformación progresiva de una gónada indiferenciada hacia un testículo viene determinada por el llamado factor determinante de los testículos (TDF, *testis-determining factor*). El factor determinante de los testículos (TDF) es el producto de un gen, el SRY, localizado en el cromosoma Y (Sinclair, 1990; Tho, 1992; Whitfield, 1993).

Cuando el cromosoma Y que contiene la región determinante del testículo está presente, las gónadas se diferenciarán hacia testículos. El desarrollo del fenotipo masculino depende de los productos producidos por los testículos masculinos (hormona antimulleriana y testosterona), mientras que el fenotipo femenino es resultado de la ausencia de estos productos de las gónadas fetales. La hormona antimulleriana (AMH), que inhibe la formación de los conductos de Müller (que darán lugar al útero y a las trompas uterinas en los embriones femeninos), comienza a secretarse en el momento de la diferenciación de las células de Sertoli, hacia la séptima semana de gestación (Jost, 1973; Rey, 1996) (figura 3).





**Figura 3. Etapa de diferenciación femenina.**

Pues bien, la ausencia de evolución testicular es evidencia implícita de la presencia de un ovario primitivo, momentáneamente quiescente. A diferencia de lo que ocurre con los genitales masculinos, la diferenciación de los genitales internos y externos femeninos es anterior a la maduración de las gónadas. Estos procesos están relacionados con la constitución genética y con la receptividad territorial del mesénquima. Si alguno de estos factores falla o es defectuoso, se produce una alteración en el desarrollo (Speroff, 1999).

#### 1.2.2.3. Período de la multiplicación de las oogonias y la formación de oocitos

En las semanas 6-8 de gestación, los primeros signos de diferenciación ovárica se reflejan en la rápida multiplicación mitótica de las células germinales, que alcanza los 6-7 millones de oogonias a las 16-20 semanas de gestación (Gondos, 1971; Baker, 1963). Este es el momento evolutivo con un máximo número de oogonias en la gónada. A partir de este momento el número de células germinales irá disminuyendo de forma irreversible hasta llegar un momento, alrededor de 50 años después, en el que se agote la reserva de oocitos.

Las células germinales dan origen a las oogonias a través de un proceso de mitosis. Estas se transforman en oocitos cuando inician la primera división meiótica, deteniéndose en su profase. Este proceso comienza en las semanas 11-12 de gestación, parece ser que en respuesta a una serie de productos producidos por el hilio ovárico (Gondos, 1986). La progresión de la meiosis hasta la etapa de diplotene continúa durante el resto del embarazo y está completa al nacimiento. La detención de la meiosis al final de la primera etapa probablemente se da por la acción inhibitoria de ciertas sustancias que se producen en las células de la granulosa. Un solo óvulo se forma a partir de dos divisiones meióticas del oocito, una inmediatamente antes de la ovulación y la segunda en el momento de la penetración del espermatozoide. El material genético restante es expulsado como un cuerpo polar en cada división meiótica.

La pérdida progresiva y natural de células germinales que se da durante todo el proceso de desarrollo del ovario hasta su forma adulta se produce durante los siguientes procesos: en la mitosis de las células germinales, en las distintas etapas de la meiosis y, por último, después de la formación del folículo. La pérdida masiva de oocitos en el ovario fetal en la segunda mitad del embarazo es producida por diferentes mecanismos. Además del crecimiento y las atresias foliculares, durante la meiosis involucionan una gran cantidad de oocitos y las oogonias que no están rodeadas por células de la granulosa degeneran. Este proceso es controlado activamente por genes que reprimen la muerte de las células germinales (Ratts, 1995). Además, las células germinales de la región cortical migran a la superficie de la gónada y son incorporadas al epitelio superficial o eliminadas en la cavidad peritoneal (Motta, 1986; Speed, 1988). En cambio, una vez que todos los oocitos están enmarcados en los folículos, lo cual se alcanza poco después del nacimiento, la pérdida de oocitos se producirá únicamente a través del crecimiento y la atresia foliculares (Speroff, 1999).

#### 1.2.2.4. Etapa de la formación del folículo

Entre la semana 18 y la 20 de gestación, la corteza, que contiene gran cantidad de células, es perforada gradualmente por canales vasculares originados en las regiones medulares más profundas; esto indicará el comienzo de la formación de los folículos (Ammini, 1994). Cuando las proyecciones vasculares en forma digital penetran la corteza, esta adquiere la apariencia de los cordones sexuales secundarios. A medida que los vasos sanguíneos invaden y penetran en la corteza, dividen la masa celular, anteriormente sólida, en segmentos celulares cada vez más pequeños. Los vasos sanguíneos traen consigo células

perivasculares de origen mesenquimatoso o epitelial. Estas células rodean los oocitos que han completado la primera etapa de meiosis. La unidad resultante es el folículo primordial, que se define como un oocito detenido en la profase de la meiosis cubierto por una sola capa de células pregranulosas en forma de huso y rodeado por una membrana basal. Con el tiempo todos los oocitos adquieren esta estructura. El mesénquima residual que no se utiliza para la formación de los folículos primordiales permanece en los intersticios, entre los folículos, y forma el estroma ovárico primitivo. El proceso de desarrollo del folículo primordial continúa hasta que todos los oocitos en la etapa de diplotene se encuentran en los folículos, poco después del nacimiento (Speroff, 1999).

Los cambios que se producirán en los oocitos conformados en folículos primordiales a lo largo de su evolución vendrán condicionados, al menos inicialmente, por los cambios que se produzcan en la capa de la pregranulosa. Así, veremos que los cambios de las células de la pregranulosa hacia células cuboides indicarán la formación de un folículo primario. La diferenciación posterior para formar el folículo preantral se produce por la maduración más completa de las células de la granulosa. Los folículos preantrales se pueden encontrar hacia el sexto mes de gestación y los folículos antrales o de De Graaf, caracterizados por un espacio lleno de líquido, se pueden encontrar hacia el final del embarazo. Las células de la teca que rodean los folículos solo aparecen en el último trimestre del embarazo (Gondos, 1971).

Incluso en la vida fetal se produce el ciclo de formación, maduración incompleta y atresia del folículo. Estos pasos son, precisamente, los característicos de la vida reproductiva adulta, aunque en la etapa fetal no se observa la madurez completa que culmina con la ovulación. No se aprecia producción de estrógenos hasta el final del embarazo, cuando se desarrollan los folículos, y aun entonces la esteroidogénesis no es significativa. A diferencia de lo que ocurre en los varones, la producción gonadal de esteroides no es necesaria para el desarrollo del fenotipo femenino normal. El desarrollo del conducto de Müller para la formación del útero, las trompas y el tercio superior de la vagina es independiente del ovario.

La hipófisis anterior comienza su desarrollo entre la cuarta y la quinta semana de gestación. En la novena semana se puede observar la eminencia media y la circulación portal hipotálamo hipofisaria es funcional hacia la semana 12. Las concentraciones hipofisarias de hormona estimulante del folículo (FSH) alcanzan su punto máximo en las semanas 20-23 de gestación, y los niveles máximos de hormona circulante, hacia la

semana 28 de gestación. El ovario desarrolla receptores para las gonadotropinas solo a partir de la segunda mitad del embarazo; por lo tanto, la pérdida de oocitos durante el período fetal no puede explicarse exclusivamente por la falta de gonadotropinas circulantes. Sin embargo, el crecimiento y el desarrollo folicular observados en la segunda mitad del embarazo sí que dependen de las gonadotropinas (Thomas, 1994).

#### 1.2.2.5. El ovario neonatal

El contenido total de células germinales en la cortical ovárica en el momento del nacimiento desciende a 1-2 millones por la pérdida prenatal de oocitos (Himelstien-Braw, 1976). Dicha pérdida prenatal es muy significativa en cuanto al tiempo y a la cantidad de células germinales que se pierden, pues en tan solo 20 semanas se pierden aproximadamente entre 4 y 5 millones de células germinales. En ningún otro momento de la vida de una mujer se produce una pérdida de células germinales tan importante. Así, al nacer, la mujer ha perdido el 80% de los oocitos.

Al nacer, el ovario mide aproximadamente un centímetro y pesa entre 250 y 300 mg. La presencia de folículos quísticos en el ovario neonatal puede hacer variar estas dimensiones. Sorprendentemente, al igual que sucede en los hombres, la gónada del lado derecho es más grande, más pesada y contiene más proteínas y ADN que la izquierda (Mittwoch, 1980). En el momento del nacimiento ya se ha producido la compartimentación del ovario en una zona cortical y una pequeña zona medular residual. En la corteza casi todos los oocitos están integrados en unidades foliculares primordiales en diferente estado de diferenciación.

Los niveles fetales de gonadotrofinas varían dependiendo del sexo del feto; así, en los fetos femeninos los niveles circulantes de gonadotrofinas hipofisarias, FSH (hormona estimulante del folículo) y LH (hormona luteinizante) son más altos. En lactantes, el incremento postnatal de FSH es más importante y sostenido que en los niños, mientras que los valores de LH no son tan elevados. Los niveles neonatales de FSH son más elevados que los que se producen durante un ciclo menstrual en la edad adulta y disminuyen progresivamente a lo largo del primer año de vida (Burger, 1991). Estos niveles altos de gonadotrofinas al nacer hacen que se produzca cierto grado de respuesta folicular en el ovario neonatal, más frecuentemente en los primeros seis meses de vida. Después del aumento postnatal, los niveles de gonadotrofinas llegan a su punto más bajo en la primera

infancia (6 meses en los niños y 1-2 años en las niñas); posteriormente, entre los 4 y los 10 años, aumentan ligeramente (Speroff, 1999).

#### 1.2.2.6. El ovario en la infancia

Durante este período son típicos los bajos niveles de gonadotrofinas en la hipófisis y en los vasos sanguíneos, la baja respuesta hipofisaria a la GnRH (hormona liberadora de gonadotrofina) y la máxima supresión hipotalámica. Sin embargo, los ovarios no permanecen inactivos durante la infancia, sino que comienzan a crecer y con frecuencia alcanzan la etapa antral. Con ecografía se pueden hallar quistes foliculares de 2 a 15 mm de diámetro. Estos quistes foliculares no poseen repercusión clínica alguna (Millar, 1993). El proceso de atresia y el creciente aporte de restos foliculares al estroma hacen que el ovario aumente de tamaño, incrementando su peso en casi diez veces (Bridges, 1993). Los bajos niveles de gonadotrofinas hacen que los folículos no alcancen su pleno desarrollo funcional y morfológico normal. No hay evidencias de que la función ovárica sea necesaria hasta la pubertad, pero sí que es cierto que los oocitos en la infancia están activos y sintetizan ARNm y proteínas.

#### 1.2.3. Anatomía y fisiología del ovario

##### 1.2.3.1. Anatomía de los ovarios

Los ovarios son las glándulas femeninas encargadas, principalmente, de la ovulación y de la secreción endocrina de estrógenos y progesterona. Son estructuras anatómicas de color grisáceo con cicatrices en la superficie debido a los sucesivos eventos ovulatorios. Están situados retroperitonealmente adheridos a la hoja posterior del ligamento ancho. Su tamaño varía dependiendo de la época del ciclo reproductor, pero oscila entre 3 cm de largo por 2 cm de ancho y aproximadamente 1 o 2 cm de grosor.

##### ***Configuración exterior y relaciones***

Polo superior o tubárico: está en íntima relación con la trompa uterina.

Polo inferior o uterino: unido al útero mediante el ligamento útero ovárico.

Borde anterior, hiliar o mesoovárico: es el borde más estrecho y se encuentra unido a la hoja posterosuperior del ligamento ancho por el mesoovario. Es por este borde por donde llegan los vasos y nervios al ovario.

Borde posterior o libre: borde libre, grueso y convexo.

Cara superior y medial: se encuentra en íntima relación con las asas intestinales y el ovario del lado derecho. Puede estar en relación con el apéndice cecal. Esta cara está cubierta por la trompa uterina.

Cara inferior o lateral: está en contacto con el peritoneo parietal que recubre la fosa ovárica.

### ***Medio de fijación***

Posee como medio de fijación tres ligamentos:

- El ligamento suspensorio del ovario, también llamado ligamento infundibulopélvico de Henle o lumboovárico, que conduce los vasos ováricos, los vasos linfáticos y los nervios, y se extiende desde los procesos transversos de las últimas vértebras lumbares al polo superior del ovario.
- El ligamento propio del ovario o ligamento útero-ovárico, que comunica el extremo proximal (uterino) del ovario con el ángulo lateral del útero.
- El mesoovario: repliegue anatómico del peritoneo que une el borde anterior con la cara posterior del ligamento ancho.

### ***Constitución anatómica***

Está constituido por una envoltura (el epitelio ovárico) que encierra un estroma conjuntivo donde están contenidos los folículos ováricos.

El epitelio ovárico está formado por un epitelio cilíndrico que a nivel del mesoovario se continúa bruscamente con el peritoneo, formando la línea (Farré).

El estroma conjuntivo está formado por tejido conjuntivo que en la periferia se condensa formando una delgada capa denominada falsa albugínea.

Las células intersticiales del ovario se encuentran diseminadas en la zona medular y desempeñan una doble función: de secreción interna y de nutrición del óvulo.

Los folículos ováricos son vesículas más o menos redondeadas que contienen los óvulos, y estos van desde folículos primordiales hasta folículos maduros.

## ***Vascularización de los ovarios***

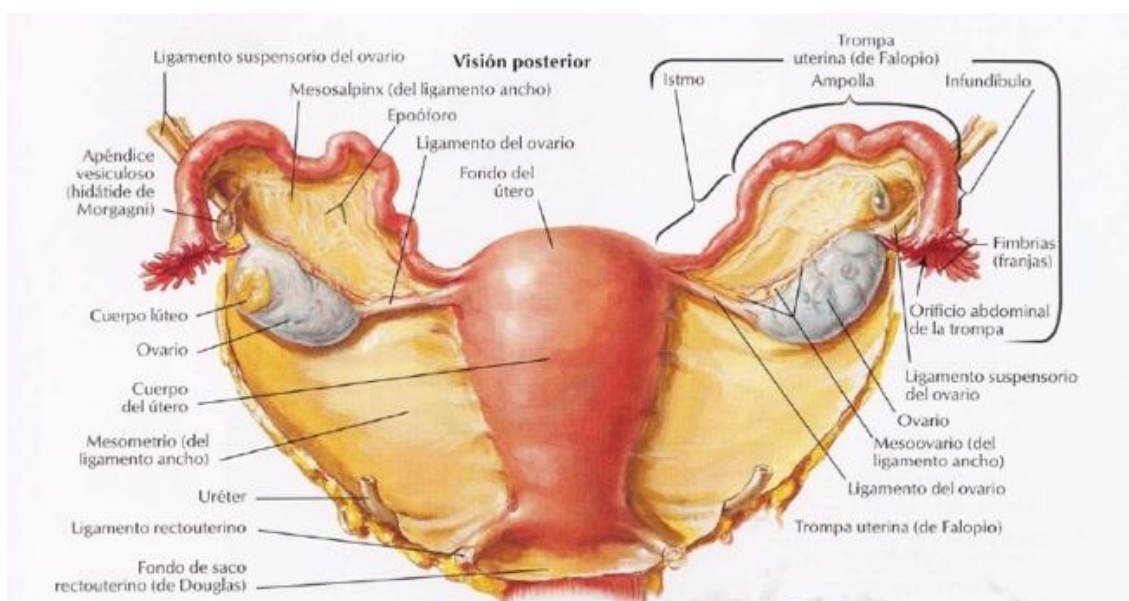
La arteria ovárica, que es rama de la aorta abdominal, termina bifurcándose en las ramas ováricas y tubáricas, anastomosándose con las ramas correspondientes de la arteria uterina.

Drenaje venoso. Las venas que drenan el ovario forman un plexo en el ligamento ancho que se unen para crear una vena ovárica. La vena ovárica derecha desemboca en la vena cava inferior, mientras que la izquierda lo hace en la vena renal izquierda.

Los vasos linfáticos de los ovarios desembocan en los ganglios lumbares.

## ***Inervación de los ovarios***

Los nervios descienden a lo largo de los vasos ováricos del plexo ovárico, que se comunica con el plexo uterino (Guzman, 2003).



**Figura 4. Ilustración anatómica del aparato genital femenino.**

### **1.2.3.2. Fisiología de los ovarios**

Las funciones fisiológicas del ovario son la liberación periódica de gametos (huevos u oocitos) y la producción de hormonas esteroideas, estradiol y progesterona. Ambas actividades están integradas en el proceso repetitivo y continuo de maduración folicular,

ovulación y formación y regresión del cuerpo lúteo. En consecuencia, podemos decir que el ovario femenino es un tejido heterogéneo en continuo cambio.

El ovario está compuesto por tres partes principales: la corteza externa, la médula central y la *rete ovarii* (hilio ovárico). El hilio es el punto de unión del ovario con el mesoovario. Contiene nervios, vasos sanguíneos y células hiliares. Estas últimas tienen la capacidad de activarse en la esteroidogénesis o para formar tumores, y son muy semejantes a las células de Leydig, productoras de testosterona en los testículos. La porción más externa de la corteza ovárica se denomina túnica albugínea y está cubierta por una sola capa de células epiteliales cúbicas, el epitelio germinal. Los oocitos, encerrados en complejos denominados folículos, constituyen la parte interna de corteza inmersa en el estroma. El estroma está formado por tejido conectivo y células intersticiales que provienen de las células mesenquimales y que responden al estímulo de la hormona luteinizante (LH) o de la gonadotropina coriónica humana (HCG) con la producción de andrógenos. La región central medular del ovario deriva principalmente de las células mesonéfricas.

### **El ovario adulto**

Al comienzo de la pubertad las células germinales se han reducido hasta llegar a 300.000-500.000 unidades (Baker, 1963; Block, 1952). En los 40-50 años de vida fértil subsiguientes, de 400 a 500 serán seleccionadas para llegar a la ovulación. Con el tiempo los folículos primarios se irán reduciendo hasta llegar a la menopausia, en la que solo quedarán unos cientos (Richardson, 1987). En los diez o quince años anteriores a la menopausia, la pérdida folicular se acelera (Faddy, 1992; Gougeon, 1994). Existe una correlación entre esta pérdida y el aumento progresivo de la hormona folículo estimulante (FSH) y la disminución de la inhibina B y del factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I). Es probable que la pérdida acelerada de folículos sea debida al aumento de la estimulación de FSH. Con la edad crecen menos folículos por ciclo y los ciclos son, primero, más cortos por el crecimiento folicular rápido anterior a la ovulación, debido al aumento de la FSH de esta época, y, luego, más largos debido al efecto de la anovulación que se da frecuentemente en la perimenopausia (Treloar, 1967; Lenton, 1984; Cha, 1991).

En los años fértiles tiene lugar el ciclo típico de maduración folicular, que incluye la ovulación y la formación del cuerpo lúteo. El ciclo es el resultado de una secuencia compleja pero bien definida de interacciones hipotálamo-hipófiso-gonadales, en la cual el folículo y las hormonas esteroideas del cuerpo lúteo, las gonadotrofinas hipofisarias y los

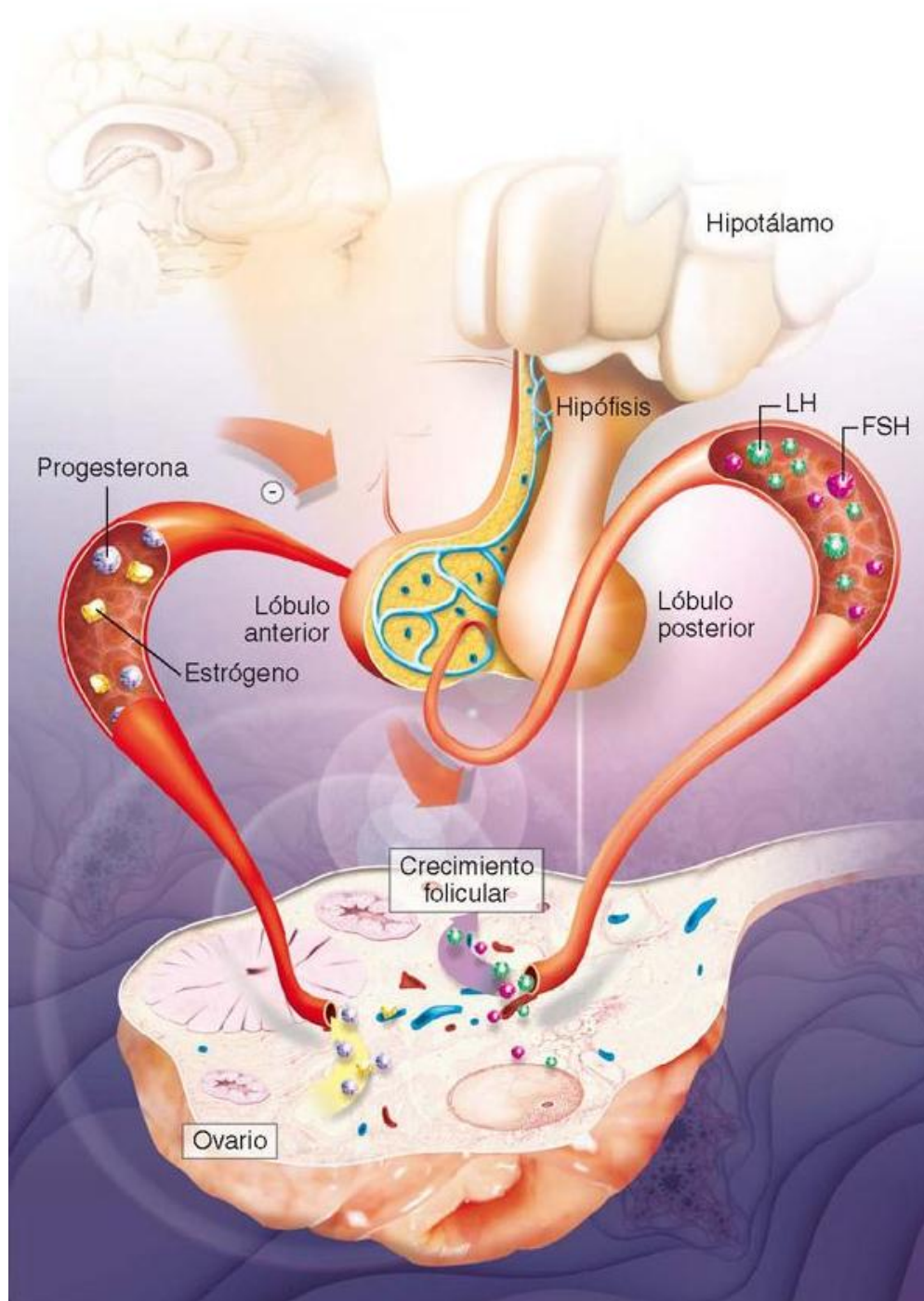


factores autocrinos y paracrinos se integran para culminar en la ovulación. La principal característica de este período fértil del ovario es la expresión de la madurez completa de algunos folículos hasta la ovulación y la formación del cuerpo lúteo, asociada a la producción variable de esteroides como el estradiol o la progesterona.

### **Crecimiento folicular**

En el ovario adulto se repiten las fases de desarrollo folicular, ya observadas en el período neonatal, pero esta vez de forma completa. En un primer momento se produce un aumento de tamaño del oocito y se acelera la proliferación de las células de la granulosa, que forman una esfera sólida que rodea al oocito; es lo que se denomina folículo primario.

Actualmente se cree que el tiempo que necesita un oocito para llegar a la ovulación es aproximadamente de 85 días. Su crecimiento, la mayor parte de este tiempo, es independiente de las gonadotrofinas, hasta que alcanza un tamaño y un grado de maduración que lo hacen sensible a la FSH. Al comienzo del ciclo menstrual aumentan las gonadotrofinas y se produce otra etapa de maduración folicular dependiente de la FSH. La cantidad de folículos que maduran depende de los niveles de FSH disponibles en el ovario y de la sensibilidad de los folículos a las gonadotrofinas. La cantidad de receptores de FSH es máxima en las células de la granulosa, pero también se han encontrado estos receptores en el epitelio superficial del ovario y en el epitelio de las trompas de Falopio, los cuales, aunque su función no está clara, se cree que están relacionados con la formación de tumores epiteliales (Gougeon, 1986; Gougeon, 1996; Zheng, 1996) (figura 5).



**Figura 5. Eje hipotálamo-hipofisario y crecimiento folicular.**

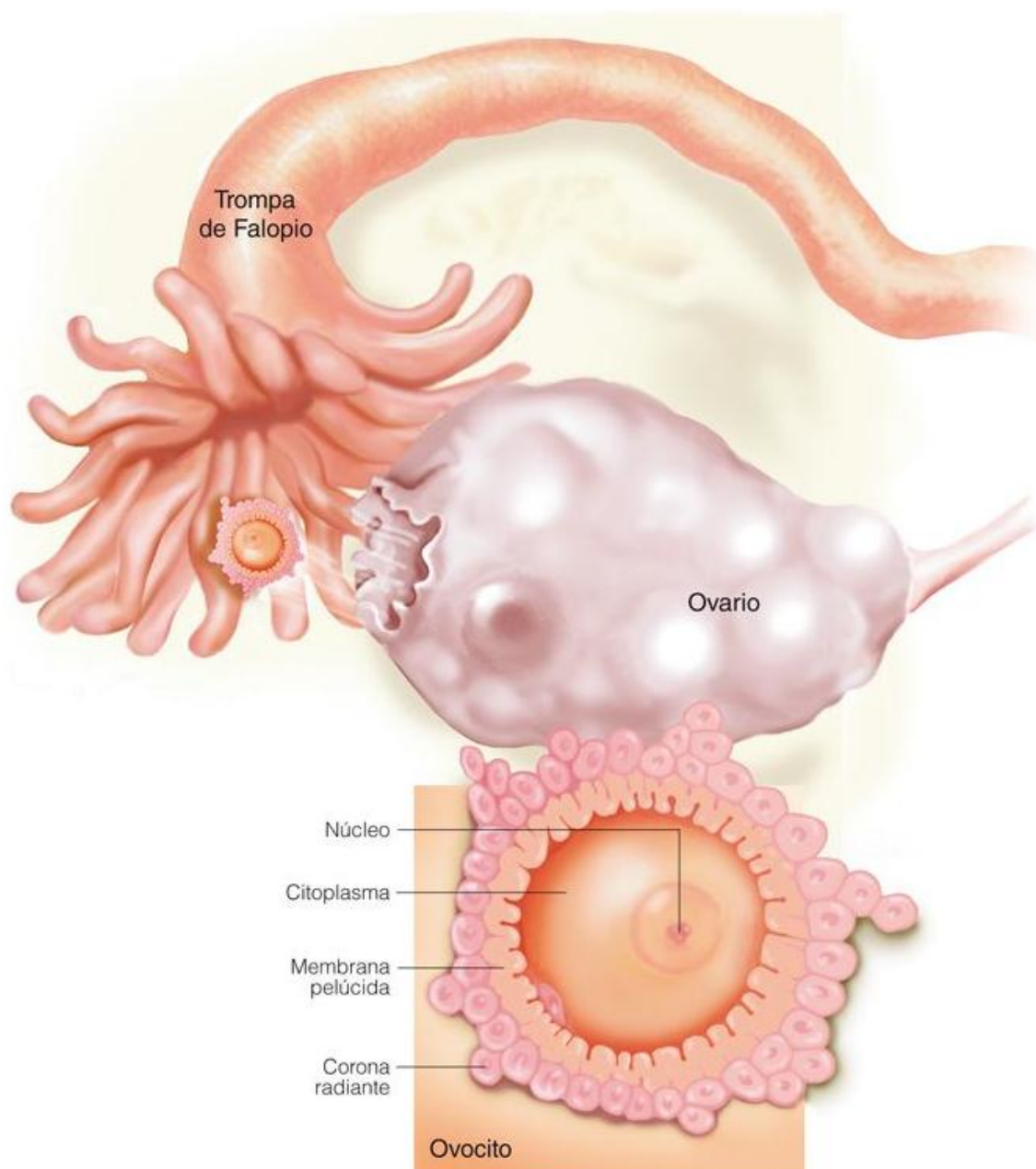
Durante el primer estadio de la maduración folicular, como hemos visto anteriormente, el oocito aumenta de tamaño y las células de la granulosa adoptan una morfología cúbica. Posteriormente las células de la granulosa proliferan hasta formar entre tres y cinco capas concéntricas, constituyendo lo que se conoce como folículo secundario o preantral. Durante este estadio las células del estroma que rodean el folículo inician un proceso de

especialización que dará lugar a la teca. Las células de la teca se diferencian de las células estromales que rodean el folículo, constituyendo una capa bien definida en contacto con las células de la granulosa, denominada teca interna, y una segunda capa poco definida denominada teca externa. La teca interna posee gran cantidad de capilares. La teca externa se continúa con el estroma y está formada por células que adoptan una morfología fusiforme con elevada actividad mitótica. En este momento se inicia la secreción de mucopolisacáridos por parte de las células de la granulosa, la cual dará lugar por coalescencia a la formación de una cavidad o antro delimitado por varias capas de células de la granulosa; es lo que se denomina folículo terciario o antral. El oocito continúa paralelamente su maduración y alcanza un tamaño máximo, al mismo tiempo que se sitúa de forma excéntrica en el folículo, en un polo de este. El antro (cavidad líquida del folículo antral) primero aparece como un agregado de numerosas cavidades intragranulomatosas llamadas cuerpos de Call-Exner. No se sabe si estos cuerpos de Call-Exner son parte de la licuefacción o de la secreción de las células de la granulosa. En el polo donde se halla el oocito, las células de la granulosa forman un cúmulo denominado *cumulus oophorus*, que contiene el oocito y protruye hacia la cavidad antral, dando lugar al folículo maduro o de Graaf (Speroff, 1999).

## Ovulación

Cuando la estimulación gonadotrópica es adecuada, uno de los folículos estimulados hasta los distintos grados de madurez progresará hacia la ovulación. Durante el período de desarrollo folicular la hormona producida por las células del folículo es el estradiol.

El proceso de foliculogénesis se inicia en la fase lútea del ciclo y prosigue durante la fase folicular del siguiente. Habitualmente son menos de cuatro los folículos que alcanzan la madurez en la fase lútea avanzada y solamente uno de ellos llegará a folículo preovulatorio en el ciclo siguiente. Morfológicamente, en dicho folículo ovulatorio se produce de forma progresiva una distensión de la cavidad por aumento del líquido antral y compresión de la granulosa contra la membrana que separa la teca interna y la teca externa. Cuando se acerca la ovulación, el folículo ovulatorio mide entre 15-25 mm de diámetro aproximadamente y sobresale sobre la superficie ovárica debido al adelgazamiento de la teca. Se crea al mismo tiempo un área vascular sobre la superficie ovárica en la que protruye el folículo, que la debilita. El proceso acaba con una distensión aguda, seguida de una rotura brusca del folículo que provoca la salida del oocito junto con el *cumulus oophorus* a la cavidad abdominal (figura 6).



**Figura 6. Proceso de ovulación.**

### **Cuerpo lúteo**

Una vez que se ha producido la ovulación, tienen lugar una serie de modificaciones importantes en la organización celular del folículo roto. Una vez que se ha producido la reparación y cicatrización del folículo roto, se desarrolla una hipertrofia importante de las células de la granulosa que gradualmente rellenan la cavidad quística del cuerpo lúteo temprano; algunas veces lo hacen de forma hemorrágica, constituyendo el denominado cuerpo lúteo hemorrágico. Además, se produce una pronunciada luteinización de la

granulosa por la incorporación de vacuolas ricas en lípidos en su citoplasma. Por su parte, la teca del cuerpo lúteo se vuelve menos prominente. El resultado es la formación de un nuevo cuerpo lúteo amarillo, dominado por la granulosa hipertrofiada, rica en lípidos y muy vascularizada. Durante los 14 días de vida, estimulado por una pequeña cantidad de LH disponible durante la fase lútea, este cuerpo lúteo amarillo produce estradiol y progesterona. Si no hay una nueva fuente de una sustancia con actividad semejante a la LH, como es la b HCG, proveniente de la implantación exitosa de un embarazo, el cuerpo lúteo envejece rápidamente. Los contenidos lipídicos y la vascularización van disminuyendo y comienza el proceso de cicatrización (*corpus albicans* o cuerpo lúteo) (figura 7) (Speroff, 1999).

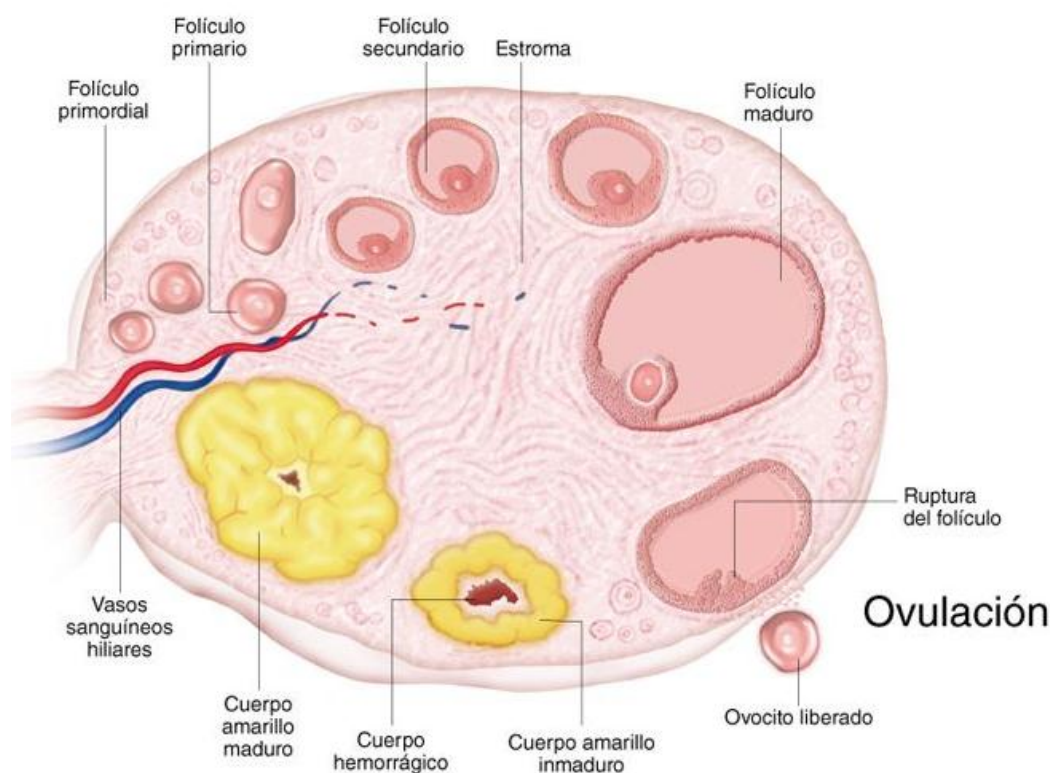


Figura 7. Ciclo completo de crecimiento folicular, ovulación y formación del cuerpo lúteo.

### 1.3. PATOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO

La mayoría de los tumores de ovario se pueden agrupar en tres categorías mayores, según las estructuras anatómicas sobre las que se originan: tumores de la superficie epitelial y del estroma, tumores de las células de los cordones sexuales y del estroma, y tumores de células germinales. Cada categoría incluye un número variable de subtipos y no es infrecuente hallar combinaciones de varios subtipos en un mismo tumor. Cuando coexisten más de dos subtipos en un mismo tumor, estos pasan a denominarse mixtos y deberán especificarse sus componentes al describirlo. Por consenso, todo componente que represente un porcentaje menor del 10% de la totalidad del tumor se ignorará (Chen, 2003).

La superficie epitelial ovárica es muy semejante, histológicamente, al mesotelio, que es el epitelio que recubre toda la cavidad abdominal y la pelvis. Esto es debido a que el origen de este mesotelio y de la superficie epitelial del ovario es el mismo, el epitelio celómico primitivo del embrión. Esto explica el porqué de la similitud de ciertos tumores que aparecen sobre el epitelio de la cavidad abdominal y los que aparecen en la superficie del ovario. Los tumores de la superficie epitelial del ovario se denominan tumores epiteliales del ovario y son, con mucho, los más frecuentes de todos los tumores malignos del ovario. Se clasifican principalmente en tumores serosos, mucinosos, endometrioides y de células claras (Averette, 1995). Dentro de cada una de estas categorías podemos encontrar un subgrupo de tumores de malignidad incierta, denominados tumores de bajo potencial de malignidad o tumores *borderline*, en los cuales aparecen características que denotan malignidad al examen histológico, pero sin invadir el estroma. Por regla general, estos tumores *borderline* no se incluyen en las estadísticas de los registros de tumores (Weiss, 1996).

A pesar de que los tumores epiteliales son, con mucho, los más frecuentes, su patogénesis no está del todo bien esclarecida. Recientemente se han postulado una serie de teorías que van adquiriendo más relevancia con el paso del tiempo y que se han venido a sumar a las ya clásicas, la teoría de la ovulación incesante y la teoría del hipogonadismo hipergonadotrófico, ya descritas anteriormente en este texto. Así, en un trabajo reciente de Kurman basado en estudios de biología molecular y genética, el autor afirma que el cáncer de ovario aparece *de novo*, basándose en que en los múltiples trabajos existentes

sobre el cáncer epitelial de ovario no se han llegado a encontrar nunca lesiones preinvasoras de ovario. Así, sobre la base de las características morfológicas y moleculares, agrupa los cánceres epiteliales de ovario en dos categorías. El tipo I agrupa tumores poco agresivos serosos y endometrioides, tumores mucinosos, tumores de células claras y tumores de células transicionales (Brenner). Este tipo de tumores tendrían un curso menos agresivo y frecuentemente se diagnosticarían en estadio I de la FIGO, es decir, confinados al ovario. No presentarían mutaciones del gen P53 y genéticamente serían estables. Asimismo, tendrían una relación estrecha con los quistes benignos del ovario y posiblemente se formarían de una progresión de los tumores de bajo potencial de malignidad correspondientes. En cambio, los del tipo II serían tumores muy agresivos — que aparecerían *de novo* y que rápidamente afectarían a toda la cavidad abdominal—, presentarían mutaciones del gen p53 y serían genéticamente muy inestables. Aquí se incluirían los tumores serosos de alto grado, los carcinomas indiferenciados y los carcinosarcomas (Kurman, 2010).

Respecto al origen de los cánceres epiteliales de ovario, recientemente se ha postulado que estos tendrían su origen en órganos distintos del ovario. Así, tendríamos que los tumores serosos se originarían en el epitelio de la trompa: unas veces como resultado de la inclusión de células del epitelio de la trompa en el momento de la ovulación, con formación de quistes de inclusión en el ovario que malignizarían posteriormente; y otras veces su origen estaría en el denominado STIC (*serous tubal intraepithelial carcinoma*), el carcinoma intraepitelial de la trompa se originaría en una zona cercana a la fimbria y contaminaría el ovario secundariamente (Kindelberger, 2007). Este sería el modelo que seguirían los tumores serosos tipo II agresivos. Los tumores endometrioides y de células claras se originarían también de forma extraovárica, ya que también se ha postulado que derivan de la malignización de la endometriosis resultante de una menstruación retrógrada (Nezhat, 2008). El origen de los tumores mucinosos y de células transicionales no está del todo claro, si bien se postula que podrían tener su origen en núcleos de células transicionales localizadas en los tejidos paraováricos (Seidman, 2008).

Los tumores de las células de los cordones sexuales y del estroma están formados por los tumores que tienen su origen en el mesénquima y el mesonefros embrionario. Algunos de estos tumores, los fibromas y tecomas, tienen apariencia fibrosa; otros parecen derivar de las células de la granulosa, y otros, de sus homólogas, las células testiculares de los cordones sexuales, las células de Sertoli-Leydig.



Las células germinales ováricas son el origen de una serie de tumores que tienen la misma apariencia que los tumores de células germinales testiculares. Las células germinales pueden extraviarse durante su migración embrionaria desde la cavidad vitelina hasta las gónadas en formación y originar tumores de células germinales extragonadales.

### **1.3.1. Tumores epiteliales-estromales de la superficie del ovario**

Los tumores epiteliales-estromales de la superficie del ovario se originan, como su propio nombre indica, en la capa más externa de la superficie ovárica. Se clasifican como benignos si son tumores en los que no hay proliferación celular exuberante y no hay invasión; como tumores *borderline* (también conocidos como tumores de bajo potencial de malignidad) si hay proliferación celular exuberante, pero no invasión, y como tumores malignos si hay comportamiento invasor. Los tumores epiteliales-estromales superficiales representan el 60% de todos los tumores del ovario y casi el 90% de los tumores malignos del ovario. La mayoría de tumores *borderline* suelen tener un comportamiento benigno después de que se hayan extirpado, pero en algunas ocasiones pueden recidivar e incluso producir implantes múltiples en la cavidad abdominal.

Dentro del grupo de los tumores epiteliales-estromales de la superficie ovárica encontramos cinco subtipos: serosos, mucinosos, endometrioides, células claras y tumores de células transicionales (tumor de Brenner). Los tumores epiteliales-estromales de la superficie altamente malignos que no tengan ninguna diferenciación específica se denominarán indiferenciados. Los tumores epiteliales-estromales de la superficie que no se encuadren en ninguno de los cinco subtipos histológicos de este grupo se denominarán adenocarcinomas NOS (*not otherwise specified*) (Averette, 1995).

Pueden existir tumores idénticos a los de la superficie del ovario que pueden aparecer en múltiples localizaciones en la cavidad abdominal, y que pueden coincidir o no con tumores idénticos en el ovario. Cuando esto sucede, puede ser difícil decidir cuál es el tumor primario. Por consenso, cuando los ovarios parecen estar envueltos accidentalmente y no parecen ser el tumor primario, el tumor se clasificará como tumor extraovárico peritoneal o tumor peritoneal primario.

### **Tumores serosos**

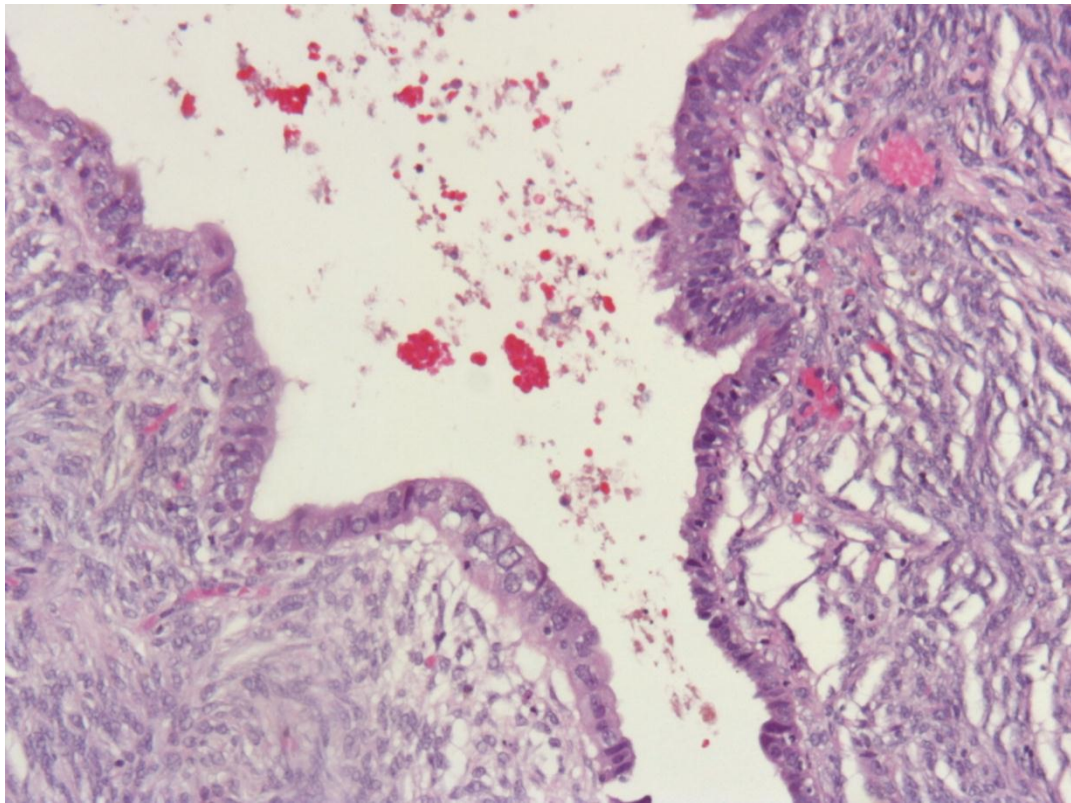
Los tumores serosos son tumores epiteliales-estromales de la superficie del ovario cuyas células son muy semejantes a las que recubren la cara interna de las trompas de Falopio.



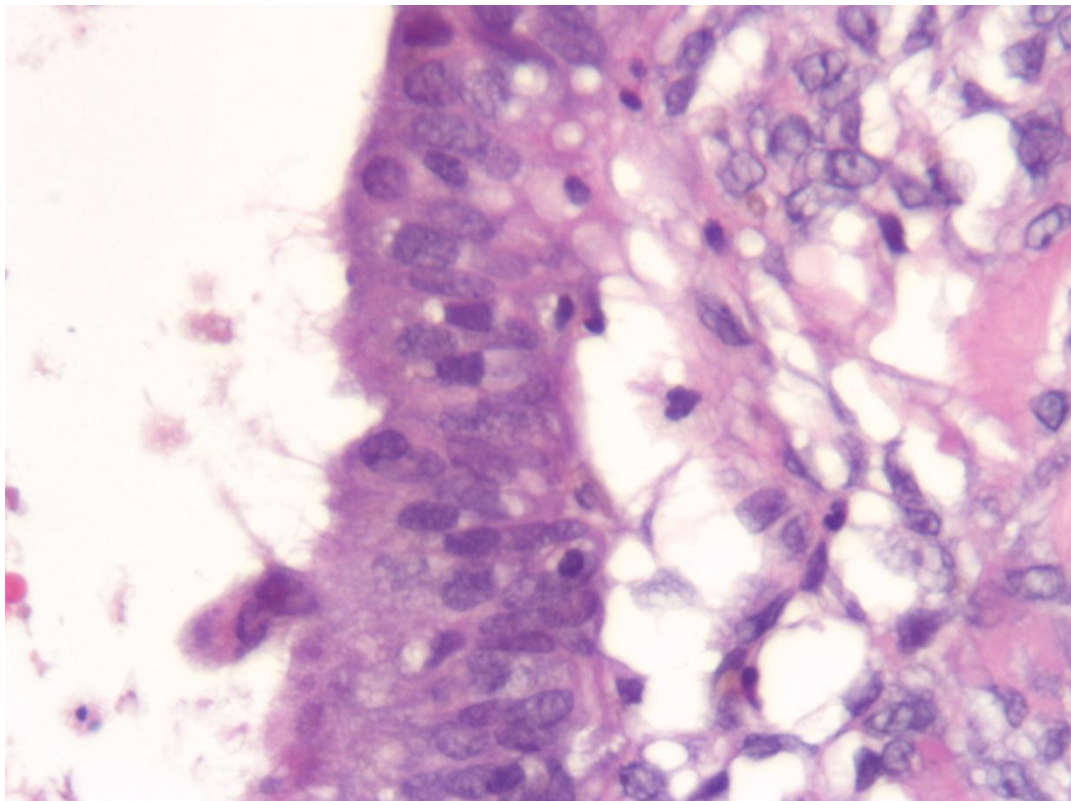
Los tumores serosos benignos del ovario son de tipo quístico, están formados por una pared fina y generalmente tienen una sola cavidad rellena de un líquido amarillento. Generalmente, las paredes son finas, pero algunas veces pueden tener excrecencias papilares. Los tumores benignos serosos del ovario constituyen el 25% de todos los tumores benignos del ovario y el 60% de todos los tumores serosos del ovario. Presentan bilateralidad en el 20% de las ocasiones.

Comparados con los tumores benignos, los tumores serosos *borderline* del ovario (figuras 8 y 9) poseen mayor cantidad de proliferaciones papilares internas que protruyen en la cavidad quística. Estas proliferaciones también pueden aparecer en la superficie externa de la cortical ovárica. De la misma forma, en casi un 40% de las pacientes se pueden demostrar pequeños implantes con las mismas características histológicas que el tumor primario en la serosa que recubre la pelvis y el abdomen. La mayoría de estos implantes no progresarán, pero un pequeño porcentaje de ellos evolucionarán de forma invasora. Casi el 30% de los tumores serosos *borderline* del ovario son bilaterales. Su aparición suele ser más frecuente en la quinta década de la vida. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico, con buena respuesta, aunque pueden presentar recaídas que pueden ser tardías. Aproximadamente el 30-40% de pacientes con afectación extragonadal fallecerán por el progreso de la enfermedad o por complicaciones.

La mayoría de tumores serosos malignos son parcialmente quísticos. Contienen múltiples quistes junto con zonas sólidas. Es frecuente el hallazgo de papilas internas que a veces también pueden ser vistas en la superficie tumoral. Los tumores malignos serosos del ovario constituyen el 30% de los tumores serosos del ovario y el 50% de todas las neoplasias malignas del ovario. También son más frecuentes a partir de los 60 años (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003).



**Figura 8. Imagen microscópica anatomopatológica del tumor seroso borderline de ovario.**



**Figura 9. Detalle ampliado del epitelio seroso del tumor seroso borderline de la imagen anterior.**

## Tumores mucinosos

Los tumores mucinosos del ovario están formados por células semejantes al epitelio endocervical (células de tipo mulleriano o endocervical) o semejantes al epitelio intestinal (células de tipo intestinal). Esta última situación es la más frecuente.

Los tumores mucinosos benignos son multiloculados y están rellenos de un material viscoso compuesto principalmente de mucina. Los tumores mucinosos benignos del ovario constituyen el 25% de todos los tumores benignos del ovario y el 75-85% de todos los tumores mucinosos del ovario. Son más frecuentes entre la tercera y la quinta década de la vida (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999). Raramente son bilaterales y su resección quirúrgica suele ser curativa.

Los tumores mucinosos *borderline* del ovario son semejantes a los tumores mucinosos benignos, pero suelen presentar áreas sólidas y papilas intraquísticas. Constituyen el 10-14% de todos los tumores mucinosos del ovario. Suelen aparecer un poco más tarde que los tumores mucinosos benignos, hacia la cuarta década de la vida. Aproximadamente el 40% de los tumores mucinosos *borderline* de tipo endocervical son bilaterales, mientras que solo el 10% de los de tipo intestinal lo son. Los tumores mucinosos *borderline* de tipo endocervical pueden producir implantes pélvicos e intraabdominales, mientras que los de tipo intestinal pueden asociarse con pseudomixoma peritoneal, que consiste en el acúmulo de material mucinoso en gran cantidad en la cavidad abdominopélvica y con muy pocas células tumorales. La mayoría de las veces el pseudomixoma peritoneal afecta al apéndice cecal, por lo que se ha postulado que realmente el tumor primario sería apendicular y que los ovarios se verían afectados secundariamente. El pseudomixoma peritoneal también puede aparecer en tumores mucinosos malignos, pero su presencia no tiene por qué indicar diseminación. No existe tratamiento efectivo para el pseudomixoma peritoneal que sigue un curso prolongado e imparable. Su tratamiento será de tipo paliativo y consistirá en la evacuación quirúrgica del contenido de material mucoso.

Los tumores mucinosos malignos del ovario poseen mayor componente sólido, mayor cantidad de papilas excrecentes intraquísticas y áreas de necrosis y hemorragia que los hacen distinguirse de los tumores *borderline* mucinosos del ovario en su aspecto macroscópico, mientras que en su visión microscópica se diferencian del *borderline* en la invasión del estroma. Constituyen el 5-10% de todos los tumores malignos del ovario. En aproximadamente entre el 6% y el 20% de los casos, la afectación del ovario es bilateral.

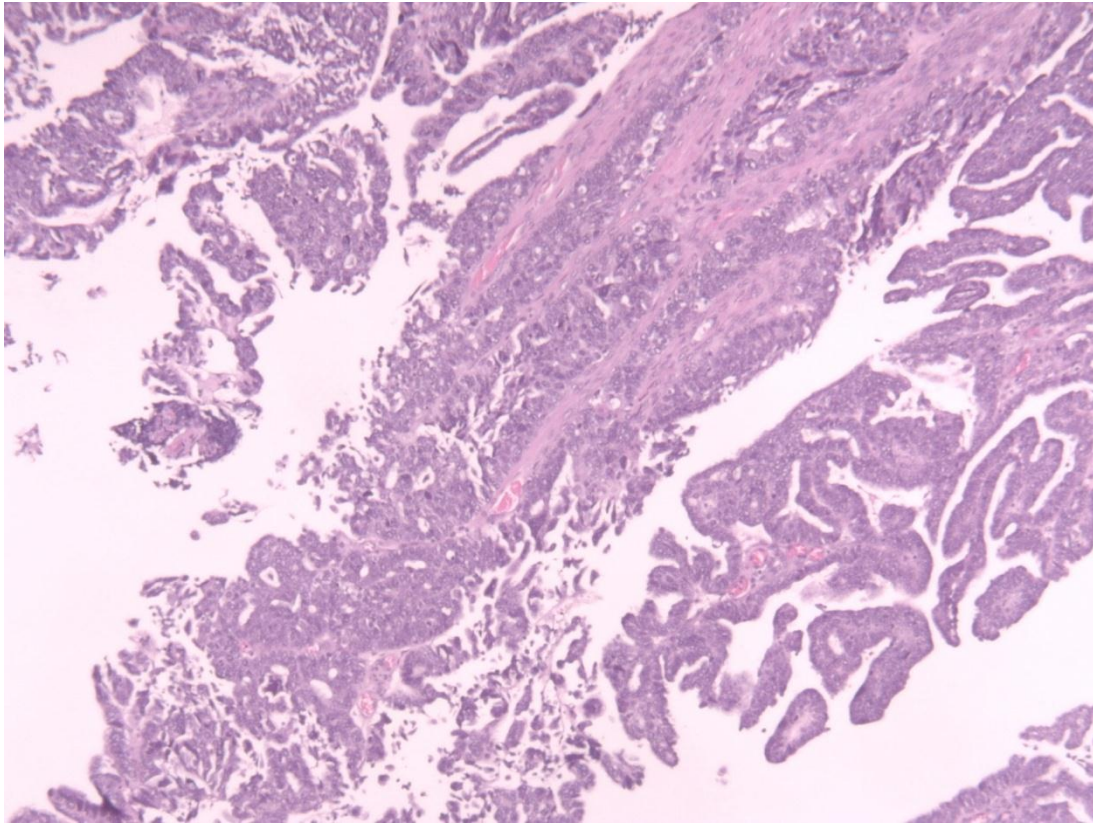
Son más frecuentes hacia la sexta década de la vida. Las recurrencias extrapélvicas tardías, principalmente en los pulmones, son características de los tumores mucinosos malignos del ovario (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003).

### **Tumores endometrioides**

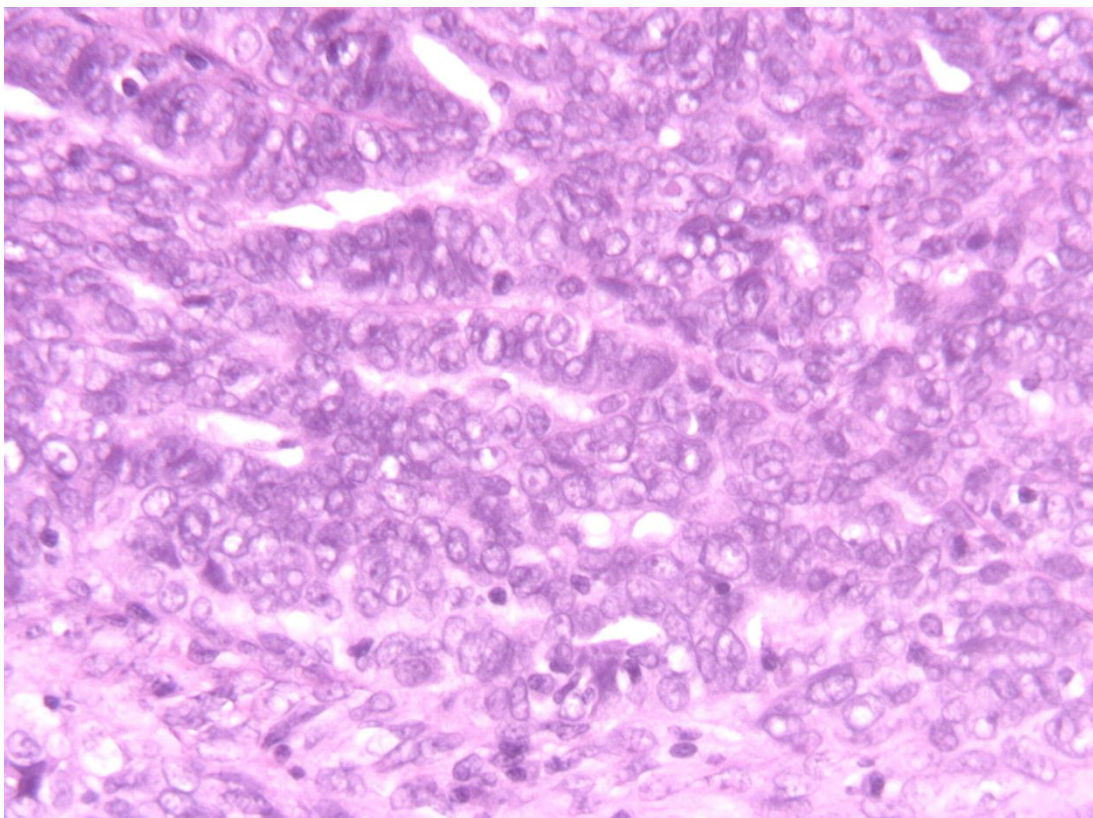
Los tumores endometrioides del ovario están formados por células que semejan a aquellas que recubren la parte interna de la cavidad uterina, el endometrio. Pueden asociarse a la existencia de tejido endometrial aberrante fuera del útero (endometriosis) y también pueden asociarse a hiperplasia endometrial o cánceres de endometrio.

Los tumores endometrioides benignos son infrecuentes y son predominantemente quísticos y unilaterales. Los tumores *borderline* de tipo endometriode también son quísticos y unilaterales, pero frecuentemente presentan papilas intraquísticas. Los tumores endometrioides malignos del ovario (figuras 10 y 11) pueden ser quísticos o con un gran componente sólido. Estos tumores constituyen, dentro del grupo de neoplasias epitelio-estromales superficiales, la segunda neoplasia maligna en orden de frecuencia por detrás de los tumores malignos serosos del ovario. Además, constituyen el 80% de todos los tumores endometrioides del ovario y el 10-25% de todas las neoplasias del ovario. Suelen ser más frecuentes en la sexta década de la vida. Aproximadamente el 13-28% suelen ser bilaterales. La mayoría de tumores endometrioides malignos del ovario suelen afectar a los ovarios y las estructuras pélvicas adyacentes. El 20-25% de estos tumores suelen asociarse con cánceres endometriales que acostumbra a definirse como tumor primario independiente coexistente o sincrónico. El pronóstico de los tumores endometrioides suele ser mejor que el de los tumores serosos o mucinosos (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003).





**Figura 10. Foto microscòpica anatomopatològica de tumor endometriode de ovario muy indiferenciado.**



**Figura 11. Ampliació de la imatge anterior que mostra la gran indeferenciació tumoral.**

### **Tumores de células claras**

Los tumores de células claras son tumores epiteliales formados por células claras, alargadas o en forma de clavo. Los tumores benignos o *borderline* de células claras son extremadamente infrecuentes. La inmensa mayoría de tumores de células claras son malignos. Pueden ser predominantemente sólidos o quísticos, con masas polipoides en su interior. Representan el 4-5% de todos los tumores epiteliales malignos del ovario. Se diagnostican más frecuentemente en la quinta década de la vida. El 60% de las pacientes con tumores malignos de células claras son nulíparas, y aproximadamente el 60-70% han tenido endometriosis. Un 20% de los tumores de células claras aparecen sobre quistes endometriósicos; el 15-20% son bilaterales, y el 60% se presentan en estadio I en el momento del diagnóstico. La supervivencia en este tipo de tumores es bastante peor que en otros tipos de carcinomas epiteliales superficiales del ovario (Tavassoli, 2003).

### **Tumores de células transicionales (tumor de Brenner)**

Los tumores de células transicionales son aquellos cuyas células son semejantes a las células que tapizan el interior de la vejiga, es decir, el urotelio. Presumiblemente estas células provienen de la superficie del ovario, en donde se produce una transformación urotelial del epitelio (metaplasia urotelial). Esta metaplasia urotelial puede ocurrir conjuntamente con otros tumores vesicales concomitantes. Los tumores de células transicionales son muy infrecuentes.

La mayoría de tumores de células transicionales benignos son pequeños, asintomáticos, diagnosticados incidentalmente y clínicamente irrelevantes. Estos tumores son sólidos y generalmente unilaterales. Los tumores benignos de la superficie del ovario de células transicionales van frecuentemente asociados a tumores serosos y tumores mucinosos de tipo endocervical, y son más frecuentes en la quinta y la sexta década de la vida. La exéresis quirúrgica de estos tumores es curativa. Los tumores de células transicionales de tipo *borderline* poseen, además de zonas sólidas, otras de tipo quístico con papilas intraquísticas. Generalmente, son unilaterales y de comportamiento benigno, aunque pueden recurrir después de la escisión quirúrgica.

Los tumores malignos de células transicionales de la superficie del ovario contienen áreas sólidas y otras quísticas con papilas y/o pólipos intraquísticos. Aproximadamente el 10% son bilaterales. Se denominan carcinoma de células transicionales cuando no encontramos células transicionales benignas en su composición, y se denominan tumor de Brenner

maligno cuando encontramos células transicionales de aspecto benigno en su composición. La mayoría de carcinomas de células transicionales, aproximadamente entre el 70% y el 100%, se diagnostican en estadios avanzados, mientras que solo en el 10-20% de los casos el tumor de Brenner maligno se diagnostica en estadios avanzados. El tumor de Brenner maligno tiene un excelente pronóstico cuando está confinado en el ovario, y, además, en general posee un pronóstico mejor que el carcinoma de células transicionales (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003).

### **Carcinomas indiferenciados**

Los carcinomas indiferenciados son tumores de la superficie del ovario formados por células con características de malignidad muy alta que presentan un grado nuclear alto y ausencia de citoplasma. Constituyen aproximadamente el 5% de todos los cánceres de ovario, y aproximadamente el 14% de todos los tumores de la superficie del ovario se clasifican en esta categoría. La edad de diagnóstico suele ser hacia los 60 años. La mitad de los carcinomas indiferenciados son bilaterales. Más del 75% se han extendido fuera de la pelvis en el momento del diagnóstico, siendo el pronóstico en general malo (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003).

### **Adenocarcinoma NOS**

Cuando se diagnostica un tumor maligno de la superficie del ovario y no se puede incluir en ninguna de las categorías anteriores, se clasifica como adenocarcinoma NOS.

En la tabla 4 se muestran diferentes características de los tumores epiteliales más frecuentes.

	% Incidencia	Etiología factores riesgo	Pronóstico superv. 5 años	Patología	Características
<b>Seroso</b>	30%		30-45%	cels ≈ endotelio trompa	
<b>Mucinoso</b>	5-10%	tabaco	65-77%	cels ≈ epitelio endocervical o intestinal quistes multiloculados con mucina	quimiorresistentes pseudomixoma peritoneal
<b>Endometriode</b>	10-25%	Endometriosis factores hormonales	70-95%	cels ≈ endometrio	asociación cánceres endometriales asociación familiar
<b>Células claras</b>	4-5%	endometriosis	60-65%	células alargadas o en forma de clavo	

Tabla 4. Características de los tumores epiteliales de ovario más representativos.

### 1.3.2. Tumores de los cordones sexuales y del estroma

Los tumores de los cordones sexuales y del estroma se originan en las células de la teca, en las células de la granulosa y en las células de tipo testicular de los cordones sexuales, las denominadas células de Sertoli-Leydig. Constituyen aproximadamente el 8% de todos los tumores ováricos y el 7% de todos los cánceres de ovario. Generalmente, producen manifestaciones endocrinas asociadas a la producción hormonal característica de las células que lo forman.

#### Tumores de células de la granulosa

Los tumores de células de la granulosa son tumores bastante raros que derivan de las células que recubren las células germinales en los folículos ováricos. Se han descrito dos tipos de tumores de células de la granulosa: la forma adulta, que ocurre en mujeres de mediana edad, y la forma juvenil, que ocurre en niñas y mujeres jóvenes.

La mayoría de tumores de la granulosa en la forma adulta son parcialmente quísticos, con múltiples quistes rellenos de líquido o de sangre junto con zonas sólidas. Representan el 95% de todos los tumores de la granulosa del ovario. Generalmente, este tipo de tumores lleva asociada toda una sintomatología derivada de la sobreproducción de hormonas esteroideas, concretamente de estrógenos, por parte de las células de la granulosa del tumor; es lo que se denomina manifestaciones estrogénicas. Dichas manifestaciones



estrogénicas incluyen la hiperplasia del endometrio y el cáncer endometrial por sobreproducción estrogénica, que vendrá asociado en el 5-25% de los casos. Los tumores de la granulosa en su forma adulta son considerados como de bajo potencial de malignidad, con buenas supervivencias después del tratamiento quirúrgico. La rotura intraquirúrgica del quiste afecta negativamente al pronóstico. Las recurrencias de este tipo de tumores pueden aparecer hasta 30 años después de la cirugía.

Los tumores de células de la granulosa en su forma juvenil son semejantes, histológicamente hablando, a los de la forma adulta. Constituyen solamente el 5% de todos los tumores de células de la granulosa y generalmente son unilaterales. Más del 50% ocurren antes de la pubertad, lo cual provoca, debido a la sobreproducción estrogénica, la aparición de una pubertad precoz. La mayoría se diagnostican confinados en el ovario y su resección es curativa. Las recurrencias son raras, pero en todo caso se producen dentro de los tres primeros años después de la cirugía.

### **Tecomas**

Los tecomas son tumores raros formados por células de la teca del estroma que rodean a los folículos ováricos. Aparecen en la postmenopausia y suelen ser unilaterales. Son tumores sólidos y productores de estrógenos que producen manifestaciones estrogénicas que incluyen metrorragia postmenopáusica, hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. La mayoría de tecomas son benignos y su extirpación es curativa.

### **Fibromas**

Los fibromas son tumores raros que surgen de las células estromales que forman el colágeno. Son sólidos y generalmente unilaterales; en caso de bilateralidad, pueden asociarse al síndrome de carcinoma de células basales nevoideas o síndrome de Gorlin. La mayoría de fibromas se diagnostican hacia la cuarta década de la vida. Al contrario de lo que ocurre con otros tipos de tumores de los cordones sexuales y del estroma, no producen secreción hormonal. La mayoría son benignos y la resección quirúrgica es curativa. Los fibromas con una proliferación celular importante (actividad mitótica) son más raros, pero pueden llevar un curso maligno y se denominan fibrosarcomas.

### **Tumores de células de Sertoli**

Los tumores de células de Sertoli constituyen una variedad rara de los tumores de los cordones sexuales y del estroma que están formados por la proliferación de células cuya arquitectura se asemeja a la de las células del *rete ovarii* o del *rete testis* (células del hilio del ovario o del testículo), las cuales se agrupan en tubos huecos o sólidos. La edad media de presentación es de 30 años. Pueden producir hormonas que induzcan un desarrollo precoz sexual en niñas prepuberales o incluso en algunos casos, una virilización. La mayoría de estos tumores son unilaterales y generalmente se diagnostican en estadio I. Suelen aparecer como masas sólidas amarillentas o marronáceas y lobuladas, y raramente producen metástasis. La exéresis quirúrgica suele ser curativa.

### **Tumores de células de Sertoli-Leydig**

Los tumores de células de Sertoli-Leydig constituyen una variedad rara de tumores de los cordones sexuales y del estroma, y están formados por una proporción variable de células que se asemejan a aquellas que constituyen el epitelio y el estroma testicular. Estos tumores pueden ser sólidos, parcialmente quísticos o completamente quísticos. Pueden tener o no estructuras vesiculares o polipoideas en su interior. La mayoría son unilaterales y se diagnostican en mujeres jóvenes, hacia la segunda década de la vida. Estos tumores pueden causar virilización en un 30% de los casos, pero también pueden producir signos de hiperestrogenismo en algunas pacientes. Se han descrito cinco subtipos de tumores de células de Sertoli-Leydig: bien diferenciados, moderadamente diferenciados, mal diferenciados, retiformes y mixtos. La mayoría de pacientes se hallan en estadio I en el momento del diagnóstico. Son muy pocos los tumores de Sertoli-Leydig que se diagnostican en estadios avanzados; sin embargo, la mortalidad de estos pacientes es cercana al 100%. Este comportamiento tan agresivo lo desarrollarán principalmente los tumores de células de Sertoli-Leydig muy indiferenciados, no así los bien diferenciados.

### **Tumores de células lipoideas**

Los tumores de células lipoideas son tumores raros derivados de las células de los cordones sexuales y del estroma. Son tumores sólidos y amarillentos y están formados por células que se asemejan a las células glandulares adrenales (luteomas estromales) o a las células testiculares de Leydig (tumores de células de Leydig). La mayoría de luteomas estromales ocurren en la postmenopausia y están asociados a manifestaciones estrogénicas, sobre todo, o sangrado postmenopáusico. Del mismo modo, la mayoría de

tumores de células de Leydig también ocurren en la postmenopausia y generalmente producen síntomas y signos de virilización. Puede haber tumores de células lipoideas que aparezcan en pacientes jóvenes premenopáusicas. En estas pacientes jóvenes los tumores serán más grandes y pueden estar asociados a cambios androgénicos o estrogénicos, e incluso pueden estar asociados a producción exagerada de hormonas adrenales, que inducirán un hipercortisolismo o síndrome de Cushing. Aunque la mayoría de luteomas estromales y de los tumores de células de Leydig son benignos, entre un 20-25% pueden haber sobrepasado el ovario en el momento del diagnóstico y comportarse como un tumor maligno (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003).

### **1.3.3. Tumores de células germinales**

Los tumores de células germinales son tumores que parecen derivar de las células primordiales del ovario. Estos tumores constituyen el 20% de los tumores del ovario, pero solo entre el 3% y el 7% de los tumores malignos del ovario. En algunas partes de Asia y de África, en donde la prevalencia de tumores de la superficie epitelial del ovario es muy baja, la proporción de tumores de células germinales del ovario es mayor que en el resto del mundo (Stalsberg, 1983). Más de la mitad de las neoplasias que se desarrollan en niñas y adolescentes son de origen germinal y casi un 30% son malignas, al contrario de lo que sucede en mujeres adultas, en quienes estos tumores de células germinales son infrecuentes y, además, la inmensa mayoría son benignos y, casi todos, teratomas quísticos benignos o quistes dermoides.

El prototipo de tumor de células germinales es el disgerminoma. Los carcinomas embrionarios son tumores compuestos por células pluripotenciales muy indiferenciadas. Los tumores que se diferencian en productos embrionarios o fetales se denominan teratomas. Aquellos tumores que se diferencian hacia productos extraembrionarios, como son la placenta o el trofoblasto, se denominan coriocarcinomas o tumores del saco vitelino. Las combinaciones de estos tumores constituyen el grupo de tumores de células germinales mixtos y son frecuentes.

### **Disgerminomas**

Los disgerminomas son tumores compuestos por células germinales primordiales. Son muy similares a los tumores de células germinales en el varón, los seminomas. Los disgerminomas son tumores sólidos, blanquecinos o blancogrisáceos. Los tumores unilaterales son más frecuentes cuando el disgerminoma afecta al ovario derecho, y son

bilaterales en el 10-20% de los casos. La edad más frecuente de aparición es en la segunda y la tercera década de la vida. Los disgerminomas constituyen apenas el 2% de todos los tumores ováricos y solo el 3-5% de todos los tumores malignos; sin embargo, constituyen la variedad de tumor de células germinales maligno más frecuente. Los países de prevalencia más alta son India y Japón (Kurman, 1994). Los disgerminomas son una de las neoplasias malignas del ovario más frecuentes en la adolescencia y en mujeres jóvenes. En las pacientes afectadas por este tipo de tumores se muestran niveles altos de LDH (lacticodehidrogenasa) en suero, que se puede usar como marcador biológico.

Los disgerminomas se diseminan tardíamente y generalmente lo hacen a través de los ganglios linfáticos. Son tumores que responden muy bien a la radioterapia, aunque el tratamiento inicial es quirúrgico. Los índices de supervivencia a cinco años son cercanos al 100% para estadios I de la enfermedad. El pronóstico empeora para estadios más avanzados, con supervivencias a cinco años de entre el 75% y el 90% dependiendo del estadio. Asimismo, el pronóstico empeora gravemente con la bilateralidad, en casos de tumores grandes, por factores de edad —por debajo de los 20 años o por encima de los 40 años— o cuando son tumores mixtos con otros componentes de células neoplásicas germinales.

### **Tumores del saco vitelino**

Los tumores del saco vitelino, también denominados tumores del seno endodérmico, son aquellos tumores de células germinales formados por células que se parecen a las células primitivas del saco vitelino. Estos tumores son generalmente sólidos, aunque a veces pueden tener alguna cavidad quística. Suelen tener un comportamiento muy agresivo, invadiendo rápidamente las estructuras vecinas y diseminándose precozmente por toda la cavidad abdominal. Los tumores del saco vitelino o del seno endodérmico también metastatizan rápidamente y generalmente lo hacen a través del sistema linfático. La mayoría de estos tumores son unilaterales y la afectación del ovario contralateral se considera una metástasis del primario. Aparecen más frecuentemente entre la segunda y la tercera década de la vida y son extremadamente raros en la postmenopausia. Los tumores del seno endodérmico o del saco vitelino producen alfa-fetoproteína, presente en el suero fetal normal en gran cantidad. La alfa-fetoproteína puede usarse como marcador biológico de la enfermedad. La supervivencia a cinco años de estos tumores es del 65% al 100% para estadios tempranos y del 50% al 75% para estadios avanzados.

## **Carcinoma embrionario**

Los carcinomas embrionarios están formados por células embrionarias primitivas implicadas en el desarrollo temprano del embrión. Los carcinomas embrionarios están considerados como los tumores de células germinales menos diferenciados. Habitualmente se combinan con otros tipos de tumores de células germinales, generalmente con tumores del saco vitelino. Los carcinomas embrionarios son sólidos y grandes y frecuentemente unilaterales. La afectación del ovario contralateral se considera una metástasis del tumor primario. Los carcinomas embrionarios afectan generalmente a niñas y adultas jóvenes. Estos tumores pueden producir alfa-fetoproteína y beta-HCG (fracción beta de la gonadotrofina coriónica). La beta-HCG puede asociarse con pubertad precoz o hemorragia uterina disfuncional por sobreproducción hormonal. Los carcinomas embrionarios son altamente agresivos y generalmente ya se han extendido por toda la cavidad abdominal en el momento del diagnóstico. Las metástasis a distancia se producen a través de los ganglios linfáticos y lo hacen de manera precoz. Estos tumores no son radiosensibles, pero la cirugía reglada, junto con quimioterapia, suelen curar la mayoría de casos. La supervivencia es similar a la de los tumores del saco vitelino.

## **Coriocarcinoma**

Los coriocarcinomas son tumores formados por elementos de la placenta, principalmente por el trofoblasto. Son tumores sólidos con áreas hemorrágicas y generalmente unilaterales. La mayoría de coriocarcinomas primarios de ovario generalmente no se asocian a la gestación (coriocarcinomas ováricos no gestacionales), aunque algunos sí que pueden aparecer después de una gestación (coriocarcinomas ováricos gestacionales). En este último caso, el coriocarcinoma es metastásico de otro coriocarcinoma primario producido en el útero. Los coriocarcinomas primarios de ovario son raros y generalmente aparecen mezclados con otros tumores de células germinales. Suelen aparecer en niñas y adultas jóvenes. Se producirán niveles muy elevados de beta-HCG que provocarán la aparición de una pubertad precoz en el caso de niñas y de una hemorragia uterina anormal en el caso de mujeres jóvenes. La exagerada secreción de beta-HCG puede usarse como marcador biológico de seguimiento. Los coriocarcinomas son muy agresivos y suelen metastatizar precozmente, así como invadir estructuras locales rápidamente. Los coriocarcinomas no gestacionales suelen metastatizar vía linfática, pero los gestacionales suelen hacerlo vía hematogena. La supervivencia de este tipo de tumores ha aumentado considerablemente con la quimioterapia de tipo combinado. Se suele conseguir la

remisión en la mayoría de pacientes, pero suele ser más difícil en aquellos coriocarcinomas ováricos no gestacionales.

### **Teratoma**

Los teratomas son tumores de células germinales ováricas producidos por células derivadas de una o más de las tres capas primitivas embrionarias (ectodermo, endodermo y mesodermo). Los teratomas pueden ser maduros (benignos) o inmaduros (benignos o malignos). Los teratomas formados por endodermo o ectodermo son conocidos como monodermales o especializados.

Los teratomas maduros pueden ser sólidos o quísticos. Los teratomas maduros sólidos son infrecuentes, ya que la mayoría de teratomas sólidos son, por lo menos, parcialmente inmaduros. La mayoría de teratomas maduros ocurren en adultos jóvenes. Estos tumores son generalmente unilaterales y crecen lentamente, alcanzando tamaños grandes en el momento del diagnóstico. La escisión quirúrgica es curativa.

Los teratomas maduros quísticos son los tumores de células germinales más frecuentes. En la mayoría de estudios representan el 10% de todos los tumores del ovario. En gran parte de los teratomas maduros quísticos predominan las estructuras derivadas del ectodermo; cuando esto ocurre, el teratoma quístico maduro se denomina también quiste dermoide. Generalmente, los quistes dermoides están compuestos de una única cavidad con material sebáceo en su interior y con una protuberancia que puede contener dientes, cartílago, hueso y pelo. Los teratomas quísticos maduros suelen aparecer en edad reproductiva y su exéresis suele ser curativa. La ruptura intraperitoneal del quiste dermoide puede causar implantes abdominales o una peritonitis granulomatosa (Labastida, 1994).

En situaciones excepcionales se ha descrito la transformación maligna de un teratoma quístico maduro, generalmente en la postmenopausia. En estos casos se produce una transformación hacia carcinoma de células escamosas. Otros tipos tumorales malignos como tumores carcinoides, carcinomas tiroideos, carcinoma de células basales, adenocarcinoma intestinal, melanoma, leiomiocarcinoma o condrosarcoma pueden desarrollarse, aunque excepcionalmente, durante el proceso de malignización de un teratoma quístico maduro. El pronóstico después de la malignización es generalmente desfavorable, con supervivencias globales de entre el 15% y el 31% a los cinco años. El

mejor pronóstico se da cuando la transformación maligna es a carcinoma escamoso y el tumor está confinado al ovario.

Los teratomas inmaduros contienen estructuras primitivas, inmaduras o embrionarias junto con tejidos más diferenciados o maduros. Estos tumores son generalmente unilaterales, grandes y sólidos. Suelen aparecer en los primeros 20 años de vida. El comportamiento de los teratomas inmaduros es agresivo y crecen rápidamente y se esparcen por el resto de la cavidad abdominopélvica con cierta rapidez. Suelen metastatizar primero a través de los ganglios linfáticos. La exéresis del tumor casi siempre va seguida de recurrencia, pero si combinamos la cirugía con la quimioterapia, frecuentemente obtendremos remisiones a largo plazo (Rubin, 2001; Scully, 1998; Scully, 1999; Tavassoli, 2003; Chen, 2003).

#### **1.3.4. Grados histológicos de los tumores ováricos**

El examen microscópico de los tumores es imprescindible para vaticinar el comportamiento clínico del tumor y poder planificar adecuadamente el tratamiento. Este examen microscópico del tumor incluirá la valoración, el tipo y subtipo tumoral, la extensión de la enfermedad y el grado de diferenciación celular del tumor. El grado histológico tumoral se ha clasificado en cuatro tipos: bien diferenciado (G1), moderadamente diferenciado (G2), mal diferenciado (G3) e indiferenciado (G4). Los dos últimos tipos se suelen fundir en uno solo, etiquetado como muy indiferenciado o indiferenciado. Los intentos por identificar los factores pronósticos de los tumores de ovario se han visto dificultados por la gran variedad de tipos y subtipos de tumores que existen. Dos de los factores pronósticos más importantes son el estadio tumoral en que se encuentra la enfermedad y el volumen tumoral residual después del tratamiento inicial (Fleming, 1997). Los tipos histológicos específicos y el grado de diferenciación histológica también parecen tener un significado pronóstico importante; sin embargo, la manera en que cada uno contribuye de manera independiente a dicho pronóstico no está bien establecida. Esto es debido al alto grado de variación entre distintos observadores, es decir, a la gran variabilidad entre distintos patólogos a la hora de examinar los especímenes y a la falta de estandarización en los esquemas de evaluación del grado histológico del tumor. La mayoría de sistemas usados para evaluar el grado histológico evalúan la arquitectura celular y las características celulares para definir tres o cuatro grupos de agresividad creciente. Desafortunadamente, es muy difícil aplicar el mismo sistema de gradación celular a todos los tipos de cáncer ovárico. Los últimos intentos de

aplicar un sistema de graduación universal parecen ser que han sido exitosos, y así se ha visto que el grado tumoral podría constituir un factor pronóstico importante (Silverberg, 2000; Mayr, 2000).

El intento de determinar el grado tumoral de los tumores de los cordones sexuales y del estroma ha sido frustrante. Esto es lógico si pensamos que el origen de algunos de los subtipos tumorales de este grupo es desconocido. En algunos casos la diferenciación entre benigno y maligno dentro de este grupo tumoral tampoco está del todo clara. Asimismo, los criterios histológicos que indican un comportamiento agresivo son inherentes en muchos casos al subtipo específico de tumor que estamos analizando; así, por ejemplo, los tumores de células de la granulosa se considera que tienen un potencial de malignidad elevado. Los intentos de definir el grado tumoral en estos tumores sobre la base de las características nucleares y de la actividad mitótica han sido poco reproducibles en la práctica, siendo el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el tamaño tumoral los factores pronósticos más reproducibles. La mayoría de tumores del estroma son benignos. El fibrosarcoma es de por sí considerado un tumor muy agresivo clínicamente y cualquier intento de determinar su grado tumoral ha fracasado. Los tumores de células lipoideas (luteoma y tumores de células de Leydig) son difíciles de diferenciar entre benignos y malignos si se atiende solamente a las características microscópicas. Las características histológicas que indicarían un comportamiento maligno y agresivo en estos tumores serían: tamaño tumoral, alto número de mitosis, necrosis tumoral, hemorragia tumoral y atipia nuclear marcada. El factor pronóstico más importante en los tumores de células germinales es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La determinación del subtipo histológico también tiene relevancia pronóstica, pero no se suele determinar el grado histológico tumoral. La única excepción la constituyen los teratomas inmaduros, para los cuales la determinación del grado tumoral consiste en la cuantificación de la cantidad de tejido inmaduro, generalmente derivado del neuroectodermo, presente en el tumor (Scully, 1998).

### **1.3.5. Clasificación de los tumores del ovario**

La cualidad más importante de un sistema de clasificación de una tumoración es la estandarización de esta, de tal forma que todas las personas involucradas en el manejo del cáncer obtengan, a través de ella, una herramienta de comunicación que refleje la historia natural de la enfermedad y que sea fácilmente reproducible.



Para los tumores ováricos se han descrito desde hace años varios tipos de clasificaciones, las primeras puramente clínicas, basadas en la producción hormonal de las tumoraciones, lo cual ha conllevado infinidad de errores en la clasificación puesto que diferentes tipos de tumoraciones pueden producir niveles hormonales diferentes, e incluso neoplasias benignas también pueden alcanzar niveles hormonales semejantes a tumores malignos del ovario. La siguiente clasificación que se utilizó estaba basada en la apariencia macroscópica de la tumoración (sólida o quística); obviamente, esta clasificación también fracasó en su intento de clasificar las neoplasias malignas del ovario. La alternativa lógica a estas clasificaciones es la basada en la histogénesis propia del tumor, aunque existan controversias sobre la histogénesis de algunos tumores.

El primer intento de clasificación basada en la histogénesis se realizó en 1973 con la publicación de "Clasificación de los Tumores Ováricos" (Serov, 1973) por parte de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta clasificación se actualizó en 1999 (Scully, 1999) y fue aprobada por la Sociedad Internacional de Patólogos (tabla 5). La Agencia Internacional para Investigación del Cáncer (IARC) realizó una versión resumida de la clasificación de la OMS para su utilización en estudios comparativos (Parkin, 1998) (tabla 6).

Actualmente se utilizan dos sistemas de codificación de las neoplasias malignas de ovario; la primera y más utilizada es la de la OMS, la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (ICD-O) (Fritz, 2000), y la segunda es la Nomenclatura Sistemática de la Medicina del Colegio Americano de Patólogos (Rothwell, 1980).

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DE LOS TUMORES DE OVARIO DE LA OMS

1. Tumores epiteliales-estromales de la superficie del ovario
  - 1.1. Tumores serosos: benignos, borderline, malignos
  - 1.2. Tumores mucinosos, endocervical-like e intestinal-type: benignos, borderline, malignos
  - 1.3. Tumores endometrioides: benignos, borderline, malignos, epiteliales-estromales y estromales
  - 1.4. Tumores de células claras : benignos, borderline, malignos
  - 1.5. Tumores de células transicionales: tumores de Brenner, tumor de Brenner borderline, tumor de Brenner maligno, carcinoma de células transicionales (no Brenner)
  - 1.6. Tumores de células escamosas
  - 1.7. Tumores epiteliales mixtos (especificar componentes): benignos, borderline, malignos
  - 1.8. Carcinomas indiferenciados
2. Tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal
  - 2.1. Tumores de células de la granulosa y del estroma gonadal: tumores de células de la granulosa, grupo de los fibrotecomas, androblastomas: bien diferenciados. Tumores de células de Sertoli-Leydig moderadamente diferenciados. Tumores de células de Sertoli-Leydig pobremente diferenciados (sarcomatoides), retiformes
  - 2.2. Tumores de células de Sertoli-Leydig y del estroma gonadal
  - 2.3. Tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares
  - 2.4. Ginandroblastomas
  - 2.5. Inclasificables
  - 2.6. Tumores de células lipídicas: luteomas estromales, tumor de células de Leydig, inclasificables
3. Tumores de células germinales
  - 3.1. Disgerminomas: variantes con células del sincitiotrofoblasto
  - 3.2. Tumores del saco vitelino (tumores del seno endodérmico): tumores vitelinos polivesiculares, hepatoides, glandulares
  - 3.3. Carcinoma embrionario
  - 3.4. Poliembrioma
  - 3.5. Coriocarcinoma
  - 3.6. Teratomas: maduros, inmaduros, monodermales, tumores células germinales mixtos
4. Gonadoblastomas
5. Tumores de células germinales, de los cordones sexuales y del estroma gonadal de tipo no gonadoblastómico
6. Tumores mesoteliales
7. Tumores de la *rete ovarii*
8. Tumores de origen incierto o tumores misceláneos
9. Enfermedades trofoblásticas gestacionales
10. Tumores de tejidos blandos no específicos del ovario
11. Linfomas malignos, leucemias o plasmocitomas
12. Tumores no clasificables
13. Tumores metastásicos
14. Lesiones tumor-like

Tabla 5. Clasificación histológica de los tumores ováricos de la OMS (1999).

### AGRUPACIÓN DE LOS TUMORES OVÁRICOS SEGÚN LA IARC

1. Carcinoma
  - 1.1. Carcinoma seroso
  - 1.2. Carcinoma mucinoso
  - 1.3. Carcinoma endometrioide
  - 1.4. Carcinoma de células claras
  - 1.5. Adenocarcinoma NOS
  - 1.6. Otros carcinomas especificados
  - 1.7. Carcinomas no especificados
2. Tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal
3. Tumores de células germinales
4. Otros cánceres especificados (incluyendo tumor de Brenner maligno, tumor mulleriano mixto y carcinosarcoma)
5. Cáncer no especificado

Tabla 6. Grupos histológicos de los tumores ováricos de la IARC (1998).

## 1.4. HISTORIA NATURAL Y EXPRESIÓN CLÍNICA DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS OVÁRICAS

### 1.4.1. Diseminación de los tumores ováricos

La habilidad de las células tumorales de exfoliarse de la superficie ovárica y diseminarse de forma asintomática hace que el diagnóstico precoz de la enfermedad sea muy difícil. El tumor se disemina típicamente desde la superficie ovárica hacia el epiplón y las superficies peritoneales adyacentes y distantes: la serosa intestinal, el peritoneo diafragmático y las correderas paracólicas. El drenaje linfático de los ovarios sigue el patrón vascular que produce la irrigación del ovario, es decir, sigue a la vascularización que llega al ovario a través del ligamento infundibulopélvico (arteria y vena ováricas), produciendo metástasis paraaórticas altas. El drenaje linfático a través de los canales linfáticos del ligamento ancho y de los parametrios hace que a veces también se vean afectadas las cadenas linfáticas de la pared pélvica, es decir, las cadenas ilíacas externas, las ilíacas internas y las obturadoras. La diseminación también puede producirse, aunque es bastante raro, a través de los ligamentos redondos, apareciendo nódulos linfáticos en el conducto inguinal. Aproximadamente el 10-15% de pacientes que parecen tener enfermedad localizada en uno o ambos ovarios tienen metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos, y en casos de enfermedad avanzada el porcentaje de afectación ganglionar se eleva hasta el 50% (Canistra, 2004).

Aunque la vía de diseminación típica del cáncer de ovario es por contigüidad, afectando a la cavidad abdominopélvica y los linfáticos retroperitoneales, la enfermedad también puede salirse del abdomen y afectar a otras estructuras extraabdominales, la más frecuente de las cuales es el espacio pleural. Seguramente la vía de afectación del espacio pleural es a través de los linfáticos que atraviesan el diafragma en sentido ascendente, que provocarán un derrame pleural maligno. Las metástasis hematógenas al hígado, el bazo o el pulmón pueden ocurrir durante la historia natural de la enfermedad, pero son bastante infrecuentes al principio. Las metástasis al hueso o al sistema nervioso central pueden ocurrir raramente en pacientes que han vivido muchos años después del diagnóstico inicial, apareciendo como metástasis tardías.

#### **1.4.2. Expresión clínica de los tumores ováricos**

En la mayoría de los casos la sintomatología inicial está representada por un aumento de volumen de la parte inferior del abdomen o por vagas molestias abdominopélvicas que muchas veces son descritas como sensación de gases o de distensión abdominal. La presencia de ascitis en la mujer obliga a descartar un carcinoma de ovario, al ser uno de los signos más frecuentes de su presentación.

En muchas ocasiones la primera manifestación es el hallazgo de una masa pélvica en la exploración vaginal. Con menor frecuencia aparece sangrado vaginal, abdomen agudo por rotura de la tumoración o torsión de esta, derrame pleural o adenopatías periféricas.

Los síntomas iniciales son tan vagos e inespecíficos que cuando se establece el diagnóstico, el 60% de los casos ya están en estadios avanzados de la enfermedad, el 15% presentan extensión regional y solo el 25% se hallan en situación localizada.

### **1.5. DIAGNÓSTICO, ESTADIAJE Y FACTORES PRONÓSTICOS DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE OVARIO**

La mayoría de pacientes con cáncer de ovario epitelial no presentan síntomas hasta que la enfermedad ya está muy avanzada y afecta al abdomen superior. Aproximadamente el 70% de los casos de cánceres epiteliales de ovario que se diagnostican están en estadios III-IV de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) en el momento del diagnóstico (Cannistra, 2004). Esta consideración, unida al hecho de la imposibilidad

de cirugía óptima en estos estadios, es lo que hace que el cáncer de ovario alcance una mortalidad cercana al 50%, radicando ahí la importancia del diagnóstico precoz de la enfermedad.

Sin embargo, para tumores *borderline*, tumores de células germinales y tumores de los cordones sexuales y del estroma, el diagnóstico suele ser en estadios más tempranos, cuando el tumor todavía está confinado a la pelvis (Cannistra, 2004). En otras ocasiones los tumores epiteliales de ovario también pueden diagnosticarse tempranamente al sospecharse su existencia durante la exploración rutinaria pelviana, aunque hay autores que opinan que hacen falta 10.000 exploraciones rutinarias para diagnosticar un solo cáncer de ovario (DiSaia, 1997). Otras veces las neoplasias epiteliales malignas de ovario pueden ser sintomáticas al producir dolor pélvico, sobre todo si se torsionan sobre su propio pedículo vascular, causando un dolor agudo de isquemia. Este hecho es mucho más frecuente en el caso de tumores de células germinales.

Desgraciadamente, la mayoría de cánceres de ovario, como ya hemos dicho antes, se diagnostican en fases avanzadas debido a que la sintomatología que producen inicialmente es altamente inespecífica —en forma de dolores abdominales vagos, dispepsia, aumento de la frecuencia urinaria, sensación de peso en hipogastrio—, por lo que muchas veces los síntomas se atribuyen a patología digestiva inespecífica. En fases más avanzadas la distensión abdominal —debido a la ascitis—, la astenia y la pérdida de peso son los síntomas más frecuentes (Ojeda, 2009).

### **1.5.1. Diagnóstico precoz y *screening***

La diferencia entre la supervivencia global a cinco años del cáncer de ovario epitelial para estadios avanzados respecto a los estadios precoces es tan grande, del 15% y del 90% respectivamente, que serían justificables grandes esfuerzos en política sanitaria para detectar la enfermedad lo más tempranamente posible.

Para que una técnica de *screening* de cáncer de ovario sea efectiva, debería diagnosticar las lesiones precancerosas ováricas o los cánceres invasivos en estadios muy iniciales. Para ello, las técnicas empleadas deberían tener una alta sensibilidad y especificidad, así como un valor predictivo positivo y negativo alto. De otra forma, se realizarían gran cantidad de intervenciones quirúrgicas innecesarias (Ojeda, 2009). Actualmente no hay ninguna técnica de *screening* que cumpla todas estas características juntas.

La exploración con tacto vaginal y palpación de los ovarios no se ha establecido que sea una buena técnica de *screening*. La mayoría de los métodos de *screening* combinan la ecografía transvaginal y los niveles de marcadores tumorales ováricos en suero.

Los niveles séricos de antígeno CA 125 no son un buen método de *screening* por sí solos porque dichas elevaciones no son específicas de cáncer epitelial de ovario solamente, sino que también pueden aparecer en otras situaciones patológicas benignas como cirrosis, hepatitis, peritonitis, pleuritis, endometriosis, miomatosis, embarazo y enfermedad inflamatoria pélvica. Además, el CA 125 también puede ser elevado en otro tipo de cánceres no ginecológicos, como el colorrectal, de páncreas, mamario, pulmonar o gástrico. El CA 125 se eleva en el 85% de los cánceres epiteliales de ovario en estadios avanzados, pero solo se eleva en el 50% de los estadios iniciales (Bast, 1985). Recientemente se han descubierto otra serie de marcadores que pueden ayudar a aumentar la especificidad del CA 125; entre ellos se encuentran el HE4 (*human epididymis 4*), la osteopontina, la mesotelina y el factor estimulante tipo 2 de los osteoblastos (Jacobs, 1994). Se han encontrado niveles elevados de OVX-1 y del factor estimulador del crecimiento de colonias de macrófagos en pacientes con cáncer de ovario y niveles de CA 125 normales (Van Haaften-Day, 2001). También se han observado niveles elevados de ácido lisofosfatídico en suero en pacientes con cáncer de ovario, incluso en estadios iniciales (Xu, 1998). Sin embargo, hasta el momento ninguno de estos marcadores ha demostrado tener la suficiente sensibilidad y especificidad como para poder incorporarlos a la práctica diaria. De estos últimos, en la actualidad solamente el HE4 está aprobado por la FDA americana para su uso clínico.

La determinación de los niveles de CA 125 junto con la realización de una ecografía transvaginal se ha propuesto como un método para aumentar la sensibilidad del *screening* del cáncer de ovario (Van Nagell, 1994; Karlan, 1997; National Institutes of Health Consensus Development Conference, 1994). Se ha dicho que las dos técnicas conjuntas llegan hasta un nivel de sensibilidad cercano al 100%, con una especificidad del 98%, pero con un valor predictivo positivo (VPP) bajo que no llega al 10%, que es el mínimo para considerar una técnica de *screening* como válida. Recientemente se ha incorporado el Doppler de la arteria ovárica como método para aumentar la especificidad de la ecografía transvaginal (figura 12), pero todavía no podemos saber si con el Doppler llegaremos al VPP deseado de al menos un 10% (Weiner, 1992).

En la actualidad están en marcha varios estudios randomizados que intentan demostrar la efectividad de la ecografía transvaginal y el CA 125 como método de *screening* poblacional. Hasta el momento uno de los pocos trabajos que ha mostrado sus resultados parciales es un estudio randomizado llevado a cabo en el Reino Unido que utiliza los niveles elevados de CA 125 como método para realizar una ecografía transvaginal. Las pacientes con un nivel de CA 125 superior a 35 U/ml y a las cuales se les indica una ecografía que revela una masa anexial son remitidas a cirugía para su evaluación. Con esta metodología se aumenta el nivel de especificidad y el VPP (Jacobs, 1999). De acuerdo con estos resultados, también se están investigando las variaciones en el tiempo de los niveles de CA 125 como método para mejorar los resultados, proponiendo la realización de ecografías cuando los niveles de CA 125 vayan aumentando progresivamente de forma exponencial (Skates, 1995).

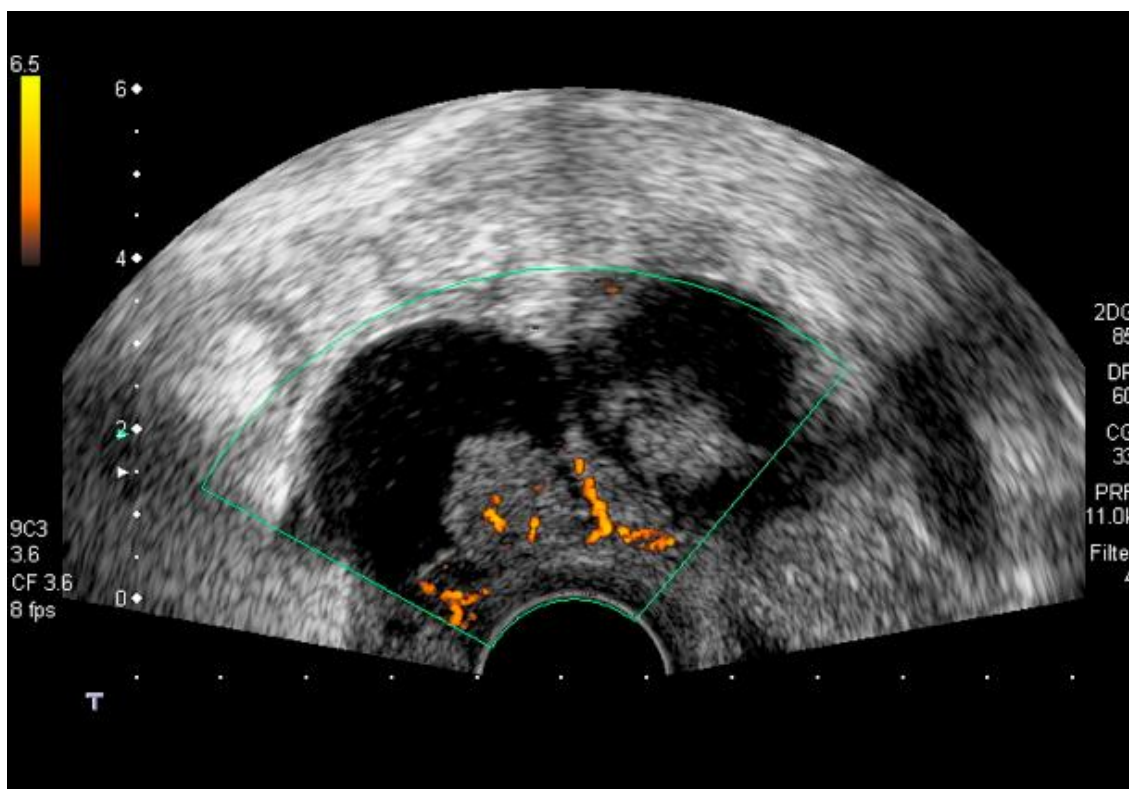


Figura 12. Imagen ecográfica de un tumor maligno ovárico con neovascularización.

## 1.5.2. Diagnóstico del cáncer de ovario

### Anamnesis y exploración clínica

Como ya se ha dicho anteriormente, la sintomatología mostrada por el cáncer de ovario es altamente inespecífica, confundiéndose a menudo con otras patologías abdominopélvicas. Es por ello por lo que, ante la aparición de un cuadro sobre todo con síntomas intestinales que no ceden a los tratamientos habituales, es necesario pensar en esta patología y poner todo el empeño diagnóstico en descartarla.

A pesar del poco rendimiento que ofrece la exploración clínica en el cáncer de ovario, es imprescindible la realización de una palpación abdominal y de una exploración vaginal bi-manual como primer paso en el diagnóstico.

### Ecografía

La ecografía, y sobre todo la ecografía transvaginal, se ha convertido en un arma de diagnóstico del cáncer de ovario muy importante en los últimos años. La ecografía posee una sensibilidad superior para el diagnóstico de masas tumorales comparada con otras técnicas empleadas en el diagnóstico del cáncer de ovario, como por ejemplo la TAC (tomografía axial computarizada) (Cannistra, 2008).

Son múltiples los trabajos en la literatura que describen las características de una masa anexial sospechosa de malignidad (Meire, 1978; Timor-Tirtsch, 1989). De entre ellos describimos los criterios de Pascual de sospecha de cáncer de ovario ante una masa anexial compleja (Pascual, 1995):

- Contorno mal definido.
- Proliferaciones internas de la pared del quiste.
- Composición heterogénea solido-líquida.
- Tabiques gruesos (>3 mm) o incompletos.
- Tumor sólido, mal definido.
- Ascitis.

El hallazgo en la ecografía de una masa anexial compleja obligará, en la mayoría de los casos, a realizar una evaluación quirúrgica de esta, debiendo evitar la punción transvaginal o transabdominal de la masa a fin de evitar la ruptura accidental de la



cápsula, que conllevaría la posible diseminación tumoral en caso de confirmarse su malignidad.

En los últimos años se ha incorporado a la ecografía transvaginal el Doppler color, que es una técnica que mide ecográficamente la resistencia al paso de la sangre a través de arterias y venas dentro del tumor mediante el cálculo de los índices de pulsatilidad y de resistencia. Ello nos indicará la aparición de neovascularización ovárica, que orientaría hacia un proceso neoformativo. Está por validar, pero parece que esta técnica aumentaría la especificidad de la ecografía transvaginal para el diagnóstico de neoplasias malignas de ovario (Weiner, 1992; Karlan, 1997).

### **Tomografía axial computarizada y resonancia nuclear magnética**

Tanto la TAC (tomografía axial computarizada) como la RN (resonancia magnética) aportan un valor añadido a la exploración prequirúrgica del paciente al aportar datos principalmente de la extensión extrapélvica de la enfermedad. También nos ayudarán en el diagnóstico diferencial de otras neoplasias malignas que pueden confundirse con las de ovario. Asimismo, nos ayudarán a planificar la cirugía, describiendo la afectación de otros órganos abdominales. La RN no aporta ventajas respecto a la TAC, excepto en el caso de embarazo, cuando debe evitarse la radiación producida por la TAC. Actualmente se ha incorporado a las técnicas de imagen la tomografía por emisión de positrones (PET), que se basa en el aumento de metabolismo de las células tumorales y su avidez por la captación de la glucosa marcada con fósforo radiactivo, que se inyecta a la paciente antes del estudio. Con esta técnica se obtiene una imagen de cuerpo entero y se pueden diagnosticar metástasis a distancia, además de demostrar depósitos patológicos en los ovarios con cáncer. De todas formas, hasta el momento no se ha demostrado la validez de este método en el diagnóstico o el seguimiento del cáncer de ovario (Markman, 2002).

### **Marcadores tumorales**

Desde su descubrimiento por Bast en 1981 (Bast, 1983), el CA 125 (*cancer antigen 125*) se ha convertido en el marcador de cáncer epitelial de ovario más importante, tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento. El CA 125 es una glicoproteína de peso elevado presente en el desarrollo del epitelio celómico durante el período embrionario, pero que no forma parte del tejido ovárico normal. Sin embargo, se puede detectar en el suero, en el líquido ascítico y en el propio tumor en más del 85% de las pacientes afectadas de cáncer epitelial de ovario. Los niveles iniciales de CA 125 se correlacionan perfectamente con la

respuesta al tratamiento y reflejan la evolución de la enfermedad, permitiendo el control exhaustivo de esta antes de que las pruebas de imagen puedan detectar una posible recaída de la enfermedad.

Actualmente se ha añadido al CA 125 un nuevo biomarcador, el HE4 (*human epididymis protein 4*), que es el único de los que se están investigando que se ha autorizado para su introducción en la clínica habitual (Drapkin, 2005). Individualmente, tanto el CA 125 como el HE4 tienen unas cifras de sensibilidad y especificidad semejantes para la detección del cáncer epitelial de ovario en pacientes con masas pélvicas. El HE4 no se eleva en casos de benignidad, lo que ayuda a realizar el diagnóstico diferencial entre una endometriosis y una neoplasia de ovario maligna, por ejemplo. En situaciones en las que el CA 125 no se eleva, parece ser que el HE4 sí lo hace, por lo que se ha sugerido que la combinación de ambas técnicas sería complementaria al aumentar su sensibilidad y especificidad. La combinación de los dos biomarcadores se está convirtiendo en una potente herramienta para el diagnóstico de pacientes con masas pélvicas (Huhtinen, 2009; Shah, 2009; Rosen, 2005).

Tanto el CA 125 como el HE4 tienen dificultades para detectar los tumores epiteliales de tipo mucinoso (Moore, 2009). Para la detección de los tumores epiteliales mucinosos, se puede emplear la inhibina, que se encuentra elevada en pacientes con tumores mucinosos de ovario (Healy, 1993). También podemos emplear el CEA (antígeno carcinoembrionario), que se halla aumentado en suero en pacientes con tumores mucinosos de tipo gastrointestinal, y que se ha visto que también se encuentra elevado en un tercio de las pacientes con tumores malignos mucinosos de ovario (Hogdall, 2008; Tholander, 1990a). Asimismo, también se ha empleado como marcador para los tumores mucinosos el CA 19.9 (Ojeda B, 2009).

En pacientes jóvenes se deben determinar la BHCG, la alfa-fetoproteína, la LDH (láctico deshidrogenasa) —aumentada en el disgerminoma— y la inhibina —secretada por las células de la granulosa y aumentada en los tumores mucinosos— (Colombo, 2009).

### **1.5.3. Estadiaje**

El sistema de estadiaje de las neoplasias malignas de ovario está definido por la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics). Basado en los hallazgos de la primera exploración quirúrgica de la paciente (Shepherd, 1989; Heintz, 2001), este

sistema es muy semejante al TNM empleado en EE. UU. y descrito por el AJCC (American Joint Committee on Cancer) (Fleming, 1997) (tabla 7) .

Estadio TNM	Estadio FIGO	Definición y hallazgos quirúrgicos
<b>Tx</b>		No se encuentra el tumor primario.
<b>T0</b>		No hay evidencia de tumor primario.
<b>T1</b>	<b>I</b>	Tumor limitado a los ovarios.
T1a	IA	Tumor limitado a un ovario. No ascitis. Cápsula intacta. No tumor en superficie externa.
T1b	IB	Tumor limitado a ambos ovarios. No ascitis. Cápsula intacta. No tumor en superficie externa.
T1c	IC*	Igual que IA o IB, pero con ascitis positiva, rotura de la cápsula o tumor en la superficie externa.
<b>T2</b>	<b>II</b>	Tumor en uno o ambos ovarios, pero con extensión a la pelvis.
T2a	IIA	Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas.
T2b	IIB	Extensión a otras estructuras pélvicas.
T2c	IIC*	Igual que estadios IIA o IIB, pero con ascitis positiva, rotura de la cápsula o tumor en la superficie externa.
<b>T3</b>	<b>III</b>	Tumor en uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales o inguinales. Metástasis en la superficie del hígado. Tumor limitado a la pelvis, pero extensión a intestino delgado o epiplón.
T3a	IIIA	Tumor limitado a la pelvis con ganglios linfáticos negativos, pero con siembras microscópicas en peritoneo abdominal confirmadas histológicamente.
T3b	IIIB	Tumor en uno o ambos ovarios con implantes peritoneales <2 cm de diámetro y con ganglios linfáticos negativos.
T3c	IIIC	Implantes peritoneales >2 cm de diámetro y/o ganglios linfáticos retroperitoneales o inguinales positivos.
<b>N1</b>	IIIC	Ganglios linfáticos retroperitoneales o inguinales positivos.
<b>M1</b>	<b>IV</b>	Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia. Derrame pleural con citología positiva. Metástasis en parénquima hepático.
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para evaluar el pronóstico, se diferencia la rotura de cápsula espontánea o causada por el cirujano durante el acto quirúrgico.</li> <li>• Metástasis capsulares hepáticas corresponden a T3/estadio FIGO III.</li> <li>• Metástasis parenquimatosas hepáticas corresponden a M1/estadio FIGO IV.</li> <li>• Derrame pleural positivo por citología corresponde a M1/estadio FIGO IV.</li> </ul>

**Tabla 7. Estadaje American Joint Committee on Cancer (AJCC), TNM (1997) y estadaje FIGO para el cáncer de ovario. 2001.**

La exploración quirúrgica inicial ante el hallazgo de una masa ovárica sospechosa de malignidad es necesaria por tres razones. La primera, para realizar la confirmación histológica de que se trata de un cáncer de ovario y establecer su subtipo histológico. Al mismo tiempo nos descartará otro tipo de tumores que pueden afectar al ovario y que pueden llevar a confusión, como las metástasis de tumores digestivos —los denominados tumores de Krukenberg, provenientes del estómago—, las metástasis de tumores de mama —sobre todo de los tumores infiltrantes lobulillares de mama— e incluso situaciones benignas que nos pueden confundir en las pruebas diagnósticas, como la endometriosis (Holtz, 1982). La segunda razón, mencionada anteriormente, es que la cirugía será necesaria para el estadiaje del tumor, lo que nos determinará el tratamiento complementario posterior, que dependerá de la extensión del tumor, y nos aproximará al pronóstico de la enfermedad a partir de estos hallazgos. Finalmente, la tercera razón por la que es necesaria y muy importante la exploración quirúrgica inicial es porque en el acto quirúrgico se procederá a la reducción de la masa tumoral, que siempre debería ser una citorreducción óptima, es decir, con un tumor residual después de la cirugía de <1 cm, ya que se ha demostrado que la supervivencia es inversamente proporcional al tumor residual después de la cirugía (Bristow, 2002).

Como ya hemos dicho, la exploración quirúrgica inicial, además de estadiar el tumor, determinará el tratamiento posterior que deberá llevar la paciente a partir de los hallazgos quirúrgicos. Así, se ha visto que estadiajes iniciales de cáncer de ovario sospechados por técnicas de imagen, en los que la laparotomía no detectó lesiones macroscópicas fuera del ovario, al realizarse una estadificación quirúrgica correcta se reclasificaban como estadiajes más avanzados en casi el 20-30% de los casos (Young, 1983).

Durante la exploración quirúrgica inicial la primera maniobra a realizar debe ser la confirmación histológica de la malignidad de la masa anexial sospechosa. Una vez extraída la masa ovárica y confirmada su malignidad por biopsia por congelación, se procederá a la laparotomía de estadiaje, que se intentará que sea al mismo tiempo que la cirugía definitiva que necesita ese cáncer de ovario. Para realizar la estadificación y tratar al mismo tiempo un cáncer de ovario, se recomiendan las siguientes maniobras quirúrgicas (González-Martin, 2010):

- Laparotomía supra e infraumbilical.

- Examen meticuloso de todo el abdomen.
- Palpación de la superficie peritoneal, hígado y vesícula, riñones, estómago y bazo.
- Lavados peritoneales para citología.
- Omentectomía.
- Apendicetomía.
- Histerectomía total.
- Anexectomía bilateral.
- Biopsias de cualquier nódulo sospechoso.
- Linfadenectomía pélvica y paraaórtica hasta los vasos renales.

En pacientes en edad fértil con deseos genésicos se podrá realizar un estadiaje limitado si el tumor solo afecta a uno de los ovarios, estando el contralateral y el útero aparentemente sanos. Esto solo podrá realizarse para tumores en estadio IA con grado de diferenciación I. La paciente deberá ser informada de los riesgos que supone una estadificación incompleta y asumirlos en el documento de consentimiento informado.

#### **1.5.4. Factores pronósticos**

Los factores pronósticos más relevantes del cáncer de ovario son la edad, el estadiaje inicial FIGO, la histología del tumor y el grado histológico, y el volumen de enfermedad residual después de la cirugía.

De todos ellos, el estadiaje continúa siendo el factor pronóstico más importante. Para estadios iniciales (estadios I y II), el pronóstico es mucho mejor que para estadios avanzados (estadios III y IV). Así, tenemos que para estadios IA con grado histológico I o II, la supervivencia a cinco años se acerca al 90% (Akeson, 2009) después de una cirugía reglada solamente. Algunos autores incluyen en este pronóstico tan favorable los estadios IB con grado histológico I o II. En el caso de estadios IC con rotura de cápsula, estadios IA y IB pero con grado de diferenciación III, o bien en casos de estadios II, la supervivencia a cinco años baja hasta el 30-40% si no se le añade quimioterapia al tratamiento quirúrgico. Tras la quimioterapia, en estos estadios se podrían alcanzar cifras de supervivencia a

cinco años cercanas al 80% (Young, 1990). Algunos autores no le conceden el mismo significado pronóstico a la rotura intraquirúrgica de la masa quística que a la rotura previa a la cirugía, siendo esta última la que verdaderamente empeoraría el pronóstico (Ahmed, 1996).

Desgraciadamente, la mayoría de las pacientes con cánceres epiteliales de ovario se hallan en estadios avanzados en el momento del diagnóstico (estadios III y IV). Para los estadios III, después del tratamiento adecuado la supervivencia es del 20-30% a los cinco años en pacientes con cirugía óptima (tumor residual <1 cm). La supervivencia a cinco años desciende dramáticamente hasta un 10% o menos en casos de estadios III con cirugía subóptima o en estadios IV (McGuire, 1996; Akeson, 2009). En pacientes con estadio IIIA con enfermedad microscópica en abdomen superior y con cirugía óptima, la supervivencia a los cinco años es del 50% después de la quimioterapia (Hoskins, 1992).

La edad se ha establecido como otro factor pronóstico de suma importancia, pues se ha visto que las mujeres jóvenes tienen mejor pronóstico que las mujeres mayores. La supervivencia a cinco años en mujeres jóvenes es del 53%, mientras que la de las mujeres mayores es del 18% (Petignat, 2004). También es verdad que el mayor número de casos de estadios iniciales de cáncer de ovario se da en mujeres de menos de 50 años. Con todo, la supervivencia para cada estadio también es mayor en pacientes jóvenes. Si a esto añadimos que las pacientes mayores pueden tener asociada algún tipo de patología (cardiopatías, hepatopatías, etc.) que hace más difícil la implementación del tratamiento tanto quirúrgico como quimioterápico, encontraremos otra posible razón del porqué de esta gran diferencia en términos de supervivencia entre los dos grupos de edad (Petignat, 2004). De todo ello podemos deducir que la edad se comporta como un factor pronóstico independiente (Hannibal, 2008; Akeson, 2009; Tingulstad, 2003)

Respecto a la histología, los resultados de los diferentes estudios son menos concluyentes. Mientras que hay estudios que sí que consideran un grado tumoral III (muy indiferenciado) y los subtipos histológicos agresivos —como los serosos o los carcinomas indiferenciados— como factor pronóstico independiente (Hannibal, 2008; Akeson, 2009), hay otros autores que consideran que la mayoría de tumores con un grado tumoral muy indiferenciado o un subtipo histológico agresivo ya debutan en estadios muy avanzados al diagnóstico. Así, se ha visto que el 78% de tumores con grado tumoral III y el 80% de tumores serosos o indiferenciados se diagnostican en estadios III-IV, considerando que es

realmente el estadiaje y no las características biológicas del tumor lo que empeora el pronóstico (Tingulstad, 2003).

Otro factor pronóstico muy importante y que complementa el estadiaje es la cantidad de tumor residual después de la cirugía. Se define como cirugía óptima, la cirugía del cáncer de ovario en la que se consigue, o una resección completa del tumor, o una reducción de la masa tumoral en la que el tumor residual no excede los 10 mm de diámetro. Se ha relacionado la cirugía óptima con un aumento de la supervivencia; tanto es así que se considera muy eficaz la aplicación de cirugías muy agresivas a fin de conseguir dicha cirugía óptima (Du Bois, 2009; Shih, 2010). También se ha postulado que este tipo de pacientes se deberían remitir a ginecólogos oncólogos experimentados y a centros donde este tipo de agresividad quirúrgica pudiera llevarse a cabo con buenos resultados (Polterauer, 2012). Cuando el diámetro del tumor residual no excede los 10 mm, la quimioterapia ofrece más posibilidades de llegar a una remisión completa.

Los niveles de CA 125 preoperatorios habitualmente reflejan el volumen tumoral y aparentemente no tienen efecto en la supervivencia. Sin embargo, los niveles de CA 125 después de la quimioterapia sí que podrían tener un valor pronóstico (Akeson, 2009). Así, se ha visto que si el CA 125 no se negativiza después de tres ciclos de QT, las posibilidades de alcanzar una remisión completa son muy remotas. Por el contrario, la elevación del CA 125 en una paciente tratada previamente precede a la recidiva clínica en casi un 90% de los casos (Coussy, 2011).

## **1.6. TRATAMIENTO DE LAS NEOPLASIAS MALIGNAS OVÁRICAS**

### **1.6.1. Tratamiento quirúrgico de los cánceres de ovario epiteliales**

Al contrario de lo que sucede en otros tipos de cánceres ginecológicos, la cirugía es siempre necesaria ante la sospecha de neoplasias malignas de ovario por tres razones fundamentales:

1. Para la obtención de biopsias que confirmen el diagnóstico.
2. Para el diagnóstico de extensión de la enfermedad, es decir, para establecer el estadiaje del tumor.

3. Para intentar la cirugía de citorreducción óptima, que es la clave fundamental del éxito del tratamiento.

Clásicamente, el estadiaje quirúrgico del cáncer de ovario requiere una incisión vertical — laparotomía media xifo-púbica— para exponer adecuadamente todo el abdomen. Tras ello, se procederá a la recogida de líquido ascítico, si lo hay, o a realizar lavados peritoneales en todos los cuadrantes abdominales para su posterior evaluación citológica. Cualquier masa ovárica será extirpada intacta y enviada para su análisis peroperatorio por congelación. La superficie intestinal y peritoneal será examinada exhaustivamente y cualquier lesión sospechosa será biopsiada. Si el análisis de la pieza enviada confirma la malignidad, se procederá a la realización de una histerectomía abdominal total con anexectomía bilateral, omentectomía, apendicetomía (obligatoria en tumores mucinosos) y linfadenectomía pélvica y paraaórtica.

#### 1.6.1.1. Estadios precoces

Aproximadamente el 20-30% de los cánceres de ovario aparecen en estadios precoces (estadios I y II de la FIGO) (figura13), con tumores que afectan a uno o a los dos ovarios, pero confinados en la pelvis. Para este tipo de pacientes en estadios precoces, la cirugía de citorreducción máxima (Young, 1983; Young, 1990), que no es más que la cirugía de estadiaje con resección de cualquier lesión sospechosa, será suficiente para su tratamiento. Posteriormente se recomendará quimioterapia adyuvante o no, dependiendo del estadiaje definitivo.

#### 1.6.1.2. Estadios avanzados

En el 70-80% restante de mujeres con cáncer epitelial de ovario, el tumor ha sobrepasado la pelvis y se ha diseminado por la cavidad abdominal (estadio III de la FIGO), o bien el tumor ya ha alcanzado órganos más distantes (estadio IV de la FIGO). En estas situaciones el tratamiento de elección consiste en una cirugía de primera intención seguida de una quimioterapia adyuvante sistémica (Young, 1990). La combinación de cirugía de citorreducción óptima y quimioterapia adyuvante a base de platino ha conllevado un aumento significativo de la supervivencia de estas pacientes (Boente, 1998).

Existen algunas situaciones en las que no es posible realizar la cirugía de citorreducción óptima de primera intención (Cannistra, 2004):



- Pacientes con un quiste de ovario complejo en las que no se ha podido descartar un posible origen extraovárico del tumor.
- Pacientes en las que, por su estado general, está contraindicada la cirugía (malnutrición, caquexia, ascitis masiva, etc.). En estas pacientes, la cirugía extensa que se necesita en el cáncer de ovario llevaría aparejada un alto índice de morbilidad y también de mortalidad (Geisler, 2007).
- Pacientes en las que la citorreducción inicial no es posible debido a la gran masa tumoral (metástasis pulmonares, metástasis parenquimatosas hepáticas, masas tumorales que infiltran el mesenterio, nódulos linfáticos por encima de las venas renales, afectación extensa de la serosa digestiva que obligue a grandes resecciones intestinales con riesgo de producir síndrome de intestino delgado) (González-Martin, 2010).

En estas situaciones es más rentable llegar a un diagnóstico mediante la realización de una citología del líquido peritoneal, o mejor mediante la realización de una laparoscopia y biopsia de cualquier lesión sospechosa. Con esta biopsia confirmatoria podemos iniciar un tratamiento quimioterápico breve, que se denomina quimioterapia neoadyuvante, que mejorará el estado general de la paciente y evitará la cirugía extrema de entrada en estas condiciones. Posteriormente, si se observa respuesta favorable a la quimioterapia neoadyuvante, la paciente será candidata a una cirugía de citorreducción. Es lo que se denomina cirugía citorreductora de intervalo.

La citorreducción constituye la piedra angular del tratamiento de las mujeres con cáncer epitelial de ovario, sobre todo en estadios avanzados, por varios motivos:

- La respuesta óptima a la quimioterapia adyuvante postquirúrgica solo se obtendrá con una cantidad de tumor mínima. Es bien sabido que la sensibilidad quimioterápica del tumor va ligada a tumores pequeños con buena vascularización y con actividad mitótica activa. En tumores grandes con poca vascularización y necrosis, las drogas quimioterápicas no alcanzan a producir la muerte de las células tumorales en su totalidad y, además, inducen la creación de resistencias al tratamiento (Covens, 2000).
- Tras la reducción tumoral se produce una mejoría de los síntomas relacionados con el volumen tumoral (ascitis, disnea, dolor abdominal, etc.). Se produce así una mejoría de la calidad de vida de la paciente.

- Las neoplasias malignas de ovario producen múltiples citoquinas, siendo algunas de ellas inmunosupresoras (por ejemplo, interleucina 10, factor de crecimiento endotelial) (Merogi, 1997; Woo, 2001; Santin, 1999). La reducción de la masa tumoral en la paciente hará que mejore o que se restablezca su sistema inmunitario.

Múltiples estudios han relacionado inversamente el volumen tumoral residual después de la cirugía citorreductora y la supervivencia, de la misma forma que lo hacen el estadiaje de la enfermedad, el tipo histológico y el grado de diferenciación tumoral (Bristow, 2002; Hoskins, 1994b; Eisenkop, 1998; Allen, 1995; Chi, 2006; Wimberger, 2007; Teramukai, 2007). Desgraciadamente, la histología y el grado de diferenciación tumoral no los podemos cambiar, pero el volumen tumoral residual depende en gran medida del cirujano. Los procedimientos de citorreducción solo aumentan la supervivencia si se alcanza el grado de citorreducción óptima (Winter, 2008).

Se han propuesto diversas definiciones de cirugía de citorreducción óptima (Chi, 2006; Hoskins, 1994a; Eisenkop, 2006). El GOG (Gynecologic Oncology Group) entiende como cirugía de citorreducción óptima cuando el tumor residual presenta un diámetro tumoral menor de 1 cm. Como apoyo a este criterio se encuentra hoy en día en la literatura un gran número de trabajos que relacionan el volumen de tumor residual menor de 1 cm de diámetro o su ausencia macroscópica con una mejor respuesta a la quimioterapia adyuvante, menor resistencia al platino y una mejora en la supervivencia de la paciente (Chi, 2006; Winter, 2008; Eisenhauer, 2008).

La cirugía de citorreducción en el cáncer de ovario avanzado debería ser realizada por cirujanos ginecológicos especializados en oncología y que formaran parte de un equipo multidisciplinario, ya que el logro de la cirugía de citorreducción óptima depende en gran medida de la experiencia del cirujano y de su agresividad quirúrgica. Dos estudios importantes han demostrado un aumento de la supervivencia en las pacientes afectadas de cáncer epitelial de ovario cuando la cirugía era realizada por un cirujano experto en oncología ginecológica y familiarizado con las técnicas de citorreducción (Earle, 2006). El equipo quirúrgico debe estar preparado para realizar cirugías extensas que incluyan resecciones intestinales, esplenectomías y resecciones diafragmáticas o hepáticas, si fuera preciso. Además, los cirujanos que llevan a cabo estas intervenciones deben monitorizar sus resultados a fin de mejorar la técnica y adquirir mayor experiencia. Un buen equipo quirúrgico debería conseguir casi un 75% de cirugías de citorreducción óptimas (Bristow, 2002; Piver, 1986; Chi, 2004; Baker, 1994b; Guidozi, 1994). Sin embargo, el rango de

cirugías óptimas obtenidas en primera instancia varía entre el 40% y el 75% dependiendo de cirujanos e instituciones.

De esto se deduce que existe entre un 25% y un 60% de cirugías subóptimas. Para estas situaciones se ha postulado que una quimioterapia subóptima seguida de un segundo intento de cirugía de citorreducción podría ser beneficioso, pero esto no está del todo claro. De hecho, se pusieron en marcha dos grandes estudios para tratar de demostrarlo. El primero, europeo, estuvo auspiciado por la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) y en él se estudiaron 319 pacientes con cirugía primaria subóptima que después recibieron quimioterapia, si bien a unas se les practicó una segunda cirugía con intento de citorreducción y a otras, no. El resultado fue que se demostró un aumento de la supervivencia en las pacientes sometidas a un segundo intento de cirugía citorreductora (Van der Burg, 1995). Sin embargo, en otro estudio —en este caso, americano— conducido por el GOG (Gynecologic Oncology Group), no se demostró tal aumento de supervivencia en pacientes sometidas a una cirugía de citorreducción secundaria tras una cirugía primaria subóptima (Rose, 2004).

Existen algunas diferencias significativas entre estos dos estudios que es importante precisar. Mientras que en el estudio de la EORTC la primera cirugía no fue realizada exclusivamente por ginecólogos oncólogos, en el estudio del GOG todas las cirugías fueron realizadas por ginecólogos oncólogos, lo cual se refleja en el hecho de que en el estudio europeo solo se consigue un 30% de casos con tumor residual de <5 cm, mientras que en el estudio americano se consigue más del 50% de tumor residual de <5 cm.

En conclusión, el manejo ideal del cáncer de ovario avanzado se basa en la cirugía de citorreducción primaria de tipo óptimo junto con la quimioterapia adyuvante. En los casos en los que la citorreducción primaria no sea posible de entrada, la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de citorreducción de intervalo serán una buena opción, como veremos posteriormente. Respecto al manejo de las cirugías primarias subóptimas, podemos decir que el primer intento de citorreducción debe ser máximo y agresivo, ya que de ello depende la supervivencia de la paciente. Un segundo intento de cirugía citorreductora después de quimioterapia no parece aportar una supervivencia igual a la de la cirugía primaria de citorreducción óptima seguida de quimioterapia (Bristow, 2007). Sin embargo, si la primera cirugía de citorreducción no fue de máximo esfuerzo, entonces la paciente podría beneficiarse de un segundo intento de cirugía de citorreducción (Van der Burg, 1995).

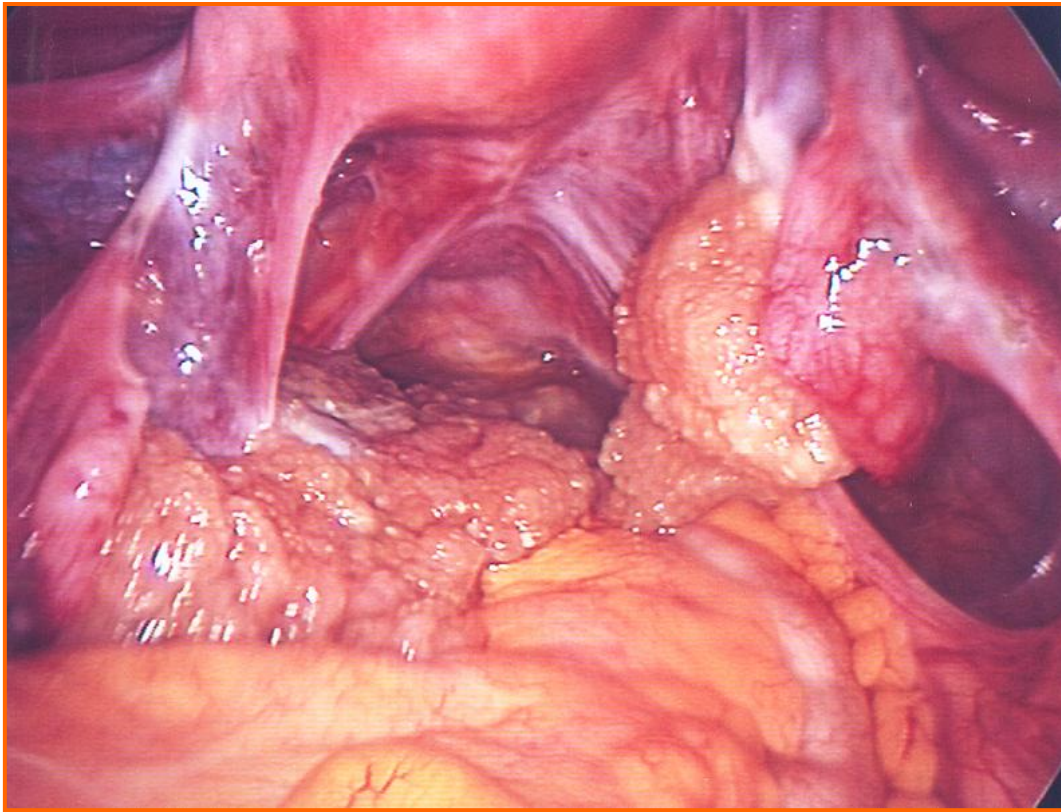
## Laparoscopia en el cáncer de ovario

La laparoscopia se ha introducido en el manejo de los cánceres de ovario recientemente. Su aplicación, aunque todavía en fase de validación, se va consolidando progresivamente y sus aplicaciones van aumentando a medida que crece la habilidad de los cirujanos y la evolución de la técnica. Actualmente la laparoscopia, como técnica de cirugía mínimamente invasiva, se aplica a los cánceres de ovario en dos situaciones:

- Como método diagnóstico que nos ayudará a predecir la posible resecabilidad del tumor y nos aportará las biopsias necesarias para planificar el tratamiento. Existen varios estudios que están intentando validar la técnica para esta indicación y los resultados parecen prometedores (Angioli, 2006; Fagotti, 2008; Fagotti, 2005). La laparoscopia aplicada a los cánceres de ovario en estadios avanzados podría diagnosticar la afectación del mesenterio intestinal, la metástasis en el diafragma, hígado o bazo, y la afectación del estómago o del intestino delgado, lo que podría indicar o predecir el fracaso de la cirugía de citorreducción primaria. También es verdad que en muchas de estas cirugías es imposible predecir la posibilidad de citorreducción óptima hasta que no se está realizando mediante laparotomía, por lo que es conveniente que, si se realiza una laparoscopia diagnóstica como método de predecir la cirugía óptima, esta laparoscopia sea realizada por un ginecólogo experto en la cirugía del cáncer de ovario.
- Como método de citorreducción en estadios muy iniciales o como método de reestadificación en el caso del hallazgo casual de una masa anexial maligna extirpada en cirugía previa.

Uno de los posibles inconvenientes que señalan los detractores de la cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de ovario es la posible aparición de metástasis en los puertos de entrada de los trocares laparoscópicos, principalmente en el del ombligo. Sin embargo, en varios estudios se ha demostrado que estas metástasis solo ocurren en situaciones de carcinomatosis abdominal o en casos de citología peritoneal positiva para células malignas (Morice, 2000; Hopkins, 2000). Además, parece demostrado que el neumoperitoneo producido por el CO<sub>2</sub> necesario para la realización de la laparoscopia no parece influir en la supervivencia de pacientes con diseminación abdominal de la enfermedad (bu-Rustum, 2003).

Otro aspecto que señalan los detractores de la introducción de la laparoscopia en el cáncer de ovario es la nula capacidad de esta para la palpación de las superficies peritoneales en busca de lesiones palpables pero no visibles. Sin embargo, son muchos los estudios publicados recientemente que igualan la laparoscopia a la laparotomía como método de estadiaje del cáncer de ovario (Ghezzi, 2007; Chi, 2005; Park, 2008; Nezhat, 2009).



**Figura 13. Imagen laparoscópica de cáncer de ovario bilateral con afectación pélvica.**

### **Cirugía de citorreducción de intervalo**

Como ya hemos visto anteriormente, en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado se consigue una tasa de citorreducción óptima de primera intención entre el 40% y el 75% dependiendo de los equipos quirúrgicos y de los centros hospitalarios. Para ese porcentaje de pacientes con estadios IIIc-IV en los cuales la posibilidad de realizar cirugía óptima es baja, algunos autores han apuntado la posibilidad de realizar un breve ciclo de quimioterapia neoadyuvante y posteriormente realizar lo que se ha denominado cirugía de citorreducción de intervalo (*interval debulking surgery*, en inglés). Hasta ahora habían sido muchos los estudios que habían informado de un empeoramiento de la supervivencia

de estas pacientes al compararla con la citorreducción primaria (Bristow, 2006). Pero recientemente se ha publicado un estudio importante en donde se demuestra que para estadios IIIc-IV la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad son similares tanto para la citorreducción primaria como para la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía de citorreducción de intervalo (Vergote, 2010). Este trabajo llevaría a reafirmar el papel de la cirugía mínimamente invasiva en el cáncer de ovario avanzado como método de obtención de la biopsia confirmatoria de la enfermedad y, además, como método para discernir entre realizar una cirugía de citorreducción primaria o una cirugía de citorreducción de intervalo sobre la base de los hallazgos de la laparoscopia diagnóstica.

### **Preservación de la fertilidad**

La preservación de la fertilidad es frecuente en casos de tumores de bajo potencial de malignidad y en tumores no epiteliales de ovario debido a que generalmente son más frecuentes en mujeres jóvenes que desean conservar su fertilidad. Asimismo, también se ha propuesto para estadios I A de cáncer de ovario epitelial.

Si se decide realizar cirugía conservadora en estos estadios tempranos, llevaremos a cabo una salpingo-ooforectomía unilateral, no sin antes realizar una cirugía de estadiaje completa con omentectomía, apendicetomía, lavados y biopsias peritoneales y linfadenectomía o muestreo ganglionar pélvico y aórtico. Todas las biopsias deben ser negativas para poder ser conservadores y preservar la fertilidad. Debemos biopsiar cualquier zona sospechosa peritoneal y también debemos realizar una biopsia endometrial a fin de descartar un cáncer de endometrio oculto. La mayoría de cirujanos no realiza una biopsia del ovario contralateral si su aspecto es normal, ya que la posibilidad de encontrar un cáncer de ovario oculto es solo del 2,5% y la finalidad última del tratamiento conservador es conservar la función ovárica, que podría verse comprometida con la biopsia quirúrgica del ovario restante.

Las pacientes que opten por el tratamiento conservador de su neoplasia maligna de ovario deberán saber y asumir que no existen datos concluyentes sobre el pronóstico de estos tratamientos conservadores, ni de la frecuencia y el pronóstico de las recurrencias, ni siquiera de la seguridad de los medicamentos inductores de la ovulación o de los clásicos anticonceptivos hormonales. Estas pacientes sometidas a cirugía conservadora pero con estadiaje completo también deben saber que, una vez completado su deseo genésico o a la edad aproximada de 35 años, se les ofrecerá completar el tratamiento con la realización de

una histerectomía y una anexectomía del anejo restante (DiSaia, 1989; Marpeau, 2008).

### **1.6.2. Tratamiento quimioterápico de los cánceres de ovario epiteliales**

#### **1.6.2.1. Quimioterapia en estadios precoces**

Las pacientes con estadiaje inicial de cáncer de ovario precisarán quimioterapia adyuvante después de una cirugía primaria adecuada solamente en casos de estadios tempranos de alto riesgo, es decir, estadios IA o IB G3 o cualquier estadio IC, y en los estadios II.

Dos estudios europeos randomizados, el ICON-1 (International Collaborative Ovarian Neoplasm Trial -1) y el ACTION (Adjuvant Chemotherapy in Ovarian Neoplasm), después de la evaluación de casi 1.000 pacientes, llegan a la conclusión de que la quimioterapia adyuvante mejora la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad en pacientes con cáncer de ovario epitelial en estadios iniciales de alto riesgo (Trimbos, 2003).

Actualmente el régimen de quimioterapia adyuvante a base de carboplatino y paclitaxel durante seis ciclos está considerado el “gold standard” de la quimioterapia adyuvante en estadios iniciales de cáncer de ovario epitelial (Markman, 2003; Trimbos, 2003).

#### **1.6.2.2. Quimioterapia en estadios avanzados**

La mayoría de los casos de estadios avanzados de cáncer de ovario son quimiosensibles, aunque la recaída y las resistencias son frecuentes en estas pacientes. Los compuestos a base de platino continúan siendo las drogas más efectivas para el tratamiento de estos casos. El cisplatino fue el quimioterápico más extendido en los setenta y principios de los ochenta, pero fue sustituido por el carboplatino, ya que este ofrecía la misma supervivencia pero con menos inmunosupresión, mielosupresión, nefropatía y emesis (Alberts, 1992).

Aunque se han probado diferentes combinaciones de fármacos con derivados del platino durante las últimas décadas, el régimen a base de carboplatino y un taxano como el paclitaxel continúa siendo, como ya hemos dicho anteriormente, el “gold standard” del tratamiento del cáncer de ovario epitelial en estadios avanzados, ofreciendo una tasa de respuesta del 70% en caso de cirugía primaria de citorreducción subóptima y del 80% en casos de cirugía primaria de citorreducción óptima (Ozols, 2003b; McGuire, 1996).

La duración de los tratamientos realizados con el régimen de carboplatino y paclitaxel será de seis ciclos, no observándose beneficio alguno en el alargamiento del número de ciclos (Bertelsen, 1993). Asimismo, tampoco se ha encontrado ventaja alguna al añadir un tercer fármaco durante el tratamiento primario, como la doxorubicina, la epirubicina, el topotecán o la gemcitabina, al combinado de platino y paclitaxel (Bookman, 2006).

A pesar de los buenos resultados que ofrece este tratamiento, un gran número de estas pacientes presentará una recaída en los tres años siguientes a su finalización. En estos casos, si el tumor se ha considerado platino-sensible (intervalo libre de enfermedad >6 meses), se puede intentar el retratamiento con carboplatino en monoterapia que ya se utilizó en el tratamiento inicial. Si se considera a la paciente platino-resistente (intervalo libre de enfermedad <6 meses o con progresión de la enfermedad durante el tratamiento), deberá intentarse el tratamiento con fármacos de segunda línea. Estos fármacos, que se usarán en forma de monoterapia, serán la doxorubicina liposomal, el paclitaxel, el docetaxel, el topotecán, la gemcitabina, la tebectidina y el etopósido oral. Desafortunadamente, la tasa de respuesta a estos agentes es solo del 20%, con un intervalo libre de enfermedad de cuatro a seis meses (Cannistra, 2002).

Recientemente algunos estudios han valorado la introducción de un agente antiangiogénico, el bevacizumab, en el tratamiento de las recaídas del cáncer de ovario epitelial. El bevacizumab es un anticuerpo humanizado que reconoce y neutraliza el VEGF, que es un factor angiogénico que segregan frecuentemente las células cancerosas ováricas. El bevacizumab ha mostrado un efecto beneficioso en el tratamiento de las metástasis de cánceres colorrectales, de mama y de pulmón (Sandler, 2006; Miller, 2003). Como agente único administrado en pacientes con recaídas de cáncer de ovario tanto para casos platino-resistentes como para platino-sensibles, la respuesta ha sido del 18%, con un intervalo libre de enfermedad de más de seis meses para el 39% de las pacientes (Burger, 2005). Un estudio reciente ha demostrado una tasa de respuesta de entre el 16% y el 27% en pacientes con recaídas de cáncer de ovario platino-resistentes tratadas con monoterapia a base de bevacizumab (Cannistra, 2006b). Sin embargo, el nuevo fármaco antiangiogénico no está exento de efectos secundarios. Así, se ha visto que hasta en el 11% de los casos se producen perforaciones intestinales. Se cree que esta complicación sería más frecuente en pacientes con tratamientos intensos anteriores al bevacizumab, en pacientes con afectación intestinal importante o en pacientes con obstrucción intestinal previa (Cannistra, 2006b).



Otros fármacos de investigación con actividad demostrada en casos platino-sensibles y algunos también en casos platino-resistentes son el halichondrin B, el pertuzumab y las epothilonas. Los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico como el gefitinib parecen tener poco efecto sobre el cáncer de ovario recurrente. Asimismo y debido a la poca o nula sobreexpresión Her-2/neu de los tumores ováricos, la aplicación de anticuerpos monoclonales como el trastuzumab es de escaso interés en los casos de cáncer de ovario recidivante (Bookman, 2003).

#### 1.6.2.3. Quimioterapia intraperitoneal

Las razones por las que la quimioterapia administrada de forma local pudiera ser interesante para el tratamiento de esta enfermedad son:

- Primero, el cáncer de ovario permanece confinado en la cavidad peritoneal hasta estadios muy avanzados de la enfermedad y la respuesta al tratamiento parece ser dosis-dependiente.
- Segundo, la concentración de quimioterápico activo es sensiblemente mayor cuando se administra de forma intraperitoneal (por ejemplo, la concentración de cisplatino es hasta 20 veces mayor que cuando se administra de forma endovenosa, pudiendo llegar hasta una concentración 1.000 veces mayor en el caso del paclitaxel) (González-Martin, 2007).
- Tercero, dada la escasa penetración de los quimioterápicos en los tumores intraperitoneales debido a su grosor. Si reducimos el diámetro del tumor a una profundidad de escasos milímetros, como sucede en la cirugía de citorreducción óptima, las drogas administradas de forma intraperitoneal serían, teóricamente, más efectivas.

Los primeros trabajos que introdujeron la quimioterapia intraperitoneal en pacientes con cáncer de ovario avanzado y con cirugía de citorreducción óptima se remontan a los años noventa. En uno de estos primeros estudios se valoraba el estándar de la época a base de cisplatino y ciclofosfamida administrado de forma intravenosa, y se comparaba con su administración intraperitoneal, obteniéndose un claro beneficio cuando la administración era intraperitoneal, de tal forma que se observaba una supervivencia un 20% mayor para la forma intraperitoneal de administración, si bien a expensas de una mayor toxicidad para la paciente (Alberts, 1996). En 1996 se publicaron los resultados de la combinación

de cisplatino con paclitaxel, que aportaban la misma supervivencia que el cisplatino y la ciclofosfamida endovenosa, pero con menor complejidad de administración (McGuire, 1996). Así, la combinación de cisplatino y paclitaxel se convirtió en el protocolo estrella del momento y los estudios con quimioterapia intraperitoneal quedaron relegados a un segundo plano. Además, se argumentó que el uso del paclitaxel endovenoso daría mejor resultado que la terapia intraperitoneal. Esto conllevó el diseño de un segundo estudio de quimioterapia intraperitoneal que incluía el paclitaxel (Markman, 2001). En este segundo estudio se observó una leve tendencia hacia la mejoría en cuanto a la supervivencia se refiere, pero a expensas de un aumento notable en la toxicidad. De hecho, se observó un notable aumento de la toxicidad hematológica, neurológica y renal, y también se observó la obstrucción del catéter intraperitoneal, así como un aumento del dolor abdominal.

Desde estos primeros estudios hasta la actualidad han sido varios los trabajos que han aportado ideas sobre la quimioterapia intraperitoneal, y, aunque para muchos autores esta continúa siendo experimental, para otros sí que aporta beneficios claros en el tratamiento del cáncer de ovario avanzado (Cannistra, 2006a; Gore, 2006; Ozols, 2006; Armstrong, 2006).

En el momento actual queda claro que la quimioterapia intraperitoneal no es superior a la quimioterapia intravenosa en pacientes con estadiaje IV, con citorreducción quirúrgica subóptima o con recaídas de la enfermedad. Además, debería ser evitada en pacientes con estado general afectado por insuficiencia renal, con neuropatías de base o con síndromes adherenciales abdominales importantes.

### **1.6.3. Tratamiento de los tumores epiteliales de bajo potencial de malignidad o tumores *borderline***

Los tumores *borderline* representan el 15% de los tumores epiteliales del ovario. Tienen tendencia a afectar a mujeres jóvenes y en general suelen tener buen pronóstico. Los tumores de bajo potencial de malignidad se parecen a tumoraciones benignas de forma macroscópica, pero a la microscopia poseen alteraciones histológicas que los hacen más parecidos a los cánceres epiteliales, si bien no demuestran invasión del estroma en ningún caso (Trimble, 2002). Aunque estos tumores por definición no producen invasión del estroma ovárico, sí que pueden desarrollar implantes, sobre todo peritoneales, que pueden afectar al intestino delgado, al epiplón o incluso al abdomen superior (Leake, 1992).

Tal como sucede en los cánceres epiteliales invasivos, los tumores de bajo potencial de malignidad del ovario pueden ser de tipo seroso o mucinoso. Los de tipo seroso son los más frecuentes y pueden ser bilaterales en el 10-20% de los casos (Trimble, 2002). Los de tipo mucinoso son raramente bilaterales y pueden asociarse frecuentemente a tumores apendiculares y, también, aunque más raramente, a pseudomixoma peritoneal. El pseudomixoma peritoneal es una manifestación de los tumores de tipo mucinoso en la que se produce una gran secreción por parte del tumor de un material gelatinoso, de baja celularidad, que rellena toda la cavidad peritoneal y que engloba todo el contenido del abdomen. No es específico de los tumores mucinosos *borderline* del ovario, ya que también puede aparecer en tumores apendiculares, en carcinomas mucinosos ováricos y en tumores gastrointestinales. El tratamiento del pseudomixoma peritoneal se basa en la cirugía, que se practica de forma repetida para vaciar el abdomen del contenido gelatinoso que engloba el paquete intestinal. Los intentos repetidos de cirugía acaban provocando adherencias entre los intestinos que aumentan el riesgo de complicaciones, como sería el caso de la obstrucción intestinal.

El 75% de los tumores *borderline* están en estadios I en el momento del diagnóstico, lo cual les confiere un excelente pronóstico que ronda el 95% de supervivencia a los 10 años del tratamiento (Leake, 1992). Aunque la mayoría de los tumores *borderline* de ovario poseen una evolución satisfactoria, existe un pequeño porcentaje en donde la evolución es mucho más agresiva. Han sido muchos los esfuerzos que se han hecho para poder identificar las características histológicas que indiquen el comportamiento agresivo de este pequeño porcentaje de tumores. Así, algunos autores han propuesto que los tumores *borderline* serosos tendrían peor pronóstico si presentan un patrón micropapilar y/o presentan implantes invasores en la cavidad peritoneal (Seidman, 2002; Deavers, 2002; Bell, 1988). En estas pacientes con tumores serosos *borderline* del ovario e implantes invasivos peritoneales, la supervivencia a los 10 años bajaría hasta un 60-70% (Seidman, 2000).

El tratamiento está basado en el estadiaje y en la cirugía de citorreducción. En los casos de pacientes con deseo gestacional cumplido, la cirugía será igual a la de los cánceres epiteliales del ovario, e incluirá histerectomía y anexectomía bilateral, reducción tumoral y estadiaje completo. Aunque de forma infrecuente, los tumores *borderline* pueden afectar a los ganglios linfáticos retroperitoneales; más concretamente, al espacio sinusoidal del ganglio linfático, no al parénquima como lo harían los cánceres epiteliales, por lo que en este caso la paciente se beneficiaría de una citorreducción ganglionar. Se recomienda una

apendicetomía en casos de tumores *borderline* de tipo mucinoso debido a que ocasionalmente se asocian a adenocarcinomas apendiculares primarios.

En casos de pacientes jóvenes con deseo de preservación de la fertilidad, se puede realizar una ooforectomía unilateral, e incluso solamente una quistectomía del tumor, tras la inspección del ovario contralateral y del resto de la cavidad abdominal.

Algunos estudios han demostrado excelentes resultados en estas pacientes con cirugía conservadora. En uno de los estudios mayores se observó una tasa de recidiva del 12% en pacientes tratadas con cirugía conservadora (ooforectomía o quistectomía) respecto a una tasa del 2,5% de recurrencias en pacientes tratadas con histerectomía y doble anexectomía (Trope, 1993). Tanto la recurrencia como la progresión a carcinoma, que se da en el 1,5%, son más frecuentes en pacientes con implantes invasivos o estadios avanzados.

La quimioterapia queda reservada en caso de aparición de implantes invasivos en las biopsias o en caso de enfermedad rápidamente progresiva. Así, debido al buen pronóstico de estos tumores a largo plazo, después de una cirugía adecuada la simple observación clínica, junto con exploraciones clínicas, radiológicas y analíticas periódicas, bastaría para realizar un seguimiento adecuado de esta enfermedad. El seguimiento tendrá que ser a largo plazo, puesto que las recurrencias pueden aparecer tarde. El tratamiento de las recaídas habitualmente será quirúrgico, pero en situaciones en las que la cirugía ha sido desestimada, el tratamiento hormonal con tamoxifeno ha dado buenos resultados, sobre todo en las recaídas múltiples de estos tumores que no eran asequibles a la cirugía de rescate (bu-Jawdeh, 1996). La mayoría de recaídas conservan el patrón histológico del tumor primario, pero en un pequeño porcentaje, como ya hemos dicho anteriormente, progresan a carcinoma invasor (Silva, 2006). Será, pues, a estos casos a los que se les reservará el tratamiento con quimioterápicos a base de platino.

#### **1.6.4. Tratamiento de los cánceres de ovario no epiteliales**

##### **1.6.4.1. Tratamiento de los tumores de células germinales del ovario**

Los tumores de células germinales del ovario surgen de las células germinales primitivas de la gónada embrionaria. Representan un porcentaje muy pequeño de las neoplasias malignas de ovario, entre un 2% y un 3%, (Jacobs, 1994), y son más frecuentemente diagnosticadas en mujeres jóvenes con una masa abdominal. Antes de la introducción de

la quimioterapia en el tratamiento de estos tumores, se comportaban como tumores agresivos que comprometían gravemente el pronóstico de la enferma. Ahora, con la introducción de los nuevos quimioterápicos en el manejo de estos tumores, el pronóstico ha mejorado mucho. El tratamiento, al igual que sucedía con los cánceres de ovario epiteliales, está basado en la cirugía y en la quimioterapia, y estas a su vez dependen del estadiaje quirúrgico de la enfermedad, cuya clasificación será la misma que para los tumores epiteliales del ovario, que ya hemos visto anteriormente. Además, en este tipo de neoplasias malignas del ovario, la clasificación de los subtipos histológicos será muy importante con vistas al pronóstico y a la planificación del tratamiento, tanto quirúrgico como quimioterápico. Así, los disgerminomas son quimiosensibles y radiosensibles, pero los tumores del seno endodérmico y los coriocarcinomas son mucho más agresivos y responden peor al tratamiento.

Al tratarse de pacientes jóvenes, se intentará en la medida de lo posible aplicar tratamientos que no comprometan su fertilidad. Así, como idea general y debido a la buena respuesta a la quimioterapia que presentan estos tumores, se intentará realizar primero una cirugía de estadiaje poco agresiva que se limitará, en el caso de los disgerminomas, a la exéresis del tumor y a la inspección del ovario contralateral, del útero y de toda la cavidad abdominal, con realización de biopsias de zonas sospechosas, y se completará con la realización de una linfadenectomía pélvica y aórtica ipsilateral. El régimen de quimioterapia que se aplica a los tumores de células germinales es a base de etopósido con cisplatino con o sin bleomicina. Las pacientes con teratomas inmaduros en estadios iniciales no requerirán tratamiento quimioterápico posterior. Los estadios más avanzados de teratomas inmaduros y todos los demás tumores de células germinales requerirán quimioterapia posterior. El 90% de las recaídas se producen dentro de los dos primeros años tras el tratamiento, por lo que dichas pacientes deberán ser vigiladas clínicamente y analíticamente con la investigación de marcadores tumorales frecuentemente aumentados en este tipo de tumores, CA 12.5, LDH, alfafetoproteína y BHCG (disgerminoma, elevación LDH y CA 12.5; tumor del seno endodérmico, elevación de alfafetoproteína; coriocarcinoma, elevación BHCG; carcinoma embrionario, elevación alfafetoproteína y BHCG) (Cannistra, 2008).

#### 1.6.4.2. Tumores de células granulosas del ovario

Los tumores de células de la granulosa del ovario representan el 70% de los tumores de los cordones sexuales. En conjunto, representan del 3% al 5% de todos los cánceres de

ovario (Schumer, 2003). Tienen dos formas de presentación: juvenil y adulta. La forma juvenil debuta con pubertad precoz, y la forma adulta lo hace con metrorragias de la postmenopausia. Esta forma de presentación es debida a la gran producción de estrógenos que producen estas células y que son demostrables analíticamente (Schumer, 2003). El estadiaje en el momento del diagnóstico parece ser el factor pronóstico más importante. El tratamiento está basado en el estadiaje quirúrgico y en una citorreducción de la masa tumoral óptima, ya que los tumores de células de la granulosa son moderadamente sensibles a la quimioterapia y a la radioterapia. Estas solo entrarán en consideración en estadios avanzados de la enfermedad. Generalmente, este tipo de tumores requieren cirugías de repetición ya que tienen mucha tendencia a la recaída, por lo que es fundamental la vigilancia exhaustiva de la enfermedad para detectar lo más pronto las recaídas. Se cree que los estrógenos y la inhibina sérica podrían ser marcadores de la enfermedad (Schumer, 2003).



## **CAPÍTULO 2 : JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## 2.1. JUSTIFICACIÓN

La idea de llevar a cabo la presente *thesis doctoralis* ha sido fruto de una serie de circunstancias tanto personales como profesionales que me han llevado a tener un interés creciente en el campo de la oncología ginecológica.

Al finalizar el primer curso en la Facultad de Medicina de Valencia, allá por el año 1979, en plena transición democrática, mi padre, D. Antonio Lluca Garí, me sugirió, casi me obligó, en vista del escaso interés que habían despertado en mí las ciencias médicas básicas del primer año, a que pasara el verano haciendo prácticas en el Hospital Provincial de Castellón. Allí pase los meses de verano bajo la atenta mirada del ilustre cirujano Dr. D. Eduardo Batalla, quien me introdujo en el campo de la cirugía digestiva y me enseñó la vertiente más quirúrgica de la medicina, lo que marcaría ulteriormente mi vida profesional. Allí comenzaba a trabajar un cirujano joven con el que congenié y que posteriormente se convertiría en mi mentor y en uno de mis mejores amigos, y que me ha acompañado siempre en todas las vicisitudes de mi vida profesional: el Dr. D. Juan Pablo Aracil Kessler, actualmente jefe de Servicio de la Unidad de Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital Provincial de Castellón.

Una vez acabada mi licenciatura (1979-1985) y viendo el creciente interés en el campo de la ginecología, decidí solicitar el ingreso para realizar el período de especialización en ginecología y obstetricia, en el que era y sigue siendo uno de los mejores centros de Europa en el campo de la medicina de la mujer, el Institut Universitari Dexeus. Durante los años que pasé en el centro (1989-1993), tuve el honor de aprender con uno de los pioneros de la cirugía oncológica ginecológica del Estado español, el Prof. Dr. D. Santiago Dexeus i Trias de Bes. De él aprendí muchas cosas, pero sobre todo el criterio y el sentido común aplicado al campo de la cirugía del cáncer. Paralelamente a mi formación oncológica, durante la misma época empezó a desarrollarse en nuestro país la laparoscopia. Enseguida atrajo mi atención y de la mano de mi gran amigo y maestro en el arte de la cirugía mínimamente invasiva, el Dr. Ramón Labastida Nicolau, fuimos aprendiendo y desarrollando la que sería la vía de abordaje quirúrgico que revolucionaría la cirugía en la última parte del siglo XX, la laparoscopia. No puedo dejar de mencionar que durante ese mismo período formativo conocí a la que sería el motor de mi vida profesional y personal, la Dra. Dña. Inmaculada Romera Cot, profesional excelente e incombustible en el campo de la ginecología y obstetricia con la que he compartido las bonanzas y las

desventuras de la profesión y que ha demostrado ser una gran mujer pero aún mejor esposa y madre.

Siempre guardaré admiración y respeto por el Dr. D. Jordi Sentís Bonet, jefe del Servicio del Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona, en donde he crecido como profesional bajo su tutela y con el que fundamos el Comité de Oncología Ginecológica allá por el año 1994. Además, me brindó su apoyo y me estimuló para conseguir la jefatura del Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital del Vendrell, del que guardo un grato recuerdo de todos los años que allí pase.

Aproximadamente en el año 2004 entró en funcionamiento la Unidad de Cirugía Oncológica y Pélvica Avanzada de la Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla, con la idea de que el tratamiento del cáncer debía realizarse por procesos y no por especialidades aisladas. Así, en un mismo tratamiento podrían intervenir las diferentes especialidades implicadas en aquella región anatómica y diferentes especialistas del campo de la oncología. Pues bien, debido al creciente interés que despertaron este tipo de cirugía y el tratamiento multidisciplinario en el ámbito de la oncología, no solo por su capacidad de asumir situaciones críticas, sino también por los resultados obtenidos, se produjo una relación cada vez más frecuente con el jefe del Servicio de Oncología del Hospital Sant Joan de Reus, el Dr. D. Josep Gumà Padró, que estimuló e hizo aflorar en mí la vertiente más académica de la oncología ginecológica y a través del cual conocí al Prof. Dr. D. Joan Borràs Balada, uno de los médicos más humanos y sensatos y con una capacidad de trabajo envidiable.

Uno de los tumores ginecológicos más letales y que supone un reto técnico para el cirujano que intenta curarlo es el cáncer de ovario; por esto, debido a mi trayectoria en el campo de la oncología ginecológica y motivado por la inquietud y sapiencia del Dr. D. Joan Borràs, y no sin antes instruirme en el campo de la epidemiología descriptiva de la mano del Dr. Jaume Galceran, director de la FUNCA, que es donde se halla ubicado el Registro de Cáncer de Tarragona, se planteó el objeto de esta tesis: el estudio epidemiológico de base poblacional de 25 años del cáncer de ovario en Tarragona.

## 2.2. HIPÓTESIS

- A) El patrón epidemiológico de las neoplasias malignas de ovario en la provincia de Tarragona en el período 1980-2005 es similar en incidencia y en su evolución a los países industrializados occidentales (Europa y América del Norte).
- B) La supervivencia poblacional ha experimentado una mejoría para las neoplasias malignas de ovario en el período estudiado, de acuerdo con la cronología de las innovaciones terapéuticas y la mejora del sistema sanitario.
- C) Para el período de estudio exhaustivo comprendido entre el año 2000 y el 2004, la edad, el tipo histológico, el grado y el estadiaje FIGO constituyen un factor pronóstico independiente de esta enfermedad.

## 2.3. OBJETIVOS

1. Evaluar la calidad de los datos del Registro de Cáncer de Tarragona (RCT) y su idoneidad respecto al estudio de las neoplasias malignas de ovario, y compararlo con otros registros del cáncer.
2. Cuantificar la magnitud y el impacto del cáncer de ovario en Tarragona a partir de los datos de base poblacional del RCT.
  - 2.1. Estudio de la incidencia durante el período 1998-2002, comparándola con otros países y evaluando su evolución temporal desde 1980 hasta 2005. Análisis de la distribución histológica de los tumores malignos de ovario (1980-2005). Investigación de los tumores múltiples primarios acaecidos en dicho período de estudio.
  - 2.2. Estudio de la supervivencia durante los diferentes períodos desde 1980 hasta 2005, comparándola con otros países.
3. Determinar la prevalencia del cáncer de ovario en Tarragona.
4. Definir el patrón epidemiológico de las neoplasias malignas de ovario en Tarragona. Apuntar posibles hipótesis causales de los resultados obtenidos.
5. Estudiar de forma exhaustiva la epidemiología descriptiva del cáncer de ovario en Tarragona para el período 2000-2004:
  - 5.1. Variables: edad, método diagnóstico, tipo histológico, grado, estadio FIGO y lateralidad.
  - 5.2. Estudio de la supervivencia y factores pronósticos.

## **CAPÍTULO 3 : MATERIAL Y METODOS**



### **3.1. TIPOS DE REGISTRO**

El Registro de Cáncer de Tarragona (RCT) es un registro de cáncer de base poblacional que tiene como finalidad identificar y registrar, de forma exhaustiva y continuada, todos los nuevos casos diagnosticados (incidentes) de cáncer entre los habitantes residentes en la demarcación provincial de Tarragona (regiones sanitarias Camp de Tarragona y Terres de l'Ebre), independientemente del lugar donde se hayan diagnosticado (dentro o fuera de la provincia de Tarragona).

Su objetivo fundamental es determinar la magnitud del cáncer (incidencia) en la población de la demarcación provincial de Tarragona, su distribución según múltiples variables (género, edad, localización tumoral, tipo histológico...) y su evolución en el tiempo, así como estimar la incidencia futura. También es objetivo primordial analizar la mortalidad, la supervivencia y la prevalencia.

Para garantizar la fiabilidad y la comparabilidad de sus datos con los de otros registros de cáncer de base poblacional, utiliza criterios internacionales (Muir, 1987; Parkin, 1994; Tyczynski, 2003) que engloban desde la definición de caso hasta sus sistemas de operación y la elaboración de resultados.

### **3.2. ASPECTOS GEOGRÁFICOS, DEMOGRÁFICOS Y TEMPORALES**

#### **Aspectos geográficos**

El área que cubre el Registro de Cáncer de Tarragona es la demarcación provincial de Tarragona, que engloba las regiones sanitarias Camp de Tarragona (comarcas de Alt Camp, Baix Camp, Baix Penedès, Conca de Barberà, Priorat y Tarragonès) y Terres de l'Ebre (comarcas de Baix Ebre, Montsià, Ribera d'Ebre y Terra Alta) y que se localiza al sur de Cataluña y al noreste de la Península Ibérica, extendiéndose entre las latitudes 40° 32' y 41° 35'. Su superficie es de 6.303 km<sup>2</sup> y la longitud de su perímetro es de 586 km, de los cuales 216 limitan con el mar Mediterráneo. La altitud a la que se encuentran sus municipios oscila entre los 2 y los 823 metros.



## Aspectos demográficos

La población residente en el área que cubre el Registro de Cáncer de Tarragona ha aumentado de manera constante desde 1980 (primer año con datos completos del Registro). Según el censo de 1981 (Instituto Nacional de Estadística, 1984), aquel año había 513.000 habitantes, mientras que, según el de 2001, los habitantes eran 609.673 (Instituto de Estadística de Cataluña, 2006). Según el censo de 2001, dos ciudades, Tarragona (113.129) y Reus (89.006), concentraban dos quintas partes de la población provincial de aquel año. Alrededor de 30 poblaciones oscilaban entre los 3.000 y los 30.000 habitantes, y unos 150 municipios no llegaban a los 3.000 habitantes.

Para el estudio de la neoplasia de ovario (1980-2004) de esta tesis, se han utilizado las pirámides de población femenina derivadas de los censos de 1981, 1991 y 2001.

Las pirámides de edad de la demarcación provincial de Tarragona, según los censos de los años 1981 (Instituto Nacional de Estadística), 1991 (Instituto de Estadística de Cataluña, 2006) y 2001 (Instituto de Estadística de Cataluña, 2006) son las siguientes (tablas 8, 9 y 10 y figuras 14, 15 y 16).

<b>GRUPO DE EDAD</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>TOTAL</b>
<b>0 a 4</b>	21.730	20.513	42.243
<b>5 a 9</b>	22.161	21.179	43.340
<b>10 a 14</b>	21.087	19.707	40.794
<b>15 a 19</b>	20.590	19.770	40.360
<b>20 a 24</b>	19.253	19.071	38.324
<b>25 a 29</b>	18.223	17.870	36.093
<b>30 a 34</b>	17.859	16.841	34.700
<b>35 a 39</b>	15.539	14.919	30.458
<b>40 a 44</b>	13.438	13.079	26.517
<b>45 a 49</b>	15.367	15.470	30.837
<b>50 a 54</b>	15.589	15.963	31.552
<b>55 a 59</b>	14.700	14.877	29.577
<b>60 a 64</b>	11.136	12.813	23.949
<b>65 a 69</b>	9.568	11.480	21.048
<b>70 a 74</b>	7.739	10.124	17.863
<b>75 a 79</b>	5.495	7.523	13.018
<b>80 a 84</b>	2.933	4.503	7.436
<b>85 a 89</b>	1.206	1.923	3.129
<b>90 a 94</b>	274	549	823
<b>95+ años</b>	51	106	157
<b>No consta</b>	389	443	832
<b>Total</b>	<b>254.327</b>	<b>258.723</b>	<b>513.050</b>

Tabla 8. Pirámide de población. Censo año 1981.

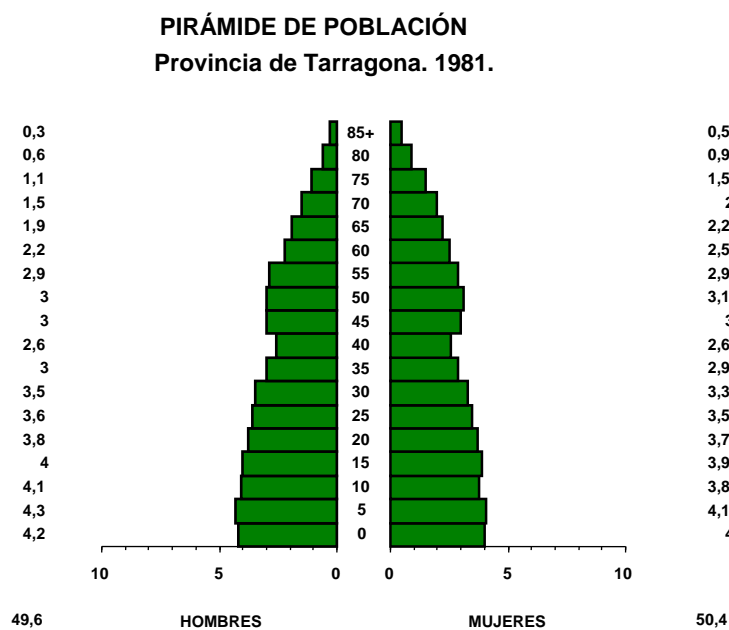


Figura 14. Pirámide de población. Provincia de Tarragona. 1981.

GRUPO DE EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
0 a 4	14.036	12.850	26.886
5 a 9	17.053	15.848	32.901
10 a 14	22.289	20.607	42.896
15 a 19	22.486	21.218	43.704
20 a 24	21.382	20.222	41.604
25 a 29	20.779	20.556	41.335
30 a 34	19.888	19.837	39.725
35 a 39	18.360	18.213	36.573
40 a 44	17.829	17.222	35.051
45 a 49	15.612	15.048	30.660
50 a 54	13.140	13.123	26.263
55 a 59	14.780	15.613	30.393
60 a 64	14.705	15.732	30.437
65 a 69	13.418	14.621	28.039
70 a 74	9.218	11.782	21.000
75 a 79	6.890	9.618	16.508
80 a 84	4.254	6.671	10.925
85 a 89	1.875	3.374	5.249
90 a 94	517	1.023	1.540
95+ años	85	230	315
<b>Total</b>	<b>268.596</b>	<b>273.408</b>	<b>542.004</b>

Tabla 9. Pirámide de población. Censo año 1991.

### PIRÁMIDE DE POBLACIÓN Provincia de Tarragona. 1991

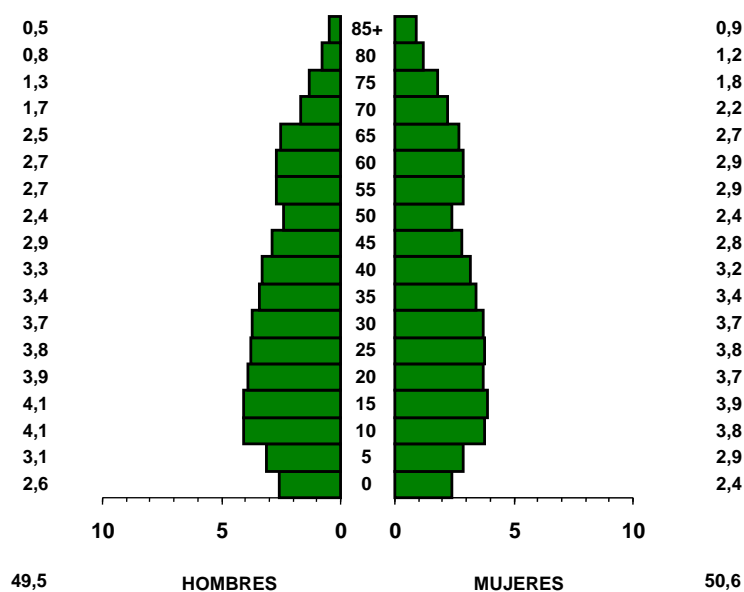


Figura 15. Pirámide de población. Provincia de Tarragona. 1991.

GRUPO DE EDAD	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
0 a 4	14.726	14.152	28.878
5 a 9	14.274	13.730	28.004
10 a 14	15.482	14.545	30.027
15 a 19	18.096	17.267	35.363
20 a 24	24.101	22.503	46.604
25 a 29	26.300	24.572	50.872
30 a 34	25.025	23.367	48.392
35 a 39	24.448	23.569	48.017
40 a 44	22.813	22.237	45.050
45 a 49	20.485	20.203	40.688
50 a 54	19.552	18.758	38.310
55 a 59	16.899	16.650	33.549
60 a 64	13.707	13.855	27.562
65 a 69	15.051	16.167	31.218
70 a 74	13.126	15.392	28.518
75 a 79	9.992	12.742	22.734
80 a 84	5.713	8.819	14.532
85 a 89	2.801	5.029	7.830
90 a 94	923	1.967	2.890
95+ años	170	465	635
<b>Total</b>	<b>303.684</b>	<b>305.989</b>	<b>609.673</b>

Tabla 10. Pirámide de población. Censo año 2001.

**PIRÁMIDE DE POBLACIÓN**  
**Provincia de Tarragona. 2001.**

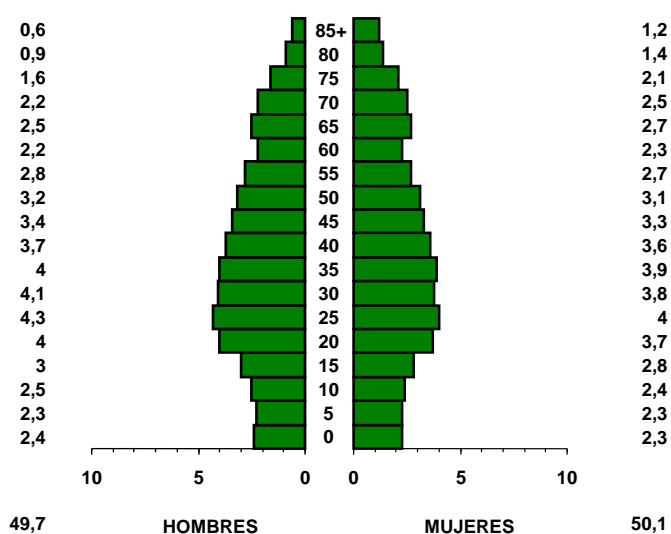


Figura 16. Pirámide de población. Provincia de Tarragona. 2001.

La proporción de habitantes con 65 o más años en la demarcación entre los años 1981 y 2001 muestra el progresivo envejecimiento de esta población a lo largo de este período (tabla 11).

AÑO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
1981	10,7	14,0	12,4
1991	13,5	17,3	15,4
2001	15,7	19,8	17,8

Tabla 11. Porcentaje de la población con más de 65 años. Demarcación de Tarragona, años 1981, 1991 y 2001. Hombres, mujeres y total.

La esperanza de vida en el momento de nacer por año y por sexo en la demarcación de Tarragona entre los años 1985 y 2005 fue la que se muestra en la tabla XXV (Generalitat de Catalunya, 2010).

<b>AÑO</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>AÑO</b>	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>
<b>1985</b>	74,2	79,9	<b>1996</b>	76,1	82,3
<b>1986</b>	74,6	80,2	<b>1997</b>	76,5	82,0
<b>1987</b>	74,8	80,4	<b>1998</b>	76,2	82,5
<b>1988</b>	74,8	80,3	<b>1999</b>	75,9	82,2
<b>1989</b>	74,4	80,1	<b>2000</b>	76,8	82,6
<b>1990</b>	73,5	80,3	<b>2001</b>	77,2	83,4
<b>1991</b>	74,8	80,5	<b>2002</b>	76,9	83,4
<b>1992</b>	74,5	81,3	<b>2003</b>	76,9	83,3
<b>1993</b>	74,3	81,3	<b>2004</b>	77,4	84,0
<b>1994</b>	75,2	80,9	<b>2005</b>	77,3	83,8
<b>1995</b>	74,8	81,3			

Tabla 12. Esperanza de vida en Cataluña. Años 1985 a 2005.

### Aspectos temporales

La base de datos del Registro de Cáncer de Tarragona tiene una cobertura de base poblacional provincial desde enero de 1980. Para facilitar la no inclusión de casos prevalentes, en los primeros años del Registro se recogieron una parte de los casos incidentes del período 1977-1979, básicamente los que disponían de confirmación histológica, con una cobertura media estimada del 70%. En cuanto al seguimiento del estado vital, este se prolonga hasta el 31 de diciembre de 2006.

### 3.3. DEFINICIÓN DE CASO

El Registro de Cáncer de Tarragona considera caso cualquier tumor maligno invasivo o no (in situ), cualquier tumor del sistema nervioso central de comportamiento no especificado a cualquier edad y cualquier tumor benigno del sistema nervioso central diagnosticado en niños y niñas hasta 14 años; todos ellos diagnosticados en personas residentes en las regiones sanitarias Camp de Tarragona y Terres de l'Ebre en el momento del diagnóstico o de la defunción (si el certificado de defunción es la única fuente de información).

Dado que el conocimiento de las enfermedades neoplásicas ha ido evolucionando con el tiempo y que, como consecuencia de ello, han ido apareciendo nuevas ediciones de la clasificación internacional de las enfermedades oncológicas, el Registro de Cáncer de Tarragona se ha adaptado a dichas clasificaciones. Así, para todos los casos diagnosticados

entre 1980 y 1992, el Registro incluye los tumores malignos invasivos según los códigos de comportamiento 3, 6 y 9 de la primera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O) (Organización Panamericana de la Salud, 1977) y los *in situ* con código 2 de la misma clasificación, exceptuando los tumores del sistema nervioso central de comportamiento no especificado, que se codifican con el código de comportamiento 3. Para los casos diagnosticados entre 1993 y 1997, ambos incluidos, la clasificación utilizada es la segunda edición de la misma clasificación (Percy, 1990), mientras que, a partir de 1998, lo es la tercera (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

En cuanto al diagnóstico, además de los casos que tienen confirmación patológica, se incluyen los tumores malignos con un diagnóstico basado en distintas técnicas exploratorias no anatomopatológicas. En estas circunstancias, la inclusión final de un caso utiliza toda la información existente en el historial clínico para determinar con qué grado de seguridad la patología en cuestión es un cáncer.

También se registran los cánceres procedentes de los boletines estadísticos de defunción cuando esta sea la única fuente de información del caso. Estos casos se incluyen en la base de datos como tumores malignos siempre que el certificado los considere así. En este sentido, el término *neoplasia* es considerado sinónimo de neoplasia maligna.

El Registro de Cáncer de Tarragona registra tumores y no individuos, asumiendo que un mismo individuo puede presentar dos o más tumores.

### **3.4. TUMORES MÚLTIPLES**

El Registro tiene como principio básico que un paciente puede tener dos o más cánceres. A nivel internacional hay unos criterios que se utilizan para que cuando los distintos registros presenten resultados, estos sean comparables entre ellos.

Los criterios estándar internacionales básicos para la inclusión de cánceres múltiples están definidos en las recomendaciones conjuntas de la European Network of Cancer Registries (ENCR), la International Agency for Research on Cancer (IARC) y la International Association of Cancer Registries (IACR) (IARC, 2004).

El análisis de neoplasias múltiples para el cáncer de ovario consiste en determinar si en pacientes con un primer cáncer de ovario, el riesgo de padecer un segundo cáncer de cualquier otra localización aumenta, disminuye o permanece igual, y si en pacientes con un primer cáncer de ovario, el riesgo de desarrollar con posterioridad un cáncer de ovario aumenta, disminuye o permanece igual.

La metodología óptima para determinar su incidencia es estimar la razón de incidencia RIE o SIR, que consiste en comparar el número de casos observados de una segunda neoplasia en pacientes con un primer cáncer primario con el número de casos esperados de segundas neoplasias si la probabilidad de padecer un primer cáncer primario en la población fuera la misma que la de padecer una segunda neoplasia en pacientes con un primer cáncer primario.

$$SIR = \frac{\text{Casos Observados}}{\text{Casos Esperados}}$$

Se consideran casos observados aquellos pacientes cuyo primer y segundo cáncer primario estén incluidos dentro del período de estudio (1985-2004). Consideramos que los casos observados, al ser un fenómeno infrecuente, siguen una distribución de Poisson.

Los casos esperados se obtuvieron multiplicando la acumulación de años-persona observados por las tasas de incidencia de Tarragona en la población general para cada edad, año de calendario y sexo específico.

Los años-persona observados para un determinado año del calendario y un determinado grupo de edad y sexo se calculan acumulando, para todos los pacientes con un primer cáncer primario, el tiempo que el paciente vivió y no desarrolló un segundo cáncer primario.

### **3.5. FUENTES DE INFORMACIÓN**

La información sobre nuevos casos se obtiene básicamente de los centros sanitarios públicos y privados de las regiones sanitarias de Camp de Tarragona y Terres de l'Ebre, así como de centros foráneos, también públicos y privados, a los cuales acceden algunos pacientes por ser centros de referencia para su patología o porque el paciente decide acudir a ellos. Por su proximidad, estos centros se sitúan en Barcelona y sus alrededores

(Badalona, l'Hospitalet de Llobregat, San Cugat del Vallès...). La única excepción es el Registro Nacional de Tumores Infantiles, que comprende, con distintos niveles de exhaustividad, todas las provincias del Estado español a partir de los datos de distintos hospitales donde se tratan tumores infantiles.

La notificación de los casos es voluntaria. En su mayor parte la búsqueda de casos es activa, por parte de los profesionales del RCT, en las mismas fuentes de información. Actualmente, y gracias al gran desarrollo informático en los centros sanitarios, una parte considerable de la información se obtiene de manera electrónica a través de los servicios de informática de los centros sanitarios correspondientes, si bien la información obtenida es la generada por:

- Los servicios de anatomía patológica de los centros sanitarios y los laboratorios privados.
- Los listados de pacientes ingresados en los centros hospitalarios (esta es la principal fuente para detectar los casos sin confirmación histológica).
- El registro hospitalario de tumores y otros registros de ámbito multihospitalario.
- Los servicios y laboratorios de hematología.
- Los servicios de neurología.
- Los servicios de admisiones y archivos de historias clínicas (esta fuente se utiliza frecuentemente para completar y contrastar tanto datos de tipo administrativo como clínico).

La información sobre mortalidad se obtiene del Registro de Mortalidad de Cataluña del Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya. Los datos originales de mortalidad, que provienen de los boletines estadísticos de defunción, permiten identificar casos no conocidos por otras vías (y, por lo tanto, incluirlos en el estudio de incidencia), contrastar la información ya existente en el registro (asegurar y mejorar la calidad de los datos), estudiar la mortalidad por cáncer y, junto con la información sobre incidencia, analizar la supervivencia poblacional de los pacientes con cáncer y estimar la prevalencia del cáncer en la población.



### 3.6. VARIABLES

Los principales datos de interés epidemiológico que se registran de forma sistemática en el Registro de Cáncer de Tarragona son:

- **Relativos al paciente:** sexo, fecha de nacimiento, provincia y país de nacimiento, municipio de residencia en el momento del diagnóstico y edad en el momento del diagnóstico.
- **Relativos al tumor:** fecha del diagnóstico, localización y sublocalización tumorales, tipo histológico, comportamiento tumoral, método más válido de diagnóstico, multiplicidad tumoral, TNM y estadiaje (desde el año 2000).
- **Relativos a la defunción:** fecha de la defunción, código y causa de defunción.

### 3.7. CLASIFICACIÓN Y CODIFICACIÓN

Para la clasificación y codificación de las distintas variables de los tumores del Registro de Cáncer de Tarragona, se utilizan normas consensuadas internacionalmente; en el caso de Europa, una parte de ellas están reunidas en una publicación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Comisión Europea (CE) y la European Network of Cancer Registries (ENCR) del año 2003 (Tyczynski, 2003).

#### **Codificación de las variables en la base de datos**

Localización y sublocalización tumorales; se siguen los códigos de la primera edición de la International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-1) (Organización Panamericana de la Salud, 1977).

**Histología:** en cuanto al diagnóstico morfológico (histológico o citológico), se utilizan los códigos de distintas clasificaciones en función del año de diagnóstico de cada tumor. Para los tumores diagnosticados antes de 1993, se utilizan los códigos de la primera edición de la International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-1) (Organización Panamericana de la Salud, 1977). Para los tumores diagnosticados entre los años 1993 y 1997, se utilizan los códigos de la segunda edición de la International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O-2) (Percy, 1990), y para los tumores diagnosticados a partir

del año 1998, se utilizan los códigos de la tercera edición de esta misma clasificación (ICD-O-3) (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

**Territorios:** los códigos territoriales de los municipios de la provincia de Tarragona y de las provincias de España son los oficiales que establece el Instituto Nacional de Estadística. Los códigos referentes a las comarcas son los utilizados por el Instituto Catalán de Estadística de la Generalitat de Catalunya. Los códigos referentes a los países del mundo son los definidos por las Naciones Unidas en su clasificación “Standard Country or Area Codes for Statistical Use”.

**Fecha del diagnóstico:** se utilizan los criterios de la European Network of Cancer Registries (Tyczynski, 2003).

**Método más válido de diagnóstico:** se utiliza la clasificación recomendada por la IARC (Jensen, 1982).

**Método de detección en relación con el cribado:** se sigue la clasificación recomendada por la European Network of Cancer Registries (Tyczynski, 2003).

**Código de defunción:** se utilizan la novena revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-9) para todas las defunciones hasta el año 1998 incluido (Organización Panamericana de la Salud, 1978), y la décima revisión de la misma clasificación (CIE-10) para las ocurridas en el año 1999 y posteriores (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

### **Clasificaciones utilizadas en la presentación de resultados**

Se presentan los resultados por tipos tumorales sobre la base de la décima revisión de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995). Para hacer esto posible, se aplican una serie de conversiones sobre las variables “localización” e “histología” de cada uno de los registros de la base de datos.

## **3.8. INCIDENCIA**

La incidencia de una enfermedad se define como el número de casos de la enfermedad que suceden durante un período de tiempo concreto en una población determinada. Es una

medida del grado de exposición de una población a los factores de riesgo de dicha enfermedad.

### **Fuentes de información**

Los resultados de incidencia se han obtenido a partir de los datos del Registro de Cáncer Poblacional de Tarragona, que recoge de forma continuada, sistemática y exhaustiva todos los cánceres diagnosticados en la demarcación provincial de Tarragona (regiones sanitarias de Camp de Tarragona y Terres de l'Ebre) desde el año 1980.

### **Población estudiada**

La población estudiada son todas aquellas personas residentes en la demarcación provincial de Tarragona, que comprende los territorios de las regiones sanitarias Camp de Tarragona (Alt Camp, Baix Camp, Conca de Barberà, Priorat y Tarragonès) y Terres de l'Ebre (Baix Ebre, Montsià, Ribera d'Ebre y Terra Alta).

Para el cálculo de las tasas anuales y de las tendencias temporales (basadas en datos anuales), se han utilizado las estimaciones anuales intercensales (1986-2000) (Instituto de Estadística de Cataluña, 2005) y postcensales (2001) (Instituto de Estadística de Cataluña, 2007) de la población de la provincia de Tarragona, referenciadas a 1 de julio del año estimado y estratificadas por sexo y grupo de edad. Estas estimaciones son realizadas por el Instituto Catalán de Estadística (Idescat) mediante el método de los componentes, que consiste en obtener, a partir de los datos censales y patronales, una estimación anual de la población en los años no censales añadiendo los componentes de cambio poblacional (nacimientos, defunciones, emigración e inmigración). Para el período comprendido entre 1980 y 1985, al no existir estimaciones elaboradas por el Idescat, se ha estimado la población a 1 de julio de cada año mediante la interpolación de cada cohorte de edad en el período 1980-1985 a partir de los datos del censo de 1981 y el padrón de 1986.

### **Períodos en estudio**

En la presentación de los resultados de incidencia más recientes se ha cogido el período 1998-2002, que es el último período publicado en la serie *Cancer Incidence in Five Continents* (Curado, 2007).

Para ver la evolución del número de casos incidentes y de las tasas ajustadas de incidencia, se han estudiado los años comprendidos entre 1982 y 2004.

Cuando se comparan resultados de incidencia y para conseguir la máxima comparación posible de los resultados con otros registros del mundo, los datos de incidencia del Registro de Cáncer de Tarragona utilizados son los del período 1998-2002, equivalentes a los del volumen IX de la serie *Cancer Incidence in Five Continents* (Curado, 2007).

### **Clasificación y codificación**

Independientemente de las clasificaciones utilizadas en la codificación original de los datos de incidencia de distintos períodos temporales ICD-O-1 (Organización Panamericana de la Salud, 1977), ICD-O-2 (Percy, 1990) e ICD-O-3 (Organización Panamericana de la Salud, 2003), los resultados de incidencia se presentan, siempre que no se indique lo contrario, utilizando la décima revisión de la International Classification of Diseases (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995). Esto es posible gracias a la realización de algunas conversiones sobre los datos de topografía, morfología y comportamiento de los cánceres incidentes.

### **Tumores estudiados**

Se han estudiado los casos de ovario correspondientes a la codificación "C56" de la ICD-10. Entre 1980 y 2004 se han registrado 835 casos de ovario.

### **Variables estudiadas**

Las variables básicas utilizadas en el estudio de la incidencia son sexo, edad en el momento del diagnóstico y año de diagnóstico (de incidencia).

### **Estadísticos utilizados**

Se presentan el número de casos, la tasa bruta, las tasas específicas por edad y por grupos de edad quinquenales, la tasa ajustada a la pirámide mundial estándar y la tasa acumulada a los 74 y 84 años. También se presentan el porcentaje de casos con verificación histológica y el porcentaje de casos registrados exclusivamente a través del certificado de defunción. Finalmente, también se presentan las proporciones de sexo (hombre/mujer y mujer/hombre) de la tasa ajustada.

### **Conceptos estadísticos:**

- **Número de casos por año (N/año):** número de casos incidentes durante un período de tiempo determinado dividido por el número de años de este período.

- **Tasa bruta (TB):** número de casos incidentes de cáncer durante el período de estudio dividido por la población estudiada. Se expresa en tanto por 100.000 hombres o mujeres y año. En el caso de los cánceres infantiles, se expresa en tanto por millón de niños o niñas de 0 a 14 años y año.
- **Tasa específica por edad (TEE):** se define de una manera similar a la tasa bruta, pero centrada en grupos de edad específica. Corresponde al número de casos incidentes de cáncer durante el período de estudio en un grupo de edad determinada, dividido por la población de este grupo de edad. Se expresa en tanto por 100.000 hombres o mujeres y año. Los grupos de edad corresponden a grupos de cinco años (5-9,10-14,15-19...), excepto los grupos de edad de 0 años, de 1 a 4 años (1-4) y de 85 o más años (85+). Cuando se analiza la incidencia de los cánceres infantiles, las tasas específicas por edad pueden presentarse por grupos de edad quinquenales, excepto el primer grupo (0, 1-4, 5-9 y 10-14), o por grupos de edad anuales (0, 1, 2..., 13 y 14).
- **Tasa ajustada por edad (TA):** se utiliza para comparar tasas de incidencia de distintas poblaciones o de la misma población en distintos períodos de tiempo (evolución temporal). La estrecha relación de la aparición del cáncer con la edad y el envejecimiento progresivo de la población en la provincia de Tarragona podría reflejarse en un incremento de las tasas brutas de incidencia. Para evitar la influencia de la edad, se calculan las tasas ajustadas por el método directo, tomando como referencia la población estándar mundial (Segi, 1960). Para tener en cuenta los casos sin edad en el cómputo de las tasas ajustadas, se aplica un factor de corrección a cada combinación de tipo tumoral y sexo que tiene en cuenta los casos sin edad de aquella combinación.
- Las tasas ajustadas deben entenderse como tasas que se producirían en otra población con una estructura de edad igual a la utilizada como estándar. La población en la provincia de Tarragona está muy envejecida respecto a la población estándar mundial y, por lo tanto, en el proceso de estandarización se obtienen unas tasas ajustadas inferiores a las brutas. Esas tasas se expresan en tanto por 100.000 hombres o mujeres y año. En el caso de los cánceres infantiles, se expresan en tanto por millón de niños o niñas de 0 a 14 años y año. El intervalo de confianza de la TA (IC 95%) se calcula como:  $TA \pm 1,96 \times$  (desviación estándar de la TA).

- **Tasa acumulada (TAC o TAC 74 – TAC 84):** es la suma de las tasas específicas por edad hasta un límite (64 o 74 o 84 años) que está en función de la esperanza de vida de la población en estudio. En nuestro caso se presentan las tasas de 0 a 74 años y de 0 a 84 años, y en tanto por ciento. Para tener en cuenta los casos sin edad en el cómputo de las tasas acumuladas, se aplica un factor de corrección a cada combinación de tipo tumoral y sexo que tiene en cuenta los casos sin edad de aquella combinación. La tasa acumulada se puede considerar una tasa ajustada por edad en la cual la proporción de individuos sería igual en todos los grupos de edad. También se puede considerar una aproximación al riesgo acumulado, es decir, al riesgo que sufre un individuo de padecer un cáncer durante un período de edad determinado si no se produce la muerte antes de la finalización de dicho período (Day, 1982; Breslow, 1987). A pesar de que esta tasa tiene una interpretación sencilla y permite realizar comparaciones entre poblaciones con distintas estructuras de edad, su principal inconveniente es que se basa en el supuesto de que no intervienen causas de muerte en las personas con cáncer, hecho que produce una sobreestimación de la tasa en las personas de edad avanzada y en los cánceres de buen pronóstico.

### 3.9. MORTALIDAD

La mortalidad de una enfermedad se define como el número de defunciones que suceden durante un período concreto de tiempo en una población determinada. Es una medida fundamental de impacto de una enfermedad en la comunidad ya que presenta la cuantificación de los casos que han tenido peor pronóstico y han provocado la muerte.

#### Fuentes de información

Los datos originales de mortalidad se han obtenido del Registro de Mortalidad del Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya. Comprenden las muertes acaecidas por cáncer entre la población residente en la demarcación de Tarragona desde el año 1980 hasta el 2001. La codificación de los boletines estadísticos de defunción (BED) fue realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) hasta el año 1982, y, desde 1983 hasta 1998, por el Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya según las normas de la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (Organización

Panamericana de la Salud, 1978). Desde 1998 hasta la actualidad la codificación ha sido realizada según las normas de la décima revisión de esta misma clasificación (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

Las estadísticas oficiales de mortalidad están basadas en criterios estrictos de recogida y tratamiento de la información según normativas internacionales, lo cual hace posible comparar la mortalidad entre distintas zonas del mundo. Por otro lado, estos datos presentan problemas de calidad. Dado que los registros de cáncer de base poblacional pueden conocer con más detalle la mortalidad por cáncer, los datos originales de mortalidad son modificados de acuerdo con la información existente en los registros de cáncer, siempre y cuando la información de estos pueda considerarse más fiable. Así, por ejemplo, si un boletín de defunción presenta un cáncer de hígado como causa de defunción, mientras que en el registro de cáncer se conoce la existencia de un cáncer de colon con metástasis hepáticas que son la causa de defunción, en el registro de cáncer esta defunción contará como cáncer de colon tanto a efectos de incidencia como de mortalidad. Igualmente, si se sabe, respecto a un boletín de defunción que indica cáncer, que la causa de muerte realmente no correspondía a una patología tumoral maligna, este caso no se registrará. Por lo tanto, la información registrada por el Registro de Cáncer sobre mortalidad corresponde a la “mortalidad corregida” por este.

### **Población estudiada**

La población estudiada es la misma que en el estudio de la incidencia: todas las personas residentes en la demarcación provincial de Tarragona, que comprende los territorios de las regiones sanitarias Camp de Tarragona y Terres de l'Ebre. Para el cálculo de las tasas anuales y de las tendencias temporales (basadas en datos anuales), se han utilizado las mismas estimaciones poblacionales anuales que en la incidencia.

### **Períodos en estudio**

Para hacer más comprensibles los resultados de mortalidad y facilitar su interpretación, los períodos en estudio son los mismos que los de incidencia. En la presentación de los resultados de mortalidad más recientes se ha cogido el período 1998-2002. Para ver la evolución del número de defunciones y de las tasas ajustadas de mortalidad, se han estudiado los años comprendidos entre 1982 y 2004.

## **Clasificación y codificación**

Igual que en la incidencia y siempre que no se indique lo contrario, los resultados de la mortalidad por cáncer se presentan utilizando la décima revisión de la International Classification of Diseases (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

## **Tumores estudiados**

Los resultados de la mortalidad por tipo tumoral se presentan siguiendo las mismas clasificaciones, orden y agrupaciones que los de incidencia.

## **Variables estudiadas**

Las variables utilizadas en el estudio de la mortalidad son sexo, edad en el momento de la defunción y año de defunción.

## **Estadísticos utilizados**

Se presentan el número de defunciones, la tasa bruta y la tasa ajustada a la pirámide mundial estándar. También se presenta la relación mortalidad/incidencia de la tasa ajustada.

## **Conceptos estadísticos**

Los parámetros estadísticos utilizados se calculan de la misma manera que cuando se utilizan para la incidencia, y la única diferencia es que hacen referencia a defunciones en lugar de a nuevos casos diagnosticados.

## **3.10. AÑOS POTENCIALES DE VIDA PERDIDOS**

Los años potenciales de vida perdidos (APVP) son un indicador complementario de las estadísticas de mortalidad cuya utilidad es la aproximación a la mortalidad prematura. A nivel individual, los APVP son el número de años que teóricamente una persona deja de vivir a causa de una enfermedad o de un accidente (por ejemplo, cáncer) si la muerte que provoca se presenta antes de una determinada edad (Haenszel, 1950; Romeder, 1978; Wise, 1988). Existen diversos métodos de cálculo de los APVP propuestos por distintos autores, pero el que se considera menos arbitrario es el que tiene en cuenta todas las muertes acaecidas antes de la esperanza de vida al nacer (García, 1986; Mingot, 1991), y



este es el método utilizado en esta monografía. Cuando se calcula para un solo año, se utilizan los valores de esperanza de vida al nacer de ese año, y cuando se calcula para un período plurianual, se utilizan las medias de las esperanzas de vida al nacer de los años estudiados. La esperanza de vida de cada año es la calculada por el Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya.

### **Fuentes de información**

Igual que en el estudio de la mortalidad, la información sobre la que se ha trabajado en el estudio de los APVP es la de la “mortalidad corregida” por el Registro de Cáncer de las muertes acaecidas por cáncer entre la población residente en la demarcación de Tarragona desde el año 1980 hasta el 2004.

La esperanza de vida de cada año es suministrada por el Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya.

### **Población estudiada**

La población estudiada son, igual que en los estudios de incidencia y mortalidad, todas las personas residentes en la demarcación provincial de Tarragona diagnosticadas de cáncer de ovario. Para el cálculo de las tasas de años potenciales de vida perdidos, se han utilizado las mismas estimaciones poblacionales anuales que en la incidencia y la mortalidad.

### **Períodos en estudio**

Para hacer más comprensibles los resultados de años potenciales de vida perdidos y facilitar su interpretación, estos abarcan los mismos períodos que los de incidencia y mortalidad. En la presentación de los resultados más recientes de años potenciales de vida perdidos, estos están referidos al período 1998-2002.

### **Clasificación y codificación**

Igual que en la incidencia y la mortalidad, los resultados de años potenciales de vida perdidos se presentan utilizando la décima revisión de la International Classification of Diseases (ICD-10).

## **Tumores estudiados**

Los resultados de años potenciales de vida perdidos por tipo tumoral se presentan siguiendo las mismas clasificaciones, orden y agrupación que los de incidencia y mortalidad.

## **VARIABLES ESTUDIADAS**

Las variables utilizadas en el estudio de años potenciales de vida perdidos son sexo, edad en el momento de la defunción, año de defunción y causa de defunción.

## **Estadísticos utilizados**

Para cada localización tumoral y sexo se presenta el número de años potenciales de vida perdidos por años (APVP), la proporción de APVP sobre el total de APVP por cáncer, la media de APVP por persona con cáncer y la tasa de APVP por 10.000 hombres o mujeres y año.

## **Años potenciales de vida perdidos por año (APVP)**

Corresponde a la media anual del número total de años potenciales de vida perdidos de un período de tiempo. En el caso de tumores infantiles, se contabilizan todos los cánceres diagnosticados antes de los 15 años de edad, independientemente de la edad de defunción, siempre que la causa de esta sea el cáncer.

## **Proporción de APVP (% APVP)**

Es el peso relativo de los APVP de un tipo específico de cáncer en relación con el total de APVP del conjunto de todos los cánceres. Se expresa en porcentaje.

## **Media de APVP (med. APVP)**

Corresponde a la media de años que las personas con un tipo específico de cáncer pierden respecto a la esperanza de vida por morir por este cáncer. Se calcula dividiendo el número anual de APVP de un período de tiempo determinado del cáncer estudiado por el número de personas fallecidas en el mismo período de tiempo por aquel tipo de cáncer antes de su esperanza de vida.

### **Tasa de APVP (tasa APVP)**

Tasa que relaciona el número total de APVP durante un período de tiempo con el total de la población a la mitad del período considerado. Se expresa en tanto por 10.000 hombres o mujeres y año.

## **3.11. SUPERVIVENCIA**

El análisis de la supervivencia consiste en estimar la probabilidad de que un enfermo diagnosticado de cáncer sobreviva más de un tiempo dado. Cuando se aplica a una serie de pacientes, mide la proporción de los que sobreviven más de un tiempo determinado.

Las tasas de supervivencia son los indicadores más directos de la gravedad del cáncer y del impacto del tratamiento.

### **Fuentes de información**

Para el análisis de la supervivencia se utiliza la información de los pacientes diagnosticados de cáncer de ovario en los períodos 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 y 2000-2004, con seguimientos de 1, 3, 5 y 10 años (en los casos en que la fecha de diagnóstico así lo permita).

En cuanto a la información del seguimiento del estado vital de los pacientes, el Registro de Cáncer de Tarragona realiza fundamentalmente un seguimiento pasivo sistemático utilizando la información del Registro de Mortalidad de Cataluña (basado en los boletines estadísticos de defunción). Este seguimiento pasivo se realiza con la ayuda de herramientas informatizadas complementadas por sistemas manuales y con una periodicidad anual. Además del seguimiento sistemático pasivo, cada cinco años se lleva a cabo un seguimiento activo de las historias clínicas de los pacientes con tumores de alta letalidad para complementar el seguimiento pasivo. Todos los pacientes diagnosticados entre 1985-2004 tienen un seguimiento de su estado vital hasta el 31 de diciembre de 2006.

### **Población en estudio y definición de caso**

La población en estudio son todos los pacientes diagnosticados de cáncer de ovario en la demarcación de Tarragona desde 1985 hasta 2004, ambos incluidos. El período de

seguimiento de todos estos cánceres abarca desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 2006. El estudio incluye a los pacientes de 15 a 99 años.

En relación con los cánceres incluidos en los análisis, se incluyen los cánceres de ovario según los criterios de la ICD-O. Se incluyen tanto los cánceres verificados microscópicamente como los no verificados, pero no los conocidos exclusivamente a través del boletín estadístico de defunción (casos DCO) o los descubiertos accidentalmente por necropsia. En el caso de los cánceres múltiples en un mismo paciente, solo se incluye el primero cuando se trata de tumores metacrónicos y el de peor pronóstico cuando son sincrónicos. La categorización del pronóstico se basa en las tasas de supervivencia relativa ajustadas por edad, estimadas para el conjunto de Europa en el proyecto EUROCORE-3 (Berrino, 2003). En los casos en que el primer tumor es de piel no melanoma, se ha tenido en cuenta el segundo.

### **Períodos en estudio**

Se estudia la supervivencia de los períodos 1985-1989, 1990-1994, 1995-1999 y 2000-2004. Los tres primeros coinciden con los últimos tres períodos de los resultados publicados por los proyectos de ámbito europeo EUROCORE-2 (Berrino, 1999), EUROCORE-3 (Berrino, 2003) y EUROCORE-4 (Berrino, 2007). Este hecho facilita la comparación de los resultados de supervivencia de Tarragona con los de los países europeos que participan en el proyecto EUROCORE.

### **Clasificación y codificación**

Los resultados de supervivencia se presentan utilizando la décima revisión de la International Classification of Diseases (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

### **Tumores estudiados**

Se han estudiado los casos de cáncer de ovario correspondientes a la codificación "C56" de la ICD-10.

### **Variables estudiadas**

Las variables utilizadas en el estudio de la supervivencia son sexo, fecha de diagnóstico (de incidencia) y fecha de defunción o de pérdida o de fin de seguimiento.

Por cada enfermo diagnosticado de cáncer, tendremos dos variables respuesta: el estado vital en la fecha de final de seguimiento y el tiempo de seguimiento (tiempo transcurrido entre la fecha de diagnóstico y el acontecimiento de interés, que en este caso es la fecha de fallecimiento del enfermo por cualquier causa, la fecha de pérdida o la fecha de final de seguimiento en el caso de pacientes vivos en esa fecha).

La fecha final de seguimiento del estudio es el 31 de diciembre de 2006. Se calculan la supervivencia observada y la supervivencia relativa. Se ha medido la supervivencia para dos grupos de edad distintos, los mayores de 65 años y los menores de 65 años.

Para el conjunto de Países Europeos las tasas de supervivencia relativa se han ajustado por edad para hacerlas comparables entre ellas a partir de la propuesta de Corazziari et al (Corazziari, 2004) basada en la base de datos del estudio EUROCORE II.

No se han ajustado las tasas de supervivencia relativa de EEUU, dado que se utiliza una población de referencia distinta. Tampoco se han ajustado para comparar la evolución de las tasas de supervivencia relativa entre Europa (EUROCORE) y Tarragona.

### **Estadísticos utilizados**

El análisis de la supervivencia de los enfermos de cáncer consiste en estimar la proporción de series de enfermos diagnosticados de cánceres específicos que sobreviven más de un tiempo determinado y se representa gráficamente mediante las curvas de supervivencia.

Por cada paciente diagnosticado de cáncer podemos encontrarnos con tres situaciones distintas en la fecha final de seguimiento: que el paciente esté vivo, que el paciente haya fallecido por causa del cáncer o que el paciente haya fallecido por otra causa.

Hay dos tipos de supervivencia:

- **Supervivencia observada.** Es la supervivencia que no tiene en cuenta la causa de la muerte y que se puede calcular mediante el método actuarial (o de tablas de vida) (Cutler, 1958) o mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan, 1958). Se ha utilizado el método de Kaplan-Meier, que estima de manera acumulada la probabilidad de sobrevivir en base a los casos que mueren y a los que estaban en riesgo en el mismo momento.

- **Supervivencia neta.** Es la supervivencia en la que el tumor es la única causa atribuible a la muerte. Para estimar la supervivencia neta, se parte de la supervivencia específica o de la supervivencia relativa.
  - **Supervivencia específica.** Consiste en calcular la supervivencia observada a partir del método Kaplan-Meier, excluyendo las muertes por otras causas distintas del cáncer. Estos casos se consideran como observaciones incompletas a partir del momento en que el paciente muere por una causa no relacionada con el cáncer. La problemática de este método es que muchas veces no se puede determinar cuál es la causa de la muerte, lo cual hace inviable su uso.
  - **Supervivencia relativa.** La supervivencia relativa se basa en el hecho de que sobre un grupo de pacientes de cáncer intervienen dos tipos de fuerzas de mortalidad: una mortalidad derivada del cáncer en estudio y otra ajena a este. La supervivencia relativa se define como la razón entre la supervivencia observada que ignora la causa de la muerte y la supervivencia esperada en un grupo de personas de similar edad y sexo, pero sin la enfermedad concreta que estamos estudiando.

Como supervivencia esperada se utilizan las tasas de supervivencia poblacional de la demarcación provincial de Tarragona, calculadas a partir de la mortalidad general de la población de Tarragona. Los datos de mortalidad general los aporta el Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios del Departamento de Salud de la Generalitat de Catalunya mediante las tablas de vida de la población de la demarcación de Tarragona de cada año.

El hecho de utilizar la mortalidad general de la población en lugar de la mortalidad general menos la del cáncer en estudio da una estimación de la supervivencia relativa ligeramente superior a la real, variación irrelevante en caso de estudiar localizaciones específicas tumorales.

La estimación de la supervivencia esperada se puede llevar a término mediante tres métodos: Ederer I (Ederer, 1961), Ederer II (Ederer, 1959) y Hakulinen (Hakulinen, 1982; Hakulinen, 1985). El Registro utiliza el tercero de estos métodos.

Los intervalos de confianza de la supervivencia relativa se calculan dividiendo el valor mínimo y el valor máximo del intervalo de confianza de la supervivencia observada por la supervivencia esperada.

### **3.12. PREVALENCIA**

La prevalencia se define como la proporción de la población que está afectada por una determinada enfermedad en un momento dado. Cuando hablamos de cáncer, al no poder determinar perfectamente las personas que, habiendo sido diagnosticadas de cáncer en el pasado, ya están curadas, la prevalencia incluye a todas las personas que, habiendo sido diagnosticadas en cualquier momento del pasado, aún están vivas, estén curadas o no. Desde el punto de vista de la planificación de recursos sanitarios, la prevalencia es una medida tan importante como la incidencia. Como la estimación directa de la prevalencia requiere un estudio transversal de la población, se pueden realizar estimaciones indirectas, siendo el método más recomendable el que se basa en la incidencia y la supervivencia. En este caso se ha estimado la prevalencia del cáncer de ovario.

#### **Fuentes de información**

Para el análisis de la prevalencia, el Registro de Cáncer de Tarragona utiliza la información sobre todos los pacientes diagnosticados de tumores malignos invasivos en la demarcación provincial de Tarragona a partir del año 1985. La información del estado vital de los pacientes se obtiene de igual forma que en el estudio de la supervivencia.

#### **Tumores estudiados**

Se estudian los cánceres de ovario diagnosticados en la demarcación de Tarragona a partir de los datos de referencia del 31 de diciembre de 2005 y sus proyecciones para 2010 y 2015.

#### **Períodos en estudio**

Para estimar el número de casos prevalentes y la tasa de prevalencia a fecha 31 de diciembre de 2005, se utilizan datos de incidencia y supervivencia del período 1985-2005.

## **Clasificación y codificación**

Los resultados de prevalencia se presentan utilizando la décima revisión de la International Classification of Diseases (ICD-10) (Organización Panamericana de la Salud, 1995).

## **Variables utilizadas**

Las variables utilizadas en el estudio de la prevalencia son sexo, fecha de diagnóstico (de incidencia) y fecha de defunción o de pérdida o de fin de seguimiento.

## **Estadísticos utilizados**

Un caso prevalente es toda persona de una población dada que fue diagnosticada de cáncer en el pasado y que está viva en una fecha determinada. La prevalencia hace siempre referencia a un momento determinado de tiempo (fecha de referencia). Por cada localización tumoral y sexo, se calculan el número de casos prevalentes y la tasa de prevalencia. La tasa de prevalencia se define como la proporción de casos prevalentes en la población estudiada y se expresa en número de casos por 100.000 habitantes. Para el cálculo de prevalencia, se utiliza la metodología descrita por Capocaccia y De Angelis (Capocaccia, 1997).

## **3.13. EVOLUCIÓN TEMPORAL**

### **Incidencia**

Uno de los objetivos principales del análisis de los datos de incidencia de cáncer es el estudio de su tendencia temporal. La evolución del número de casos de cáncer incidentes en una población determinada viene dada por tres factores:

- La medida de la población (que puede aumentar o disminuir).
- La estructura de la población (que puede rejuvenecer o envejecer).
- Las modificaciones de los riesgos para cada tipo de cáncer (que dependen básicamente de la exposición pasada y/o presente a los factores etiológicos).



En el análisis de las tendencias, para controlar los dos primeros factores (medida y estructura de la población) se utilizan métodos estadísticos que ajustan las tasas por la edad. Para el análisis de la tendencia de la incidencia, se calcula el porcentaje de cambio anual (PAC) a partir de un modelo log-lineal, que es un caso específico de los modelos lineales generalizados (McCullagh, 1989), que estima la tasa de incidencia a partir de la edad y del año de diagnóstico. Se asume que el número de casos incidentes sigue una distribución de Poisson (Breslow, 1987).

En el estudio de la tendencia en períodos largos de tiempo, el porcentaje anual de cambio puede tener un comportamiento distinto a lo largo de los diferentes segmentos de tiempo. El análisis de tendencias según el método *joinpoint* (Kim, 2000) escoge el número adecuado y el número ideal de puntos de inflexión (denominados *joinpoints*) en los cuales los valores de aumento o disminución cambian de forma estadísticamente significativa. El método *joinpoint* describe las tendencias (magnitud del aumento o disminución) de los distintos períodos de tiempo y los puntos de inflexión o cambio.

### **Mortalidad**

En el estudio de las tendencias temporales de la mortalidad por cáncer, la evolución del número de defunciones por cáncer en una población determinada viene dada por tres factores:

- La medida de la población (que puede aumentar o disminuir).
- La estructura de la población (que puede rejuvenecer o envejecer).
- Las modificaciones de los riesgos para cada tipo de cáncer (que dependen básicamente de la exposición pasada y/o presente a los factores etiológicos) y de la supervivencia de cada tipo de cáncer (que a su vez depende de diversos factores: diagnóstico precoz, accesibilidad a los tratamientos, etc.).

En el análisis de las tendencias de la mortalidad, para controlar los dos primeros factores (medida y estructura de la población) se utilizan métodos estadísticos que ajustan las tasas por edad.

Para el análisis de la tendencia de la mortalidad, se calcula el porcentaje de cambio anual (PAC) sobre la base de un modelo log-lineal que estima la tasa de mortalidad a partir de la edad y del año de defunción, igual que el desarrollado en el análisis de la evolución temporal de la incidencia (McCullagh, 1989).

En el análisis de la evolución temporal de la mortalidad del período 1982-2004, se ha utilizado el método *joinpoint* (McCullagh, 1989) descrito en el apartado de la evolución temporal de la incidencia. El método *joinpoint* describe las tendencias (magnitud del aumento o la disminución) de los distintos períodos de tiempo y los puntos de inflexión o cambio.

### **3.14. PROYECCIONES**

El cálculo de las proyecciones de la incidencia se ha realizado a partir de las tasas específicas por edad del período conocido 2000-2004 como periodo basal. A continuación, para cada grupo de edad y en los años posteriores al período basal se ha aplicado a cada año el porcentaje anual de cambio (PAC), obtenido previamente en el estudio de evolución temporal de la incidencia mediante el modelo *joinpoint*. A partir de ahí se ha determinado como numerador el número de casos previstos para los años 2010 y 2015, mientras que como denominador se utiliza la población estimada por el Idescat (Instituto de Estadística de Cataluña, 2009).

El cálculo de las proyecciones de la prevalencia se ha realizado a partir de la incidencia estimada y del tiempo medio de supervivencia de los casos fatales en Tarragona. Con esto se han calculado la tasa de prevalencia y el número de casos prevalentes para los años 2010 y 2015 mediante el método de Esteve (Esteve, 1994).

### **3.15. CALIDAD Y LIMITACIONES DE LOS DATOS PRESENTADOS**

#### **Calidad y limitaciones de los datos de la incidencia**

El estudio de la incidencia permite analizar el número de casos de la enfermedad de manera independiente de los cambios en la supervivencia, proporcionando datos de mayor interés para el estudio etiológico y la planificación de recursos sanitarios que los datos de mortalidad. Asimismo, la recogida de datos de incidencia está sometida a criterios estrictos basados en recomendaciones internacionales que permiten verificar su fiabilidad.

Cuando se mide la incidencia del cáncer en una población —tanto en un momento dado como, sobre todo, a lo largo del tiempo—, hay que tener presente que la capacidad diagnóstica puede ser variable para cada tipo de cáncer y para el conjunto de ellos, y que esto puede influir en sus tendencias.

En el proceso de registro se pueden dar subregistros y sobrerregistros. Las posibles causas de subregistro son:

- Los casos latentes que no llegan a dar síntomas clínicos o los casos con manifestaciones clínicas que no son diagnosticadas, sea por incapacidad técnica del sistema sanitario, sea por inaccesibilidad de la población al citado sistema.
- Los casos diagnosticados que no son registrados porque se diagnostican fuera del organigrama informativo del registro o, aunque se diagnostiquen dentro de él, no se han identificado o notificado, y que a su vez no son identificados mediante el certificado de defunción debido a que no todos los tumores son letales, o la persona ha fallecido por otra causa, o la defunción ha ocurrido fuera del área del registro, o existe una omisión de cáncer en el boletín de defunción.

Las posibles causas de sobrerregistro son:

- La duplicación de casos.
- La inclusión de casos no residentes.
- La inclusión de casos prevalentes (diagnosticados antes del inicio del registro).
- El diagnóstico erróneo de cáncer.

El control de calidad es el mecanismo para medir la calidad de los datos y para mejorarlos posteriormente. Los índices y la metodología utilizados en el control de calidad se basan en recomendaciones de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Los principales componentes del control de calidad son la cobertura (*completeness*), la precisión (*accuracy*) y la adecuada actuación cronológica en los métodos operacionales (*timeliness*).

Los índices de calidad presentados en este estudio son:

- Porcentaje de casos sin edad conocida (% SE): corresponde a la proporción de casos incidentes en los que se desconoce la edad respecto al total de los casos. Este índice puede indicar déficits o dificultades en la recogida de datos básicos.
- Porcentaje de casos con verificación histológica (% VH): corresponde a la proporción entre el número de casos en los que existe confirmación del tumor por biopsia, citología o aspirado medular y el total de casos. Es sobre todo un índice de precisión.
- Porcentaje de casos conocidos exclusivamente por certificado de defunción (% DCO; *death certificate only*): corresponde a la proporción entre el número de casos en los que no se ha podido obtener ninguna información más allá del certificado de defunción y el total de casos registrados. Este índice, además de un índice de precisión, es un índice de exhaustividad.
- Cociente mortalidad/incidencia (% M/I): es la proporción, en porcentaje, entre los casos muertos por cáncer durante un año y los casos incidentes en el mismo período, independientemente de cuándo hayan sido diagnosticados los casos muertos. Es decir, el número de defunciones oficiales para una enfermedad concreta en un determinado año dividido por el número de casos incidentes en ese mismo año. Este índice sirve también para estimar la exhaustividad en el registro.
- Porcentaje de diagnósticos clínicos (% DC): corresponde a la proporción de casos en los que se ha llegado a un diagnóstico de cáncer de ovario solamente mediante la investigación clínica. Junto con los casos DCO, comprenden la totalidad de los casos sin verificación histológica.

### **Calidad y limitaciones de los datos de mortalidad**

La mortalidad por cáncer es un indicador básico para evaluar el impacto de las enfermedades neoplásicas en la comunidad, ya que cuantifica los casos que han tenido peor pronóstico y han provocado la muerte. El análisis de la mortalidad tiene dos ventajas principales: la exhaustividad derivada de la existencia de boletines de defunción para todas las defunciones ocurridas y la duración de las series temporales de las que se dispone. No obstante, tiene dos problemas: por una parte, que subrepresenta los cánceres de baja letalidad y, por otra, que, a pesar de que la recogida de datos de mortalidad está sometida a criterios estrictos y recomendaciones internacionales que permiten verificar su fiabilidad, estos datos presentan problemas de calidad que, para algunos tipos

tumorales, pueden ser importantes y que provienen de la baja calidad en la certificación de la causa de muerte. Estas imprecisiones en la certificación de las defunciones pueden provocar desviaciones en las tendencias de mortalidad.

Entre las causas de estas desviaciones está la asignación de un cáncer cuando no existía, la no certificación cuando existía, la certificación de un cáncer sin especificar el tipo ni la localización, la certificación de una metástasis como tumor primario y la certificación de un cáncer en una localización errónea (habitualmente próxima a la del lugar primario).

Los datos de mortalidad presentados en este estudio son los oficiales de la mortalidad de Cataluña revisados por la base de datos de incidencia del RCT. Por lo tanto, su precisión es supuestamente elevada.

### **Calidad y limitaciones de los datos de supervivencia**

Dado que el seguimiento es automatizado, se consideran vivos aquellos enfermos que no consten como fallecidos, lo que puede provocar una cierta desviación en el sentido de sobreestimar la supervivencia debido a la falta de conocimiento del estado vital de algunos pacientes. Esta desviación es más importante en localizaciones tumorales de mal pronóstico. Las causas de esta desviación son: problemas de calidad de los datos en la base de datos de mortalidad o del registro de cáncer; problemas en la sensibilidad del proceso de cruzamiento de los datos (*linkage*), y movimientos migratorios hacia fuera de Cataluña por parte de algunos pacientes. Otro problema podría ser la inclusión de casos no incidentes o casos que no sean cáncer, lo cual también produciría una sobreestimación de la supervivencia. De haberlos, estos casos serían mínimos y no afectarían significativamente a los valores de supervivencia.

Las estimaciones de supervivencia de algunos tumores pueden presentar problemas al final de un período debido a la poca cantidad de pacientes a riesgo, provocada por las muertes y las censuras (perdidos y finalizados de seguimiento) producidas antes del final del período. En estos casos, las estimaciones pueden estar influidas por lo que le suceda a un número pequeño de pacientes.

La supervivencia de la mayoría de los cánceres está muy influenciada por la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. Esta información no se ha recogido en el Registro de Cáncer de Tarragona en el período estudiado (1985-2004), y, por lo tanto, los datos presentados no se pueden estratificar según el estadio en el momento del diagnóstico.

Las comparaciones de supervivencia entre poblaciones o entre períodos pueden presentar problemas si no se tiene en cuenta que la composición de los datos puede ser distinta en cuanto al estadio, la edad, la proporción de casos de DCO, la metodología para conocer el estado vital, la extensión de los programas de cribado y el tiempo en llegar al diagnóstico.

### **Calidad y limitaciones en los datos de prevalencia.**

Los principales problemas que pueden encontrarse en un registro de cáncer de base poblacional a la hora de determinar la prevalencia son:

- *Casos perdidos en el seguimiento:* en los casos perdidos en el seguimiento se considera que estos siguen la misma distribución de supervivencia que los casos no perdidos.
- *Casos que solo se conocen a través del boletín estadístico de defunción:* pueden existir casos de cáncer que, aunque solo los conozcamos a través del boletín estadístico de defunción en fecha posterior al momento de referencia, realmente fueron diagnosticados de cáncer antes de la fecha de referencia de la prevalencia.
- *Migraciones:* puede darse el caso de personas diagnosticadas en el área de registro que en la fecha de estudio residieran fuera de ella. También puede darse el caso de personas residentes en el área de estudio pero fuera de ella cuando fueron diagnosticadas.

En el caso del Registro de Cáncer de Tarragona y para el cálculo de prevalencia, no se realiza ninguna acción específica en lo que se refiere a posibles problemas de seguimiento, a las migraciones y a los casos de DCO, ya que se estima que la influencia de estos factores es inapreciable.

## **3.16. MATERIAL Y MÉTODO DEL PERÍODO EXHAUSTIVO 2000-2004**

Los casos de cáncer de ovario del 2000 al 2004 registrados previamente en el RCT, han sido revisados por el autor, junto con el equipo del RCT, durante el año 2011. De los 232 previamente registrados, se excluyeron 14 casos (6%) por los siguientes motivos: 6 tumores eran carcinomas in situ, 3 correspondían a otras localizaciones tumorales

(cuerpo de útero, trompa y peritoneo), 3 casos no se correspondían con neoplasia maligna y 2 pacientes finalmente no eran residentes en el área de estudio (provincia de Tarragona).

En los 218 finalmente seleccionados se revisó activamente el método diagnóstico, el tipo histológico, el grado histológico tumoral, el estadio y la lateralidad.

En cuanto al método diagnóstico, se clasificaron entre casos con diagnóstico histológico, diagnóstico clínico y casos conocidos exclusivamente a través del certificado de defunción (DCO).

La clasificación por tipo histológico se realizó siguiendo los mismos criterios explicados en el apartado 3.7, en este caso, la ICD-03 (Organización Panamericana de la Salud, 2003).

El grado histológico siguiendo los criterios propuestos por Silverberg, S.G., 2000, y según su aplicación a criterio de los diferentes laboratorios y servicios de anatomía patológica de las fuentes de información del RCT.

La clasificación por estadios, siguiendo los criterios de la International Federation of Oncology and Obstetrics (FIGO).

Se realizó seguimiento de su estado vital hasta el 31 de diciembre del 2007.

En cuanto a los factores pronósticos, se realizó un estudio univariado para la supervivencia aplicando un test log-rank sobre los siguientes factores: método diagnóstico, tipo histológico, grado histológico, estadio clínico y lateralidad, y un análisis de Cox sobre el factor edad.

Posteriormente se realizó un análisis de la supervivencia multivariante, mediante un análisis de Cox, para determinar cuales fueron aquellos factores que influyeron sobre la supervivencia.

## **CAPÍTULO 4 : RESULTADOS**





La casuística total de las neoplasias malignas de ovario en el período del presente estudio, comprendido entre los años 1980 y 2005, ha sido de 876 casos.

Para su estudio y comparabilidad, se han tomado diferentes períodos de tiempo que comprenden gran parte de estos casos.

## 4.1. INCIDENCIA Y PROYECCIÓN 2010-2015

### 4.1.1. Resultados generales

En el quinquenio 1998-2002 se diagnosticaron 205 casos de neoplasias malignas de ovario, con una media de 41 nuevos casos/año.

La tasa bruta de incidencia fue de 13,6 casos por 100.000 mujeres/año, y la tasa ajustada por edad fue de 8,2 casos por 100.000 mujeres/año.

La tasa acumulada a los 74 años, es decir, la probabilidad de que una mujer desarrolle una neoplasia maligna de ovario desde que nace hasta los 74 años, fue del 0,92%, y a los 84 años, del 1,38% (tabla 13).

PARÁMETRO	VALOR
Número de casos/año	41
Tasa bruta	13,6
Tasa ajustada	8,2
Tasa acumulada 74 años	0,92
Tasa acumulada 84 años	1,38

Tabla 13. Incidencia del cáncer de ovario en el período 1998-2002.

Los cánceres de trompa uterina y peritoneo constituyen una serie de neoplasias muy poco frecuentes, si bien en las últimas décadas han experimentado un aumento constante, en parte debido a la redefinición de los criterios diagnósticos de estos cánceres que se ha llevado a cabo en los últimos tiempos y que refleja la dificultad en el estudio de estas neoplasias, que comparten muchas similitudes con el cáncer de ovario epitelial, tanto histológicas como clínicas y etiológicas (Chen, 2003). Como hemos visto en el capítulo de

la embriología del ovario, la trompa también deriva de los conductos de Müller y el peritoneo, al igual que el epitelio superficial del ovario deriva del primitivo epitelio celómico del embrión.

El presente trabajo se ha ceñido al estudio de las neoplasias malignas de ovario. En la tabla 14 se puede observar la incidencia del cáncer de trompa/anejo y de peritoneo en diferentes períodos en el RCT. Debido a la rareza de las neoplasias malignas de trompa y peritoneo, harían falta estudios colaborativos entre diferentes registros para cuantificar la incidencia real de estas patologías.

PARÁMETRO	1998-2002	2000-2004
Ovario	205	234
Trompa	1	0
Peritoneo	9	12

Tabla 14. Incidencia del cáncer de ovario, peritoneo y trompa en diferentes períodos. Registro de Cáncer de Tarragona.

#### 4.1.2. Estudio de la edad

La distribución de la incidencia en los diferentes grupos de edad (tasas específicas por edad) se muestra en la tabla 15, y forma una curva en progresión ascendente con la edad, característica de la incidencia del cáncer de ovario tal como aparece en la figura 17.

GRUPOS DE EDAD	N	%	TEE
De 0 a 4 años	0	0,0%	0,0
De 5 a 9 años	0	0,0%	0,0
De 10 a 14 años	0	0,0%	0,0
De 15 a 19 años	1	0,5%	0,0
De 20 a 24 años	2	1,0%	1,7
De 25 a 29 años	0	0,0%	0,0
De 30 a 34 años	2	1,0%	1,7
De 35 a 39 años	4	2,0%	3,5
De 40 a 44 años	13	6,4%	12,1
De 45 a 49 años	19	9,3%	19,6
De 50 a 54 años	18	8,8%	19,7
De 55 a 59 años	20	9,8%	25,6
De 60 a 64 años	26	12,7%	36,3
De 65 a 69 años	23	11,3%	28,3
De 70 a 74 años	26	12,7%	34,8
De 75 a 79 años	15	7,4%	24,1
De 80 a 84 años	18	8,8%	43,0
De 85 a 99 años	17	8,3%	47,2

Tabla 15. Total de la incidencia del cáncer de ovario 1998-2002. Tasas específicas por edad.

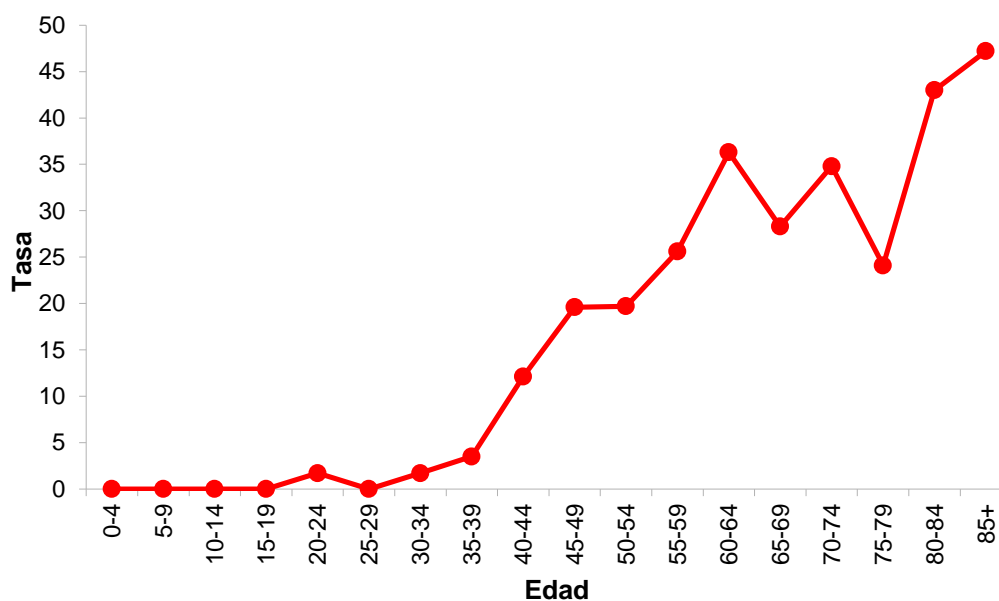


Figura 17. Incidencia del cáncer de ovario 1998-2002. Curva de las tasas específicas por edad.

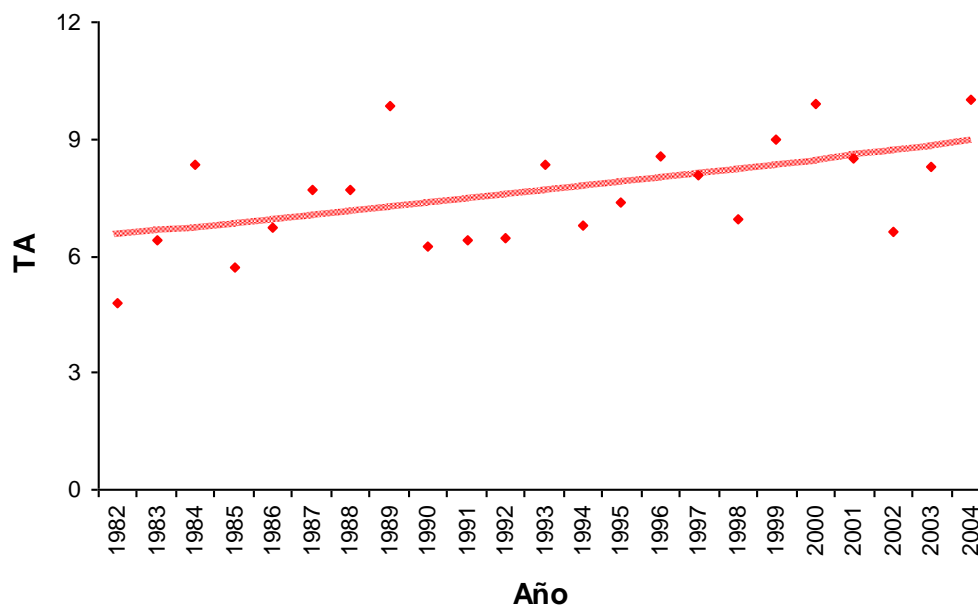
La edad media en el momento del diagnóstico de las pacientes afectadas de cáncer de ovario en el período 1998-2002 fue de 63,5 años, con un rango de 17 a 92 años (tabla 16).

<b>Edad media</b>	63,5
<b>Rango</b>	17-92

**Tabla 16. Incidencia del cáncer de ovario 1998-2002. Edad media al diagnóstico y rango de edades.**

#### 4.1.3. Evolución temporal de la incidencia

El estudio de la evolución de las tasas ajustadas de incidencia del cáncer de ovario entre los años 1980-2005 muestra un incremento progresivo y mantenido de dicha tasa ajustada de incidencia, con un porcentaje anual de cambio (PAC) del 1,4%, que es estadísticamente significativo, con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de 0,4-2,5 (figura 18 y tablas 17 y 18).



**Figura 18. Evolución de las tasas ajustadas de incidencia del cáncer de ovario durante el período 1982-2004.**

	AÑO																						
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
<b>N</b>	17	24	33	22	26	33	29	38	26	25	26	38	31	31	42	40	34	46	48	44	33	47	62
<b>TB</b>	6,5	9,2	12,6	8,3	9,8	12,3	10,7	14,0	9,5	9,0	9,3	13,5	10,9	10,8	14,5	13,7	11,6	15,6	16,0	14,5	10,6	14,7	18,8
<b>TA</b>	4,8	6,4	8,3	5,7	6,7	7,7	7,7	9,8	6,3	6,4	6,5	8,4	6,8	7,4	8,6	8,1	7,0	9,0	9,9	8,5	6,6	8,3	10,0

Tabla 17. Evolución de la incidencia del cáncer de ovario 1982-2004 (N: número de casos; TB: tasa bruta; TA: tasa ajustada).

PERÍODO	PAC	IC 95%
<b>1982-2004</b>	1,4	(0,4-2,5)*

Tabla 18. Tendencia de la incidencia del cáncer de ovario durante el período 1982-2004.

#### 4.1.4. Proyección de la incidencia

Las proyecciones para los años 2010 y 2015 de las principales variables que estudian la incidencia del cáncer de ovario son las siguientes:

- El número estimado de casos incidentes para los años 2010 y 2015 es de 64 y 74 casos, respectivamente.
- La tasa bruta estimada para los años 2010 y 2015 es de 16,1 casos por 100.000 mujeres/año y de 17,3 casos por 100.000 mujeres/año, respectivamente.
- La proyección de la tasa ajustada para los años 2010 y 2015 es de 9,5 casos por 100.000 mujeres/año y de 9,8 casos por 100.000 mujeres/año, respectivamente (tabla 19 y figura 19).

	1998-2002	2010	2015
<b>N/año</b>	41	64	74
<b>TB</b>	13,6	16,1	17,3
<b>TA</b>	8,2	9,5	9,8

Tabla 19. Incidencia del cáncer de ovario en el período 1998-2002 y proyección de la incidencia del cáncer de ovario para los años 2010 y 2015.

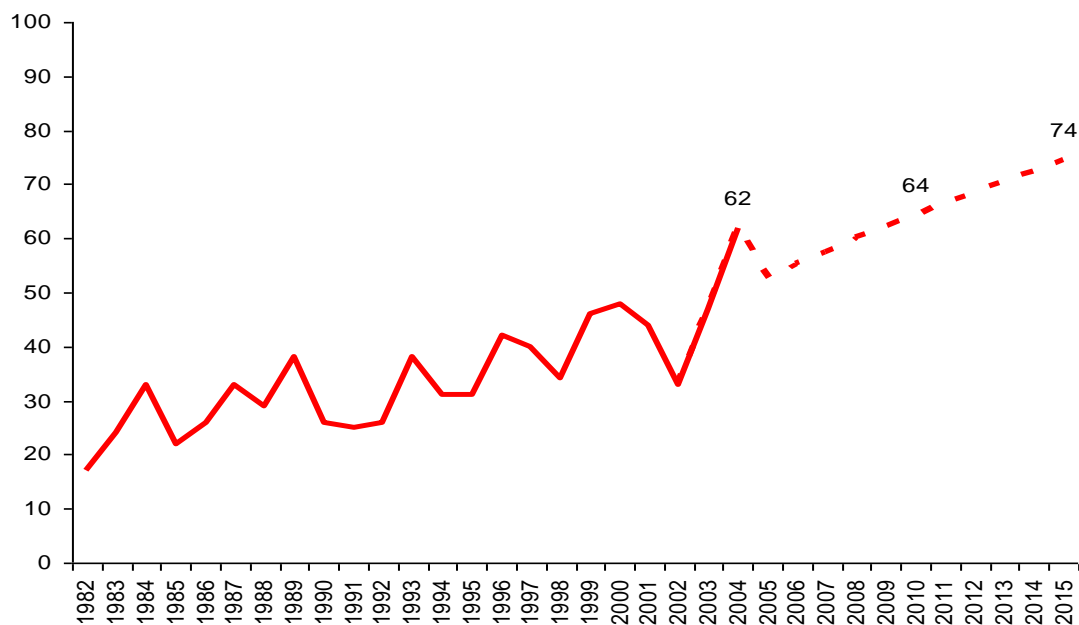


Figura 19. Proyección del número de casos incidentes del cáncer de ovario. 2004-2015.

#### 4.1.5. Distribución por tipo histológico

En cuanto a la distribución de las variantes histológicas del cáncer de ovario durante el período de estudio 1998-2002, fue la siguiente: treinta casos (14,8%) de cistoadenocarcinoma seroso papilar; veintinueve casos (14,3%) de neoplasia maligna sin especificar; veintinueve casos (14,3%) de cistoadenocarcinoma seroso, SAI (SAI: *sans autre information*); veinticinco casos (12,3%) de adenocarcinoma, SAI; dieciséis (7,9%) casos de adenocarcinoma de células claras, SAI; catorce casos (6,9%) de adenocarcinoma endometriode, SAI; catorce casos (6,9%) de carcinoma papilar de superficie serosa; diez casos (4,9%) de cistoadenocarcinoma mucinoso, SAI; ocho casos (3,9%) de carcinoma, SAI; cinco casos (2,5%) de adenocarcinoma mucinoso; tres casos (1,5%) de adenocarcinoma papilar, SAI; tres casos (1,5%) de tumor de células de la granulosa maligno; tres casos (1,5%) de carcinosarcoma, SAI; dos casos (1,0%) de carcinoma indiferenciado, SAI; dos casos (1,0%) de carcinoma papilar, SAI; dos casos (1,0%) de fibrosarcoma, SAI; dos casos (1,0%) de disgerminoma; dos casos (1,0%) de teratoma maligno, SAI; un caso (0,5%) de carcinoma de células escamosas, SAI; un caso (0,5%) de cistoadenocarcinoma, SAI; un caso (0,5%) de adenocarcinoma secretor de mucina; y un caso (0,5%) de tumor mesodérmico mixto (tabla 20).

	<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<b>Cistoadenocarcinoma seroso papilar (C56.9)</b>	30	14,8%
<b>2</b>	<b>Neoplasia maligna</b>	29	14,3%
<b>3</b>	<b>Cistoadenocarcinoma seroso, SAI (C56.9)</b>	29	14,3%
<b>4</b>	<b>Adenocarcinoma, SAI</b>	25	12,3%
<b>5</b>	<b>Adenocarcinoma de células claras, SAI</b>	16	7,9%
<b>6</b>	<b>Adenocarcinoma endometriode, SAI</b>	14	6,9%
<b>7</b>	<b>Carcinoma papilar de superficie serosa (C56.9)</b>	14	6,9%
<b>8</b>	<b>Cistoadenocarcinoma mucinoso, SAI (C56.9)</b>	10	4,9%
<b>9</b>	<b>Carcinoma, SAI</b>	8	3,9%
<b>10</b>	<b>Adenocarcinoma mucinoso</b>	5	2,5%
<b>11</b>	<b>Adenocarcinoma papilar, SAI</b>	3	1,5%
<b>12</b>	<b>Tumor de células de la granulosa, maligno (C56.9)</b>	3	1,5%
<b>13</b>	<b>Carcinosarcoma, SAI</b>	3	1,5%
<b>14</b>	<b>Carcinoma indiferenciado, SAI</b>	2	1,0%
<b>15</b>	<b>Carcinoma papilar, SAI</b>	2	1,0%
<b>16</b>	<b>Fibrosarcoma, SAI</b>	2	1,0%
<b>17</b>	<b>Disgerminoma</b>	2	1,0%
<b>18</b>	<b>Teratoma maligno, SAI</b>	2	1,0%
<b>19</b>	<b>Carcinoma de células escamosas, SAI</b>	1	0,5%
<b>20</b>	<b>Cistoadenocarcinoma, SAI</b>	1	0,5%
<b>21</b>	<b>Adenocarcinoma secretor de mucina</b>	1	0,5%
<b>22</b>	<b>Tumor mesodérmico mixto</b>	1	0,5%

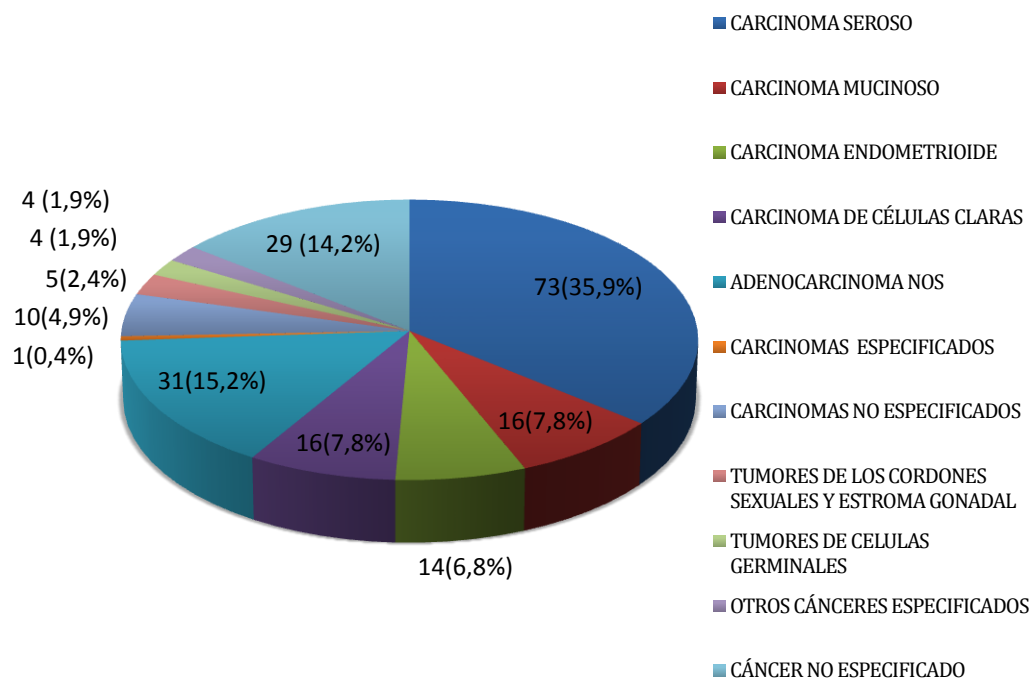
**Tabla 20. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas. Período 1998-2002.**

La agrupación de histologías según la clasificación de los tumores del ovario simplificada para estudios comparativos de la IARC (International Agency for Research on Cancer) se muestra en la tabla 21 y la figura 20. Asimismo, junto a cada categoría consta el dígito correspondiente para cada tipo de tumor desagregado.



	TIPO HISTOLÓGICO	N	%
1, 3, 7	Carcinoma seroso	73	35,96
8, 10, 21	Carcinoma mucinoso	16	7,88
6	Carcinoma endometriode	14	6,89
5	Carcinoma de células claras	16	7,88
4, 11, 15, 20	Adenocarcinoma NOS	31	15,27
19	Carcinomas especificados	1	0,49
9, 14	Carcinomas no especificados	10	4,92
12, 16	Tumores de los cordones sexuales y estroma gonadal	5	2,46
17, 18	Tumores de células germinales	4	1,97
13, 22	Otros cánceres especificados	4	1,97
2	Cáncer no especificado (tumor clínicamente maligno)	29	14,28
	<b>TOTAL</b>	203	

Tabla 21. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas agrupadas según la IARC. Período 1998-2002.



**Figura 20. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas agrupadas según la IARC. Período 1998-2002.**

La tabla 22 muestra el porcentaje de las diferentes variantes histológicas de los tumores malignos de ovario para varios quinquenios del estudio así como para el período global, que comprende desde 1980 hasta 2005 y engloba un total de 876 casos.

TIPO HISTOLÓGICO	N	PERÍODO				
		1988-1992	1993-1997	1998-2002	2000-2004	1980-2005
<b>CASOS TOTALES</b>	<b>876</b>	<b>144</b>	<b>191</b>	<b>203</b>	<b>218</b>	<b>876</b>
Carcinoma seroso	263	34,0%	31,4%	36,0%	36,2%	30,0%
Carcinoma mucinoso	106	12,5%	12,6%	7,9%	10,6%	12,1%
Carcinoma endometriode	64	11,1%	8,4%	6,9%	8,7%	7,3%
Carcinoma de células claras	38	3,5%	2,6%	7,9%	4,6%	4,3%
Adenocarcinoma NOS	178	16,7%	23,6%	15,3%	11,9%	20,3%
Carcinomas no especificados	74	5,6%	2,1%	5,4%	5,0%	8,4%
Tumores de los cordones sexuales y estroma gonadal	9	0,7%	1,0%	2,5%	2,3%	1,0%
Tumores de células germinales	30	4,9%	5,2%	2,5%	1,4%	3,4%
Otros cánceres especificados	16	2,1%	2,1%	1,5%	1,8%	1,8%
Cáncer no especificado	98	9,0%	11,0%	14,3%	16,5%	11,2%

Tabla 22. Incidencia del cáncer de ovario. Distribución de las variantes histológicas agrupadas según la IARC de forma global y por quinquenios.

## 4.2. MORTALIDAD Y PROYECCIÓN 2010-2015

### 4.2.1. Resultados generales

Durante el quinquenio 1998-2002 murieron 132 pacientes afectadas de neoplasia maligna de ovario. La media anual de defunciones por esta causa fue de 26,4.

La tasa bruta de mortalidad fue de 8,8 casos por 100.000 mujeres/año.

La tasa ajustada de mortalidad fue de 4,3 casos por 100.000 mujeres/año (tabla 23).

<b>Defunciones/año</b>	26,4
<b>Tasa bruta</b>	8,8
<b>Tasa ajustada</b>	4,3

Tabla 23. Mortalidad del cáncer de ovario en el período 1998-2002.

#### 4.2.2. Estudio de la edad

La distribución de la mortalidad según los diferentes grupos de edad (tasas específicas por edad) se describe en la tabla 24 y muestra una curva ascendente, tal como se observa en la figura 21.

<b>GRUPOS DE EDAD</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>TEE</b>
De 0 a 4 años	0	0,0%	0,0
De 5 a 9 años	0	0,0%	0,0
De 10 a 14 años	0	0,0%	0,0
De 15 a 19 años	0	0,0%	0,0
De 20 a 24 años	0	0,0%	0,0
De 25 a 29 años	0	0,0%	0,0
De 30 a 34 años	1	0,8%	0,9
De 35 a 39 años	0	0,0%	0,0
De 40 a 44 años	2	1,5%	1,9
De 45 a 49 años	6	4,5%	6,2
De 50 a 54 años	12	9,1%	13,1
De 55 a 59 años	6	4,5%	7,7
De 60 a 64 años	14	10,6%	19,5
De 65 a 69 años	17	12,9%	20,9
De 70 a 74 años	30	22,7%	40,2
De 75 a 79 años	15	11,4%	24,1
De 80 a 84 años	14	10,6%	33,5
De 85 a 99 años	15	11,4%	41,6

Tabla 24. Mortalidad del cáncer de ovario 1998-2002. Tasas específicas por edad.

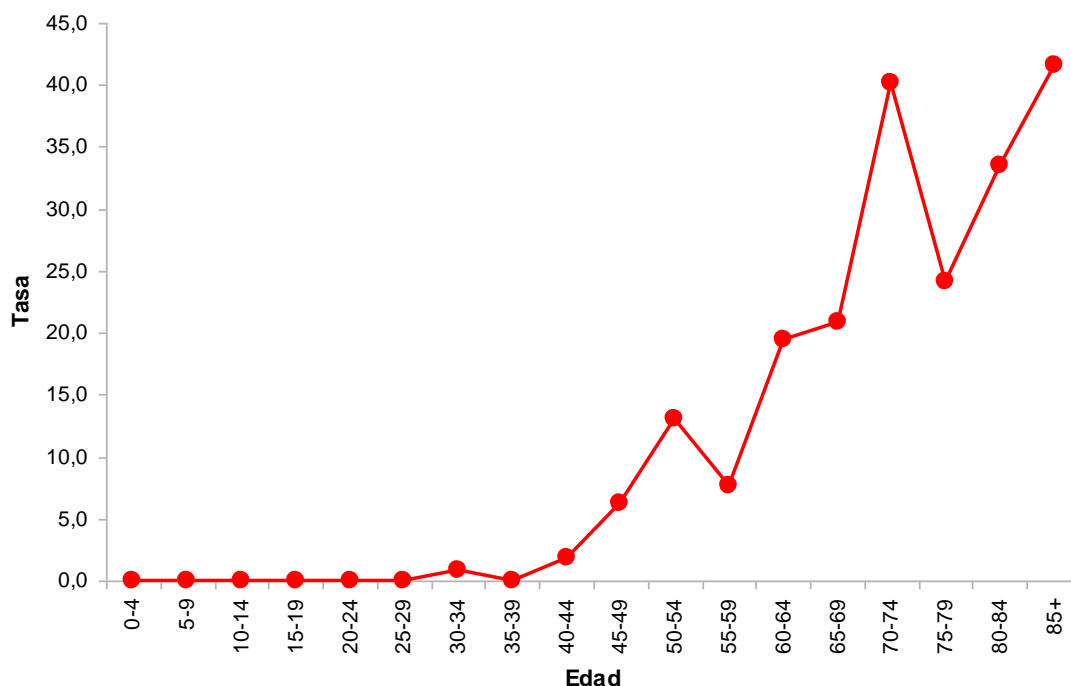


Figura 21. Mortalidad del cáncer de ovario 1998-2002. Curva de las tasas específicas por edad.

La edad media de estas pacientes con cáncer de ovario en el momento de su muerte fue de 69,4 años, con un rango de edad de 32-93 años (tabla 25).

<b>Edad media</b>	69,4
<b>Rango</b>	32-93

Tabla 25. Mortalidad del cáncer de ovario 1998-2002. Edad media en el momento de la muerte y rango de edades.

#### 4.2.3. Evolución temporal de la mortalidad

El estudio de la evolución de la tasa ajustada de mortalidad para el cáncer de ovario entre los años 1982 y 2004 muestra una tendencia no significativa al alza, con un porcentaje anual de cambio (PAC) de 0,7 y un intervalo de confianza del 95% (IC 95%) de entre -0,5 y 2,0 (tablas 26 y 27 y figura 22).

	AÑO																						
	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
N	15	19	18	13	16	13	16	24	19	23	16	16	20	24	16	28	20	28	26	27	31	30	32
TB	5,8	7,3	6,9	4,9	6,0	4,9	5,9	8,8	6,9	8,3	5,7	5,7	7,0	8,3	5,5	9,6	6,8	9,5	8,7	8,9	10,0	9,4	9,7
TA	4,1	5,3	4,3	2,8	3,0	2,7	3,7	5,3	4,0	4,9	3,2	3,1	4,0	4,5	3,0	4,6	4,0	3,9	4,5	3,8	5,3	4,2	5,2

Tabla 26. Evolución de la mortalidad del cáncer de ovario 1982-2004 (número de muertes/año, tasa bruta y tasa ajustada).

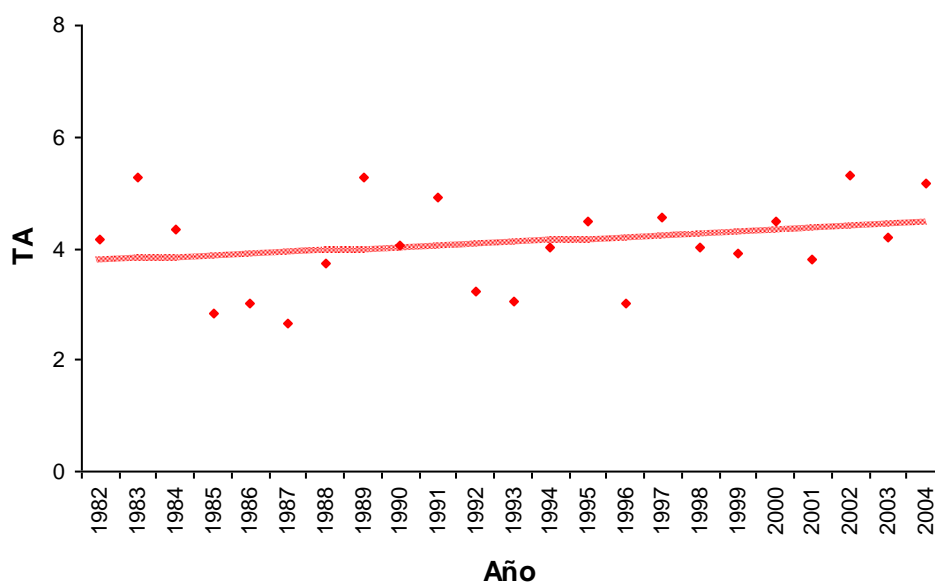


Figura 22. Evolución de las tasas ajustadas de mortalidad del cáncer de ovario 1982-2004.

PERÍODO	PAC	IC 95%
1982-2004	0,7	(-0,5-2,0)

Tabla 27. Tendencia de la mortalidad del cáncer de ovario en el periodo 1982-2004.

#### 4.2.4. Proyección de la mortalidad

Las proyecciones para los años 2010 y 2015 de las principales variables que estudian la mortalidad del cáncer de ovario son las siguientes:

- El número de casos estimados de mortalidad para los años 2010 y 2015 es de 38 y 43, respectivamente.
- La proyección estimada de la tasa bruta de mortalidad para los años 2010 y 2015 es de 9,5 y 10,1 muertes por 100.000 mujeres/año, respectivamente.
- La proyección estimada de la tasa ajustada de mortalidad para los años 2010 y 2015 es de 4,8 y de 4,9 muertes por 100.000 mujeres/año, respectivamente (tabla 28 y figura 23).

	1998-2002	2010	2015
<b>N/año</b>	26,4	38	43
<b>TB</b>	8,8	9,5	10,1
<b>TA</b>	4,3	4,8	4,9

Tabla 28. Proyección de la mortalidad del cáncer de ovario para los años 2010 y 2015.

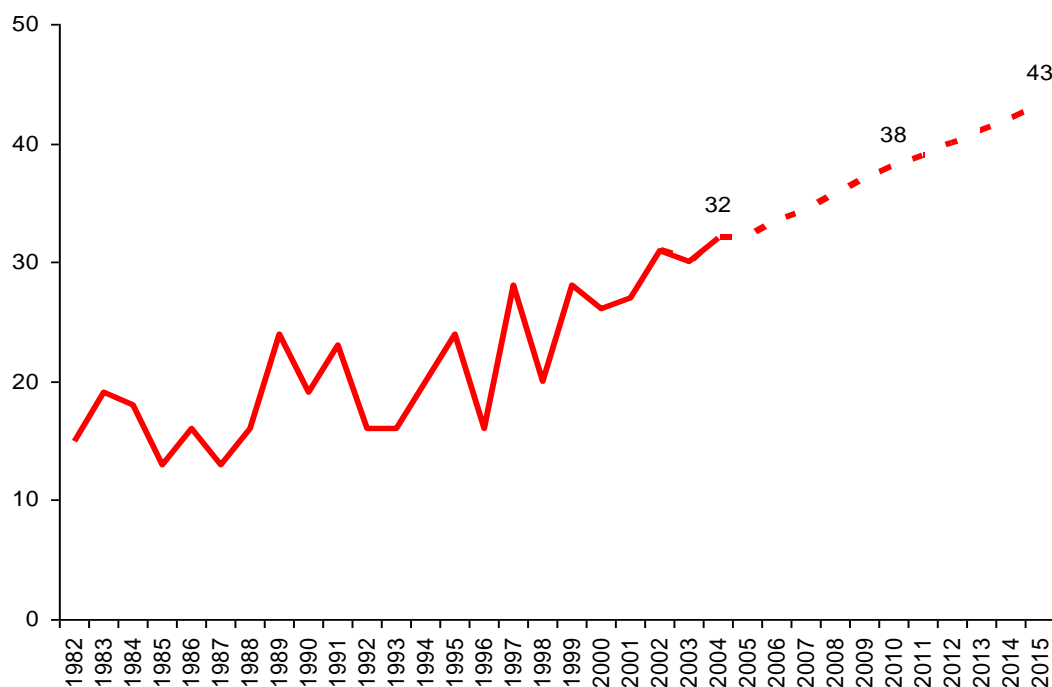


Figura 23. Proyección del número de casos de muertes por cáncer de ovario. 2004-2015.

#### 4.2.5. Años de vida potencialmente perdidos

El total de años de vida perdidos para el período 1998-2002 fue de 1.786. La media de años de vida perdidos fue de 15,8 y el porcentaje de años de vida perdidos por los cánceres de ovario respecto al total de años de vida perdidos por el resto de los cánceres fue del 6% (tabla 29).

APVP	% APVP	MEDIA APVP
1786	6,0	15,8

Tabla 29. Años potenciales de vida perdidos por cáncer de ovario en el período 1998-2002.

La media anual de años de vida potencialmente perdidos fue de 357, con una tasa de años de vida potencialmente perdidos de 12,8 (tabla 30).

N/AÑO	TASA APVP
357,2	12,8

Tabla 30. Media anual y tasa de años potenciales de vida perdidos por cáncer de ovario en el período 1998-2002.

### 4.3 SUPERVIVENCIA

A continuación se describen los resultados obtenidos en los sucesivos quinquenios por diferentes períodos de seguimiento y la supervivencia según la edad, centrada en la de mayores y menores de 65 años. La supervivencia según el tipo histológico se estudiará y discutirá en los apartados 4.8 y 4.9 (período de estudio exhaustivo).

#### 4.3.1 Supervivencia por períodos de tiempo

La **supervivencia observada** a uno, tres, cinco y diez años de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario para el quinquenio 1985-1989 fue del 65,9%, 44,9%, 37,7% y 30,4%, respectivamente. La **supervivencia relativa** fue del 66,8%, 46,8%, 40,4% y 34,8%.



La **supervivencia observada** a uno, tres, cinco y diez años de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario para el quinquenio 1990-1994 fue del 58,2%, 40,3%, 35,1% y 27,6%, respectivamente. La **supervivencia relativa** fue del 58,8%, 41,4%, 36,8% y 31,2%.

La **supervivencia observada** a uno, tres, cinco y diez años de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario para el quinquenio 1995-1999 fue del 66,1%, 44,4%, 33,3% y 27,8%, respectivamente. La **supervivencia relativa** fue del 66,8%, 45,8%, 34,9% y 30,6%.

La **supervivencia observada** a uno, tres y cinco años de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario para el quinquenio 2000-2004 fue del 69,4%, 51,0% y 36,9%, respectivamente. La **supervivencia relativa** fue del 70,7%, 53,4% y 39,4%. Todavía no se ha establecido la supervivencia observada ni relativa a diez años de este quinquenio.

La tabla 31 y la figura 24 muestran los valores de supervivencia observada y relativa en los períodos mencionados tras un seguimiento a uno, tres, cinco y diez años.

	1 año		3 años		5 años		10 años	
	Obs.	Rel.	Obs.	Rel.	Obs.	Rel.	Obs.	Rel.
<b>1985-1989</b>	65,9	66,8	44,9	46,8	37,7	40,4	30,4	34,8
<b>1990-1994</b>	58,2	58,8	40,3	41,4	35,1	36,8	27,6	31,2
<b>1995-1999</b>	66,1	66,8	44,4	45,8	33,3	34,9	27,8	30,6
<b>2000-2004</b>	69,4	70,7	51,0	53,4	36,9	39,4	-	-

Tabla 31. Evolución de la supervivencia del cáncer de ovario por quinquenios. 1985-2004.

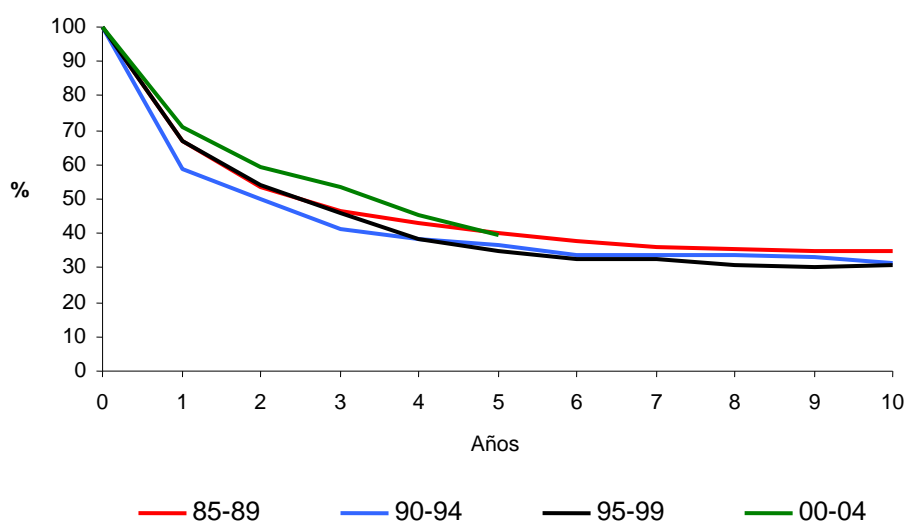


Figura 24. Curvas de supervivencia relativa del cáncer de ovario por períodos. 1985-2004.

#### 4.3.2 Supervivencia según la edad

Por ser el último período en el que las pacientes presentan un seguimiento mínimo de cinco años, se ha escogido el quinquenio 1995-1999 para el estudio de la edad. El punto de corte se ha establecido en 65 años ya que la mayoría de estudios definen los 65 años como punto de inflexión en el estudio de la mortalidad del cáncer de ovario.

La supervivencia observada a cinco años para el período 1995-1999 para mujeres de menos de 65 años fue del 55,3%, mientras que para mujeres de más de 65 años fue del 11,6%.

La supervivencia relativa para el mismo período a cinco años para mujeres menores de 65 años fue del 56,1%, mientras que para las mujeres mayores de 65 años fue del 13,2.

En la tabla 32 se muestran las diferencias en términos de supervivencia observada y relativa para los distintos grupos de edad.

<65 años		≥65 años	
Obs.	Rel.	Obs.	Rel.
55,3	56,1	11,6	13,2

Tabla 32. Supervivencia del cáncer de ovario a cinco años según la edad. Período 1995-1999.

## 4.4 PREVALENCIA

En la tabla 33 se muestran las tasas de prevalencia global y a cinco años por 100.000 habitantes, así como las predicciones para los años 2010 y 2015.

El número de casos prevalentes a 31 de diciembre de 2005 era de 289 mujeres afectadas de cáncer de ovario, de los que 103 se diagnosticaron en los cinco años precedentes. Las proyecciones estimadas para los años 2010 y 2015 son de 359 y 431 casos, respectivamente.

PARÁMETRO	2005-global	2005-cinco años	2010	2015
Tasa	40,9	14,6	45,0	49,4
Número de casos	289	103	359	431

Tabla 33. Tasa de prevalencia y número de casos prevalentes. Año 2005 global y cinco años anteriores. Proyección 2010 y 2015.

## 4.5 CÁNCERES MÚLTIPLES PRIMARIOS

Durante el período 1982-2004 se encontraron 31 casos de cánceres múltiples primarios, es decir, pacientes a las que, tras diagnosticárseles un cáncer de ovario, desarrollaron una segunda neoplasia.

En la tabla 34 se muestra el número de casos (31) de segundas neoplasias en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario, con descripción de la distribución anatómica de las neoplasias y del riesgo estandarizado de la incidencia (SIR) (standardized incidence ratio). En el estudio de dicho riesgo se encontró un aumento estadísticamente significativo, con un SIR (IC 95%) del 9,96 (4,74-18,38)\* para el cáncer de cuerpo uterino cuando la paciente ya había tenido un primer cáncer de ovario. Asimismo, también se evidencia en los resultados que el riesgo general de sufrir una segunda neoplasia cuando ya se ha tenido un primer cáncer de ovario se duplica respecto a la población general, con un SIR (IC 95%) de 2,06 (1,4-2,93)\*, siendo también estadísticamente significativo (tabla 34).

Durante el mismo período de 1982-2004 se encontraron 51 casos de cáncer múltiple en los que el segundo cáncer fue de ovario; la distribución de los primeros cánceres por

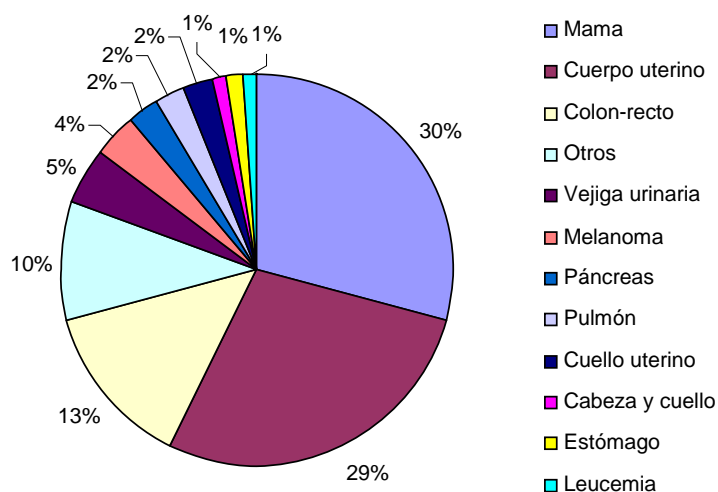
aparatos se muestra en la tabla 34 junto con el estudio de riesgo estandarizado de la incidencia (SIR).

En el estudio de riesgo estandarizado de la incidencia (SIR) para los 51 casos, se observó un riesgo estadísticamente significativo de sufrir un segundo cáncer de ovario cuando el primero fue un cáncer de mama, con un SIR (IC 95%) de 2,33 (1,42-3,6)\*. También se observó un riesgo de sufrir un cáncer de ovario como segunda neoplasia cuando el primer cáncer fue de cuerpo uterino, con un SIR (IC 95%) de 6,03 (3,2-10,34)\*, y, finalmente, también se observó un riesgo aumentado estadísticamente significativo de sufrir un segundo cáncer de ovario cuando el primero fue de vejiga urinaria, con un SIR (IC 95%) de 4,87 (1,27-12,58)\*. El riesgo global de sufrir un segundo cáncer de ovario cuando se había tenido una primera neoplasia fue estadísticamente significativo, con un SIR (IC 95%) de 2,37 (1,76-3,12)\*.

TIPO TUMORAL	Ovario-Primer cáncer		Ovario-Segundo cáncer		Posición indistinta	
	OBS.	SIR (IC 95%)	OBS.	SIR (IC 95%)	OBS.	SIR (IC 95%)
Cabeza y cuello	1	5,6 (0-32,0)	0	0 (0-16,0)	1	2,4 (0-13,5)
Estómago	1	1,8 (0-10,1)	0	0 (0-7,8)	1	0,9 (0-5,4)
Colon-recto	4	1,6 (0,4-4,2)	7	2,2 (0,9-4,5)	11	1,9 (1,0-3,5)
Pancreas	1	2,2 (0-12,4)	1	9,3 (0-53,0)	2	3,5 (0,3-12,9)
Pulmón	2	5,1 (0,5-18,6)	0	0 (0-27,7)	2	3,7 (0,4-13,7)
Melanoma	1	2,9 (0-16,8)	2	3,2 (0,3-11,6)	3	3,1 (0,6-9,1)
Mama	4	1,0 (0,2-2,5)	20	2,3 (1,4-3,6)*	24	1,9 (1,2-2,8)*
Cuello uterino	0	0 (0-9,5)	2	2,2 (0,2-8,2)	2	1,5 (0,1-5,6)
Cuerpo uterino	10	10,0 (4,7-18,4)*	13	6,0 (3,2-10,3)*	23	7,3 (4,6-10,9)*
Vejiga urinaria	0	0 (0-7,9)	4	4,9 (1,23-12,6)*	4	3,0 (0,8-7,9)
Leucemia	1	2,7 (0-15,4)	0	0 (0-9,6)	1	1,3 (0-7,4)
Otros	6	2,2 (0,8-4,8)	2	0,8 (0,1-3,0)	8	1,6 (0,7-3,1)
<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>2,1 (1,4-2,9)*</b>	<b>51</b>	<b>2,4 (1,8-3,1)*</b>	<b>82</b>	<b>2,2 (1,8-2,8)*</b>

Tabla 34. Distribución de las neoplasias múltiples primarias por localización anatómica y con cuantificación del SIR para el período 1982-2004.

En la tabla 34 y la figura 25 se muestra la descripción de los 82 tumores múltiples primarios en los que está involucrado el ovario, así como el riesgo estandarizado de la incidencia (SIR) para estas asociaciones. Podemos observar como el riesgo de tener una neoplasia múltiple primaria cuando se ha tenido un cáncer de ovario en algún momento de la vida es del doble de lo normal, estableciéndose como normalidad el SIR de 1.



**Figura 25. Distribución de las neoplasias múltiples primarias por localización anatómica para el período 1982-2004.**

La figura 25 muestra las principales asociaciones en porcentajes en donde destacan la asociación mama, endometrio y cáncer de colon y recto.

## 4.6 ÍNDICES DE CALIDAD

La proporción de casos conocidos exclusivamente por el certificado de defunción (% DCO: *death certificate only*) fue del 6,1% para el período 1980-1983, del 1,8% para el período 1984-1987, del 0,7% para el período 1988-1992, del 2,7% para el período 1993-1997, del 6,0% para el período 1998-2002 y del 4,7% para el período 2003-2005. El porcentaje de casos con verificación histológica (% VH) fue del 92,7% para el período 1980-1983, del 91,2% para el período 1984-1987, del 91,7% para el período 1988-1992, del 89,6% para el período 1993-1997, del 86,8% para el período 1998-2002 y del 81,2% para el período 2003-2005. El cociente mortalidad/incidencia (% MI) fue del 67,1% para el período 1980-1983, del 52,6% para el período 1984-1987, del 68,1% para el período 1988-1992, del 57,1% para el período 1993-1997, del 56,3 % para el período 1998-2002 y del 62,8% para el período 2003-2005. El porcentaje de casos sin edad conocida (% SEC) fue del 1,2% para el primer período, del 0% para los dos períodos siguientes, del 0,4% para el período 1998-2002 y del 0,7% para el período 2003-2005 (tabla 35). En esta tabla también se ha valorado el porcentaje de diagnóstico clínico (DC) empleado en la categorización de esta enfermedad; así, encontramos un % DC de 1,2% para el período 1980-1983, un % DC de 7

para el período 1984-1987, un % DC de 7,6 para el período 1988-1992, un % DC de 7,7 para el período 1993-1997, un % DC de 7,2 para el período 1998-2002 y un % DC de 14,2 para el último período (tabla 35).

	% DCO	% VH	% DC	% M/I	% SEC
<b>1980-1983</b>	6,1	92,7	1,2	67,1	1,2
<b>1984-1987</b>	1,8	91,2	7	52,6	0
<b>1988-1992</b>	0,7	91,7	7,6	68,1	0
<b>1993-1997</b>	2,7	89,6	7,7	57,1	0
<b>1998-2002</b>	6,0	86,8	7,2	56,3	0,4
<b>2003-2005</b>	4,7	81,1	14,2	62,8	0,7

**Tabla 35. Índices de calidad para el cáncer de ovario por períodos.**

% DCO: porcentaje de casos conocidos exclusivamente por certificado de defunción; % VH: porcentaje de casos con verificación histológica; % SEC: porcentaje de casos sin edad conocida; % MI: cociente mortalidad/incidencia; % DC: porcentaje de diagnóstico clínico.

#### **4.7 ESTUDIO EXHAUSTIVO DEL PERÍODO 2000-2004**

Con el fin de profundizar en el estudio de las neoplasias malignas de ovario en Tarragona, se escogió el período comprendido entre el año 2000 y el 2004 para realizar el estudio exhaustivo, analizándose una serie de datos que no se recogían sistemáticamente en el Registro de Cáncer de Tarragona. Estos datos son los que se describen a continuación en este capítulo.

Durante el período 2000-2004 se evaluaron 233 casos de cáncer de ovario en Tarragona, de los cuales se desestimaron 15: seis por ser cánceres in situ; tres por ser neoplasias de otras localizaciones; tres por no considerarse casos de cáncer; y, finalmente, tres porque no se obtuvo dato alguno en los diferentes archivos consultados. Después de esta revisión, quedaron 218 casos para el estudio definitivo.

En este estudio exhaustivo no se ha analizado el parámetro edad, pues ya se hizo ampliamente en el apartado 4.1.2 correspondiente al período 1998-2002. En todo caso, la edad media en el diagnóstico fue de 64,9 años, muy similar a la encontrada en el anterior período mencionado. Sí que ha sido importante en este capítulo el análisis de la edad como factor pronóstico, aspecto que se trata en el apartado 4.8.7.1.

#### 4.7.1. Método diagnóstico

Los métodos diagnósticos que llevaron al diagnóstico final de neoplasia maligna de ovario fueron los siguientes:

- DCO, 18 (8,3%); diagnóstico clínico, 17 (7,7%); citología, 24 (11%); histología de la metástasis, 8 (3,7%); histología del tumor primario, 150 (68,8%); y autopsia con histología, 1 (0,5%). Estos datos quedan reflejados en la tabla 36.

MÉTODO DIAGNÓSTICO	N	%
DCO	18	8,3
Diagnóstico clínico	17	7,7
Citología	24	11
Histología metástasis	8	3,7
Histología primario	150	68,8
Autopsia con histología	1	0,5
Total	218	100

Tabla 36. Métodos empleados para el diagnóstico de los cánceres de ovario del período 2000-2004.

#### 4.7.2. Distribución por histologías

La distribución por histologías en los 218 casos de cáncer de ovario para el período 2000-2004 fue la que se muestra en la tabla 37.

	<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>1</b>	<b>Carcinoma, SAI</b>	10	4,5
<b>2</b>	<b>Carcinoma indiferenciado, SAI</b>	1	0,5
<b>3</b>	<b>Carcinoma de células escamosas, SAI</b>	2	0,9
<b>4</b>	<b>Adenocarcinoma, SAI</b>	20	9,2
<b>5</b>	<b>Adenocarcinoma papilar, SAI</b>	2	0,9
<b>6</b>	<b>Adenocarcinoma de células claras, SAI</b>	10	4,6
<b>7</b>	<b>Adenocarcinoma de células mixtas</b>	3	1,4
<b>8</b>	<b>Adenocarcinoma endometriode</b>	19	8,7
<b>9</b>	<b>Cistoadenocarcinoma, SAI</b>	1	0,5
<b>10</b>	<b>Cistoadenocarcinoma seroso, SAI</b>	15	6,9
<b>11</b>	<b>Cistoadenocarcinoma seroso papilar, SAI</b>	61	28
<b>12</b>	<b>Carcinoma papilar de la superficie serosa</b>	3	1,4
<b>13</b>	<b>Cistoadenocarcinoma mucinoso,SAI</b>	11	5,0
<b>14</b>	<b>Adenocarcinoma mucinoso, SAI</b>	12	5,5
<b>15</b>	<b>Tumor de células de la granulosa maligno</b>	3	1,4
<b>16</b>	<b>Fibrosarcoma, SAI</b>	2	0,9
<b>17</b>	<b>Tumor mulleriano mixto</b>	1	0,5
<b>18</b>	<b>Tumor mesodérmico mixto</b>	1	0,5
<b>19</b>	<b>Carcinosarcoma, SAI</b>	2	0,9
<b>20</b>	<b>Disgerminoma</b>	2	0,9
<b>21</b>	<b>Teratoma maligno, SAI</b>	1	0,5
<b>22</b>	<b>Tumor clínicamente maligno</b>	36	16,5
	<b>TOTAL</b>	218	100

**Tabla 37. Distribución por histologías de los cánceres de ovario del período 2000-2004.**

La agrupación de la distribución general de las anteriores histologías según los criterios de la IARC para su estudio y con fines comparativos se refleja en la tabla 38 y en la figura 26. Asimismo, junto a cada categoría consta el dígito correspondiente a cada tipo de tumor desagregado.



	<b>TIPO HISTOLÓGICO</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>5, 10, 11, 12</b>	<b>Carcinoma seroso</b>	81	37,15
<b>13, 14</b>	<b>Carcinoma mucinoso</b>	23	10,55
<b>8</b>	<b>Carcinoma endometriode</b>	19	8,71
<b>6</b>	<b>Carcinoma de células claras</b>	10	4,58
<b>4, 7, 9</b>	<b>Adenocarcinoma NOS</b>	24	11
<b>3</b>	<b>Otros carcinomas especificados</b>	2	0,91
<b>1, 2</b>	<b>Carcinomas no especificados</b>	11	5,04
<b>15, 17, 18</b>	<b>Tumores de los cordones sexuales y estroma gonadal</b>	5	2,29
<b>20, 21</b>	<b>Tumores de células germinales</b>	3	1,37
<b>16, 19</b>	<b>Otros cánceres especificados</b>	4	1,83
<b>22</b>	<b>Cáncer no especificado (tumor clínicamente maligno)</b>	36	16,51
	<b>TOTAL</b>	218	

Tabla 38. Agrupación de histologías del período 2000-2004.

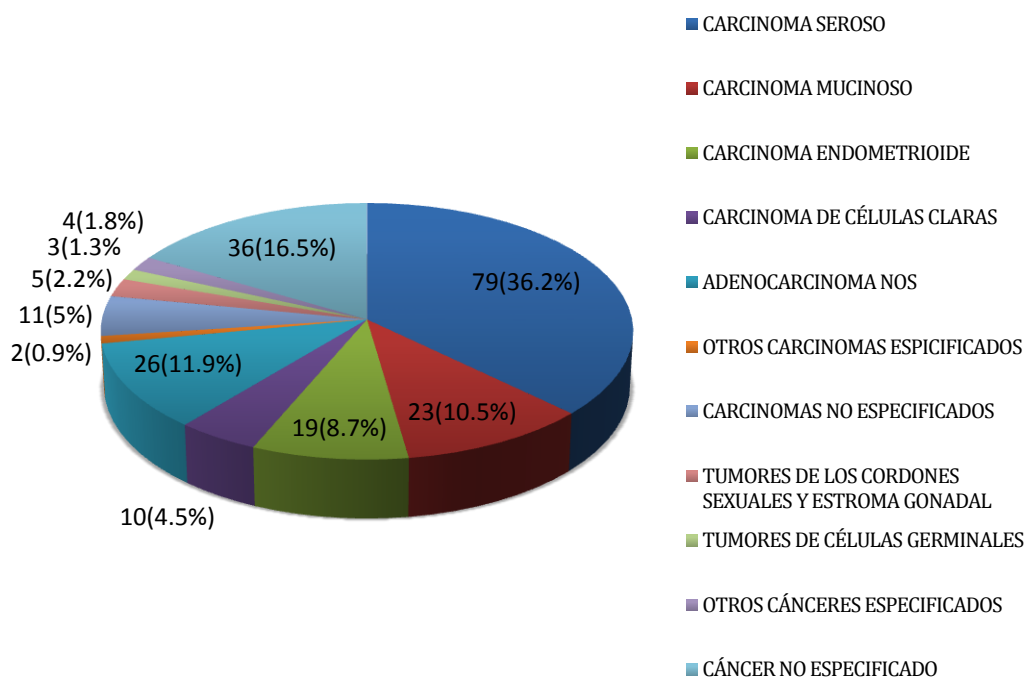


Figura 26. Distribución de las histologías agrupadas del período 2000-2004.

#### 4.7.3. Grado histológico

El grado de diferenciación celular en los 218 casos de cánceres de ovario fue el siguiente: bien diferenciados, 19 casos (8,7%); moderadamente diferenciados, 34 (15,6%); mal diferenciados, 55 (25,2%); y con grado de diferenciación desconocida, 110 (50,5%) (tabla 39 y figura 27).

GRADO	N	%
<b>Bien diferenciado</b>	19	8,7
<b>Moderadamente diferenciado</b>	34	15,6
<b>Pobremente diferenciado</b>	55	25,2
<b>Desconocido</b>	110	50,5
<b>Total</b>	218	100

Tabla 39. Grado de difereciación tumoral para cánceres de ovario en el período 2000-2004.

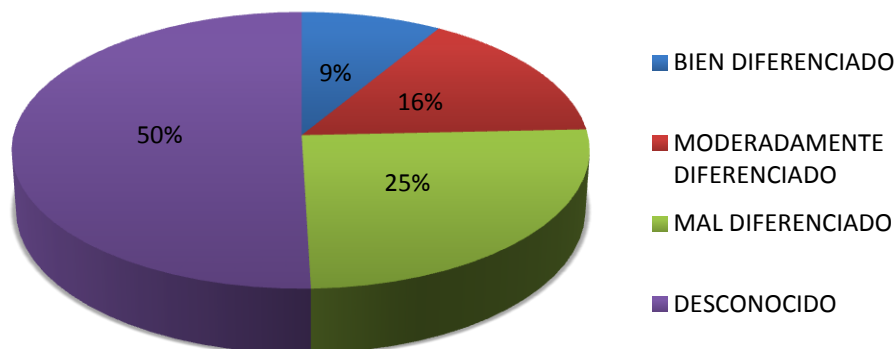


Figura 27. Grado de diferenciación tumoral para cánceres de ovario en el período 2000-2004.

#### 4.7.4. Estadío

Según los criterios de la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia), los 218 casos evaluables de neoplasias malignas de ovario estudiadas durante el período 2000-2004 se clasificaron de la siguiente forma:

- Estadío I, 32 casos (14,7%); estadío II, 6 (2,8%); estadío III, 55 (25%); estadío IV, 45 (20,6%); y desconocido, 80 (36,7%) (tabla 40 y figura 28).

ESTADIO	N	%
I	32	14,7
II	6	2,8
III	55	25,2
IV	45	20,6
Desconocido	80	36,7
<b>Total</b>	<b>218</b>	<b>100</b>

Tabla 40. Distribución por estadios de los cánceres de ovario 2000-2004.

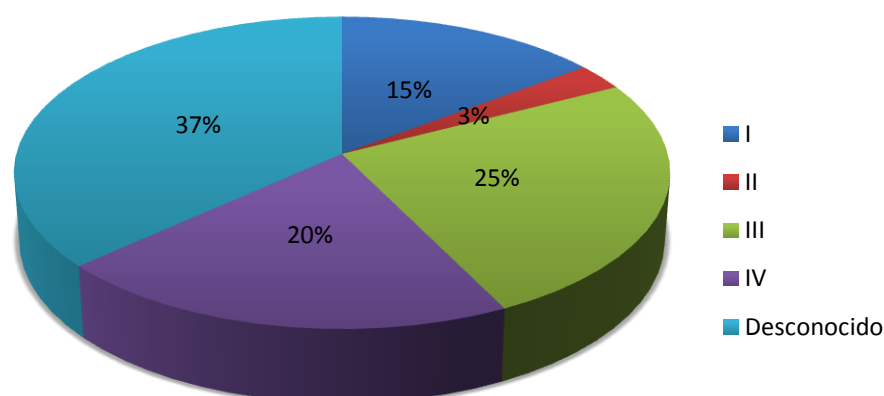


Figura 28. Distribución por estadios de los cánceres de ovario 2000-2004.

#### 4.7.5. Lateralidad

La valoración de la incidencia de las neoplasias malignas de ovario en cuanto a la lateralidad del tumor mostró los siguientes resultados:

- Afectación del ovario derecho, 66 casos (30,3%); afectación del ovario izquierdo, 34 casos (15,6%); afectación bilateral, 52 casos (23,9%); y afectación desconocida de uno u otro ovario, 66 casos (30,3%) (tabla 41 y figura 29).

LATERALIDAD	N	%
<b>Ovario derecho</b>	66	30,3
<b>Ovario izquierdo</b>	34	15,6
<b>Bilateral</b>	52	23,9
<b>Desconocido</b>	66	30,2
<b>Total</b>	218	100

Tabla 41. Lateralidad de los cánceres de ovario del período 2000-2004.

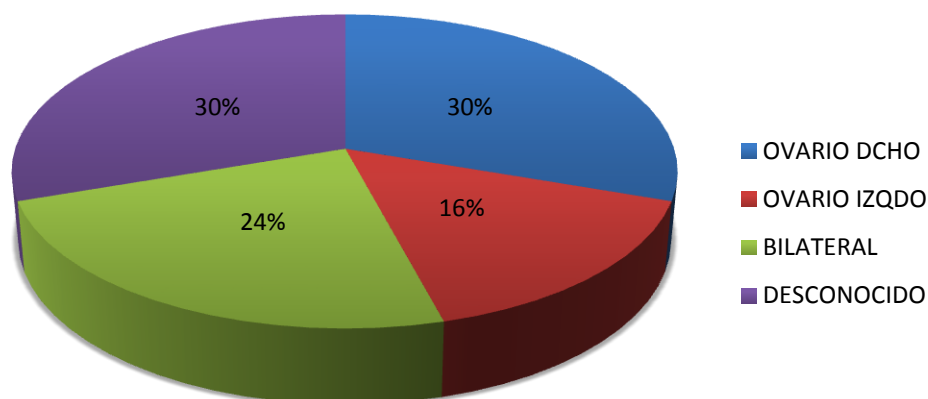


Figura 29. Lateralidad de los cánceres de ovario del período 2000-2004.

#### 4.7.6. Estudio de supervivencia del cáncer de ovario en Tarragona durante el período 2000-2004 por factores pronósticos

La supervivencia global a cinco años del cáncer de ovario en Tarragona durante el período de estudio 2000-2004 —sobre un total de 179 casos evaluables para el cálculo de la supervivencia, una vez excluidos los casos de tumores múltiples y DCO— fue la siguiente:

- Supervivencia observada de 36,9, con intervalo de confianza (IC) del 95% entre 30,3 y 44,8, y supervivencia relativa de 39,3, con IC del 95% entre 32,4 y 47,7 (tabla 42).

GLOBAL	N	S. Obs.	IC 95% (S. Obs.)	S. Rel.	IC 95% (S. Rel.)
Global	179	36,9	(30,3-44,8)	39,3	(32,4-47,7)

Tabla 42. Supervivencia global del cáncer de ovario para el período 2000-2004.

La evaluación de la supervivencia a cinco años dependiendo del tipo histológico mostró los resultados que aparecen en la tabla 43, siendo esta comparación estadísticamente significativa con una  $p < 0,001$ .

HISTOLOGÍA	N	S. Obs.	IC 95% (S. Obs.)	S. Rel.	IC 95% (S. Rel.)	p
<b>Carcinoma seroso</b>	70	30,2	(20,9-43,5)	31,4	(21,8-45,3)	<0,001
<b>Carcinoma mucinoso</b>	21	57,1	(39,5-82,8)	65,0	(44,9-94,1)	
<b>Carcinoma endometriode</b>	16	87,5	(72,7-100,0)	95,1	(79,1-108,7)	
<b>Carcinoma células claras</b>	8	62,5	(36,5-100,0)	65,1	(38,1-104,2)	
<b>Adenocarcinoma</b>	26	7,7	(2,0-29,1)	8,3	(2,2-31,5)	
<b>Carcinoma</b>	10	10,0	(1,6-64,2)	10,6	(1,6-67,8)	
<b>Otros</b>	12	75,0	(54,1-100,0)	76,8	(55,4-102,3)	
<b>Tumor clínicamente maligno</b>	16	12,5	(3,4-45,7)	14,4	(3,9-52,7)	

Tabla 43. Supervivencia del cáncer de ovario del período 2000-2004 por histologías.

El estudio de la supervivencia de las pacientes a cinco años en función del grado histológico se refleja en la tabla 44, siendo dicha comparación estadísticamente significativa con una  $p = 0,01$

GRADO	N	S. Obs.	IC 95% (S. Obs.)	S. Rel.	IC 95% (S. Rel.)	p
<b>Bien diferenciado</b>	16	81,2	(64,2-100,0)	85,6	(67,6-105,3)	0,01
<b>Moderadamente diferenciado</b>	32	45,5	(30,8-67,2)	48,1	(32,6-71,0)	
<b>Mal diferenciado</b>	50	32,1	(21,0-49,0)	33,1	(21,7-50,5)	
<b>Desconocido</b>	81	27,2	(19,0-38,8)	30,1	(21,1-43,0)	

Tabla 44. Supervivencia del cáncer de ovario del período 2000-2004 por grado histológico.

El estudio de la supervivencia del cáncer de ovario a cinco años dependiendo del estadiaje FIGO fue el que se refleja en la tabla 45, siendo estadísticamente significativo con una  $p < 0,001$ .

ESTADIO	N	S. Obs.	IC 95% (S. Obs.)	S. Rel.	IC 95% (S. Rel.)	p
<b>Estadio I</b>	27	96,3	(89,4-100,0)	100,3	(93,1-104,1)	<0,001
<b>Estadio II</b>	5	80,0	(51,6-100,0)	83,2	(53,7-104,0)	
<b>Estadio III</b>	49	29,1	(18,5-45,8)	30,3	(19,3-47,6)	
<b>Estadio IV</b>	41	9,1	(3,4-24,8)	9,5	(3,5-25,8)	
<b>Desconocido</b>	57	31,6	(21,5-46,3)	35,5	(24,2-52,1)	

Tabla 45. Supervivencia del cáncer de ovario del período 2000-2004 por estadiaje FIGO.

El estudio de la supervivencia observada y relativa en función de la lateralidad del tumor se observa en la tabla 46, en la que se puede ver que la supervivencia a cinco años es mayor cuando el tumor se encuentra en el lado izquierdo, siendo esta afirmación no estadísticamente significativa.

LATERALIDAD	N	S. Obs.	IC 95% (S. Obs.)	S. Rel.	IC 95% (S. Rel.)	p
<b>Ovario derecho</b>	58	44,8	(33,7-59,6)	47,0	(35,3-62,5)	0,41
<b>Ovario izquierdo</b>	29	54,7	(39,2-76,4)	58,2	(41,6-81,2)	
<b>Ambos ovarios</b>	46	31,4	(19,8-49,8)	32,3	(20,3-51,2)	
<b>Desconocido</b>	46	19,6	(10,9-35,2)	22,5	(12,5-40,5)	

Tabla 46. Supervivencia del cáncer de ovario para el período 2000-2004 según la lateralidad del tumor.

#### 4.7.7. Estudio de supervivencia según factores pronósticos

##### 4.7.7.1. Estudio univariado de la supervivencia

Al realizar el estudio de los factores pronósticos, se ha encontrado que la edad es un factor determinante de la supervivencia en el análisis univariante ( $p < 0,001$ ). La edad en el momento del diagnóstico aumenta el riesgo de morir por cáncer; así, podemos observar

que por cada año más de edad en el momento del diagnóstico el riesgo de morir aumenta un 3,3%.

Tal como se ha comentado, también han sido significativos el tipo histológico, el estadio y el grado, pero no la lateralidad.

#### 4.7.7.2. Análisis multivariante de la supervivencia en cáncer de ovario

En cuanto al análisis multivariante de la supervivencia, se encontró que el estadio, la edad y el tipo histológico eran factores pronósticos independientes. No fue así para el grado histológico (tabla 47).

FACTOR	SIGNIFICACIÓN
Estadio	<0,001
Edad	<0,001
Histología	0,002
Grado	0,914

Tabla 47. Análisis multivariante de la supervivencia del cáncer de ovario. Período 2000-2004.

En cuanto al estadiaje FIGO, hemos observado, cogiendo como referencia el estadio I, los estadios III y IV y el grupo de estadio desconocido, una supervivencia significativamente inferior ( $p = 0,003$ ,  $p < 0,001$  y  $p = 0,025$ , respectivamente), mientras que esta significación se pierde para el estadio II ( $p = 0,56$ ), muy probablemente por el escaso número de casos en este grupo ( $n = 5$ ).

Tomando como referencia la histología serosa, las histologías de adenocarcinoma ( $p = 0,013$ ) y tumor clínicamente maligno ( $p = 0,05$ ) poseen una supervivencia significativamente inferior, mientras que la histología endometrioide le confiere una supervivencia significativamente superior ( $p = 0,044$ ). No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas para el resto de grupos histológicos: carcinoma ( $p = 0,10$ ), carcinoma de células claras ( $p = 0,80$ ), carcinoma mucinoso ( $p = 0,67$ ) y otros ( $p = 0,60$ ).





## **CAPÍTULO 5 : DISCUSIÓN**



## 5.1 INCIDENCIA

### 5.1.1. Incidencia

La incidencia de las neoplasias malignas de ovario en la provincia de Tarragona se encuentra en la parte intermedia, tanto si se compara con los registros españoles como los mundiales (Curado, 2007) (figura 31). La tasa ajustada de la incidencia es de 8,2 casos por 100.000 mujeres/año.

El promedio de nuevos casos por año es de 41. Esta cifra debe tenerse en cuenta para la planificación asistencial para este tipo de tumor.

La probabilidad de que una mujer de Tarragona desarrolle un cáncer de ovario antes de los 74 años de edad es del 0,92%. En la tabla 48 se compara la probabilidad de desarrollar un cáncer de ovario antes de los 74 años por diferentes países. La probabilidad más alta está en Irlanda del Norte y en algunas regiones de Inglaterra. Las mujeres de raza blanca de los Estados Unidos también presentan una probabilidad superior a las de nuestro estudio de Tarragona. Otros registros del área mediterránea (Italia y Francia) muestran un riesgo ligeramente superior. En comparación con otros registros españoles, la probabilidad es similar. Por último, cabe destacar la cifra más baja en registros homologados encontrada en Turquía y Corea (Curado, 2007) (tabla 48).

REGISTROS TUMORES	TASA ACUMULADA 74
Irlanda del norte	1,65
Inglaterra (regiones sur y oeste)	1,51
SEER (mujeres blancas)	1,26
Italia, Milán	0,98
Francia, Isère	0,97
Tarragona	0,92
Murcia	0,9
Girona	0,86
Turquía, Izmir	0,56
Corea, Daejeon	0,47

Tabla 48. Comparación de la tasa acumulada a los 74 años por países en CIFIC IX.

### 5.1.2. Estudio de la edad

La edad media en el momento del diagnóstico fue de 63,5 años para las pacientes estudiadas en el Registro de Cáncer de Tarragona (RCT). Esta cifra es muy parecida a la que se extrae de los datos del SEER para el período 2003-2007 (Howlader, 2010), en donde la edad media en el momento del diagnóstico es de 63,0 años de edad. Del mismo modo que ocurre en los Estados Unidos, en la mayoría de registros poblacionales europeos la edad media en el momento del diagnóstico se sitúa también en la década de los 60-70 años. Así, se ha llegado a considerar el cáncer de ovario como una enfermedad de la vejez (Petignat, 2004).

También es interesante, para el cáncer de ovario, la distribución de las tasas específicas por edad en el momento del diagnóstico. Las pacientes del RCT presentaron una distribución por edades muy parecida a la de los países desarrollados, de tal forma que más del 50% de los casos de neoplasias malignas de ovario se hallaron en pacientes de más de 55 años. Podemos observar que la distribución de la incidencia por grupos de edad muestra una curva ascendente unimodal, con un pico de incidencia entre los 55 y los 85 años (figura 17).

Al realizar la comparación de nuestros datos con los obtenidos en la base de datos SEER, se observa que ambas distribuciones por edad son muy parecidas (Howlader, 2010) (tabla 49). Asimismo, también se observa el mismo patrón de distribución de la incidencia del cáncer de ovario por edades en otros estudios de base poblacional realizados en Europa (Minelli, 2004).

GRUPO DE EDAD	RCT (1998-2002)	SEER (2003-2007)
0-19 años	0,5%	1,3 %
20-34 años	2,0%	3,5 %
35-44 años	8,3%	7,4 %
45-54 años	18,1%	19,2 %
55-64 años	22,5%	22,9 %
65-74 años	24,0%	19,5 %
75-84 años	16,2%	18,4 %
≥ 85 años	8,3%	7,8 %

Tabla 49. Comparativa de la distribución de la incidencia por grupos de edad entre el RCT (1998-2002) y el SEER (2003-2007) para al cáncer de ovario.

En la figura 30 podemos ver la comparación de las tasas ajustadas de la incidencia específicas por edad en diferentes registros del cáncer. En ella podemos observar como para los países con una baja incidencia de cáncer de ovario, como Corea, la curva se mantiene en una leve progresión ascendente a partir de los 30 años, para estabilizarse a partir de los 55. Esto es muy diferente de lo que ocurre en países con una tasa de incidencia mucho más elevada, como son Irlanda del Norte y los Estados Unidos, en los que la curva de incidencia sigue una marcada progresión ascendente a partir de los 40 años de edad, para bajar de forma brusca a partir de los 75-80 años. En España, con una incidencia más baja que la de los países anteriores pero por encima de la de los países asiáticos, la evolución de la tasa ajustada de la incidencia con la edad sigue de forma paralela a la que se muestra para los Estados Unidos e Irlanda del Norte, aunque con una pendiente mucho menos acusada, y, al contrario de lo que sucede en estos países, en el nuestro se produce un claro aumento del cáncer de ovario a partir de los 75-80 años. Creemos que esto se debe a un efecto *birth cohort* para este grupo de edad. A partir de 1900 se produjo un descenso progresivo de la natalidad en todo el mundo, intensificado por las guerras mundiales que azotaron el planeta durante el siglo XX y, en nuestro país, por la Guerra Civil. Este descenso del número de embarazos propició que para las mujeres de comienzos del siglo XX la tasa de incidencia del cáncer de ovario aumentara. Pero como veremos posteriormente en el apartado 5.1.4, la introducción de los anticonceptivos orales modificó el patrón de incidencia de esta enfermedad en los diferentes países según el momento de su introducción. Así, en países como Irlanda del Norte y los Estados Unidos, donde la introducción de los anovulatorios fue mucho más temprana que en países como España, la curva de incidencia del cáncer de ovario comenzó también a descender mucho antes de que lo hizo en estos últimos (Dos Santos Silva, 1995).

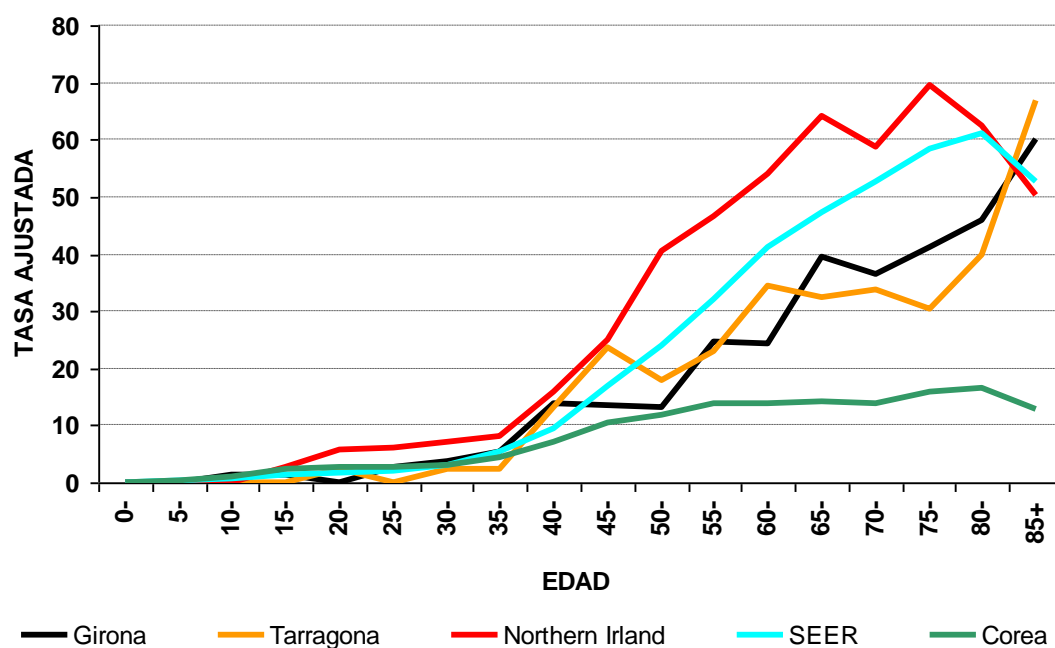


Figura 30. Gráfico de distribución por edad comparando Tarragona, Girona, Irlanda del Norte, SEER y Corea.

### 5.1.3. Comparación geográfica de la incidencia

Al comparar nuestros datos de incidencia con el resto de registros españoles (11 en total) que disponen de resultados del mismo período, observamos una incidencia muy similar en nueve de ellos (tasas situadas entre 7,8 y 9,1), situándose Tarragona (tasa ajustada de 8,2 por 100.000 mujeres/año) claramente en la zona intermedia. La tasa ajustada más alta se ha registrado en Asturias (11,4), donde es prácticamente el doble que la de Albacete (6,49), situada en el extremo más bajo (figura 31) (Curado, 2007).

Al compararlos con los del resto del mundo, nuestros datos se encuentran en la parte media-baja de la tabla. En la parte superior encontramos Irlanda del Norte, con una tasa ajustada de 14,8 casos por 100.000 mujeres/año, lo cual supone casi el doble de la que encontramos en el RCT. Junto a ella se encuentran los registros de la República Checa, Dinamarca y Noruega. En la parte inferior de la tabla encontramos países como Corea, Egipto o Turquía, con tasas de entre el 4,7 y el 5 por 100.000 mujeres/año que corresponden a la mitad de la del RCT. En la zona media se encuentran la mayor parte de registros españoles y del área mediterránea (figura 31) (Curado, 2007).

De la comparación geográfica de los registros españoles y del resto del mundo respecto al RCT no se desprende ninguna consideración causal o etiológica, probablemente debido a que en muchos países se barajan las principales causas del cáncer de ovario, tanto promotoras como protectoras, de forma diferente. En todo caso, la distribución en la tabla 31 muestra una coherencia en el sentido geográfico de la manera en que se agrupan los de mayor incidencia (Escandinavia, Reino Unido e Irlanda del Norte), intermedia (registros españoles y área mediterránea) o más baja (Sudamérica, Asia).



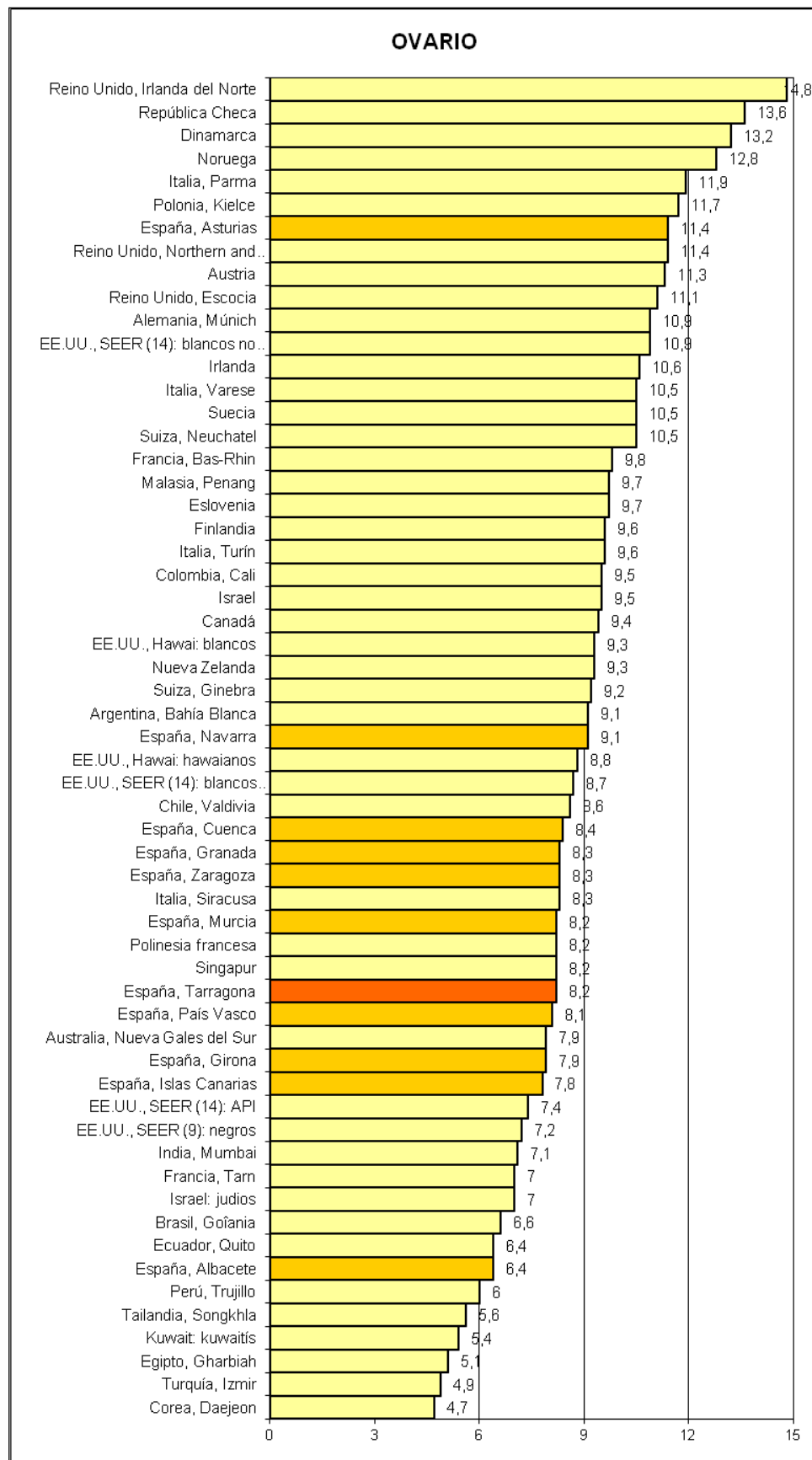


Figura 31. Comparación de la incidencia del cáncer de ovario. CIFIC IX.

#### **5.1.4. Evolución temporal y proyección de la incidencia**

En nuestro caso, durante el período 1982-2004 se observa un aumento progresivo y mantenido de la incidencia del cáncer de ovario que se evidencia con un porcentaje anual de cambio (PAC) del 1,4% (IC 95% 0,4-2-5), siendo dicha tendencia estadísticamente significativa. El aumento de la incidencia con el paso del tiempo se ha producido de forma constante, lo que hace suponer que los factores de riesgo para el cáncer de ovario en Tarragona también han actuado de forma constante y mantenida. La metodología de trabajo del RCT no ha variado a lo largo del tiempo, por lo que es de suponer que estos resultados no estarían influenciados por las técnicas de recogida de datos, aunque no se puede descartar una influencia de la mejora en la tasa de diagnóstico para esta enfermedad.

Respecto a la evolución temporal de la incidencia, nuestros datos difieren de los encontrados en la mayoría de países desarrollados. Si observamos los datos del SEER, podremos observar que hasta 1985 la tendencia de la incidencia iba en aumento, si bien a partir de 1985 la tendencia del cáncer de ovario en EE. UU. ha ido disminuyendo progresivamente. Así, veremos que para el período 1985-2001 el PAC fue del -0,7%, mientras que para el período 2001-2007 fue del -2,2%, siendo ambos datos estadísticamente significativos (Howlader, 2010).

Al estudiar los datos de los registros europeos, los resultados ya son más variados. Por ejemplo, observamos como en Suecia la tendencia de la incidencia es a la baja, con un PAC de -0,9% para el período 1986-2005 (The National Board of Health and Welfare / Centre for Epidemiology, 2007). Esta tendencia que observamos en Suecia también se repite en el resto de países nórdicos englobados en el NORDCAN (Association of the Nordic Cancer Registries) (Noruega, Suecia, Dinamarca, Finlandia, Islandia e Islas Feroe), donde globalmente se aprecia una tendencia negativa de la tasa de incidencia que se refleja en un PAC en los últimos 10 años de -2,2% (Engholm, 2011).

Otra aproximación para conocer los cambios de tendencias se puede realizar comparando dos períodos consecutivos del Cancer Incidence in Five Continents (CI5C). En la figura 32 se muestran los cambios entre los períodos 1993-1997 (Parkin, 2002) y 1998-2002 (Curado, 2007) en diferentes registros representativos de todo el mundo.

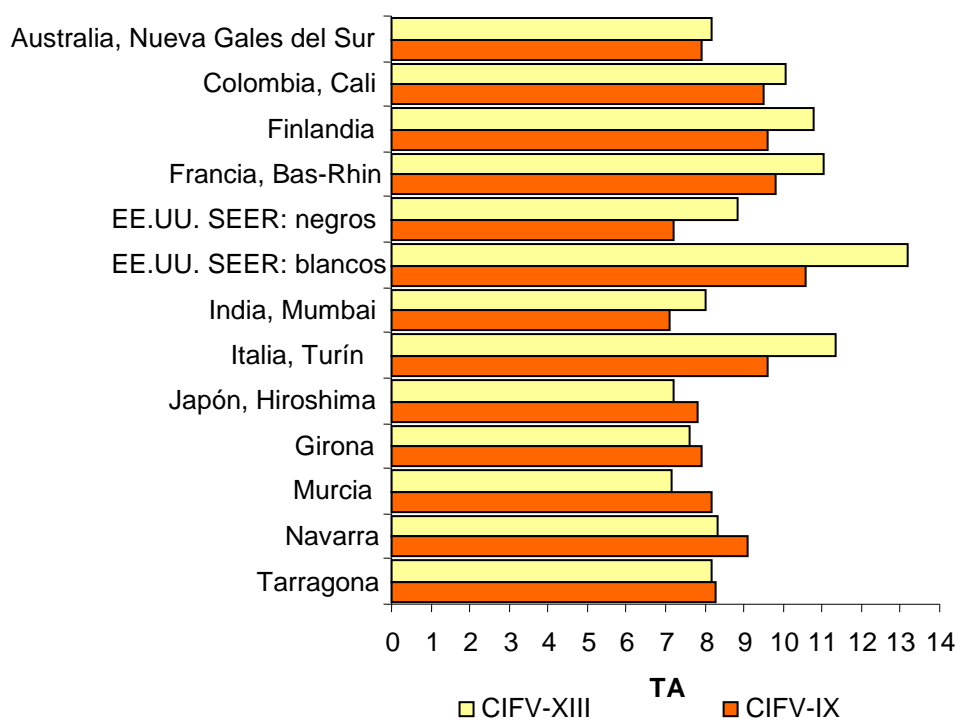


Figura 32. Incidencia del cáncer de ovario. Comparación CIFC-VIII vs. CIFC-IX.

En esta figura se puede observar que, en diversos registros de zonas muy diferentes del mundo y, a su vez, con distintas tasas de incidencia, se ha producido una tendencia descendente. En los registros españoles, en cambio, se observa un fenómeno de progresivo aumento en una proporción semejante.

Seguramente un conocimiento más extenso de los factores de riesgo para el cáncer de ovario nos ayudaría a comprender mejor estas diferencias entre las tendencias de la incidencia, especialmente entre los países del norte y del sur de Europa. Posiblemente uno de los factores protectores para el cáncer de ovario mejor estudiados sean los anticonceptivos orales, tal como se ha descrito en el capítulo de epidemiología analítica. Desde que se introdujeron en la década de los sesenta, estos fueron ampliamente adoptados como método anticonceptivo entre las mujeres del norte de Europa, estimándose que durante los años setenta el porcentaje de mujeres nórdicas que tomaban anticonceptivos orales era del 20-30%, mientras que, durante la misma época, el porcentaje de mujeres del sur de Europa (Italia, Grecia y España) que los tomaban solo llegaba al 5-10% (La Vecchia, 1992b; Oddens, 1996). Este porcentaje de consumo de

anticonceptivos ha ido en aumento con el paso del tiempo en los países del sur de Europa, sobre todo en Francia e Italia.

Esta diferencia entre los patrones de consumo de anticonceptivos orales podría explicar, al menos en parte, las diferentes tendencias de incidencia entre los países del norte y los del sur de Europa. Aunque los cambios temporales de la incidencia no han sido tan marcados como los de la mortalidad, la administración de anticonceptivos orales también habría podido influir en la disminución de la incidencia entre las pacientes jóvenes (Bray, 2005).

En la posible interpretación de estos cambios de tendencia, no debemos olvidar los otros factores de riesgo conocidos resumidos en la tabla 3 y su modificación en el tiempo.

Por otro lado, se deben tener muy en cuenta los cambios en la práctica de los registros de cáncer y las mejoras en la tasa de diagnóstico en los diferentes países.

Por último, no podemos dejar de hablar de la proyección de la incidencia, donde hemos podido ver que el número de casos estimados pasa de 41 a 64 en el 2010 y a 74 en el 2015. Este incremento no solo se debe al porcentaje anual de cambio de la tasa ajustada (PAC), comentado en este mismo apartado, sino también al escenario demográfico previsto para el 2010 y el 2015. El aumento del 50% respecto a las cifras del estudio no supone un gran cambio en cifras absolutas, pero, en todo caso, habrá que tenerlo en cuenta desde el punto de vista asistencial.

#### **5.1.5. Tipos histológicos**

Tal como se describe en la introducción de este trabajo, las neoplasias malignas del ovario se originan sobre una de estas tres líneas celulares: células epiteliales, células de los cordones sexuales y células germinales.

El estudio de la distribución histológica del cáncer de ovario durante el período 1998-2002 mostró un claro predominio de los tumores epiteliales, que llegaron a constituir el 79,29% de todos los cánceres de ovario. Los tumores derivados de los cordones sexuales y de las células germinales representaron el 5% de todos los tumores. Estos datos concuerdan con los encontrados en la mayoría de países industrializados, en donde los tumores epiteliales llegan a constituir entre el 80% y el 95% de todos los cánceres del ovario (Howlader, 2010).

REGISTRO	TA	Carcinoma							Cordones sex/estr	Células germ.	Otros	Inespecíficos
		Seroso	Mucinoso	Endometrioie	Células claras	Adenocarcino	otros	Inespecíficos				
Cuenca	8,4	2,2	0,5	1,5	0,4	0,9	0,3	0,6	0,4	0,8	0,0	0,8
Girona	7,9	2,8	0,3	1,0	1,0	1,2	-	0,4	-	0,3	0,1	0,8
Granada	8,3	2,0	1,0	1,5	0,3	1,3	0,4	0,3	0,1	0,4	0,2	0,6
Murcia	8,2	2,5	1,1	0,9	0,3	1,5	0,3	0,5	0,1	0,2	0,2	0,7
País Vasco	8,1	2,4	1,0	1,3	0,3	1,4	0,4	0,3	0,1	0,2	0,2	0,5
Tarragona	8,2	3,3	0,7	0,8	0,8	1,1	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,7
Zaragoza	8,3	2,0	0,9	1,3	0,5	0,9	0,3	0,5	-	0,2	0,1	0,5
Siracusa (Italia)	8,2	3,1	0,5	0,6	0,2	1,5	0,8	0,5	0,1	0,3	-	0,7
Nueva Gales del Sur (Australia)	7,9	3,6	0,7	0,7	0,5	1,0	0,1	0,4	0,0	0,4	0,3	0,2
Singapur	8,2	2,4	0,8	1,4	1,3	0,7	0,1	0,1	0,0	0,7	0,2	0,3
Polinesia francesa	8,2	2,4	0,9	1,2	0,2	2,1	-	0,5	-	0,2	0,2	0,6

Tabla 50. Cáncer de ovario. Tasas ajustadas de los tipos histológicos en diferentes registros: Cuenca, Girona, Granada, Murcia, País Vasco, Tarragona, Zaragoza, Siracusa, Nueva Gales del Sur (Australia), Singapur y Polinesia francesa. CI5C vol. IX (1998-2002).

En la tabla 50 se muestran las tasas de incidencia según tipo histológico en diferentes registros españoles e internacionales, todos ellos con una tasa ajustada de incidencia similar a nivel mundial, lo cual nos permite una comparación entre registros respecto a la distribución de los tipos histológicos.

Podemos observar como todos los registros coinciden en que los tumores epiteliales del ovario son los más frecuentes y, de entre ellos, el subtipo histológico seroso es, con mucho, el más frecuente. Asimismo, también observamos como los tumores de células germinales y del estroma son infrecuentes, aunque con una distribución muy uniforme entre los registros incluidos en la tabla.

## 5.2 MORTALIDAD

### 5.2.1. Mortalidad

Durante el quinquenio del estudio, 1998-2002, el número de defunciones por cáncer de ovario fue de 26,4 por año, lo que supuso 132 muertes en total. Las tasas bruta y ajustada de mortalidad fueron de 8,8 y 4,3 por 100.000 mujeres/año, respectivamente.

Para ese mismo período, la mortalidad por cáncer de ovario fue la sexta causa de muerte por cáncer entre las mujeres de Tarragona y supuso un 4,9% de todas las muertes por cáncer en la mujer (Galceran, 2009).

### 5.2.2. Estudio de la edad

Para las pacientes de Tarragona, la edad media en el momento de la muerte fue de 69,5 años. Para la población con cáncer de ovario recogida en la base de datos americana SEER para el período 2004-2008, la edad media fue de 71 años, bastante similar a la observada en nuestra población (Howlader, 2010; Petignat, 2004).

Al igual que sucede en el resto del mundo, la mortalidad de las pacientes con cáncer de ovario de Tarragona es mucho mayor a partir de los 60 años de edad (Howlader, 2010). Así, en nuestros datos encontramos que la tasa de mortalidad específica por edad más alta corresponde al grupo de edad de 70 a 74 años —concretamente, de 40,2 fallecimientos por 100.000 mujeres/año—, lo que constituye el 22,7% de todas las muertes por cáncer de ovario por grupos de edad para el período 1998-2002. Al observar la curva de las tasas específicas de mortalidad por edades para el cáncer de ovario, esta es del tipo unimodal ascendente, con claro aumento, como ya hemos dicho anteriormente, a partir de los 60 años de edad. La mayoría de estudios que relacionan la edad con la mortalidad por cáncer de ovario establecen que posiblemente la edad sea un factor pronóstico independiente, si bien también es verdad que las pacientes mayores llevan consigo un mayor número de alteraciones de base (patología cardíaca, renal, hepática, etc.) que comportan que se desestimen, para estas pacientes, una serie de tratamientos agresivos que está demostrado que aumentan la supervivencia en el cáncer de ovario y que sí que se aplican en las pacientes jóvenes, como por ejemplo la cirugía de citorreducción agresiva o la quimioterapia a dosis convencionales (Petignat, 2004).

### 5.2.3. Comparación geográfica de la mortalidad

Cuando estudiamos la mortalidad de las pacientes con cáncer de ovario de Tarragona, podemos apreciar que la tasa ajustada de mortalidad es inferior a la media europea. Así, encontramos que en nuestros datos la tasa ajustada de mortalidad es de 4,3 casos por 100.000 mujeres/año, mientras que la media europea es de 7,6 fallecimientos por 100.000 mujeres/año. Dentro de la Unión Europea hay claras diferencias entre los países del norte, con tasas ajustadas de mortalidad mucho mayores que en la mayoría de los países del sur. Como ejemplo de país nórdico tenemos Noruega, con una tasa ajustada de mortalidad para el cáncer de ovario de 9,6 casos por 100.000 mujeres/año. Mención especial merece el caso de Dinamarca, que, aunque ya está incluida en los datos de los países del norte de Europa, presenta de forma destacada una de las mayores tasas de mortalidad ajustada del mundo, la cual, si bien ha ido disminuyendo con el tiempo, actualmente se sitúa cerca de los 13 casos por 100.000 mujeres/año (Ferlay, 2010).

Sin embargo, como ya hemos dicho anteriormente, los países del sur de la Unión Europea poseen una tasa de mortalidad ajustada más baja en general. Así, por ejemplo, países como Francia, Italia o Grecia poseen una tasa de mortalidad ajustada cercana a seis casos por 100.000 mujeres/año. Un dato muy parecido se obtiene al realizar la media de todos los registros del Estado español, obteniéndose una cifra en la línea de los países mediterráneos de 5,7 casos por 100.000 mujeres/año (Ferlay, 2010).

Al estudiar los datos que se obtienen con el SEER, podemos observar una tasa de mortalidad ajustada global de 8,4 casos por 100.000 mujeres/año para el período 2004-2008. Este dato corresponde de forma global a todas las razas presentes en Norteamérica, pero, al desglosarlo, observamos una mayor tasa de mortalidad ajustada para las mujeres blancas de raza caucásica —de 8,8 casos por 100.000 mujeres/año—, mientras que para las mujeres norteamericanas de origen asiático o hispano la tasa de mortalidad ajustada es mucho menor, concretamente de 5 y 5,9 casos por 100.000 mujeres/año, respectivamente (Howlader, 2010).

Como es lógico, la mortalidad es más alta en los países en que la incidencia es más alta. Al observar la tasa de mortalidad en Tarragona, vemos que es bastante baja respecto a los estudios citados anteriormente. Esto es debido en parte a la baja incidencia, ya vista en apartados anteriores, y al período estudiado, que es un poco anterior a los que se recogen en los artículos comentados más arriba, y más si tenemos en cuenta una incidencia aún creciente en el RCT.

## 5.2.4. Evolución temporal y proyección de la mortalidad

### Evolución temporal de la mortalidad y PAC de la mortalidad

La tendencia global de la mortalidad por cáncer de ovario durante el período 1982-2004 ha ido en aumento, aunque no de forma significativa, con un PAC de 0,7% (IC 95%: -0,5, 2,0).

En la base de datos SEER, al revisar el PAC de la mortalidad de los períodos sucesivos desde 1975 hasta 2007, podemos ver que la tendencia ha sido variable, pero con una clara predisposición al descenso leve de la mortalidad, sobre todo desde la década de los noventa. Al valorar el último período 2002-2008, el PAC fue de signo negativo, concretamente de -1,9%, y estadísticamente significativo (Howlader, 2010).

Si valoramos la tendencia de la mortalidad para los países europeos, encontramos, al igual que sucedía con la incidencia, una clara discrepancia entre los países del norte y los del sur de Europa. Así, podemos observar que en los países del norte la tendencia de la mortalidad ha ido en descenso progresivo. Como dato relevante encontramos un PAC en los últimos 10 años para los países que conforman el NORDCAN de -1,8%. En cambio, para los países del sur de Europa esta tendencia tradicionalmente ha ido en aumento, aunque en las últimas décadas esta tendencia al alza parece haberse ido suavizando (González-Diego, 2000). En el caso de España, la tendencia general de la mortalidad ha sido al alza hasta 1998, año a partir del cual se ha ido estabilizando, incluso con una leve tendencia a la baja (Cabanés, 2009).

Las cifras estables en las tasas de mortalidad en Tarragona se corresponderían con un equilibrio entre el ligero aumento de la incidencia aún observado y la mejora de los resultados de los tratamientos introducidos en la última década. Es previsible que esta estabilización de la mortalidad se convierta en un descenso a medida que disminuya la incidencia y se implementen masivamente los progresos en el tratamiento, como los modernos quimioterápicos, sobre todo tras la introducción del cisplatino en la década de los setenta y principios de los ochenta y del paclitaxel en la década de los noventa, así como una cirugía de citorreducción tumoral más agresiva. Todo ello habría contribuido a la estabilización de la mortalidad en los últimos años (Muggia, 2003).

Posiblemente la evolución de la tendencia de la mortalidad entre los países del norte y los del sur de Europa sea hacia la reducción de las diferencias, siendo esta tendencia cada vez



más convergente debido en parte a la estandarización de los tratamientos, a la popularidad de los anticonceptivos hormonales entre la población femenina en los últimos años en los países del sur y a la adopción de patrones de vida saludables cada vez más similares entre los países europeos.

### 5.2.5. Comparación incidencia-mortalidad

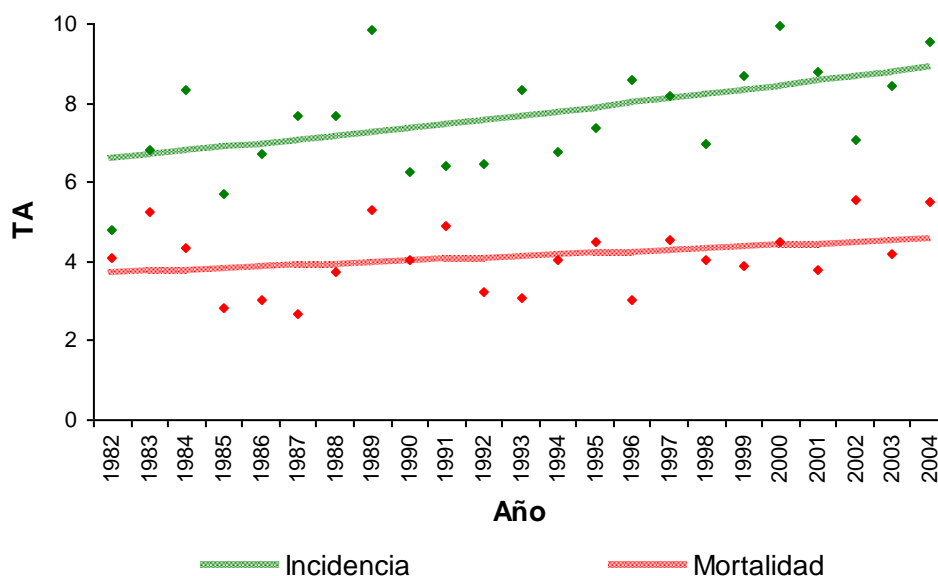


Figura 33. Tendencias estimadas de la incidencia (PAC: 1,4) y la mortalidad (PAC: 0,7).

En la gráfica 33 se aprecian las tendencias temporales de la incidencia y la mortalidad entre 1982 y 2004.

La evolución estable de la mortalidad, combinada con un aumento progresivo de la incidencia, podría hacer pensar en una mejora de la supervivencia a lo largo del período de estudio, si bien, como se discute en el apartado concreto de supervivencia, esta mejora no es del todo evidente.

### 5.2.6. Años de vida potencialmente perdidos.

En los diversos estudios publicados existe una variabilidad metodológica, especialmente por lo que se refiere a la edad de referencia. Así el estudio irlandés (O'Lorcain, 2007) calcula los años potenciales de vida perdidos hasta la edad de 64, y el estudio suizo (Savidan, 2010) se refiere hasta los 70 años.

Así pues, la media de APVP de 15,8 años en Tarragona está condicionada por haber elegido como edad de referencia la esperanza de vida en la mujer, que es de las más altas, y supone por tanto un resultado más elevado, así como una tasa de APVP superior: 12,8 por 10.000 en Tarragona respecto 5,7 en el estudio suizo.

En la mayor parte de trabajos, respecto a los APVP por cáncer, los tumores malignos de ovario se encuentran en tercer lugar después del cáncer de mama y de sistema nervioso central, si bien la tendencia es que el cáncer de pulmón se sitúe también entre estos primeros puestos.

En el caso de Tarragona, si bien la mortalidad por cáncer de ovario se desplaza hacia las edades mayores (media de 69,4 años), una parte importante se produce en mujeres jóvenes o, en todo caso, en edades inferiores a la esperanza de vida, suponiendo un 6% de todos los APVP por cáncer en la mujer, doblando así el resultado del estudio suizo.

## **5.3 SUPERVIVENCIA**

### **5.3.1. Supervivencia**

Los datos de supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario de Tarragona se hallan dentro del rango esperado en una comunidad que dispone de la dotación necesaria para los procedimientos diagnósticos y terapéuticos que esta enfermedad requiere. La supervivencia relativa se define como la razón entre la supervivencia observada en un grupo de pacientes afectados de cáncer y la supervivencia esperada si el grupo tuviera la mortalidad de la población general. Por esto, la supervivencia relativa constituye un parámetro idóneo para comparar los resultados obtenidos en otras regiones geográficas, a diferencia de la supervivencia observada, que incluye todas las causas de muerte que afectan a una comunidad.

Los datos de supervivencia obtenidos para los distintos quinquenios que componen el período global 1985-2004 se reflejan en la tabla 31 y en la figura 24 del apartado de resultados. En el estudio comparativo europeo utilizaremos el período 1995-1999, pues es el más reciente de los publicados para el conjunto de países (Sant, 2009). La supervivencia del período 2000-2004 se analiza con mayor detalle en el apartado 5.7, "Estudio exhaustivo 2000-2004".

Como resultado general de referencia, nos referiremos a una supervivencia observada a los cinco años de un 33,3% y una supervivencia relativa del 34,9% para el período 1995-1999.

### 5.3.2. Supervivencia y edad

respecto a las de 65 o más años (55,3 vs. 11,6 %). Lo mismo sucede con la relativa (56,1 vs. 13,2) (tabla 32). Este hallazgo se ve ampliamente corroborado en la literatura mundial. Así, podemos ver en datos de Eurocare 4 que la supervivencia relativa global para el conjunto de Europa es del 36,5%. Al desglosarla en cinco tramos de edad, se puede ver que la supervivencia disminuye progresivamente con la edad; así, vemos que para el grupo de edad de 45-54 años la supervivencia relativa es del 54,7%, mientras que para el de más de 75 años es del 20,7% (Sant, 2009).

Lo mismo sucede en los países nórdicos, donde la juventud también va ligada a una mejor supervivencia por cáncer de ovario, si bien en este caso el punto de inflexión se produce en los 70 años. Así, se ha visto que la supervivencia a cinco años vista para el grupo de edad de 0-49 años se sitúa en el 63% en Dinamarca y en el 71% en Finlandia; en cambio, para mayores de 70 años la supervivencia oscila entre el 35% de Suecia y el 12% de Islandia (Klint, 2010).

En los últimos años algunos trabajos han postulado que la edad por si sola constituiría un factor pronóstico independiente. Así, por ejemplo, Petignat encontró que las pacientes mayores de 70 años tenían tumores más agresivos (peor diferenciados) y estadios más avanzados en el momento del diagnóstico, y que se les aplicaban mayor porcentaje de tratamientos subóptimos, con un mayor número de cirugías paliativas y un menor número de tratamientos quimioterápicos. En este contexto encontró una supervivencia para menores de 70 años del 53% y para mayores, del 18% (Petignat, 2004).

Otro trabajo muy importante en el estudio de la edad, tanto por volumen de casos como por tratarse de un estudio de base poblacional, fue el realizado por Chan en el 2006 (Chan, 2006a). A partir de los datos obtenidos del SEER para el período 1988-2001, evaluó 28.165 casos de cáncer de ovario. Para realizar el estudio de la supervivencia asociada a la edad, la dividió en diferentes tramos, de forma que encontró que la supervivencia relativa para menores de 30 años era del 78,8%, la supervivencia del grupo de 30 a 60 años era del 58,8% y la supervivencia para mayores de 60 años era del 35,3% ( $p < 0,001$ ). Así, demostró que la edad por si sola constituía un factor pronóstico independiente, una vez

ajustado por histología, estadio y tipo de tratamiento quirúrgico. En el estudio se excluyeron los tumores de células germinales, los tumores *borderline* y los tumores del estroma ovárico con la finalidad de no falsear los resultados, ya que estos tumores poseen una mejor supervivencia al compararlos con los tumores epiteliales. Chan hace suyas las explicaciones de Petignat de por qué tienen peor pronóstico los cánceres de ovario en pacientes mayores, pero, además, apunta que los tumores en pacientes jóvenes poseerían una mayor densidad microvascular que los haría más sensibles a las terapias basadas en platino/paclitaxel (Hartmann, 1994; Chan, 2004).

De todas formas, el factor pronóstico más importante en el cáncer de ovario, además del estadio y el tipo histológico, lo constituye la posibilidad de realizar el tratamiento óptimo (cirugía reglada de ovario y quimioterapia a dosis plenas). En pacientes de más de 70 años la probabilidad de que se realice dicho tratamiento es relativamente baja, como ya hemos dicho anteriormente.

### **5.3.3. Comparación geográfica de la supervivencia**

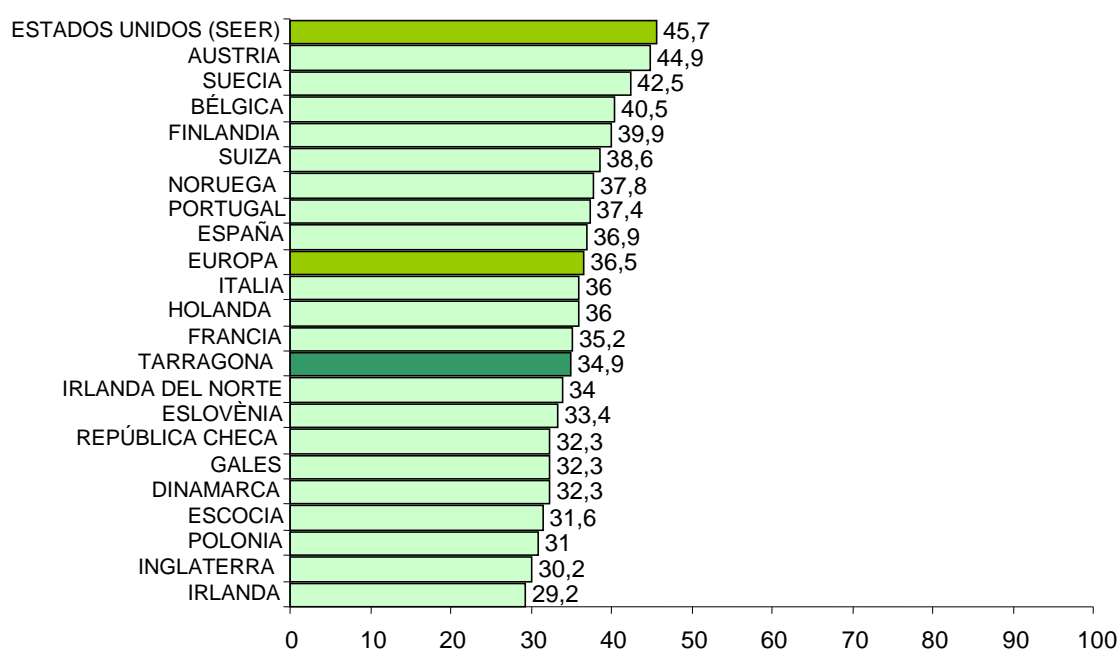
Para las pacientes de Tarragona la supervivencia relativa a cinco años fue del 34,9% durante el período 1995-1999. En la figura 34 se muestra la comparación geográfica entre distintos registros europeos y americanos recogidos en la base de datos Eurocare y SEER, respectivamente (Sant, 2009).

La supervivencia en Tarragona se encuentra en una zona intermedia de los registros europeos, siendo muy similar a la de Francia (36,2%) y quedando ligeramente por debajo del conjunto de España (36,9%) y de Europa (36,5%). Las tasas de supervivencia más altas son las de EE. UU. (45,7%), Austria (44,9) y Suecia (42,5%). Las más bajas corresponden a Irlanda (29,2%), Inglaterra (30,2%) y Polonia (31%). Algunas de estas diferencias serían atribuibles en parte a razones metodológicas en el estudio y al cálculo de dichos resultados.

Para la mayoría de tumores, los datos de supervivencia de los Estados Unidos de América habitualmente son superiores a la media europea. Actualmente este hecho puede sorprender, ya que la mayoría de Estados europeos tratan a las pacientes con cáncer según los estándares internacionales. Una de las posibles explicaciones, al referirnos al cáncer de ovario, sería que el SEER incluye en sus análisis los tumores de bajo potencial de malignidad o tumores *borderline* desde 1988, los cuales presentan una supervivencia

cercana al 100%, ya que son de comportamiento más benigno y se suelen diagnosticar en estadios más tempranos (Sherman, 2004).

Otro posible sesgo atribuible a los datos del SEER lo constituye el hecho de que dicho registro está integrado por registros de cinco estados y cuatro áreas metropolitanas que corresponden a zonas de los Estados Unidos donde el nivel socioeconómico y el de asistencia sanitaria están por encima de la media del país.



**Figura 34. Supervivencia relativa a cinco años ajustada por edad del cáncer de ovario. 1995-1999. Registros europeos, Tarragona, España, Europa y SEER.**  
Nota: las cifras para el total de los Estados Unidos 1996-1998 (SEER) y Tarragona no están ajustadas por edad. Los datos de cada país europeo están ajustados por edad a partir de la base de datos de Eurocare, y puede haber pequeñas diferencias respecto a los anteriores

#### 5.3.4. Evolución temporal de la supervivencia

La evolución de los valores de la supervivencia relativa para el cáncer de ovario en Tarragona comparados con los de Eurocare divididos en quinquenios se refleja en la tabla 51. Podemos observar que la evolución de nuestras cifras de supervivencia ha experimentado altibajos a lo largo de los años, lo que nos indicaría que la supervivencia ha permanecido más o menos estable, con un atisbo de mejoría en el último quinquenio. Al comparar esta evolución con la de Eurocare durante los mismos períodos, podemos

observar como en este último caso la evolución ha ido en progresivo aumento a lo largo de los años.

	<b>RCT</b> <b>(% superv. 5 años)</b>	<b>EUROCARE</b> <b>(% superv. 5 años)</b>
<b>1985-1989</b>	40,4	35
<b>1990-1994</b>	36,8	38
<b>1995-1999</b>	34,9	41,8
<b>2000-2004</b>	39,4	-

**Tabla 51. Supervivencia relativa a cinco años del cáncer de ovario para los períodos 1985-1989, 1990-1994 y 1995-1999 en Tarragona y en Europa (Eurocare 2, 3 y 4), y período 2000-2004 en Tarragona.**

La supervivencia del cáncer constituye un complejo indicador de la batalla que libra cada país contra esta enfermedad. El aumento o la mejoría de la supervivencia frente al cáncer pueden reflejar un diagnóstico más temprano o una muerte más tardía.

Probablemente un aumento del número de pacientes que se diagnostican en revisiones ginecológicas periódicas permitiría identificar un mayor número de tumores en estadios iniciales cuyo tratamiento precoz ayudaría a mejorar ostensiblemente la supervivencia de la enfermedad. Aunque no existe un método de *screening* claro para el cáncer de ovario, el acceso cada vez mayor a técnicas diagnósticas más específicas, como la ecografía vaginal o los marcadores tumorales (CA 125), ha contribuido a aumentar el número de tumores que se diagnostican en estadios iniciales (Kjaerbye-Thygesen, 2005; Hannibal, 2008).

Durante los años que quedan reflejados en este estudio se han producido numerosos avances terapéuticos que podrían explicar la mejoría progresiva de las cifras de supervivencia que hemos encontrado. Durante la década de los noventa se introdujo el paclitaxel en combinación con el cisplatino como terapia de primera elección en el tratamiento de la enfermedad avanzada, lo que supuso una mejoría de la supervivencia para estos casos, sobre todo al compararla con los regímenes de ciclofosfamida anteriores (McGuire, 1998). También ha adquirido especial importancia durante los últimos años la cirugía de citorreducción como método idóneo de manejo de la enfermedad avanzada, cuyo *gold standard* ha sido la consecución de la cirugía de citorreducción óptima, definida

como la que obtiene una cantidad de tumor residual igual o menor a 1 cm (Shih, 2010). Asimismo, también se han producido algunos avances en el manejo de la enfermedad recurrente, con el hallazgo de algunos quimioterápicos y fármacos hormonales que pueden tener algún efecto en esta enfermedad, siendo esto de especial importancia en la enfermedad platinorresistente (Harter, 2010).

## 5.4 ESTUDIO DE LA PREVALENCIA

El estudio de la prevalencia de un tumor en una determinada población tiene interés desde el punto de vista de la planificación de los recursos sanitarios; esto es tanto más importante cuanto mayor es la incidencia del tumor.

La historia natural del tumor constituye una de las variables más importantes a tener en cuenta. Así, los recursos que se destinarán al tratamiento de una neoplasia con una elevada letalidad, sin períodos de enfermedad cronificable (por ejemplo, cáncer de esófago, páncreas, etc.), serán mucho menores que los recursos que se destinarán a un cáncer con menos letalidad y con posibilidad de períodos de cronificación largos (por ejemplo, el cáncer colorrectal o el de mama). En un grupo intermedio se situaría el cáncer de ovario; aunque puede haber casos con una elevada agresividad que conducirían a una muerte rápida, también es verdad que la mayoría de ellos poseen períodos más o menos largos de cronicidad con alternancia entre períodos libres de enfermedad y recaídas.

El número de casos prevalentes de cáncer de ovario en Tarragona a 31 de diciembre de 2005 fue de 289 casos.

Las comparaciones internacionales de las cifras de prevalencia se efectúan mediante las tasas de prevalencia, es decir, el número de casos por 100.000 habitantes en una fecha determinada. Según nuestros datos, la tasa de prevalencia de Tarragona sería de 40,9 casos por 100.000 habitantes, mientras que para el SEER a fecha de 1 de enero de 2007 sería de 67,1 casos por 100.000 habitantes. Esta diferencia se debe en parte a la mayor incidencia y supervivencia de cáncer de ovario en los Estados Unidos respecto a Tarragona.

Según nuestros datos sobre las tendencias temporales de la incidencia, de la supervivencia y de la mortalidad, se prevé que el número de pacientes vivos con el diagnóstico de cáncer de ovario se incremente en un futuro. Así, encontramos que la proyección temporal de la

prevalencia para 2010 y para 2015 será de 359 y 431 casos, respectivamente. A pesar de tratarse de un aumento moderado, se deberá hacer frente asistencialmente a este incremento de casos, no solo en número sino cada vez más en complejidad, para poder alcanzar cifras de supervivencia similares a las más altas de Europa.

## 5.5 TUMORES MÚLTIPLES

Durante los 25 años que comprende este estudio, de 1980 a 2005, y habiéndose recogido un total de 876 neoplasias de ovario, se han detectado un total de 82 tumores múltiples primarios en los cuales estaba involucrado el ovario.

En 1889 Billroth describió por primera vez los tumores múltiples (Billroth, 1889), pero no fue hasta 1932 cuando Warren desarrolló los criterios específicos para la definición de los tumores múltiples primarios. Entre estos criterios se encontraba la condición de que cada tumor primario fuera distinto y de que se excluyera la posibilidad de que uno fuera metástasis del otro (Warren, 1932). Mucho más tarde, en 1966, Moertel distinguió los tumores múltiples multifocales de los tumores múltiples primarios (Moertel, 1961).

La descripción de los tumores múltiples primarios es clínica y patológicamente compleja. La falta de consenso en la definición correcta de los tumores múltiples primarios hace aún más difícil esta descripción (Muir, 1991). Algunos estudios han eliminado fuentes potenciales de errores limitando los casos a tumores confirmados histológicamente o a determinados tipos histológicos, o bien definiendo criterios de exclusión, por ejemplo, excluyendo todos los tumores con histologías semejantes, para evitar así la posibilidad de clasificar o diagnosticar de forma errónea algunos tumores (Fishman, 1998).

En nuestro estudio, como se describe en el capítulo sobre materiales y métodos, hemos empleado los criterios europeos de tumores múltiples primarios descritos por la IARC, que son ampliamente utilizados en todo el mundo y que son un poco más restrictivos que los empleados en los Estados Unidos, que fueron definidos por el SEER.

Desde hace tiempo se ha observado un aumento en la incidencia de los tumores múltiples primarios. Este aumento de la incidencia de una segunda neoplasia en mujeres que han sufrido una primera neoplasia maligna puede deberse principalmente a tres causas: la primera, debido al control clínico intenso después de un primer diagnóstico de cáncer; la segunda, debido a los efectos secundarios de los tratamientos antineoplásicos,



principalmente quimioterapia y radioterapia; y la tercera, debido a factores de riesgo ambientales y a factores hereditarios compartidos entre el primer y el segundo cáncer (Hemminki, 2003).

En nuestros resultados encontramos que para el período de 1980 a 2005 se encontraron un total de 82 casos de tumores múltiples primarios (9,36% del total) en los que se hallaba implicado el ovario; de estos, en 31 casos el primer tumor era de ovario, mientras que en los 51 casos restantes el ovario era el segundo tumor. El porcentaje de tumores múltiples (9,36%) es similar al 11% que reflejan los estudios canadienses y muy por debajo de las cifras del SEER, que llegan al 18% (Dent, 2000; Howe, 2003).

También podemos constatar en nuestros resultados el aumento de los tumores múltiples primarios que se observa en la literatura (Dent, 2000; Howe, 2003), tanto para las segundas neoplasias cuando la primera fue un cáncer de ovario —que se demuestra con un SIR global de 2,06 (IC 95%: 1,4-2,93), siendo este valor estadísticamente significativo— como para los tumores primarios en los cuales la segunda neoplasia fue un cáncer de ovario con una cifra de SIR de 2,37 (IC 95%: 1,76-3,12), siendo este valor también estadísticamente significativo (Dent, 2000; Howe, 2003).

Como ya hemos visto anteriormente, las causas de este posible aumento en la incidencia de los tumores múltiples primarios podrían ser tres: el control clínico, la iatrogenia de los tratamientos aplicados y los factores ambientales-hereditarios compartidos. Pues bien, respecto a la primera causa, podemos decir que actualmente el tratamiento adecuado del cáncer de ovario a menudo necesita una cirugía de reducción tumoral muy extensa que requerirá una exhaustiva valoración preoperatoria y un estudio de extensión de la enfermedad, el cual podría llegar a descubrir otras neoplasias primarias asintomáticas en fases iniciales. Así, se ha visto que en las mujeres a las que se les diagnostica un cáncer de ovario y otra neoplasia sincrónica, ambas neoplasias se hallan en estadios iniciales un 15% más de veces que cuando se diagnostica una neoplasia ovárica sola. Es más, también se ha observado que, en el caso anterior de mujeres con tumores múltiples primarios, el grado tumoral más frecuente para ambos tumores era el grado I-II (diferenciado o moderadamente diferenciado) comparado con los tumores ováricos no múltiples (Howe, 2003). En nuestros datos sobre tumores múltiples no hemos recogido el estadio del tumor secundario ni los que se diagnosticaron de forma sincrónica durante el período de estudio del primer tumor.

En cuanto a la segunda causa de aparición de tumores múltiples primarios, es decir, a la posible iatrogenia producida por los tratamientos agresivos del tumor inicial, podemos afirmar que en el tratamiento del cáncer de ovario la radioterapia y la quimioterapia pueden inducir cambios en el ADN celular que provocarían la aparición de segundas neoplasias. Esto se ha confirmado más explícitamente en el caso de tumores del tejido conectivo en los que su incidencia aumenta después de cánceres de endometrio como efecto directo de la radioterapia (Swerdlow, 2000). También se ha visto un incremento de las leucemias después del tratamiento quimioterápico del cáncer de ovario, cuya aparición es más frecuente a los cinco años de haber finalizado el tratamiento (Hemminki, 2003). Según nuestros datos, solamente encontramos un caso de leucemia en una paciente que había sufrido un cáncer de ovario previamente, lo que supone un SIR aumentado para la leucemia de 2,69 (IC 95%: 0-15,41) no estadísticamente significativo.

La tercera causa de aparición de los tumores múltiples primarios, es decir, el tener factores de riesgo ambientales y hereditarios compartidos entre los tumores, sería, con mucho, la más frecuente de las tres. En nuestros resultados el cáncer de ovario se diagnosticó más frecuentemente como segunda neoplasia: 51 casos frente a los 31 en que se diagnosticó como primera neoplasia. A efectos comparativos se han realizado agrupaciones de las combinaciones de tumores más frecuentes que aparecen en nuestros resultados y que se muestran en la tabla 52. Así, la combinación tumoral más frecuente en nuestro caso fue la de cáncer de ovario y mama, que sucedió en 24 casos, lo que supone el 29,26% del total de tumores múltiples primarios. Concretamente, la combinación mama-ovario fue la más frecuente, con 20 casos, lo que supone el 24,39% de los casos observados. Sin embargo, cuando el primer tumor fue un ovario, es decir, la combinación ovario-mama, solo aparecieron cuatro casos, lo que supone el 4,87% (tabla 52). En la mayoría de estudios de tumores múltiples primarios de ovario y mama, el cáncer de mama suele diagnosticarse primero (Fishman, 2000); lo mismo sucede en nuestros datos. Los estudios de familias con tumores múltiples primarios de mama y ovario han revelado que algunas de estas familias compartirían una predisposición genética hacia el cáncer de mama y ovario. La primera mutación genética detectada fue la mutación del brazo largo del cromosoma 17, denominado BCRA1, que fue el primer determinante genético del cáncer familiar de mama y ovario. La mutación del gen BCRA2 también mostró una predisposición genética y un riesgo aumentado para el cáncer de mama tanto en el hombre como en la mujer y un riesgo aumentado de cáncer de ovario en la mujer (Narod, 2002; Anderson, 2000). Se cree que el 5-10% de los cánceres epiteliales de ovario poseen una etiología genética. Sin embargo, más del 90% de la incidencia del síndrome de mama-

ovario está ligada a la mutación genética del BCRA1 en su mayoría y, en un pequeño porcentaje, al BCRA2 (Sagawa, 1999; Narod, 2002).

COMBINACIONES TUMORALES	N	%	SIR (IC 95%)
<b>MAMA</b>			
Ovario-mama	4	4,8	0,96 (0,25-2,48)
Mama-ovario	20	24,3	2,33 (1,42-3,6)*
<b>COLON Y RECTO</b>			
Ovario-colon y recto	4	4,8	1,64 (0,43-4,23)
Colon y recto-ovario	7	8,5	2,18 (0,86-4,52)
<b>ENDOMETRIO</b>			
Ovario-endometrio	10	12,1	9,96 (4,74-18,38)*
Endometrio-ovario	13	15,8	6,03 (3,2-10,34)*
<b>VEJIGA</b>			
Ovario-vejiga	0	0	0 (0-7,9)
Vejiga-ovario	4	4,8	4,9 (1,23-12,6)*
<b>TODOS</b>			
Ovario-otros	31	37,8	2,1 (1,4-2,9)*
Otros-ovario	51	62,2	2,4 (1,8-3,1)*

Tabla 52. Tumores múltiples más frecuentes en la serie de cáncer de ovario 1980-2005.

La segunda asociación más frecuente fue la de cáncer de ovario y cáncer de endometrio, que se dio en 23 ocasiones, lo que supone el 28% de todos los tumores múltiples primarios de nuestra serie, siendo la combinación endometrio-ovario la más frecuente (tabla 49). En nuestro trabajo no se recogió si la aparición de estos cánceres sucedió de forma sincrónica o metacrónica, pero en algunos estudios se ha sugerido que la asociación de cáncer de ovario y de endometrio sucede con cierta frecuencia de forma sincrónica (Howe, 2003). También se ha visto que cuando la histología del tumor ovárico era de tipo

endometriode, el riesgo de aparición de una segunda neoplasia de endometrio era muy alto (Hemminki, 2003). Todo ello nos lleva a suponer que ambas neoplasias comparten etiologías similares (Herrington, 2001). De hecho, en un estudio de Zaino se sugiere que los tumores sincrónicos de endometrio y ovario son dos tumores independientes (Zaino, 2001). Si esto es así, los cánceres sincrónicos de ovario y endometrio serían independientes y quedaría demostrado que comparten los mismos factores etiológicos. En esta línea, no es aventurado afirmar que uno de los factores etiológicos que comparten ambos tipos de tumores son los factores hormonales, que también podrían explicar el riesgo aumentado de cáncer de mama que sufren las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario (Hemminki, 2003).

Como ya se ha dicho anteriormente al hablar del cáncer familiar, el síndrome de cáncer de ovario y mama familiar supondría el 80-85% de los cánceres de ovario familiares, mientras que el síndrome del cáncer de colon hereditario no polipoideo (HNPCC) supondría el 10-15% restante (Sagawa, 1999). Pues bien, el HNPCC podría explicar la relación entre el cáncer de ovario y el riesgo aumentado de sufrir una segunda neoplasia intestinal, de estómago o tumores de las vías urinarias (Hemminki, 2001). En nuestros datos la asociación de cáncer de ovario con el cáncer colorrectal se encontró en una proporción más alta en el caso de la aparición del cáncer colorrectal en primera instancia, seguida por el cáncer de ovario como segunda neoplasia, con un SIR de 2,19 (IC 95%: 0,86-4,52) no estadísticamente significativo (tabla 52). Asimismo, aparece una relación significativa entre el cáncer de vejiga y el de ovario con un SIR de 4,87 (IC 95%: 1,27-12,58) que no puede ser explicada por la presencia del gen del HNPCC, ya que la neoplasia de vejiga no se halla entre los tumores asociados a este síndrome. Con todo, también es sabido que las situaciones de inmunodepresión debidas a tratamientos muy agresivos, principalmente la quimioterapia, podrían aumentar el riesgo de sufrir neoplasias de riñón o de vejiga, igual que ocurría en el caso de la leucemia (Hemminki, 2003; Birkeland, 1995).

La combinación melanoma-cáncer de ovario se ha producido en dos casos y la de cáncer de ovario-melanoma en un caso, no siendo estadísticamente significativo. La asociación entre el melanoma y el cáncer de ovario aparece reflejada en el síndrome hereditario del melanoma maligno (Berfeldt, 2000). También se ha barajado como causa probable de asociación entre el melanoma y el cáncer de ovario. También podría formar parte del HNPCC, en el cual el melanoma y el cáncer de ovario pueden coexistir (Welch, 2001; Llorca, 2010). Pero no hay que olvidar que ambos tumores podrían compartir factores hormonales comunes que justifiquen en parte la asociación melanoma-cáncer de ovario.

En el resto de localizaciones de tumores múltiples primarios de nuestro estudio aparecen SIR aumentados, aunque sin significancia estadística, si bien los casos observados son pocos. Podríamos pensar que dichos tumores poseen similitudes etiológicas con el cáncer de ovario, pero en realidad probablemente sea debido a la propia incidencia de dichos tumores.

## 5.6 ÍNDICES DE CALIDAD

Respecto a la proporción de casos DCO con valores entre el 0,7% y el 6% durante los diferentes períodos, quedan dentro de los límites aceptables, con un resultado actual del 4,7% que se corresponde con una cifra similar a la de Girona, quedando en una zona intermedia tanto entre los registros a nivel internacional (tabla 53) como los españoles (tabla 54).

Se debe tener en cuenta que la notificación de casos a un registro a través del certificado de defunción es muy variable internacionalmente. En el caso del RCT, en el que existe una total accesibilidad y una exhaustividad en el proceso, puede derivarse una proporción que siendo más real suponga un índice mayor, pero que en todo caso resulta aceptable, como se ha comentado.

Respecto a la verificación histológica, los porcentajes generalmente observados son del 81% en el este de Europa, del 87% en el norte y del 87% en el sur (Parkin, 1994).

El porcentaje observado en Tarragona del 86,8% coincide con este promedio, encontrándose a su vez en resultados intermedios-bajos tanto a nivel internacional (tabla 53) como español (tabla 54). En su interpretación es interesante considerar que peso de los casos sin verificación histológica corresponde al %DCO o al diagnóstico clínico (%DC) propiamente dicho, que con una cifra de 7,2% se sitúa en una zona intermedia de los registros españoles en cuyas áreas se supone una práctica clínico-asistencial similar.

El porcentaje de casos sin edad es en todos los períodos inferior al 1% y en la mayoría de ellos se conoce la edad en todos los casos.

Respecto al cociente mortalidad-incidencia (%M/I) se aprecian fluctuaciones en los diferentes períodos pero en conjunto son coherentes con la evolución de las tendencias temporales encontradas, tanto en la incidencia como en la mortalidad. Gran parte de los

registros españoles presentan un resultado similar, ligeramente superior en Girona. Las diferencias pueden deberse en parte a los diferentes tipos histológicos con diferente pronóstico, combinado con una casuística relativamente pequeña.

Para cada índice y en su conjunto se puede concluir que se cumplen los estándares internacionales para registros de cáncer de base poblacional, dentro de su amplia variabilidad.

<b>REGISTRO DE CANCER</b>	<b>CASOS</b>	<b>TA</b>	<b>%VH</b>	<b>%DCO</b>	<b>%DC</b>	<b>%S.E</b>	<b>%M/I</b>
<b>Argentina, Bahía Blanca</b>	97	9,1	75,3	13,4	11,3	7,2	59,8
<b>Brasil, Goiânia</b>	126	6,6	95,2	4,0	0,8	0,8	43,7
<b>Canadá</b>	8326	9,4	85,1	1,4	13,5	9,8	67,4
<b>Colombia, Cali</b>	426	9,5	72,8	7,7	19,5	0,0	53,0
<b>Dinamarca</b>	2984	13,2	95,0	0,4	4,6	2,2	73,8
<b>Ecuador, Quito</b>	207	6,4	82,6	5,8	11,6	0,0	50,7
<b>EE. UU., SEER: hispanos blancos</b>	1762	7,2	95,4	0,9	3,7	0,5	47,6
<b>Finlandia</b>	2217	9,6	95,2	0,8	4,0	0,8	65,4
<b>Francia, Bas-Rhin</b>	398	9,8	95,2	0,0	4,8	0,0	76,1
<b>Irlanda</b>	1531	11,8	86,2	2,7	11,1	0,7	75,5
<b>Italia, Turín</b>	483	9,6	85,5	1,7	12,8	0,2	72,7
<b>Polonia, Kielce</b>	563	11,7	87,2	1,6	11,2	2,0	56,0
<b>Singapur</b>	771	8,2	95,5	0,0	4,5	0,0	49,8
<b>Tarragona</b>	167	8,3	86,8	6,0	7,2	0,0	56,3

Tabla 53. Índices de calidad. Cáncer de ovario. Período 1998-2002. Fuente CI5C vol. IX. Tarragona y registros internacionales.

REGISTRO DE CÁNCER	CASOS	TA	%VH	%DCO	%DC	%SE	%M/I
Albacete	77	6,4	88,3	2,6	9,1	0,9	63,6
Asturias	600	11,4	92,2	2,2	5,6	1,2	49,2
Canarias	388	7,8	88,4	3,9	7,7	1,0	59,9
Cuenca	81	8,4	79,0	8,6	12,4	1,2	61,7
Girona	195	7,9	84,6	4,6	10,8	0,5	69,2
Granada	256	8,3	87,5	0,4	12,1	0,0	47,3
Murcia	338	8,2	88,2	1,8	10,0	0,3	59,8
Navarra	214	9,1	92,1	0,5	7,4	0,0	53,3
País Vasco	581	8,1	88,8	2,6	8,6	0,3	57,5
Tarragona	167	8,3	86,8	6,0	7,2	0,0	56,3
Zaragoza	264	7,1	89,4	4,9	5,7	0,4	81,8

Tabla 54. Índices de calidad. Cáncer de ovario. Período 1998-2002. Fuente CI5C vol. IX. Tarragona y registros españoles.

## 5.7 ESTUDIO EXHAUSTIVO 2000-2004

El cáncer de ovario sigue siendo una de las causas más importantes de muerte por cáncer ginecológico en el mundo industrializado. Tanto es así que en los Estados Unidos de América se produjeron durante el año 2004 un total de 16.000 muertes atribuibles a esta enfermedad (American Cancer Society, 2004).

Aunque tradicionalmente el cáncer de ovario se ha considerado como una entidad única, actualmente se cree que forma parte de un grupo heterogéneo de tumores caracterizados en los diferentes grupos histológicos. Estos grupos histológicos pueden variar en cuanto al tipo de célula sobre el que se originan, pero también pueden variar en cuanto a su incidencia, a sus factores pronósticos, a la sintomatología que producen, al tipo de tratamiento específico que precisan y también, cómo no, en cuanto a la posibilidad de persistencia o recidiva.

En un esfuerzo por proporcionar una información más pormenorizada a la epidemiología del cáncer de ovario en Tarragona, se han analizado y ampliado los datos de base poblacional del RCT durante el período 2000-2004.

### 5.7.1. Métodos diagnósticos

En cuanto a los métodos diagnósticos empleados en los 218 cánceres de ovario encontrados en el período 2000-2004, observamos que la confirmación histológica se dio en 158 casos, lo que supone un 72,5% del total. Si a estos añadimos la citología como método de sospecha de malignidad, llegamos al 83,5% de confirmación histológico-citológica de cáncer de ovario. En cuanto al diagnóstico exclusivamente por certificado de defunción (DCO), este supuso el 8,3% del total de diagnósticos, con 18 casos. Si a esta cifra le sumamos los casos en que se llegó al diagnóstico mediante la investigación clínica, alcanzaríamos el 16% del total de cánceres de ovario diagnosticados en este período. Este último valor se corresponde con el 16,5% de cánceres no especificados que muestra la distribución histológica de tumores vista anteriormente (tabla 38).

MÉTODO DIAGNÓSTICO	N	%
DCO	18	8,3
Clínico	17	7,7
Histológico	183	84

Tabla 55. Agrupación de métodos diagnósticos empleados en el estudio exhaustivo del cáncer de ovario para el período 2000-2004.

Al comparar estas cifras con diferentes registros mundiales, encontramos que en los registros nórdicos agrupados en el NORDCAN, concretamente en el caso del registro de Dinamarca para el período 1978-2002, solo el 1,84% de los cánceres de ovario se diagnosticaron mediante DCO, de un total de 14.600 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario. Por otro lado, el porcentaje de verificación histológica fue del 98% (Hannibal, 2008).

Los datos recogidos por el SEER estadounidense reflejan unas cifras similares a las del registro de Dinamarca, con porcentajes de verificación histológica cercanos al 96% de los casos y con una tasa de DCO del 0,9% (Howlader, 2010).



Sin embargo, en países asiáticos como Japón encontramos datos muy diferentes de los observados en Dinamarca. Así, en un estudio de base poblacional del registro de cáncer de Osaka para los años comprendidos entre 1975 y 1998, se encontró que la proporción de diagnósticos realizados mediante DCO fue importante y oscilaba entre el 25,6% y el 33,5% para el período global. Este porcentaje también se correspondía, al igual que sucede en nuestros datos, con el porcentaje de diagnósticos histológicos de cáncer no especificado (30,3-46,4%) para el mismo período (Ioka, 2003).

La comparación con el resto de registros españoles ya se ha hecho en el apartado 5.6 de la discusión al hablar de los índices de calidad del estudio.

Pues bien, para el período del estudio (2000-2004), las cifras de verificación histológica y de DCO encontradas en nuestro registro se sitúan en una posición intermedia entre los registros del norte de Europa y el de Japón. La tendencia en el tiempo de estos datos debería ser hacia un aumento de la verificación histológica del tumor, dado que incrementa la capacidad diagnóstico-terapéutica de las unidades dedicadas a la ginecología oncológica. Al mismo tiempo, no hay que olvidar que en la actualidad la alta efectividad de las pruebas complementarias (TAC y marcadores tumorales) permiten diagnósticos clínicos muy certeros en ausencia de histología que permiten tratar a pacientes en situaciones de extrema gravedad con tratamientos médicos (por ejemplo, quimioterapia). En estos casos no existirá verificación histológica en el registro poblacional de cáncer, pero no por ello habrá que atribuirlo a una disminución de los índices de calidad del registro.

### **5.7.2. Distribución por histologías**

En la distribución por histologías, los tumores de la superficie epitelial del ovario aparecieron como los más frecuentes, con un número total de 170, lo que supone un 78%. De entre ellos, el carcinoma seroso fue el más frecuente, con 81 casos (37,2%). El 22% restante se repartió entre los tumores de células germinales, los tumores de los cordones sexuales y del estroma y otros tipos de cánceres especificados y no especificados. El patrón de distribución histológica durante este período es superponible al de los diferentes quinquenios de nuestro estudio y prácticamente no se ha modificando en el tiempo (tabla 22).

Este patrón de distribución histológica está también en concordancia con otros estudios de base poblacional encontrados en la literatura (Tingulstad, 2003; Howlader, 2010). Tal

como muestra la tabla 56, al realizar un estudio comparativo entre los tipos de tumores epiteliales más frecuentes de tres registros de tumores de base poblacional, encontramos que sin lugar a dudas el tipo histológico más frecuente es el seroso, que triplica en porcentaje a los otros tres tipos histológicos, con la única excepción del tipo mucinoso para el registro de Noruega integrado en el NORDCAN, donde este tipo casi triplica en porcentaje al SEER y al RCT, sin que hayamos encontrado una explicación plausible para ello (Sankaranarayanan, 2006; Howlader, 2010; Quirk, 2005; Tingulstad, 2003).

HISTOLOGÍA	1987-1996	2004-2008	2000-2004
	NORUEGA	SEER	RCT
<b>Seroso</b>	35,9%	42,3%	36,2%
<b>Endometriode</b>	11,4%	10,1%	8,7%
<b>Mucinoso</b>	22,9%	6,0%	10,6%
<b>Células claras</b>	9,29%	5,2%	4,6%

**Tabla 56. Comparación de distribuciones histológicas en diferentes registros: Noruega para el período 1987-1996 (total de 570 cánceres de ovario); SEER período 2004-2008 (total de 24.445 cánceres de ovario); RCT período 2000-2004 (total de 218 cánceres de ovario)**

### 5.7.3. Distribución por grado histológico tumoral

A pesar de que el grado histológico tumoral parece ser uno de los factores pronósticos independientes más importantes, su valoración es difícil y no está generalizada entre los patólogos. La dificultad que entraña su valoración radica principalmente en la enorme variabilidad interobservador de su estimación. De todas formas, en las últimas décadas los patólogos han hecho un gran esfuerzo por estandarizar los parámetros que definen el grado tumoral histológico, aunque esto solo sea realmente aplicable a los tumores ováricos de estirpe epitelial (Silverberg, 2000).

Según nuestros datos, solo en la mitad de los 218 tumores malignos de ovario estudiados durante el período 2000-2004 se encontró información sobre el grado histológico tumoral. En los 108 tumores en los que se evaluó el grado tumoral, encontramos que la situación más frecuente era la del grado tumoral pobremente diferenciado, con 55 casos que suponen el 25% del total. Los tumores bien diferenciados supusieron el 8,7%, con 19

casos del total. Los tumores moderadamente diferenciados supusieron el 15,6%, con 34 casos. El alto porcentaje de tumores en los que no se ha determinado el grado tumoral puede deberse en parte a que también existe un alto porcentaje de casos sin verificación histológica del tumor.

Al comparar nuestros datos con los obtenidos en diferentes estudios basados en registros de tumores de base poblacional, encontramos resultados muy variados. Así, podemos ver que existen registros con un porcentaje de grado tumoral desconocido que oscila entre el 8% (Akenson, 2009) y el 50% (Petignat, 2004). Al revisar estos mismos estudios y valorar la distribución del grado tumoral en los casos en los que sí se ha podido cuantificar, los resultados también han sido muy variados, si bien casi todos los estudios coinciden en definir como grupo más frecuente el de los tumores moderadamente indiferenciados o pobremente diferenciados. Esta última afirmación estaría en concordancia con el hallazgo de un porcentaje alto de casos en estadios avanzados de la FIGO en el momento del diagnóstico, como situación más frecuente en el cáncer de ovario, debido en parte al comportamiento más agresivo de los tumores indiferenciados (Yang, 2008; Petignat, 2004; Akeson, 2009; Chan, 2006b).

En la tabla 57 podemos ver la comparación del grado tumoral en el cáncer de ovario para diferentes registros de base poblacional.

<b>GRADO TUMORAL</b>	<b>RCT %</b>	<b>SEER %</b>	<b>SUIZA &lt;70 años %</b>	<b>SUIZA &gt;70 años %</b>
<b>Grado I</b>	8,7	8,5	14	7
<b>Grado II</b>	15,6	18,2	12,2	12,3
<b>Grado III</b>	25,2	43,9	26,4	23,5
<b>Desconocido</b>	50,5	29,4	47,2	57,2

Tabla 57. Grado tumoral en cáncer de ovario. RCT 2000-2004, Suiza 1980-1998 y SEER 1988-2001.

#### 5.7.4. Distribución por estadios

En cuanto a la distribución por estadios, hemos realizado, según los criterios de la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) y a efectos de comparación, una agrupación de nuestros resultados en la que los estadios se dividen en estadio localizado —que correspondería al estadio I de la FIGO—, estadio de diseminación regional —que

agruparía los estadios II y III de la FIGO—, estadio de diseminación a distancia —que correspondería al estadio IV de la FIGO— y estadio desconocido. El resultado final de esta preagrupación se muestra en la tabla 58.

ESTADIO	N	%	ESTADIO CONOCIDO
Localizado	32	14,7	23,1%
Regional	61	28,0	44,2%
Distancia	45	20,6	32,6%
Desconocido	80	36,7	-
Total	218	100	100

Tabla 58. Agrupación de estadios FIGO para cáncer de ovario a efectos de comparación. Período 2000-2004.

Al analizar en profundidad los resultados reflejados en la tabla anterior, podemos observar que para el escenario de estadio conocido la situación más frecuente es la de diseminación regional, con un total de 61 casos que suponen el 28% del total. Le sigue por orden de frecuencia el estadio de diseminación a distancia, con 45 casos que suponen un 20,6% del total. Por último, el estadio localizado no llega al 15%, con 32 casos solamente. Esta distribución, siguiendo las afirmaciones que se realizaron durante la introducción, sería la más frecuentemente hallada en la literatura, ya que la mayoría de cánceres de ovario se diagnostican en estadios avanzados. En nuestros resultados, al agrupar los estadios de diseminación regional y a distancia —que conformarían el grupo de cánceres de ovario avanzados—, encontramos que el porcentaje de casos sube hasta el 48% del total. Este dato supondría más del 75% del total en caso de que descontáramos la situación de estadio desconocido (tabla 58).

Estos datos quedan refrendados al revisar la literatura internacional. Así, encontramos que al analizar la distribución por estadios de pacientes con cáncer de ovario, podemos afirmar que la situación más frecuente es la de diseminación regional, y que cuando se agrupan los estadios regionales con los de diseminación a distancia, estos suponen tres cuartas partes del total de cánceres de ovario, tal como sucede con nuestros datos (Hannibal, 2008; Akesson, 2009; Howlader, 2010) (tabla 59).

ESTADIO	RCT %	SEER %*	Dinamarca %
Localizado	14,7	15	18,9
Regional	28,0	17	47,6
Distancia	20,6	62	28,2
Desconocido	36,7	7	5,2

Tabla 59. Distribución del cáncer de ovario por estadios SEER 2000-2007, Hannibal 1998-2002 y RCT 2000-2004.

\*SEER: estadio regional (afectación linfáticos regionales, E IIIc FIGO) y estadio distancia (estadio IIIa-IIIb y IV FIGO)

Posiblemente la causa más importante de este arquetipo de distribución del cáncer de ovario sean la escasa sintomatología que produce la enfermedad en estadios tempranos y también la escasa rentabilidad de los métodos de cribado del cáncer de ovario entre la población general asintomática (Kjaerbye-Thygesen, 2005).

También podemos observar en nuestros resultados que realmente la situación de estadio desconocido es la más frecuente, con un total de 80 casos que suponen un 36,7% de la muestra. Podemos afirmar que este porcentaje es demasiado alto, sobre todo al compararlo con otros registros de base poblacional en los que lo más frecuente es que no se supere el 10% (Hannibal, 2008; Akeson, 2009). Creemos que este alto porcentaje de estadios desconocidos se debe en parte a una falta de transcripción correcta o a una pérdida de datos entre la historia clínica del paciente y la base de datos poblacional.

#### 5.7.5. Estudio de la lateralidad.

En nuestros resultados encontramos que la localización más frecuente del cáncer de ovario es en el lado derecho (tabla 41 y figura 29), siendo esta localización el doble de frecuente que en el lado izquierdo. Estos datos se corresponden con la mayoría de estudios, en los que también hay un aumento de la frecuencia de cánceres en el ovario derecho (Dane, 2008). El motivo de esta asimetría es desconocido hasta el momento, si bien, tal como se explica en la introducción de este trabajo, la gónada derecha es más grande, pesa más y posee una mayor cantidad de ADN y proteínas (Mittwoch, 1980). Se podría suponer que esta gónada estaría más expuesta a los factores etiopatogénicos, que

actuarían de cofactores necesarios para la aparición de las alteraciones del ADN celular que acabarían desarrollando un cáncer en la misma gónada.

En los últimos años ha surgido un creciente interés por el estudio de la simetría corporal en la aparición de cánceres. Así, se ha visto que existen un mayor número de cánceres de ovario en el lado derecho que en el izquierdo, así como un mayor número de ganglios afectados en el lado derecho (Mujezinovic, 2010). La justificación de por qué habría más tumores en el lado derecho ya se ha postulado anteriormente, pero la explicación de por qué encontramos mayor afectación linfática en el lado derecho que en el izquierdo podría estar basada en dos hechos relevantes. En primer lugar, sabemos que embriológicamente las células que forman los linfáticos derivan de las células endoteliales de las paredes de las venas (Van der Putte, 1980). Por esto, no sería extraño suponer que la red linfática adopte una distribución semejante a la red venosa, es decir, con una distribución asimétrica a favor del lado derecho. En segundo lugar, se ha demostrado en diferentes trabajos que el sistema inmune también se caracteriza por presentar un funcionamiento asimétrico (Dane, 2001; Kim, 1999). Las reacciones inmunitarias difieren según el lado del cuerpo en el que se lleven a cabo. Así, la hipersensibilidad retardada mediada por células, que es la que nos defiende de la agresión de las células cancerígenas, es mucho más acusada en el lado izquierdo, tanto en seres humanos (Dane, 2001) como en ratones (Gontova, 2004). Parece ser que los ganglios linfáticos no serían más que órganos linfáticos secundarios encargados de llevar a cabo la inmunidad periférica. En este sentido, la asimetría anatómica del sistema linfático compensaría la asimetría funcional del sistema inmune, es decir, habría más ganglios linfáticos en el lado derecho para compensar la menor eficacia del sistema inmune en ese lado (Ghezzi, 2006). Si esto es así, la mayor inmunidad del lado izquierdo dificultaría la progresión de la enfermedad en dicho lado.

En un intento de profundizar más sobre esta última reflexión, decidimos relacionar la lateralidad del tumor con el estadiaje clínico en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Aunque los resultados no adquirieron significancia estadística, seguramente debido al tamaño de la muestra, sí que se observó una clara tendencia hacia el diagnóstico inicial de los tumores del lado derecho en estadios avanzados (estadios III-IV), al contrario de lo que sucedió con los tumores del lado izquierdo, la mayoría de los cuales se diagnosticaron en estadios iniciales (estadio I) (tabla 60).

ESTADIO (N y %)	OVARIO DCHO	OVARIO IZDO	BILATERAL	TOTAL
ESTADIO I	14 (28%)	11 (44%)	7 (14,3%)	32 (25,8%)
ESTADIO II	4 (8%)	-	2 (4,1%)	6 (4,8%)
ESTADIO III	19 (38%)	7 (28%)	25 (51%)	51 (41,1%)
ESTADIO IV	13 (26%)	7 (28%)	15 (30,6%)	35 (28,2%)
TOTAL	50 (100%)	25 (100%)	49 (100%)	124 (100%)

Tabla 60. Distribución por estadios según la lateralidad del tumor para el período 2000-2004.

Si esto fuera así, los tumores del lado derecho, además de ser más frecuentes, tendrían peor pronóstico en relación con su estadio más avanzado, lo que conllevaría importantes implicaciones tanto clínicas como terapéuticas del cáncer de ovario. Dejamos la puerta abierta a futuros estudios prospectivos que puedan validar estas afirmaciones.

#### 5.7.6. Estudio de la supervivencia

Para el estudio de la supervivencia del cáncer de ovario durante el período 2000-2004 en Tarragona, se han evaluado 179 casos de cáncer de ovario, una vez descartados los casos de tumores múltiples y los casos DCO, que no son valorables en cuanto a la supervivencia se refiere.

En el apartado 5.3 ya se ha discutido la supervivencia para este período, así como la comparación geográfica y temporal de la supervivencia.

El objetivo de este apartado es analizar los parámetros que hemos evaluado en este período y que pueden considerarse factores pronósticos, a saber, la edad, la histología, el estadio FIGO, la lateralidad y el grado histológico.

En el análisis univariado de la supervivencia hemos encontrado que la edad, la histología, el estadio FIGO y el grado serían factores que determinarían la supervivencia en el cáncer de ovario.

#### 5.7.6.1. Estudio de la edad como factor pronóstico

En el análisis univariado, la edad es un factor pronóstico adverso que determina la supervivencia del cáncer de ovario ( $p < 0,001$ ).

Por cada año más de edad en el momento del diagnóstico, el riesgo de morir aumenta un 3,3%.

Este hallazgo es coherente con todo lo mencionado en el apartado 5.3.2.

#### 5.7.6.2. Supervivencia asociada a la histología

En la evaluación de la supervivencia asociada al tipo histológico del tumor, según nuestros datos, podemos observar que la supervivencia más alta hallada entre los tumores epiteliales del ovario especificados corresponde al tipo endometriode, con una supervivencia a cinco años de más del 95%, con un IC 95% (79,1-108,7), siendo este valor estadísticamente significativo. Por el contrario, la cifra más baja en términos de supervivencia relativa para tumores epiteliales de ovario especificado se da en el carcinoma seroso, con un 31,4% de supervivencia relativa a cinco años y con un IC 95% (21,8-45,3), siendo este valor también estadísticamente significativo. Los tumores de tipo mucinoso y de células claras poseen un valor intermedio entre estos dos valores en cuanto a la supervivencia se refiere, con una cifra del 65,1%. En el caso de tumores epiteliales del ovario no especificados y del adenocarcinoma no especificado, la supervivencia relativa a cinco años disminuye considerablemente, hasta cifras de entre el 8% y el 10%. Lo mismo sucede con los tumores clínicamente malignos, es decir, sin verificación histológica, siendo su supervivencia relativa del 14,4%. Mención aparte merecen los tumores agrupados en la variante histológica denominada "otros", que reuniría los tumores más infrecuentes del ovario pero, al mismo tiempo, con mejor pronóstico, como son los tumores de células germinales y los tumores de los cordones sexuales y del estroma gonadal. En este grupo la supervivencia relativa supera el 75% a los cinco años, con un IC 95% (55,4-102,3), siendo este valor también estadísticamente significativo (tabla 43).

Nuestros datos de supervivencia asociada al tipo histológico están en consonancia con los resultados encontrados en los pocos estudios de base poblacional que relacionan estos dos parámetros en la literatura internacional. Es importante señalar que, al igual que sucede en nuestros resultados, la variante histológica con mejor supervivencia en la literatura mundial es la de tipo endometriode. Los datos ya son más variados en cuanto a los tumores epiteliales de tipo seroso, mucinoso o de células claras. En algunos estudios,



los de tipo mucinoso y de células claras son los de peor pronóstico. Esto es explicable si pensamos en la quimiorresistencia asociada a los tumores mucinosos y en la enorme agresividad asociada a los tumores de células claras (Ries, 2007; Akeson, 2009). Sin embargo, en otros estudios de base poblacional esto no es tan evidente, siendo los de tipo mucinoso de mejor pronóstico al compararlos con los de tipo seroso. Esta última situación es la que más se asemeja a la encontrada en nuestros resultados. Sin embargo, todos los estudios coinciden en señalar los tumores no especificados como los de peor pronóstico dentro del grupo histológico y los tumores no epiteliales como los de comportamiento más benigno y, por tanto, de mejor pronóstico, tal como sucede en nuestros datos (Hamidou, 2010; Pectasides, 2009; Winter, 2007; Tracey, 2009).

En la tabla 61 se muestra la comparación de supervivencias entre el RCT y el SEER para diferentes histologías.

HISTOLOGÍA	RCT (SR % 5 años)	SEER (SR % 5 años)
Carcinoma seroso	31,4	44,4
Carcinoma mucinoso	65,0	77,7
Carcinoma endometrioide	95,1	70,9
Carcinoma células claras	65,1	61,5
Adenocarcinoma NOS	8,3	18,3

**Tabla 61. Comparación histológicas y supervivencia. RCT 2000-2004; SEER 1988-2001.**

### 5.7.6.3. Supervivencia asociada al grado histológico

Ya hemos visto anteriormente que la valoración del grado de diferenciación no está ampliamente difundida entre los patólogos por diversas razones; quizás la más importante radique en la dificultad de cuantificación de dicho grado histológico y de su difícil estandarización entre los profesionales. Esto en parte puede contribuir a que la consideración del grado tumoral como factor pronóstico independiente presente resultados contradictorios en la literatura (Baak, 1987). Así, en algunos estudios de los países del norte de Europa el grado histológico constituye un importante factor pronóstico (Akenson, 2009; Makar, 1995; Yang, 2008). Sin embargo, existen en la literatura otros

trabajos que no confieren a la valoración del grado tumoral la importancia que le otorgan los trabajos anteriores (Tingustald, 2003), si bien las opiniones más generalizadas coinciden en afirmar que el grado tumoral III (pobremente diferenciado) empeora el pronóstico de forma ostensible y que el grado tumoral I (bien diferenciado) va asociada, en la mayoría de los casos, a una buena supervivencia.

Nuestros resultados confirman esta última idea, ya que el grado tumoral I lleva asociada la mejor supervivencia a cinco años vista, que es del 85,6%, mientras que para tumores pobremente diferenciados la supervivencia relativa asociada es del 33,1%, siendo ambas cifras estadísticamente significativas (tabla 44).

En la tabla 62 se puede observar la comparación de la supervivencia relativa del grado tumoral en diferentes registros (Ries, 2007).

<b>GRADO TUMORAL</b>	<b>RCT (SR 5 años)</b>	<b>SEER (SR 5 años)</b>
GRADO I	85,6	82,6
GRADO II	48,1	54,9
GRADO III	33,1	35,3
DESCONOCIDO	30,1	36,3

**Tabla 62. Comparación grado y supervivencia. RCT 2000-2004; SEER 1988-2001.**

#### 5.7.6.4. Supervivencia asociada al estadio FIGO

Es universalmente aceptado que los estadios FIGO constituyen un factor pronóstico independiente muy importante. En nuestros datos podemos observar que la supervivencia a cinco años para los casos de estadios precoces (estadio I y II de la FIGO) oscila entre el 83% y el 100%. Asimismo, podemos constatar un empeoramiento del pronóstico para estadios III, en los que la supervivencia relativa a cinco años es de poco más del 30%, así como para el estadio IV, que apenas llega al 10%. Dicha comparación es estadísticamente significativa (tabla 45).

Una vez más llama la atención el elevado número de pacientes sin estadiar, pero, al examinar la supervivencia encontrada para esta situación, podemos observar que esta es muy semejante a la cifra hallada para la supervivencia en estadios III. Por este motivo, no

sería descabellado suponer que este número de cánceres de ovario sin estadiar corresponderían, en verdad, a teóricos estadios III no estadiados quirúrgicamente por algún motivo.

Nuestras cifras están en consonancia con lo que podemos observar en la literatura (Akeson, 2009; Tingulstad, 2003; Pectasides, 2009; Tracey, 2009; Chan, 2008; Akenson, 2008). Para estadios iniciales encontramos supervivencias muy altas, comparables o incluso mayores para estadios I que las que reflejan los datos del SEER (Chan, 2008). Esto quizás sea debido a un diagnóstico precoz cada vez más certero y eficaz, y posiblemente sea fruto de las campañas sanitarias de concienciación para el diagnóstico precoz del cáncer ginecológico que se han llevado a cabo en las últimas décadas en nuestro medio. En cuanto a los estadios avanzados, nuestras cifras se hallan en el rango de las encontradas en los países industrializados. Quizás para estadios IV nuestra supervivencia relativa a cinco años sea un poco más baja respecto a la encontrada en el SEER, que se acerca al 20%, o a la encontrada en Francia, que es de un 14% (Hamidou, 2010; Chan, 2008; Ries, 2007; Akeson, 2009). La tabla 63 muestra la comparación de nuestros resultados con los de otros registros.

Desde hace un tiempo sabemos que el tratamiento de los estadios avanzados del cáncer de ovario es muy complejo tanto desde el punto de vista quirúrgico —requiriendo en la mayoría de las ocasiones resecciones quirúrgicas muy agresivas— como desde el punto de vista médico —precisando regímenes quimioterápicos muy intensos— (Shih, 2010). Creemos que este tipo de tratamientos solo pueden plantearse desde una óptica multidisciplinaria en la que diferentes especialidades de la misma región anatómica traten u organicen el tratamiento individualizado más adecuado para esta enfermedad. Por esto, nosotros también creemos que deberían existir en nuestro entorno unidades multidisciplinarias de tratamiento del cáncer de ovario cada vez más especializadas que pudieran obtener unos resultados, en términos de supervivencia, cada vez mejores, sobre todo para los estadios avanzados.

ESTADIAJE	RCT (SR 5 años)	SEER (SR 5 años)	SUECIA (SR 5 años)
ESTADIO I	100,3	89,3	84
ESTADIO II	83,2	65,5	61
ESTADIO III	30,3	33,5	35
ESTADIO IV	9,5	17,9	4
DESCONOCIDO	35,5	29,5	-

Tabla 63. Comparación supervivencia y estadios. RCT 2000-2004; SEER 1988-2001; Suecia 1993-1998.

#### 5.7.6.5. Supervivencia asociada a la lateralidad

Al analizar la supervivencia según la lateralidad del tumor, podemos observar en la tabla 46 de nuestros resultados que no se observan diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia en función de la lateralidad, aunque se puede observar una tendencia a favor de los tumores localizados en el lado izquierdo.

#### 5.7.7. Análisis multivariante de la supervivencia del cáncer de ovario

En este estudio de base poblacional con una revisión meticulosa de los datos de la serie se identifica la edad, el estadiaje FIGO y la histología como factores pronósticos independientes que determinan la supervivencia del cáncer de ovario.

A pesar de que el grado tumoral en análisis univariante se mostraba como factor relevante, no ha podido ser confirmado en el análisis multivariante.

Estos hechos coinciden con la mayoría de estudios recientes de base poblacional. Así, encontramos que la edad, el estadiaje FIGO y el volumen tumoral postcirugía se han revelado como factores pronósticos independientes en la mayoría de estos estudios (Tingulstad, 2003; Akenson, 2009; Hamidou, 2010).

En cuanto a la histología, los resultados hallados en diferentes estudios son más variables, pero en los estudios en donde la variante histológica se muestra como un factor pronóstico independiente, se constata el subtipo histológico endometriode como el de mejor pronóstico entre los tumores epiteliales del ovario. Así mismo también coinciden en

señalar que los tumores epiteliales serosos se asocian a un mal pronóstico y que los tumores no especificados son los de peor pronóstico.

La tabla 64 refleja la comparación de factores pronósticos independientes en diferentes registros de base poblacional.

Durante la realización de este estudio no se pudo recuperar la información concerniente al volumen de enfermedad residual postcirugía, que como ya hemos dicho anteriormente se considera también un factor pronóstico independiente muy importante y directamente relacionado con la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad. Dejamos la puerta abierta para el diseño de un futuro estudio prospectivo que abarque los parámetros de estudio que aquí se recogen y el volumen tumoral postcirugía .

	TARRAGONA	SEER	SUECIA	FRANCIA
EDAD	+	+	+	+
HISTOLOGÍA	+	+	+	+
GRADO	-	+	-	NR
ESTADIO	+	+	+	+
T. RESIDUAL	NR	+	+	NR
LATERALIDAD	-	NR	NR	NR

**Tabla 64. Tabla 64. Estudio multivariado de cáncer de ovario. Factores pronósticos independientes RCT 2000-2004; SEER 2009; Chan 2006b; Akesson 2008; Hamidou 2010. NR: No realizado; + Asociación pronóstico; - No asociación pronóstico**

## **CAPÍTULO 6 : CONCLUSIONES**



1. Los índices de calidad obtenidos cumplen los estándares internacionales para registros de cáncer de base poblacional.

2. Cuantificación de la magnitud y el impacto del cáncer de ovario en Tarragona.

2.1. Respecto a la incidencia:

- La media anual de casos ha sido de 41, con una tasa ajustada de incidencia para el período 1998-2002 de 8,2 casos por 100.000 mujeres/año. Esta cifra se halla en posición intermedia al compararla con el resto de registros españoles y en una posición media-baja en la comparación internacional.
- La incidencia ha ido en aumento desde 1980 hasta 2004 de forma constante (PAC 1,4%), al igual que en el resto de registros españoles y al contrario de lo que sucede en el resto de países occidentales.
- Según los resultados del período 1998-2002, la posibilidad de que una mujer en Tarragona desarrolle una neoplasia de ovario antes de los 74 años es del 0,92%.
- La edad media en la que se diagnostica un cáncer de ovario en Tarragona es de 63,5 años, muy similar a la que se observa en el resto del mundo.
- Los tumores epiteliales son los más frecuentes (90%) y, dentro de estos, el subtipo seroso es el que más se diagnostica (30%).
- La estimación de casos incidentes en el 2010 es de 64, y en el 2015, de 74.
- La incidencia de tumores múltiples en los pacientes con cáncer de ovario es el doble que en la población normal, sobre todo asociado a cáncer de mama y endometrio.

2.2. Respecto a la supervivencia:

- La supervivencia observada (SO) para las neoplasias malignas de ovario en Tarragona para el quinquenio 1995-1999 fue del 33,3% y la supervivencia relativa (SR), del 34,9%, similar a la media europea (36,5%) e inferior a EE. UU. (45,7%).
- Desde 1985 la SR se ha mantenido estable en líneas generales, mejorando en 4,5 puntos el último quinquenio, siendo para el período 2000-2004 del 39,4%.



- La SR a cinco años del cáncer de ovario (1995-1999) en mujeres menores de 65 años ha sido claramente superior (56%) a la SR en las mayores de 65 (13%).
3. A 31 de diciembre de 2005 la prevalencia del cáncer de ovario en Tarragona es de 289 casos.
  4. El cáncer de ovario muestra un patrón occidentalizado de la incidencia, pero más en concordancia con el sur (tendencia aún creciente) que con el norte de Europa y EE. UU.

La curva de edad es característica de zonas con incidencia media-alta.

La distribución histológica concuerda también con las zonas occidentalizadas.

El impacto de los factores de riesgo y/o protectores en las diferentes áreas ha experimentado cambios que explican tasas de incidencia altas en descenso (norte de Europa y EE. UU.) y tasas medias todavía en ascenso (registros españoles y sur de Europa).

5. Estudio exhaustivo de base poblacional del cáncer de ovario en Tarragona durante el período 2000-2004:

- 5.1. La edad, el método diagnóstico y el tipo histológico no difieren respecto a los quinquenios estudiados previamente. La supervivencia ya se ha concluido anteriormente.

- El método diagnóstico más frecuentemente empleado fue la verificación histológica (84%), seguida del DCO (8,3%) y el diagnóstico clínico (7,7%). Estos resultados se sitúan en una posición intermedia entre los registros del norte de Europa y Estados Unidos y los de países asiáticos como Japón.
- Los tumores epiteliales del ovario fueron los más frecuentemente diagnosticados (78%). De entre ellos, el subtipo histológico carcinoma seroso fue el más común de la serie (37%). Esta distribución histológica está en concordancia con lo encontrado en la literatura internacional.
- El grado tumoral solo se pudo determinar en el 50,5% de los tumores. Este hallazgo reproduce lo que también sucede a nivel mundial. El más común fue el grado III (pobremente diferenciado) (25,2%), similar a otros estudios.
- La distribución por estadios FIGO fue: estadio I (14,7%); II (2,8%); III (25%); IV (20,6%); y estadio desconocido (36%). De los conocidos, un 77% corresponden a

estadios III-IV y un 23% a los localizados I-II. Esta distribución concuerda con el resto del mundo.

- El estudio de la lateralidad muestra un 30,3% de tumores derechos, 15,6% en el izquierdo, 23,9% bilaterales y 30,3% desconocidos.

#### 5.2. Estudio de la supervivencia y factores pronósticos:

- El estudio univariado ha determinado como factores pronósticos la edad, el tipo histológico, el grado y el estadio, pero no la lateralidad.
- Por cada año más de edad en el momento del diagnóstico, el riesgo de morir aumenta un 3,3%.
- La SR asociada al tipo endometriode es del 95% y la del tipo seroso, del 31,4%.
- La SR asociada al grado tumoral III (pobrementemente diferenciado) es baja, del 33%, mientras que la del grado tumoral I (bien diferenciado) es del 85%.
- La supervivencia para estadios iniciales (I y II de la FIGO) oscila entre el 83% y el 100%, mientras que para estadios III no pasa del 30% y para estadios IV, del 10%.
- El análisis multivariado ha mostrado como factores pronósticos independientes la edad, el tipo histológico y el estadio, pero no el grado. Esto es similar a los principales estudios internacionales.

6. La hipótesis A (patrón epidemiológico) está avalada por la conclusión 4, si bien en la incidencia y tendencia se corresponden mejor con el sur de Europa.

La hipótesis B (supervivencia) no se ha podido confirmar, excepto en el último período (2000-2004) según la conclusión 2.2.

La hipótesis C (factores pronósticos) está avalada por la conclusión 5.2, excepto para el grado histológico.



## BIBLIOGRAFÍA

Aarnio, M., Mecklin, J. P., Aaltonen, L. A., Nystrom-Lahti, M. y Jarvinen, H. J. (1995). Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int.J.Cancer*, 64, 430-433.

Adami, H. O., Hsieh, C. C., Lambe, M., Trichopoulos, D., Leon, D., Persson, I. et al. (1994). Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet*, 344, 1250-1254.

Ahmed, F. Y., Wiltshaw, E., A'Hern, R. P., Nicol, B., Shepherd, J., Blake, P. et al. (1996). Natural history and prognosis of untreated stage I epithelial ovarian carcinoma. *J.Clin.Oncol.*, 14, 2968-2975.

Akeson, M., Zetterqvist, B. M., Dahllof, K., Brannstrom, M. y Horvath, G. (2008). Effect of adjuvant paclitaxel and carboplatin for advanced stage epithelial ovarian cancer: a population-based cohort study of all patients in western Sweden with long-term follow-up. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 87, 1343-1352.

Akeson, M., Jakobsen, A. M., Zetterqvist, B. M., Holmberg, E., Brannstrom, M.y y Horvath, G. (2009). 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*, 19, 116-123.

Alberts, D. S., Green, S., Hannigan, E. V., O'Toole, R., Stock-Novack, D., Anderson, P. et al. (1992). Improved therapeutic index of carboplatin plus cyclophosphamide versus cisplatin plus cyclophosphamide: final report by the Southwest Oncology Group of a phase III randomized trial in stages III and IV ovarian cancer. *J.Clin.Oncol.*, 10, 706-717.

Alberts, D. S., Liu, P. Y., Hannigan, E. V., O'Toole, R., Williams, S. D., Young, J. A. et al. (1996). Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.*, 335, 1950-1955.

Allen, D. G., Heintz, A. P. y Touw, F. W. (1995). A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.*, 16, 349-356.

American Cancer Society (2004). *Cancer Facts and Figures 2004*. Atlanta: American Cancer Society.

- Ammini, A. C., Pandey, J., Vijayaraghavan, M. y Sabherwal, U. (1994). Human female phenotypic development: role of fetal ovaries. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 79, 604-608.
- Anderson, G. L., Judd, H. L., Kaunitz, A. M., Barad, D. H., Beresford, S. A., Pettinger, M. et al. (2003). Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 290, 1739-1748.
- Anderson, J. P., Ross, J. A. y Folsom, A. R. (2004). Anthropometric variables, physical activity, and incidence of ovarian cancer: The Iowa Women's Health Study. *Cancer*, 100, 1515-1521.
- Angioli, R., Palaia, I., Zullo, M. A., Muzii, L., Mancini, N., Calcagno, M. et al. (2006). Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 100, 455-461.
- Annegers, J. F., Strom, H., Decker, D. G., Dockerty, M. B. y O'Fallon, W. M. (1979). Ovarian cancer: incidence and case-control study. *Cancer*, 43, 723-729.
- Aris, A. (2010). Endometriosis-associated ovarian cancer: A ten-year cohort study of women living in the Estrie Region of Quebec, Canada. *J.Ovarian.Res.*, 3, 2.
- Armstrong, D. K. y Brady, M. F. (2006). Intraperitoneal therapy for ovarian cancer: a treatment ready for prime time. *J.Clin.Oncol.*, 24, 4531-4533.
- Averette, H. E. y Nguyen, H. N. (1995). Gynecological cancer. En G.P.Murphy, W. Lawrence, R. E. Lenhard, W. Jr. Lawrence y R. Jr. Lenhard (Eds.), *American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology* (2nd ed., pp. 552-579). Atlanta: American Cancer Society, Incorporated.
- Ayhan, A., Salman, M. C., Celik, H., Dursun, P., Ozyuncu, O. y Gultekin, M. (2004). Association between fertility drugs and gynecologic cancers, breast cancer, and childhood cancers. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 83, 1104-1111.
- Baak, J. P., Langley, F. A., Talerman, A. y Delemarre, J. F. (1987). The prognostic variability of ovarian tumor grading by different pathologists. *Gynecol.Oncol.*, 27, 166-172.
- Baker, T. G. (1963). A quantitative and cytological study of germ cells in human ovaries. *Proc.R.Soc.Lond B Biol.Sci.*, 158, 417-433.

Baker, T. R. y Piver, M. S. (1994a). Etiology, biology, and epidemiology of ovarian cancer. *Semin.Surg.Oncol*, 10, 242-248.

Baker, T. R., Piver, M. S. y Hempling, R. E. (1994b). Long term survival by cytoreductive surgery to less than 1 cm, induction weekly cisplatin and monthly cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide therapy in advanced ovarian adenocarcinoma. *Cancer*, 74, 656-663.

Bast, R. C., Jr., Klug, T. L., St, J. E., Jenison, E., Niloff, J. M., Lazarus, H. et al. (1983). A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.*, 309, 883-887.

Bast, R. C., Jr. y Knapp, R. C. (1985). Use of the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 19, 354-356.

Bell, D. A., Weinstock, M. A. y Scully, R. E. (1988). Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer*, 62, 2212-2222.

Beral, V., Hermon, C., Kay, C., Hannaford, P., Darby, S. y Reeves, G. (1999). Mortality associated with oral contraceptive use: 25 year follow up of cohort of 46 000 women from Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ*, 318, 96-100.

Beral, V., Bull, D., Green, J. y Reeves, G. (2007). Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 369, 1703-1710.

Beral, V., Doll, R., Hermon, C., Peto, R. y Reeves, G. (2008). 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*, 371, 303-314.

Bergfeldt, K., Silfversward, C., Einhorn, S. y Hall, P. (2000). Overestimated risk of second primary malignancies in ovarian cancer patients. *Eur.J.Cancer*, 36, 100-105.

Berrino, F., Capocaccia, R., Esteve, J., Gatta, G., Hakulinen, T., Micheli, A. et al. (1999). *Survival of Cancer Patients in Europe. The EURO CARE-2 Study*. Lyon: IARC Scientific Publication n. 151.

Berrino, F., Capocaccia, R., Coleman, M. P., Esteve, J., Gatta, G., Hakulinen, T. et al. (2003). Survival of Cancer Patients in Europe: the EURO CARE-3 Study. *Ann.Oncol*, 14.

- Berrino, F., De, A. R., Sant, M., Rosso, S., Bielska-Lasota, M., Coebergh, J. W. et al. (2007). 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*, 8, 773-783.
- Berrino, F., Verdecchia, A., Lutz, J. M., Lombardo, C., Micheli, A. y Capocaccia, R. (2009). Comparative cancer survival information in Europe. *Eur.J.Cancer*, 45, 901-908.
- Berry, G., Newhouse, M. L. y Wagner, J. C. (2000). Mortality from all cancers of asbestos factory workers in east London 1933-80. *Occup.Environ.Med.*, 57, 782-785.
- Bertelsen, K., Jakobsen, A., Stroyer, J., Nielsen, K., Sandberg, E., Andersen, J. E. et al. (1993). A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol.Oncol.*, 49, 30-36.
- Bertone, E. R., Willett, W. C., Rosner, B. A., Hunter, D. J., Fuchs, C. S., Speizer, F. E. et al. (2001). Prospective study of recreational physical activity and ovarian cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 93, 942-948.
- Billroth, C. (1889). *Die allgemeine chirurgische pathologie und therapie in 51 Vorlesungen*. (14th ed.) Berlin: G. Reimer.
- Birkeland, S. A., Storm, H. H., Lamm, L. U., Barlow, L., Blohme, I., Forsberg, B. et al. (1995). Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int.J.Cancer*, 60, 183-189.
- Block, E. (1952). Quantitative morphological investigations of the follicular system in women; variations at different ages. *Acta Anat.(Basel)*, 14, 108-123.
- Boente, M. P., Chi, D. S. y Hoskins, W. J. (1998). The role of surgery in the management of ovarian cancer: primary and interval cytoreductive surgery. *Semin.Oncol.*, 25, 326-334.
- Boice, J. D., Jr., Engholm, G., Kleinerman, R. A., Blettner, M., Stovall, M., Lisco, H. et al. (1988). Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat.Res.*, 116, 3-55.
- Bookman, M. A. (2003). Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer. *J.Clin.Oncol.*, 21, 149s-167s.

- Bookman, M. A. (2006). GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin (C) vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 24, 5002.
- Booth, M., Beral, V. y Smith, P. (1989). Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br.J.Cancer*, 60, 592-598.
- Bosetti, C., Negri, E., Franceschi, S., Pelucchi, C., Talamini, R., Montella, M. et al. (2001). Diet and ovarian cancer risk: a case-control study in Italy. *Int.J.Cancer*, 93, 911-915.
- Boyd, J. y Rubin, S. C. (1997). Hereditary ovarian cancer: molecular genetics and clinical implications. *Gynecol.Oncol.*, 64, 196-206.
- Boyd, J. (2003). Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol.Oncol.*, 88, S8-10.
- Bray, F., Loos, A. H., Tognazzo, S. y La Vecchia, C. (2005). Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries, 1953-2000. *Int.J.Cancer*, 113, 977-990.
- Breslow, N. E. y Day, N. E. (1987). *Statistical methods in cancer research*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Bridges, N. A., Cooke, A., Healy, M. J., Hindmarsh, P. C. y Brook, C. G. (1993). Standards for ovarian volume in childhood and puberty. *Fertil.Steril.*, 60, 456-460.
- Brinton, L. A., Sakoda, L. C., Sherman, M. E., Frederiksen, K., Kjaer, S. K., Graubard, B. I. et al. (2005). Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 14, 2929-2935.
- Bristow, R. E., Tomacruz, R. S., Armstrong, D. K., Trimble, E. L. y Montz, F. J. (2002). Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J.Clin.Oncol.*, 20, 1248-1259.
- Bristow, R. E. y Chi, D. S. (2006). Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol.Oncol.*, 103, 1070-1076.



Bristow, R. E., Eisenhauer, E. L., Santillan, A. y Chi, D. S. (2007). Delaying the primary surgical effort for advanced ovarian cancer: a systematic review of neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreduction. *Gynecol.Oncol.*, 104, 480-490.

bu-Jawdeh, G. M., Jacobs, T. W., Niloff, J. y Cannistra, S. A. (1996). Estrogen receptor expression is a common feature of ovarian borderline tumors. *Gynecol.Oncol.*, 60, 301-307.

bu-Rustum, N. R., Sonoda, Y., Chi, D. S., Teoman, H., Dizon, D. S., Venkatraman, E. et al. (2003). The effects of CO2 pneumoperitoneum on the survival of women with persistent metastatic ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 90, 431-434.

Burger, H. G., Yamada, Y., Bangah, M. L., McCloud, P. I. y Warne, G. L. (1991). Serum gonadotropin, sex steroid, and immunoreactive inhibin levels in the first two years of life. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 72, 682-686.

Burger, R. A., Sill, M., Monk, B. J., Greer, B. y Sorosky, J. (2005). Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer (EOC) or primary peritoneal cancer (PPC): A Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 23, 5009.

Cabanes, A., Vidal, E., Perez-Gomez, B., Aragones, N., Lopez-Abente, G. y Pollan, M. (2009). Age-specific breast, uterine and ovarian cancer mortality trends in Spain: changes from 1980 to 2006. *Cancer Epidemiol.*, 33, 169-175.

Camargo, M. C., Stayner, L. T., Straif, K., Reina, M., Al-Alem, U., Demers, P. A. et al. (2011). Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ.Health Perspect.*, 119, 1211-1217.

Cannistra, S. A. (2002). Is there a "best" choice of second-line agent in the treatment of recurrent, potentially platinum-sensitive ovarian cancer? *J.Clin.Oncol.*, 20, 1158-1160.

Cannistra, S. A. (2004). Cancer of the ovary. *N.Engl.J.Med.*, 351, 2519-2529.

Cannistra, S. A. (2006a). Intraperitoneal chemotherapy comes of age. *N.Engl.J.Med.*, 354, 77-79.

Cannistra, S. A., Matulonis, U., Penson, R., Wenham, R., Armstrong, D., Burger, R. A. et al. (2006b). Bevacizumab in patients with advanced platinum-resistant ovarian cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings*, 24, 5006.

Cannistra, S. A., Gershenson, D. M. y Recht, A. (2008). Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma. En V.T.De Vita, T. S. Lawrence y S. A. Rosenberg (Eds.), *Cancer. Principles and Practice of Oncology* (8th ed., pp. 1569-1594). Philadelphia: Lippincott-Williams and Wilkins Publishers.

Capocaccia, R. y De Angelis, R. (1997). Estimating the completeness of prevalence based on cancer registry data. *Stat Med*, 16, 425-440.

Casagrande, J. T., Louie, E. W., Pike, M. C., Roy, S., Ross, R. K. y Henderson, B. E. (1979). "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*, 2, 170-173.

Cha, K. Y., Koo, J. J., Ko, J. J., Choi, D. H., Han, S. Y. y Yoon, T. K. (1991). Pregnancy after in vitro fertilization of human follicular oocytes collected from nonstimulated cycles, their culture in vitro and their transfer in a donor oocyte program. *Fertil.Steril*, 55, 109-113.

Chan, J. K., Urban, R., Cheung, M. K., Osann, K., Shin, J. Y., Husain, A. et al. (2006a). Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br.J.Cancer*, 95, 1314-1320.

Chan, J. K., Cheung, M. K., Husain, A., Teng, N. N., West, D., Whittemore, A. S. et al. (2006b). Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet.Gynecol.*, 108, 521-528.

Chan, J. K., Teoh, D., Hu, J. M., Shin, J. Y., Osann, K. y Kapp, D. S. (2008). Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol.Oncol.*, 109, 370-376.

Chen, L. M., Yamada, S. D., Fu, Y. S., Baldwin, R. L. y Karlan, B. Y. (2003). Molecular similarities between primary peritoneal and primary ovarian carcinomas. *Int.J.Gynecol.Cancer*, 13, 749-755.

Chen, V. W., Ruiz, B., Killeen, J. L., Cote, T. R., Wu, X. C. y Correa, C. N. (2003). Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*, 97, 2631-2642.

Chi, D. S., Franklin, C. C., Levine, D. A., Akselrod, F., Sabbatini, P., Jarnagin, W. R. et al. (2004). Improved optimal cytoreduction rates for stages IIIC and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a change in surgical approach. *Gynecol.Oncol.*, 94, 650-654.

- Chi, D. S., bu-Rustum, N. R., Sonoda, Y., Ivy, J., Rhee, E., Moore, K. et al. (2005). The safety and efficacy of laparoscopic surgical staging of apparent stage I ovarian and fallopian tube cancers. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *192*, 1614-1619.
- Chi, D. S., Eisenhauer, E. L., Lang, J., Huh, J., Haddad, L., bu-Rustum, N. R. et al. (2006). What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol.Oncol.*, *103*, 559-564.
- Chiapparino, F., Parazzini, F., Decarli, A., Franceschi, S., Talamini, R., Montella, M. et al. (2005). Hysterectomy with or without unilateral oophorectomy and risk of ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, *97*, 318-322.
- Chittenden, B. G., Fullerton, G., Maheshwari, A. y Bhattacharya, S. (2009). Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod.Biomed.Online.*, *19*, 398-405.
- Cibula, D., Widschwendter, M., Majek, O. y Dusek, L. (2011). Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum.Reprod.Update.*, *17*, 55-67.
- Colombo, N., Peiretti, M. y Castiglione, M. (2009). Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann.Oncol.*, *20 Suppl 4*, 24-26.
- Cooper, G. S., Schildkraut, J. M., Whittemore, A. S. y Marchbanks, P. A. (1999). Pregnancy recency and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, *10*, 397-402.
- Corazziari, I., Quinn, M. y Capocaccia, R. (2004). Standard cancer patient population for age standardising survival ratios. *Eur.J Cancer*, *40*, 2307-2316.
- Coughlin, S. S., Giustozzi, A., Smith, S. J. y Lee, N. C. (2000). A meta-analysis of estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *J.Clin.Epidemiol.*, *53*, 367-375.
- Coussy, F., Chereau, E., Darai, E., Dhombres, F., Lotz, J. P., Rouzier, R. et al. (2011). [Interest of CA 125 level in management of ovarian cancer]. *Gynecol.Obstet.Fertil.*, *39*, 296-301.
- Covens, A. L. (2000). A critique of surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, *78*, 269-274.

Cramer, D. W., Hutchison, G. B., Welch, W. R., Scully, R. E. y Ryan, K. J. (1983a). Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history. *J.Natl.Cancer Inst.*, *71*, 711-716.

Cramer, D. W. y Welch, W. R. (1983b). Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J.Natl.Cancer Inst.*, *71*, 717-721.

Cramer, D. W., Harlow, B. L., Titus-Ernstoff, L., Bohlke, K., Welch, W. R. y Greenberg, E. R. (1998). Over-the-counter analgesics and risk of ovarian cancer. *Lancet*, *351*, 104-107.

Cramer, D. W., Liberman, R. F., Titus-Ernstoff, L., Welch, W. R., Greenberg, E. R., Baron, J. A. et al. (1999). Genital talc exposure and risk of ovarian cancer. *Int.J.Cancer*, *81*, 351-356.

Curado, M. P., Edwards, B., Shin, H. R., Storm, H. H., Ferlay, J., Heanue, M. et al. (Eds.) (2007). *Cancer Incidence in Five Continents*. (vols. IX) Lyon: IARC Scientific Publications. N. 160.

Cutler, S. J. y Ederer, F. (1958). Maximum utilization of the life table method in analyzing survival. *J Chronic.Dis.*, *8*, 699-712.

Dane, S., Erdem, T. y Gumustekin, K. (2001). Cell-mediated immune hypersensitivity is stronger in the left side of the body than the right in healthy young subjects. *Percept.Mot.Skills*, *93*, 329-332.

Dane, S., Borekci, B. y Kadanali, S. (2008). Right-sided lateralisation of ovarian cancer and right bias asymmetry for involved pelvic lymph nodes by ovarian cancer cells. *Laterality.*, *13*, 393-402.

Danforth, K. N., Tworoger, S. S., Hecht, J. L., Rosner, B. A., Colditz, G. A. y Hankinson, S. E. (2007). A prospective study of postmenopausal hormone use and ovarian cancer risk. *Br.J.Cancer*, *96*, 151-156.

Day, N. E. (1982). Cumulative rate and cumulative risk. En J.Whaterhouse, C. Muir, K. Shanmugaratnam y J. Powell (Eds.), *Cancer Incidence in Five Continents. Vol. IV*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Deavers, M. T., Gershenson, D. M., Tortolero-Luna, G., Malpica, A., Lu, K. H. y Silva, E. G. (2002). Micropapillary and cribriform patterns in ovarian serous tumors of low malignant potential: a study of 99 advanced stage cases. *Am.J.Surg.Pathol.*, *26*, 1129-1141.

Dent, S. F., Klaassen, D., Pater, J. L., Zee, B. y Whitehead, M. (2000). Second primary malignancies following the treatment of early stage ovarian cancer: update of a study by the National Cancer Institute of Canada--Clinical Trials Group (NCIC-CTG). *Ann.Oncol.*, 11, 65-68.

DiSaia, P. J. (1989). Conservative management of the patient with early gynecologic cancer. *CA Cancer J.Clin.*, 39, 135-154.

DiSaia, P. J. y Creasman, W. T. (1997). *Clinical Gynecologic Oncology*. (5th edition ed.) Mosby-Year Book.

Domchek, S. M. y Rebbeck, T. R. (2007). Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.*, 19, 27-30.

dos Santos Silva, I. y Swerdlow, A. J. (1995). Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br.J.Cancer*, 72, 485-492.

Drapkin, R., von Horsten, H. H., Lin, Y., Mok, S. C., Crum, C. P., Welch, W. R. et al. (2005). Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.*, 65, 2162-2169.

du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I. y Pfisterer, J. (2009). 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*, 115, 1234-1244.

Earle, C. C., Schrag, D., Neville, B. A., Yabroff, K. R., Topor, M., Fahey, A. et al. (2006). Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J.Natl.Cancer Inst.*, 98, 172-180.

Ederer, F. y Heise, H. (1959). *The effect of eliminating deaths from cancer on general population survival rates, methodological note 11. End results evaluation section*. National Cancer Institute.

Ederer, F., Axtell, L. M. y Cutler, S. J. (1961). The relative survival rate: a statistical methodology. *Natl Cancer Inst.Monogr*, 6, 101-121.

Edmondson, R. J. y Monaghan, J. M. (2001). The epidemiology of ovarian cancer. *Int.J.Gynecol.Cancer*, 11, 423-429.

Eisenhauer, E. L., bu-Rustum, N. R., Sonoda, Y., Aghajanian, C., Barakat, R. R. y Chi, D. S. (2008). The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 108, 276-281.

Eisenkop, S. M., Friedman, R. L. y Wang, H. J. (1998). Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol.Oncol.*, 69, 103-108.

Eisenkop, S. M., Spirtos, N. M. y Lin, W. C. (2006). "Optimal" cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer: a commentary. *Gynecol.Oncol.*, 103, 329-335.

Engholm, G., Ferlay, J., Christensen, L., Gjerstorff, M. L., Johannesen, T. B., Klint, A. et al. (2011). NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries, Version 4.0. Association of the Nordic Cancer Registries. Danish Cancer Society [en línea]. Disponible en: <http://www.ancre.nu>

Esteve, J., Benhamou, E. y Raymond, L. (1994). *Descriptive Epidemiology* (pp. 37-44). Lyon: IARC Scientific Publication N. 128.

Faddy, M. J., Gosden, R. G., Gougeon, A., Richardson, S. J. y Nelson, J. F. (1992). Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum.Reprod.*, 7, 1342-1346.

Fagotti, A., Fanfani, F., Ludovisi, M., Lo, V. R., Bifulco, G., Testa, A. C. et al. (2005). Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study. *Gynecol.Oncol.*, 96, 729-735.

Fagotti, A., Ferrandina, G., Fanfani, F., Garganese, G., Vizzielli, G., Carone, V. et al. (2008). Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 199, 642-646.

Farrow, D. C., Weiss, N. S., Lyon, J. L. y Daling, J. R. (1989). Association of obesity and ovarian cancer in a case-control study. *Am.J.Epidemiol.*, 129, 1300-1304.

Fathalla, M. F. (1971). Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 2, 163.

Ferlay, J., Bray, P., Pisani, P. y Parkin, D. M. (Eds.). (2004). *Globocan 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide*. Lyon: IARC Press.

Ferlay, J., Parkin, D. M. y Steliarova-Foucher, E. (2010). Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur.J.Cancer*, 46, 765-781.

Fishman, A., Aviram, R., Beyth, Y., Bernheim, J. y Altaras, M. (1998). A second primary malignancy in a cohort of patients with epithelial ovarian cancer--characteristics of diagnosis. *Eur.J.Gynaecol.Oncol*, 19, 280-283.

Fishman, A., Dekel, E., Chetrit, A., Lerner-Geva, L., Bar-Am, A., Beck, D. et al. (2000). Patients with double primary tumors in the breast and ovary- clinical characteristics and BRCA1-2 mutations status. *Gynecol.Oncol*, 79, 74-78.

Fleming, I. D., Cooper, J. S., Henson, D. E., Hutter, R. V. P., Kennedy, B. J., Murphy, G. P. et al. (1997). *AJCC Cancer Staging Manual*. (5th ed.) Philadelphia: Lippincot-Raven.

Folsom, A. R., Kushi, L. H., Anderson, K. E., Mink, P. J., Olson, J. E., Hong, C. P. et al. (2000). Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch.Intern.Med*, 160, 2117-2128.

Folsom, A. R., Anderson, J. P. y Ross, J. A. (2004). Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Epidemiology*, 15, 100-104.

Franceschi, S., La Vecchia, C., Booth, M., Tzonou, A., Negri, E., Parazzini, F. et al. (1991a). Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *Int.J.Cancer*, 49, 57-60.

Franceschi, S., Parazzini, F., Negri, E., Booth, M., La Vecchia, C., Beral, V. et al. (1991b). Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer: III. Oral contraceptive use. *Int.J.Cancer*, 49, 61-65.

Franceschi, S., La Vecchia, C., Negri, E., Guarneri, S., Montella, M., Conti, E. et al. (1994). Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. *Hum.Reprod*, 9, 1673-1675.

Frank, T. S., Manley, S. A., Olopade, O. I., Cummings, S., Garber, J. E., Bernhardt, B. et al. (1998). Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J.Clin.Oncol*, 16, 2417-2425.

Fraser, I. S. (1998). *Estrogens and progestogens in clinical practice*. London: Churchill Livingstone.

Fritz, A., Percy, C., Jack, A., Shanmugaratnam, K., Sobin, L. H. y Parkin, D. M. (2000). *International classification of diseases for oncology (ICD-O)*. (3rd ed.) Geneva (Switzerland): World Health Organization.

Galceran, J. (2009). *L'epidemiologia descriptiva del càncer a Tarragona des de 1980 a 2001*. Tesis doctoral en Medicina. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra.

Garcia, L. A., Nolasco, A., Bolumar, F. y varez-Dardet, C. (1986). [Potential years of life lost: a method for the evaluation of premature death]. *Med.Clin.(Barc.)*, 87, 55-57.

Garg, P. P., Kerlikowske, K., Subak, L. y Grady, D. (1998). Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet.Gynecol.*, 92, 472-479.

Geisler, J. P., Linnemeier, G. C., Thomas, A. J. y Manahan, K. J. (2007). Nutritional assessment using prealbumin as an objective criterion to determine whom should not undergo primary radical cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 106, 128-131.

Genkinger, J. M., Hunter, D. J., Spiegelman, D., Anderson, K. E., Buring, J. E., Freudenheim, J. L. et al. (2006). Alcohol intake and ovarian cancer risk: a pooled analysis of 10 cohort studies. *Br.J.Cancer*, 94, 757-762.

Germani, D., Belli, S., Bruno, C., Grignoli, M., Nesti, M., Pirastu, R. et al. (1999). Cohort mortality study of women compensated for asbestosis in Italy. *Am.J.Ind.Med.*, 36, 129-134.

Gerstman, B. B., Gross, T. P., Kennedy, D. L., Bennett, R. C., Tomita, D. K. y Stadel, B. V. (1991). Trends in the content and use of oral contraceptives in the United States, 1964-88. *Am.J.Public Health*, 81, 90-96.

Gertig, D. M., Hunter, D. J., Cramer, D. W., Colditz, G. A., Speizer, F. E., Willett, W. C. et al. (2000). Prospective study of talc use and ovarian cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 92, 249-252.

Ghezzi, F., Cromi, A., Uccella, S., Giudici, S., Franchi, M. y Bolis, P. (2006). Left-right asymmetry in pelvic lymph nodes distribution: is there a right-side prevalence? *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 127, 236-239.



- Ghezzi, F., Cromi, A., Uccella, S., Bergamini, V., Tomera, S., Franchi, M. et al. (2007). Laparoscopy versus laparotomy for the surgical management of apparent early stage ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 105, 409-413.
- Gondos, B., Bhiraleus, P. y Hobel, C. J. (1971). Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 110, 644-652.
- Gondos, B., Westergaard, L. y Byskov, A. G. (1986). Initiation of oogenesis in the human fetal ovary: ultrastructural and squash preparation study. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 155, 189-195.
- Gontova, I. A., Abramov, V. V. y Kozlov, V. A. (2004). The role of asymmetry of nervous and immune systems in the formation of cellular immunity of (CBaxC57Bl/6) F1 mice. *Neuroimmunomodulation.*, 11, 385-391.
- Gonzalez-Diego, P., Lopez-Abente, G., Pollan, M. y Ruiz, M. (2000). Time trends in ovarian cancer mortality in Europe (1955-1993): effect of age, birth cohort and period of death. *Eur.J.Cancer*, 36, 1816-1824.
- Gonzalez-Martin, A., Toledo, G. y Chiva, L. (2010). Epithelial ovarian carcinoma: current evidences and future perspectives in the first-line setting. *Clin Transl.Oncol.*, 12, 418-430.
- Gonzalez Martin, A. (2007). Intraperitoneal chemotherapy for optimally debulked advanced ovarian cancer: a new standard in patient care? *Clin.Transl.Oncol.*, 9, 409-411.
- Goodman, M. T. y Tung, K. H. (2003). Alcohol consumption and the risk of borderline and invasive ovarian cancer. *Obstet.Gynecol.*, 101, 1221-1228.
- Goodman, M. T. y Shvetsov, Y. B. (2009). Incidence of ovarian, peritoneal, and fallopian tube carcinomas in the United States, 1995-2004. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 18, 132-139.
- Gore, M., du Bois, A. y Vergote, I. (2006). Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer remains experimental. *J.Clin.Oncol.*, 24, 4528-4530.
- Gougeon, A. (1986). Dynamics of follicular growth in the human: a model from preliminary results. *Hum.Reprod.*, 1, 81-87.

- Gougeon, A., Ecochard, R. y Thalabard, J. C. (1994). Age-related changes of the population of human ovarian follicles: increase in the disappearance rate of non-growing and early-growing follicles in aging women. *Biol.Reprod.*, 50, 653-663.
- Gougeon, A. (1996). Regulation of ovarian follicular development in primates: facts and hypotheses. *Endocr.Rev.*, 17, 121-155.
- Green, A., Purdie, D., Bain, C., Siskind, V., Russell, P., Quinn, M. et al. (1997). Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Int.J.Cancer*, 71, 948-951.
- Greiser, C. M., Greiser, E. M. y Doren, M. (2007). Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum.Reprod.Update.*, 13, 453-463.
- Guidozzi, F. y Ball, J. H. (1994). Extensive primary cytoreductive surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 53, 326-330.
- Guillen, C. (2010). Aspectos clínicos del síndrome de Lynch (CCHNP). En *Cáncer hereditario* (II ed., pp. 499-534). Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
- Guzman, S. y Guzman, A. (2003). Anatomía del aparato genital femenino. En L.Cabero (Ed.), *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción*. Tomo I (pp. 24-31). Madrid: Médica Panamericana.
- Gwinn, M. L., Lee, N. C., Rhodes, P. H., Layde, P. M. y Rubin, G. L. (1990). Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J.Clin.Epidemiol.*, 43, 559-568.
- Haenszel, W. (1950). A standardized rate for mortality defined in units of lost years of life. *Am.J.Public Health Nations.Health*, 40, 17-26.
- Hakulinen, T. (1982). Cancer survival corrected for heterogeneity in patient withdrawal. *Biometrics*, 38, 933-942.
- Hakulinen, T. y Abeywickrama, K. H. (1985). A computer program package for relative survival analysis. *Comput Methods Programs Biomed.*, 19, 197-207.

Hamidou, Z., Causeret, S., Dabakuyo, T. S., Gentil, J., Arnould, L., Roignot, P. et al. (2010). Population-based study of ovarian cancer in Cote d'Or: prognostic factors and trends in relative survival rates over the last 20 years. *BMC.Cancer*, *10*, 622.

Hankinson, S. E., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Spencer, T. L., Rosner, B. y Stampfer, M. J. (1992). A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet.Gynecol.*, *80*, 708-714.

Hankinson, S. E., Hunter, D. J., Colditz, G. A., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rosner, B. et al. (1993). Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA*, *270*, 2813-2818.

Hankinson, S. E., Colditz, G. A., Hunter, D. J., Willett, W. C., Stampfer, M. J., Rosner, B. et al. (1995). A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*, *76*, 284-290.

Hankinson, S. E. y Danforth, K. N. (2006). Ovarian Cancer. In D.Schottenfeld y J. F. Fraumeni (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (3rd ed., pp. 1013-1026). New York: Oxford University Press.

Hannibal, C. G., Cortes, R., Engholm, G. y Kjaer, S. K. (2008). Survival of ovarian cancer patients in Denmark: excess mortality risk analysis of five-year relative survival in the period 1978-2002. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, *87*, 1353-1360.

Harter, P., Hilpert, F., Mahner, S., Heitz, F., Pfisterer, J. y du, B. A. (2010). Systemic therapy in recurrent ovarian cancer: current treatment options and new drugs. *Expert.Rev.Anticancer Ther.*, *10*, 81-88.

Hartge, P., Hoover, R., McGowan, L., Leshner, L. y Norris, H. J. (1988). Menopause and ovarian cancer. *Am.J.Epidemiol.*, *127*, 990-998.

Hartge, P., Schiffman, M. H., Hoover, R., McGowan, L., Leshner, L. y Norris, H. J. (1989). A case-control study of epithelial ovarian cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, *161*, 10-16.

Healy, D. L., Burger, H. G., Mamers, P., Jobling, T., Bangah, M., Quinn, M. et al. (1993). Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N.Engl.J.Med.*, *329*, 1539-1542.

Heintz, A. P., Odicino, F., Maisonneuve, P., Beller, U., Benedet, J. L., Creasman, W. T. et al. (2001). Carcinoma of the ovary. *J.Epidemiol.Biostat.*, 6, 107-138.

Hemminki, K., Li, X. y Dong, C. (2001). Second primary cancers after sporadic and familial colorectal cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 10, 793-798.

Hemminki, K., Aaltonen, L. y Li, X. (2003). Subsequent primary malignancies after endometrial carcinoma and ovarian carcinoma. *Cancer*, 97, 2432-2439.

Herrinton, L. J., Stanford, J. L., Schwartz, S. M. y Weiss, N. S. (1994). Ovarian cancer incidence among Asian migrants to the United States and their descendants. *J.Natl.Cancer Inst.*, 86, 1336-1339.

Herrinton, L. J., Weiss, N. S., Beresford, S. A., Stanford, J. L., Wolfla, D. M., Feng, Z. et al. (1995). Lactose and galactose intake and metabolism in relation to the risk of epithelial ovarian cancer. *Am.J.Epidemiol.*, 141, 407-416.

Herrinton, L. J., Voigt, L. F., Weiss, N. S., Beresford, S. A. y Wingo, P. A. (2001). Risk factors for synchronous primary endometrial and ovarian cancers. *Ann.Epidemiol.*, 11, 529-533.

Hildreth, N. G., Kelsey, J. L., LiVolsi, V. A., Fischer, D. B., Holford, T. R., Mostow, E. D. et al. (1981). An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. *Am.J.Epidemiol.*, 114, 398-405.

Himelstein-Braw, R., Byskov, A. G., Peters, H. y Faber, M. (1976). Follicular atresia in the infant human ovary. *J.Reprod.Fertil.*, 46, 55-59.

Hogdall, E. V., Christensen, L., Kjaer, S. K., Blaakaer, J., Jarle, C., I, Gayther, S. et al. (2008). Protein expression levels of carcinoembryonic antigen (CEA) in Danish ovarian cancer patients: from the Danish 'MALOVA' ovarian cancer study. *Pathology*, 40, 487-492.

Holtz, F. y Hart, W. R. (1982). Krukenberg tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 27 cases. *Cancer*, 50, 2438-2447.

Hopkins, M. P., von Gruenigen, V. y Gaich, S. (2000). Laparoscopic port site implantation with ovarian cancer. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 182, 735-736.

Hoskins, W. J., Bundy, B. N., Thigpen, J. T. y Omura, G. A. (1992). The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III

epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol.Oncol.*, 47, 159-166.

Hoskins, W. J., McGuire, W. P., Brady, M. F., Homesley, H. D., Creasman, W. T., Berman, M. et al. (1994). The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 170, 974-979.

Howe, H. L., Weinstein, R., Hotes, J., Kohler, B., Roffers, S. D. y Goodman, M. T. (2003). Multiple primary cancers of the ovary in the United States, 1992-1997. *Cancer*, 97, 2660-2675.

Howe, H. L., Wu, X., Ries, L. A., Cokkinides, V., Ahmed, F., Jemal, A. et al. (2006). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2003, featuring cancer among U.S. Hispanic/Latino populations. *Cancer*, 107, 1711-1742.

Howlader,N.; Noone,A.M.; Krapcho,M.; Neyman,N.; Aminou,R.; Waldron,W. et al. (Eds.) (2010). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008*. [en línea]. National Cancer Institute. Bethesda, M. Disponible en: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2008.html](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008.html) [Noviembre 2010 SEER, web SEER, 2011].

Huhtinen, K., Suvitie, P., Hiissa, J., Junnila, J., Huvila, J., Kujari, H. et al. (2009). Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br.J.Cancer*, 100, 1315-1319.

Huncharek, M., Geschwind, J. F. y Kupelnick, B. (2003). Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res.*, 23, 1955-1960.

Huncharek, M., Muscat, J., Onitilo, A. y Kupelnick, B. (2007). Use of cosmetic talc on contraceptive diaphragms and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of nine observational studies. *Eur.J.Cancer Prev.*, 16, 422-429.

International Agency for Research on Cancer (IARC) (2002). *Handbooks of Cancer Prevention: Weight Control and Physical Activity*. (vols. 6) Lyon: International Agency for Research on Cancer.

Institut d'Estadística de Catalunya (2005). *Estimacions de població. 1986-2000. Dades intercensals*. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya.

Institut d'Estadística de Catalunya (2006). *Cens de Població 2001. Vol. 2. Estructura de la població: sexe, edat i estat civil. Dades comarcals i municipals*. Barcelona.

Institut d'Estadística de Catalunya (2007). *Estimacions de població. 2001-2005. Dades postcensals*. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya.

Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT) (2009). *Projeccions de població 2021-2041 (base 2008). Principals resultats*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Disponible en: <http://www.idescat.cat/cat/idescat/publicacions/cataleg/pdfdocs/pp2021-2041pr.pdf> [2010].

Instituto Nacional de Estadística (1984). *Censo de población 1981. Tomo III. Resultados provinciales. Características de población. Tarragona*. Madrid.

Iodice, S., Barile, M., Rotmensz, N., Feroce, I., Bonanni, B., Radice, P. et al. (2010). Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur.J.Cancer*, 46, 2275-2284.

Ioka, A., Tsukuma, H., Ajiki, W. y Oshima, A. (2003). Ovarian cancer incidence and survival by histologic type in Osaka, Japan. *Cancer Sci*, 94, 292-296.

Jacobs, I. (1994). Genetic, biochemical, and multimodal approaches to screening for ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 55, S22-S27.

Jacobs, I. J., Skates, S. J., MacDonald, N., Menon, U., Rosenthal, A. N., Davies, A. P. et al. (1999). Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*, 353, 1207-1210.

Jensen, O. M., Parkin, D. M., Maclennan, R., Muir, C. S. y Skeet, R. G. (1982). *Cancer Registration: Principles and Methods*. Lyon: IARC Scientific Publication No. 95.

Joly, D. J., Lilienfeld, A. M., Diamond, E. L. y Bross, I. D. (1974). An epidemiologic study of the relationship of reproductive experience to cancer of the ovary. *Am.J.Epidemiol.*, 99, 190-209.

Jordan, S. J., Whiteman, D. C., Purdie, D. M., Green, A. C. y Webb, P. M. (2006). Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol.Oncol.*, 103, 1122-1129.

Kaplan, E. L. (1958). Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc.*, 53, 457-464.

Karlan, B. Y. (1997). The status of ultrasound and color Doppler imaging for the early detection of ovarian carcinoma. *Cancer Invest*, 15, 265-269.

Kaufman, D. W., Kelly, J. P., Welch, W. R., Rosenberg, L., Stolley, P. D., Warshauer, M. E. et al. (1989). Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am.J.Epidemiol.*, 130, 1142-1151.

Kim, D., Carlson, J. N., Seegal, R. F. y Lawrence, D. A. (1999). Differential immune responses in mice with left- and right-turning preference. *J.Neuroimmunol.*, 93, 164-171.

Kim, H. J., Fay, M. P., Feuer, E. J. y Midthune, D. N. (2000). Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat.Med*, 19, 335-351.

Kindelberger, D. W., Lee, Y., Miron, A., Hirsch, M. S., Feltmate, C., Medeiros, F. et al. (2007). Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am.J.Surg.Pathol.*, 31, 161-169.

Kjaerbye-Thygesen, A., Huusom, L. D., Frederiksen, K. y Kjaer, S. K. (2005). Trends in the incidence and mortality of ovarian cancer in Denmark 1978-2002. Comparison with other Nordic countries. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 84, 1006-1012.

Kliwer, E. V. y Smith, K. R. (1995). Ovarian cancer mortality among immigrants in Australia and Canada. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 4, 453-458.

Klint, A., Tryggvadottir, L., Bray, F., Gislum, M., Hakulinen, T., Storm, H. H. et al. (2010). Trends in the survival of patients diagnosed with cancer in female genital organs in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol.*, 49, 632-643.

Kobayashi, H., Sumimoto, K., Moniwa, N., Imai, M., Takakura, K., Kuromaki, T. et al. (2007). Risk of developing ovarian cancer among women with ovarian endometrioma: a cohort study in Shizuoka, Japan. *Int.J.Gynecol.Cancer*, 17, 37-43.

Kolahdooz, F., van der Pols, J. C., Bain, C. J., Marks, G. C., Hughes, M. C., Whiteman, D. C. et al. (2010). Meat, fish, and ovarian cancer risk: Results from 2 Australian case-control studies, a systematic review, and meta-analysis. *Am.J.Clin.Nutr.*, 91, 1752-1763.

Kreiger, N., Sloan, M., Cotterchio, M. y Parsons, P. (1997). Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int.J.Epidemiol.*, 26, 710-715.

Kuper, H., Titus-Ernstoff, L., Harlow, B. L. y Cramer, D. W. (2000). Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. *Int.J.Cancer*, 88, 313-318.

Kurman, R. J. (1994). *Blaustein's pathology of the female genital tract*. (4th ed.) New York: Springer-Verlag.

Kurman, R. J. y Shih, I. (2010). The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am.J.Surg.Pathol.*, 34, 433-443.

Kvale, G., Heuch, I., Nilssen, S. y Beral, V. (1988). Reproductive factors and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Int.J.Cancer*, 42, 246-251.

La Vecchia, C., Decarli, A., Negri, E., Parazzini, F., Gentile, A., Cecchetti, G. et al. (1987). Dietary factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 79, 663-669.

La Vecchia, C., Negri, E., Franceschi, S., Parazzini, F., Gentile, A. y Fasoli, M. (1992a). Alcohol and epithelial ovarian cancer. *J.Clin.Epidemiol.*, 45, 1025-1030.

La Vecchia, C., Levi, F., Lucchini, F., Negri, E. y Franceschi, S. (1992b). Descriptive epidemiology of ovarian cancer in Europe. *Gynecol.Oncol.*, 46, 208-215.

La Vecchia, C. y Franceschi, S. (1999). Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur.J.Cancer Prev.*, 8, 297-304.

La Vecchia, C., Altieri, A., Franceschi, S. y Tavani, A. (2001a). Oral contraceptives and cancer: an update. *Drug Saf*, 24, 741-754.

La Vecchia, C. (2001b). Epidemiology of ovarian cancer: a summary review. *Eur.J Cancer Prev.*, 10, 125-129.

La Vecchia, C. (2006). Estrogen-progestogen replacement therapy and ovarian cancer: an update. *Eur.J.Cancer Prev.*, 15, 490-492.

Labastida, R., Lluca, J. A., Gomez, T., Bassols, G., Ubeda, A., Romera, I. et al. (1994). Laparoscopic removal of dermoid cysts. *Gynaecol.Endosc.*, 3, 9-11.



Lacey, J. V., Jr., Mink, P. J., Lubin, J. H., Sherman, M. E., Troisi, R., Hartge, P. et al. (2002). Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*, *288*, 334-341.

Lacey, J. V., Jr., Brinton, L. A., Leitzmann, M. F., Mouw, T., Hollenbeck, A., Schatzkin, A. et al. (2006). Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J.Natl.Cancer Inst.*, *98*, 1397-1405.

Lagiou, P., Ye, W., Wedren, S., Ekblom, A., Nyren, O., Trichopoulos, D. et al. (2001). Incidence of ovarian cancer among alcoholic women: a cohort study in Sweden. *Int.J.Cancer*, *91*, 264-266.

Larsson, S. C., Giovannucci, E. y Wolk, A. (2004). Dietary folate intake and incidence of ovarian cancer: the Swedish Mammography Cohort. *J.Natl.Cancer Inst.*, *96*, 396-402.

Larsson, S. C. y Wolk, A. (2005). Coffee consumption is not associated with ovarian cancer incidence. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, *14*, 2273-2274.

Leake, J. F., Currie, J. L., Rosenshein, N. B. y Woodruff, J. D. (1992). Long-term follow-up of serous ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol.Oncol.*, *47*, 150-158.

Lenton, E. A., Landgren, B. M., Sexton, L. y Harper, R. (1984). Normal variation in the length of the follicular phase of the menstrual cycle: effect of chronological age. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, *91*, 681-684.

Liang, A. P., Levenson, A. G., Layde, P. M., Shelton, J. D., Hatcher, R. A., Potts, M. et al. (1983). Risk of breast, uterine corpus, and ovarian cancer in women receiving medroxyprogesterone injections. *JAMA*, *249*, 2909-2912.

Lin, H. W., Tu, Y. Y., Lin, S. Y., Su, W. J., Lin, W. L., Lin, W. Z. et al. (2011). Risk of ovarian cancer in women with pelvic inflammatory disease: a population-based study. *Lancet Oncol.*, *12*, 900-904.

Llort, G. (2010). Síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario. Aspectos clínicos. En *Cáncer hereditario* (II ed., pp. 419-477). Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

Lubin, F., Chetrit, A., Freedman, L. S., Alfandary, E., Fishler, Y., Nitzan, H. et al. (2003). Body mass index at age 18 years and during adult life and ovarian cancer risk. *Am.J.Epidemiol.*, 157, 113-120.

Lukanova, A., Toniolo, P., Lundin, E., Micheli, A., Akhmedkhanov, A., Muti, P. et al. (2002). Body mass index in relation to ovarian cancer: a multi-centre nested case-control study. *Int.J.Cancer*, 99, 603-608.

Lynch, H. T. y Smyrk, T. (1996). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). An updated review. *Cancer*, 78, 1149-1167.

Lynch, H. T., Casey, M. J., Shaw, T. G. y Lynch, J. F. (1998). Hereditary Factors in Gynecologic Cancer. *Oncologist.*, 3, 319-338.

Makar, A. P., Baekelandt, M., Trope, C. G. y Kristensen, G. B. (1995). The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 56, 175-180.

Markman, M., Bundy, B. N., Alberts, D. S., Fowler, J. M., Clark-Pearson, D. L., Carson, L. F. et al. (2001). Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J.Clin.Oncol.*, 19, 1001-1007.

Markman, M. (2002). The use of PET scanning in ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 85, 391-392.

Markman, M. (2003). Informing patients with cancer of "new findings" that may influence their willingness to participate in research studies. *Cancer*, 98, 885-887.

Marpeau, O., Schilder, J., Zafrani, Y., Uzan, C., Gouy, S., Lhomme, C. et al. (2008). Prognosis of patients who relapse after fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer. *Ann.Surg.Oncol.*, 15, 478-483.

Marra, G. y Boland, C. R. (1995). Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes, and historical perspectives. *J.Natl.Cancer Inst.*, 87, 1114-1125.

Mathur, R. S., Landgrebe, S. C., Moody, L. O., Semmens, J. P. y Williamson, H. O. (1985). The effect of estrogen treatment on plasma concentrations of steroid hormones, gonadotropins, prolactin and sex hormone-binding globulin in post-menopausal women. *Maturitas*, 7, 129-133.

Mayr, D. y Diebold, J. (2000). Grading of ovarian carcinomas. *Int.J.Gynecol.Pathol.*, 19, 348-353.

McCullagh, P. y Nelder, J. A. (1989). *Generalized linear models*. London: Chapman and Hall.

McGowan, L., Norris, H. J., Hartge, P., Hoover, R. y Leshner, L. (1988). Risk factors in ovarian cancer. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.*, 9, 195-199.

McGuire, W. P., Hoskins, W. J., Brady, M. F., Kucera, P. R., Partridge, E. E., Look, K. Y. et al. (1996). Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.*, 334, 1-6.

Meire, H. B., Farrant, P. y Guha, T. (1978). Distinction of benign from malignant ovarian cysts by ultrasound. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 85, 893-899.

Merogi, A. J., Marrogi, A. J., Ramesh, R., Robinson, W. R., Fermin, C. D. y Freeman, S. M. (1997). Tumor-host interaction: analysis of cytokines, growth factors, and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian carcinomas. *Hum.Pathol.*, 28, 321-331.

Miller, K. D. (2003). E2100: a phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel/bevacizumab for metastatic breast cancer. *Clin.Breast Cancer*, 3, 421-422.

Minelli, L., Stracci, F., Prandini, S., Moffa, I. F. y La Rosa, F. (2004). Gynaecological cancers in Umbria (Italy): trends of incidence, mortality and survival, 1978-1998. *Eur.J.Obstet.Gynecol.Reprod.Biol.*, 115, 59-65.

Mingot, M., Rue, M. y Borrell, C. (1991). [Years of potential life lost: comparison of 3 calculation methods]. *Gac.Sanit.*, 5, 21-28.

Mink, P. J., Folsom, A. R., Sellers, T. A. y Kushi, L. H. (1996). Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: a follow-up study of older women. *Epidemiology*, 7, 38-45.

Miracle-McMahill, H. L., Calle, E. E., Kosinski, A. S., Rodriguez, C., Wingo, P. A., Thun, M. J. et al. (1997). Tubal ligation and fatal ovarian cancer in a large prospective cohort study. *Am.J.Epidemiol.*, 145, 349-357.

Mittwoch, U. y Mahadevaiah, S. (1980). Comparison of development of human fetal gonads and kidneys. *J.Reprod.Fertil.*, 58, 463-467.

Modan, B., Ron, E., Lerner-Geva, L., Blumstein, T., Menczer, J., Rabinovici, J. et al. (1998). Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am.J.Epidemiol.*, 147, 1038-1042.

Modan, B., Hartge, P., Hirsh-Yechezkel, G., Chetrit, A., Lubin, F., Beller, U. et al. (2001). Parity, oral contraceptives, and the risk of ovarian cancer among carriers and noncarriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N.Engl.J.Med.*, 345, 235-240.

Modugno, F., Ness, R. B. y Allen, G. O. (2003). Alcohol consumption and the risk of mucinous and nonmucinous epithelial ovarian cancer. *Obstet.Gynecol.*, 102, 1336-1343.

Moertel, C. G., Dockerty, M. B. y Baggenstoss, A. H. (1961). Multiple primary malignant neoplasms. II. Tumors of different tissues or organs. *Cancer*, 14, 231-237.

Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., DiSilvestro, P., Miller, M. C., Allard, W. J. et al. (2009). A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol.Oncol.*, 112, 40-46.

Morice, P., Viala, J., Pautier, P., Lhomme, C., Duvillard, P. y Castaigne, D. (2000). Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gynecologic cancer. A report of six cases. *J.Reprod.Med.*, 45, 837-840.

Mosgaard, B. J., Lidegaard, O., Kjaer, S. K., Schou, G. y Andersen, A. N. (1997). Infertility, fertility drugs, and invasive ovarian cancer: a case-control study. *Fertil.Steril.*, 67, 1005-1012.

Motta, P. M. y Makabe, S. (1986). Germ cells in the ovarian surface during fetal development in humans. A three-dimensional microanatomical study by scanning and transmission electron microscopy. *J.Submicrosc.Cytol.*, 18, 271-290.

Motta, P. M., Makabe, S. y Nottola, S. A. (1997). The ultrastructure of human reproduction. I. The natural history of the female germ cell: origin, migration and differentiation inside the developing ovary. *Hum.Reprod.Update.*, 3, 281-295.

Muggia, F. y Lu, M. J. (2003). Emerging treatments for ovarian cancer. *Expert.Opin.Emerg.Drugs*, 8, 203-216.

Muir, C. S. y Waterhouse, J. (1987). Comparability and quality of data: reliability of registration. In C.S.Muir, J. Waterhouse, T. Mack, J. Powell, & S. Whelan (Eds.), *Cancer Incidence in Five Continents, vol.V*. Lyon: IARC Scientific Publication, N. 88.

Muir, C. S. (1991). Classification and coding of neoplasm. In O.M.Jensen, D. M. Parkin, R. MacLennan, C. S. Muir, & R. G. Skeet (Eds.), *Cancer registration:principles and methods* (pp. 78-79). Lyon: IARC Press.

Mujezinovic, F. y Takac, I. (2010). Tumor laterality in early ovarian cancer: influence on left-right asymmetry of pelvic lymph nodes. *Tumori*, 96, 695-698.

Mulholland, H. G., Murray, L. J., Cardwell, C. R. y Cantwell, M. M. (2008). Dietary glycaemic index, glycaemic load and endometrial and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br.J.Cancer*, 99, 434-441.

Myung, S. K., Ju, W., Choi, H. J. y Kim, S. C. (2009). Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG*, 116, 1697-1705.

Nagle, C. M., Olsen, C. M., Bain, C. J., Whiteman, D. C., Green, A. C. y Webb, P. M. (2010). Tea consumption and risk of ovarian cancer. *Cancer Causes Control*, 21, 1485-1491.

Nandakumar, A., Anantha, N., Dhar, M., Ahuja, V., Kumar, R., Reddy, S. et al. (1995). A case-control investigation on cancer of the ovary in Bangalore, India. *Int.J.Cancer*, 63, 361-365.

Narod, S., Ford, D., Devilee, P., Barkardottir, R. B., Eyfjord, J., Lenoir, G. et al. (1995). Genetic heterogeneity of breast-ovarian cancer revisited. Breast Cancer Linkage Consortium. *Am.J.Hum.Genet.*, 57, 957-958.

Narod, S. A., Sun, P. y Risch, H. A. (2001). Ovarian cancer, oral contraceptives, and BRCA mutations. *N.Engl.J.Med.*, 345, 1706-1707.

Narod, S. A. y Boyd, J. (2002). Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr.Opin.Obstet.Gynecol.*, 14, 19-26.

Nasca, P. C., Greenwald, P., Chorost, S., Richart, R. y Caputo, T. (1984). An epidemiologic case-control study of ovarian cancer and reproductive factors. *Am.J.Epidemiol.*, 119, 705-713.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement (1994). Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecol.Oncol.*, 55, S4-S14.

Negri, E., Pelucchi, C., Franceschi, S., Montella, M., Conti, E., Dal, M. L. et al. (2003). Family history of cancer and risk of ovarian cancer. *Eur.J.Cancer*, 39, 505-510.

Ness, R. B. y Cottreau, C. (1999). Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 91, 1459-1467.

Ness, R. B., Grisso, J. A., Klapper, J., Schlesselman, J. J., Silberzweig, S., Vergona, R. et al. (2000). Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. Steroid Hormones and Reproductions. *Am.J.Epidemiol.*, 152, 233-241.

Ness, R. B., Cramer, D. W., Goodman, M. T., Kjaer, S. K., Mallin, K., Mosgaard, B. J. et al. (2002). Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am.J.Epidemiol.*, 155, 217-224.

Newhouse, M. L., Pearson, R. M., Fullerton, J. M., Boesen, E. A. y Shannon, H. S. (1977). A case control study of carcinoma of the ovary. *Br.J.Prev.Soc.Med.*, 31, 148-153.

Nezhat, F., Datta, M. S., Hanson, V., Pejovic, T., Nezhat, C. y Nezhat, C. (2008). The relationship of endometriosis and ovarian malignancy: a review. *Fertil.Steril.*, 90, 1559-1570.

Nezhat, F. R., Ezzati, M., Chuang, L., Shamshirsaz, A. A., Rahaman, J. y Gretz, H. (2009). Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 200, 83-86.

Nguyen, H. N., Averette, H. E. y Janicek, M. (1994). Ovarian carcinoma. A review of the significance of familial risk factors and the role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Cancer*, 74, 545-555.

O'Lorcain, P., Walsh, P. M., & Comber, H. (2007). Cumulative cancer mortality risk and potential years of life lost to 64 years of age in Ireland, 1953-2002. *Eur.J.Cancer Prev.*, 16, 167-177.

Oddens, B. J. y Milsom, I. (1996). Contraceptive practice and attitudes in Sweden 1994. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.*, 75, 932-940.

Ojeda, B., Marsé, R. y Páez, D. (2009). Cáncer epitelial de ovario. En H.Cortés-Funes y R. Colomer (Eds.), *Tratado de Oncología* (pp. 999-1040). Barcelona: Publicaciones Permanyer.

Olsen, C. M., Green, A. C., Whiteman, D. C., Sadeghi, S., Kolaheidoz, F. y Webb, P. M. (2007). Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur.J.Cancer*, 43, 690-709.

Organización Panamericana de la Salud (1977). *Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología*. (1a ed.) Washington: OPS Publicación científica núm. 345.

Organización Panamericana de la Salud (1978). *Clasificación Internacional de Enfermedades*. (9a revisió ed.) Washington D.C.: OPS Publicación Científica núm. 353.

Organización Panamericana de la Salud (1995). *Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud*. (10a revisió ed.) Washington D.C.: OPS publicación científica n. 554.

Organización Panamericana de la Salud (2003). *Clasificación Internacional de Enfermedades para la Oncología*. (3a ed.) Washington D.C.: OPS Publicación Científica núm. 586.

Ozasa, K., Shimizu, Y., Suyama, A., Kasagi, F., Soda, M., Grant, E. J. et al. (2012). Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat.Res.*, 177, 229-243.

Ozols, R. F., Bundy, B. N., Greer, B. E., Fowler, J. M., Clarke-Pearson, D., Burger, R. A. et al. (2003). Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J.Clin.Oncol.*, 21, 3194-3200.

- Ozols, R. F., Bookman, M. A., du, B. A., Pfisterer, J., Reuss, A. y Young, R. C. (2006). Intraperitoneal cisplatin therapy in ovarian cancer: comparison with standard intravenous carboplatin and paclitaxel. *Gynecol.Oncol.*, 103, 1-6.
- Parazzini, F., La Vecchia, C., Negri, E. y Gentile, A. (1989). Menstrual factors and the risk of epithelial ovarian cancer. *J.Clin.Epidemiol.*, 42, 443-448.
- Parazzini, F., Franceschi, S., La Vecchia, C. y Fasoli, M. (1991). The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 43, 9-23.
- Parazzini, F., Negri, E., La Vecchia, C., Restelli, C. y Franceschi, S. (1992). Family history of reproductive cancers and ovarian cancer risk: an Italian case-control study. *Am.J.Epidemiol.*, 135, 35-40.
- Park, J. Y., Kim, D. Y., Suh, D. S., Kim, J. H., Kim, Y. M., Kim, Y. T. et al. (2008). Comparison of laparoscopy and laparotomy in surgical staging of early-stage ovarian and fallopian tubal cancer. *Ann.Surg.Oncol.*, 15, 2012-2019.
- Parkin, D. M., Chen, V. W., Ferlay, J., Galceran, J., Storm, H. y Whelan, S. (1994). *Comparability and Quality Control in Cancer Registration*. Lyon: International Agency for Research on Cancer.
- Parkin, D. M., Shanmugaratnam, K., Sobin, L., Ferlay, J. y Whelan, S. L. (1998). *Histological Groups for Comparative Studies*. Lyon: IARC.
- Parkin, D. M., Whelan, S. L., Ferlay, J., Teppo, L. y Thomas, D. B. (Eds.). (2002). *Cancer Incidence in Five Continents*. (vols. VIII) Lyon: IARC Scientific Publications N. 155.
- Pascual, M. A., López Marin, L., Carreras, O., Hereter, L. y Penella, J. (1995). Punción de quistes de ovario, bajo control ecográfico. *Prog.Obstet.Ginecol.*, 38, 659-666.
- Patel, A. V., Rodriguez, C., Pavluck, A. L., Thun, M. J. y Calle, E. E. (2006). Recreational physical activity and sedentary behavior in relation to ovarian cancer risk in a large cohort of US women. *Am.J.Epidemiol.*, 163, 709-716.
- Pearce, C. L., Chung, K., Pike, M. C. y Wu, A. H. (2009). Increased ovarian cancer risk associated with menopausal estrogen therapy is reduced by adding a progestin. *Cancer*, 115, 531-539.



Pectasides, D., Papaxoinis, G., Fountzilas, G., Aravantinos, G., Bamias, A., Pavlidis, N. et al. (2009). Epithelial ovarian cancer in Greece: a retrospective study of 1,791 patients by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Anticancer Res.*, 29, 745-751.

Percy, C., Van Holten, V. y Muir, C. (1990). *International Classification of Diseases for Oncology*. (2nd ed.) Geneva: World Health Organization.

Peterson, N. B., Trentham-Dietz, A., Newcomb, P. A., Chen, Z., Hampton, J. M., Willett, W. C. et al. (2006). Alcohol consumption and ovarian cancer risk in a population-based case-control study. *Int.J.Cancer*, 119, 2423-2427.

Petignat, P., Fioretta, G., Verkooijen, H. M., Vlastos, A. T., Rapiti, E., Bouchardy, C. et al. (2004). Poorer survival of elderly patients with ovarian cancer: a population-based study. *Surg.Oncol.*, 13, 181-186.

Piver, M. S. y Baker, T. (1986). The potential for optimal (less than or equal to 2 cm) cytoreductive surgery in advanced ovarian carcinoma at a tertiary medical center: a prospective study. *Gynecol.Oncol.*, 24, 1-8.

Polterauer, S., Vergote, I., Concin, N., Braicu, I., Chekarov, R., Mahner, S. et al. (2012). Prognostic value of residual tumor size in patients with epithelial ovarian cancer FIGO stages IIA-IV: analysis of the OVCAD data. *Int.J.Gynecol.Cancer*, 22, 380-385.

Polychronopoulou, A., Tzonou, A., Hsieh, C. C., Kaprinis, G., Rebelakos, A., Toupadaki, N. et al. (1993). Reproductive variables, tobacco, ethanol, coffee and somatometry as risk factors for ovarian cancer. *Int.J.Cancer*, 55, 402-407.

Potashnik, G., Lerner-Geva, L., Genkin, L., Chetrit, A., Lunenfeld, E. y Porath, A. (1999). Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study. *Fertil.Steril.*, 71, 853-859.

Prat, J., Ribe, A. y Gallardo, A. (2005). Hereditary ovarian cancer. *Hum.Pathol.*, 36, 861-870.

Purdie, D., Green, A., Bain, C., Siskind, V., Ward, B., Hacker, N. et al. (1995). Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. Survey of Women's Health Study Group. *Int.J.Cancer*, 62, 678-684.

Purdie, D. M., Bain, C. J., Webb, P. M., Whiteman, D. C., Pirozzo, S. y Green, A. C. (2001). Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes Control*, 12, 855-863.

Quirk, J. T. y Natarajan, N. (2005). Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol.Oncol*, 97, 519-523.

Ratts, V. S., Flaws, J. A., Kolp, R., Sorenson, C. M. y Tilly, J. L. (1995). Ablation of bcl-2 gene expression decreases the numbers of oocytes and primordial follicles established in the post-natal female mouse gonad. *Endocrinology*, 136, 3665-3668.

Rebbeck, T. R., Kauff, N. D. y Domchek, S. M. (2009). Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J.Natl.Cancer Inst.*, 101, 80-87.

Richardson, S. J., Senikas, V. y Nelson, J. F. (1987). Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J.Clin.Endocrinol.Metab*, 65, 1231-1237.

Ries, L. A. G., Eisner, M. P., Kosary, C. L., Hankey, B. F., Miller, B. A., Clegg, L. et al. (2003). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000*. Bethesda: National Cancer Institute. Surveillance,Epidemiology and End Results (SEER) Program.

Ries, L. A. G., Young, J. L., Keel, G. E., Eisner, M. P., Lin, Y. D. y Horner, M. (2007). *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics*. Bethesda: National Cancer Institute. Surveillance,Epidemiology and End Results (SEER) Program.

Ries, L. A. G., Harkins, D., Krapcho, M., Mariorro, A., Miller, B. A., Feuerer, E. S. et al. (2009). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004*. Bethesda: National Cancer Institute. Surveillance,Epidemiology and End Results (SEER) Program.

Riman, T., Persson, I. y Nilsson, S. (1998). Hormonal aspects of epithelial ovarian cancer: review of epidemiological evidence. *Clin.Endocrinol.(Oxf)*, 49, 695-707.

Riman, T., Dickman, P. W., Nilsson, S., Correia, N., Nordlinder, H., Magnusson, C. M. et al. (2002). Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J.Natl.Cancer Inst.*, 94, 497-504.

Riman, T., Dickman, P. W., Nilsson, S., Nordlinder, H., Magnusson, C. M. y Persson, I. R. (2004). Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur.J.Epidemiol.*, 19, 1011-1019.

Risch, H. A., Marrett, L. D. y Howe, G. R. (1994). Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am.J.Epidemiol.*, 140, 585-597.

Risch, H. A. y Howe, G. R. (1995). Pelvic inflammatory disease and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 4, 447-451.

Risch, H. A. (1996a). Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 63, 254-257.

Risch, H. A., Marrett, L. D., Jain, M. y Howe, G. R. (1996b). Differences in risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic type. Results of a case-control study. *Am.J.Epidemiol.*, 144, 363-372.

Risch, H. A. (1998). Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J.Natl.Cancer Inst.*, 90, 1774-1786.

Rodriguez, C., Patel, A. V., Calle, E. E., Jacob, E. J. y Thun, M. J. (2001). Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. *JAMA*, 285, 1460-1465.

Rodriguez, C., Calle, E. E., Fakhrabadi-Shokoohi, D., Jacobs, E. J. y Thun, M. J. (2002). Body mass index, height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 11, 822-828.

Romeder, J. M. yMcWhinnie, J. R. (1978). [The development of potential years of life lost as an indicator of premature mortality (author's transl)]. *Rev.Epidemiol.Sante Publique*, 26, 97-115.

Rose, P. G., Nerenstone, S., Brady, M. F., Clarke-Pearson, D., Olt, G., Rubin, S. C. et al. (2004). Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N.Engl.J.Med.*, 351, 2489-2497.

Rosen, D. G., Wang, L., Atkinson, J. N., Yu, Y., Lu, K. H., Diamandis, E. P. et al. (2005). Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 99, 267-277.

Rosenberg, L., Palmer, J. R., Zauber, A. G., Warshauer, M. E., Lewis, J. L., Jr., Strom, B. L. et al. (1994). A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am.J.Epidemiol.*, 139, 654-661.

Rosenblatt, K. A., Thomas, D. B. y Noonan, E. A. (1992). High-dose and low-dose combined oral contraceptives: protection against epithelial ovarian cancer and the length of the protective effect. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Eur.J.Cancer*, 28A, 1872-1876.

Rosenblatt, K. A. y Thomas, D. B. (1993). Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int.J.Epidemiol.*, 22, 192-197.

Rosenblatt, K. A. y Thomas, D. B. (1996). Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 5, 933-935.

Rossing, M. A., Daling, J. R., Weiss, N. S., Moore, D. E. y Self, S. G. (1994). Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N.Engl.J.Med.*, 331, 771-776.

Rothwell, D. J. (1980). *Systematized Nomenclature of Medicine. Microglossary for surgical pathology. College of Columbia Hospital. C.A.P. Skokie. Illinois 60077. 1980.* Northfield: College of American Pathologist.

Rubin, S. C. y Sutton, G. P. (2001). *Ovarian cancer.* (2nd ed.) Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.

Sagawa, T., Yamashita, Y., Fujimoto, T., Yamada, H., Hoshi, N., Sakuragi, N. et al. (1999). Clinicopathological comparisons of familial and sporadic cases in 219 consecutive Japanese epithelial ovarian cancer patients. *Jpn.J.Clin.Oncol.*, 29, 556-561.

Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A. et al. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N.Engl.J.Med.*, 355, 2542-2550.

Sankaranarayanan, R. y Ferlay, J. (2006). Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.*, 20, 207-225.

Sant, M., Allemani, C., Santaquilani, M., Knijn, A., Marchesi, F. y Capocaccia, R. (2009). EURO CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur.J.Cancer*, 45, 931-991.

Santin, A. D., Hermonat, P. L., Ravaggi, A., Cannon, M. J., Pecorelli, S. y Parham, G. P. (1999). Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur.J.Gynaecol.Oncol.*, 20, 177-181.

Savidan, A., Junker, C., Cerny, T., & Ess, S. (2010). Premature deaths in Switzerland from 1995-2006: causes and trends. *Swiss.Med.Wkly.*, 140, w13077.

Schildkraut, J. M., Schwingl, P. J., Bastos, E., Evanoff, A. y Hughes, C. (1996). Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet.Gynecol.*, 88, 554-559.

Schneider, A. P. (1987). Risk factor for ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.*, 317, 508-509.

Schulz, M., Lahmann, P. H., Riboli, E. y Boeing, H. (2004). Dietary determinants of epithelial ovarian cancer: a review of the epidemiologic literature. *Nutr.Cancer*, 50, 120-140.

Schumer, S. T. y Cannistra, S. A. (2003). Granulosa cell tumor of the ovary. *J.Clin.Oncol.*, 21, 1180-1189.

Scully, R. E., Young, R. H. y Clement, P. B. (1998). *Tumors of the Ovary, Maldeveloped Gonads, Fallopian Tube, & Broad Ligament*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology.

Scully, R. E. (1999). *Histological typing of ovarian tumors*. (2nd ed.) New York: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.

Segi, M. (1960). *Cancer Mortality for selected sites in 24 Countries (1950-57)*. Sendai (Japan): Tohoku University of Medicine.

Seidman, J. D. y Kurman, R. J. (2000). Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum.Pathol.*, 31, 539-557.

Seidman, J. D., Ronnett, B. M. y Kurman, R. J. (2002). Pathology of borderline (low malignant potential) ovarian tumours. *Best.Pract.Res.Clin.Obstet.Gynaecol.*, 16, 499-512.

Seidman, J. D. y Khedmati, F. (2008). Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests: a study of 120 tumors. *Arch.Pathol.Lab Med.*, 132, 1753-1760.

Serov, S., Scully, R. y Sobin, L. (1973). *Histological Typing of Ovarian Tumours*. Geneva: World Health Organization.

Shah, C. A., Lowe, K. A., Paley, P., Wallace, E., Anderson, G. L., McIntosh, M. W. et al. (2009). Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 18, 1365-1372.

Shepherd, J. H. (1989). Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 96, 889-892.

Sherman, M. E., Mink, P. J., Curtis, R., Cote, T. R., Brooks, S., Hartge, P. et al. (2004). Survival among women with borderline ovarian tumors and ovarian carcinoma: a population-based analysis. *Cancer*, 100, 1045-1052.

Shih, K. K. y Chi, D. S. (2010). Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J.Gynecol.Oncol.*, 21, 75-80.

Shu, X. O., Brinton, L. A., Gao, Y. T. y Yuan, J. M. (1989). Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res.*, 49, 3670-3674.

Silva, E. G., Gershenson, D. M., Malpica, A. y Deavers, M. (2006). The recurrence and the overall survival rates of ovarian serous borderline neoplasms with noninvasive implants is time dependent. *Am.J.Surg.Pathol.*, 30, 1367-1371.

Silverberg, S. G. (2000). Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int.J.Gynecol.Pathol.*, 19, 7-15.

Sinclair, A. H., Berta, P., Palmer, M. S., Hawkins, J. R., Griffiths, B. L., Smith, M. J. et al. (1990). A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. *Nature*, 346, 240-244.

Siskind, V., Green, A., Bain, C. y Purdie, D. (1997). Breastfeeding, menopause, and epithelial ovarian cancer. *Epidemiology*, 8, 188-191.

Skates, S. J., Xu, F. J., Yu, Y. H., Sjøvall, K., Einhorn, N., Chang, Y. et al. (1995). Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer*, 76, 2004-2010.

Soliman, P. T., Slomovitz, B. M., Broaddus, R. R., Sun, C. C., Oh, J. C., Eifel, P. J. et al. (2004). Synchronous primary cancers of the endometrium and ovary: a single institution review of 84 cases. *Gynecol.Oncol.*, 94, 456-462.

Speed, R. M. (1988). The possible role of meiotic pairing anomalies in the atresia of human fetal oocytes. *Hum.Genet.*, 78, 260-266.

Speroff, L., Glass, R. H. y Kase, N. G. (1999). *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. (Sixth ed.) Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins.

Straif, K., brahim-Tallaa, L., Baan, R., Grosse, Y., Secretan, B., El Ghissassi, F. et al. (2009). A review of human carcinogens--part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol.*, 10, 453-454.

Swerdlow, A. J., Barber, J. A., Hudson, G. V., Cunningham, D., Gupta, R. K., Hancock, B. W. et al. (2000). Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J.Clin.Oncol.*, 18, 498-509.

Tavani, A., Gallus, S., La Vecchia, C., Dal, M. L., Negri, E., Pelucchi, C. et al. (2001). Physical activity and risk of ovarian cancer: an Italian case-control study. *Int.J.Cancer*, 91, 407-411.

Tavassoli, F. A. (2003). Tumours of the ovary and peritoneum. In F.A.Tavassoli y P. Devilee (Eds.), *Tumours of the breast and female genital organs* (pp. 113-202). Lyon: IARC press.

Teramukai, S., Ochiai, K., Tada, H. y Fukushima, M. (2007). PIEPOC: a new prognostic index for advanced epithelial ovarian cancer--Japan Multinational Trial Organization OC01-01. *J.Clin.Oncol.*, 25, 3302-3306.

Terry, P. D., Miller, A. B., Jones, J. G. y Rohan, T. E. (2003). Cigarette smoking and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in a prospective cohort study. *Eur.J.Cancer*, 39, 1157-1164.

The National Board of Health and Welfare Centre for Epidemiology (2007). Cancer Incidence in Sweeden 2005, published at internet in 2007. Statistics Health and Diseases

2007:3 [en línea]. Disponible en:  
[http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik\\_amne/Cancer](http://www.socialstyrelsen.se/Statistik/statistik_amne/Cancer) [2011]

Tho, S. P., Layman, L. C., Lanclos, K. D., Plouffe, L., Jr., Byrd, J. R. y McDonough, P. G. (1992). Absence of the testicular determining factor gene SRY in XX true hermaphrodites and presence of this locus in most subjects with gonadal dysgenesis caused by Y aneuploidy. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 167, 1794-1802.

Tholander, B., Taube, A., Lindgren, A., Sjoberg, O., Stendahl, U. y Tamsen, L. (1990). Pretreatment serum levels of CA-125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma: influence of histological type, grade of differentiation, and clinical stage of disease. *Gynecol.Oncol.*, 39, 26-33.

Thomas, G. B., McNeilly, A. S., Gibson, F. y Brooks, A. N. (1994). Effects of pituitary-gonadal suppression with a gonadotrophin-releasing hormone agonist on fetal gonadotrophin secretion, fetal gonadal development and maternal steroid secretion in the sheep. *J.Endocrinol.*, 141, 317-324.

Timor-Tritsch, I. E., Yeh, M. N., Peisner, D. B., Lesser, K. B. y Slavik, T. A. (1989). The use of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 161, 157-161.

Tingulstad, S., Skjeldestad, F. E., Halvorsen, T. B. y Hagen, B. (2003). Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet.Gynecol.*, 101, 885-891.

Titus-Ernstoff, L., Perez, K., Cramer, D. W., Harlow, B. L., Baron, J. A. y Greenberg, E. R. (2001). Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br.J.Cancer*, 84, 714-721.

Tokuoka, S., Kawai, K., Shimizu, Y., Inai, K., Ohe, K., Fujikura, T. et al. (1987). Malignant and benign ovarian neoplasms among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-80. *J.Natl.Cancer Inst.*, 79, 47-57.

Tracey, E. A., Roder, D. M., Francis, J., Zorbas, H. M., Hacker, N. F. y Bishop, J. F. (2009). Reasons for improved survival from ovarian cancer in New South Wales, Australia, between 1980 and 2003: implications for cancer control. *Int.J.Gynecol.Cancer*, 19, 591-599.



Treloar, A. E., Boynton, R. E., Behn, B. G. y Brown, B. W. (1967). Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int.J.Fertil.*, 12, 77-126.

Trimble, C. L., Kosary, C. y Trimble, E. L. (2002). Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol.Oncol.*, 86, 34-37.

Trimbos, J. B., Parmar, M., Vergote, I., Guthrie, D., Bolis, G., Colombo, N. et al. (2003). 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.*, 95, 105-112.

Trope, C., Kaern, J., Vergote, I. B., Kristensen, G. y Abeler, V. (1993). Are borderline tumors of the ovary overtreated both surgically and systemically? A review of four prospective randomized trials including 253 patients with borderline tumors. *Gynecol.Oncol.*, 51, 236-243.

Tyczynski, J. E., Démaret, E. y Parkin, D. M. (2003). *Standards and guidelines for cancer registration in Europe. The ENCR recommendations.* (vols. N. 40) Lyon: IARC Technical Publication.

Tzonou, A., Day, N. E., Trichopoulos, D., Walker, A., Saliaraki, M., Papapostolou, M. et al. (1984). The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *Eur.J.Cancer Clin.Oncol.*, 20, 1045-1052.

Tzonou, A., Hsieh, C. C., Polychronopoulou, A., Kaprinis, G., Toupadaki, N., Trichopoulou, A. et al. (1993). Diet and ovarian cancer: a case-control study in Greece. *Int.J.Cancer*, 55, 411-414.

van der Burg, M. E., van Lent, M., Buyse, M., Kobierska, A., Colombo, N., Favalli, G. et al. (1995). The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N.Engl.J.Med.*, 332, 629-634.

van der Putte, S. C. y van Limborgh, J. (1980). The embryonic development of the main lymphatics in man. *Acta Morphol.Neerl.Scand.*, 18, 323-335.

van Haaften-Day, C., Shen, Y., Xu, F., Yu, Y., Berchuck, A., Havrilesky, L. J. et al. (2001). OVX1, macrophage-colony stimulating factor, and CA-125-II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma: a critical appraisal. *Cancer*, 92, 2837-2844.

van Nagell, J. R. Jr. (1994). Methods to improve the diagnostic accuracy of ultrasound in the detection of ovarian cancer. *Gynecol.Oncol.*, 54, 115-116.

Venn, A., Watson, L., Lumley, J., Giles, G., King, C. y Healy, D. (1995). Breast and ovarian cancer incidence after infertility and in vitro fertilisation. *Lancet*, 346, 995-1000.

Vergote, I., Trope, C. G., Amant, F., Kristensen, G. B., Ehlen, T., Johnson, N. et al. (2010). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.*, 363, 943-953.

Vessey, M. y Painter, R. (2006). Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968-2004. *Br.J.Cancer*, 95, 385-389.

Vigano, P., Somigliana, E., Parazzini, F. y Vercellini, P. (2007). Bias versus causality: interpreting recent evidence of association between endometriosis and ovarian cancer. *Fertil.Steril.*, 88, 588-593.

Wang, J. X., Boice, J. D., Jr., Li, B. X., Zhang, J. Y. y Fraumeni, J. F., Jr. (1988). Cancer among medical diagnostic x-ray workers in China. *J.Natl.Cancer Inst.*, 80, 344-350.

Warren, S. y Gates, O. (1932). Multiple primary malignant tumours: A survey of the literature and a statistical study. *Am.J.Cancer*, 16, 1358-1414.

Webb, P. M., Purdie, D. M., Bain, C. J. y Green, A. C. (2004). Alcohol, wine, and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 13, 592-599.

Weiderpass, E., Margolis, K. L., Sandin, S., Braaten, T., Kumle, M., Adami, H. O. et al. (2006). Prospective study of physical activity in different periods of life and the risk of ovarian cancer. *Int.J.Cancer*, 118, 3153-3160.

Weiner, Z., Thaler, I., Beck, D., Rottem, S., Deutsch, M. y Brandes, J. M. (1992). Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet.Gynecol.*, 79, 159-162.

Weiss, N. S., Lyon, J. L., Krishnamurthy, S., Dietert, S. E., Liff, J. M. y Daling, J. R. (1982). Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. *J.Natl.Cancer Inst.*, 68, 95-98.

Weiss, N. S., Cook, L. S., Farrow, D. C. y Rosenblatt, K. A. (1996). Ovarian Cancer. En D.Schottenfeld Y J. F. Fraumeni (Eds.), *Cancer Epidemiology and Prevention* (pp. 1040-1057). New York: Oxford University Press.

Welsh, P. L. y King, M. C. (2001). BRCA1 and BRCA2 and the genetics of breast and ovarian cancer. *Hum.Mol.Genet.*, 10, 705-713.

Whiteman, D. C., Siskind, V., Purdie, D. M. y Green, A. C. (2003). Timing of pregnancy and the risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.*, 12, 42-46.

Whitfield, L. S., Lovell-Badge, R. y Goodfellow, P. N. (1993). Rapid sequence evolution of the mammalian sex-determining gene SRY. *Nature*, 364, 713-715.

Whittemore, A. S., Wu, M. L., Paffenbarger, R. S., Jr., Sarles, D. L., Kampert, J. B., Grosser, S. et al. (1988). Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposures to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *Am.J.Epidemiol.*, 128, 1228-1240.

Whittemore, A. S., Wu, M. L., Paffenbarger, R. S., Jr., Sarles, D. L., Kampert, J. B., Grosser, S. et al. (1989). Epithelial ovarian cancer and the ability to conceive. *Cancer Res.*, 49, 4047-4052.

Whittemore, A. S., Harris, R. y Itnyre, J. (1992). Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am.J.Epidemiol.*, 136, 1184-1203.

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives Epithelial Ovarian Cancer and combined oral contraceptives (1989). Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int.J.Epidemiol.*, 18, 538-545.

Wimberger, P., Lehmann, N., Kimmig, R., Burges, A., Meier, W. y du Bois, A. (2007). Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the

Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol.Oncol.*, 106, 69-74.

Wingo, P. A., Cardinez, C. J., Landis, S. H., Greenlee, R. T., Ries, L. A., Anderson, R. N. et al. (2003). Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer*, 97, 3133-3275.

Winter, W. E., III, Maxwell, G. L., Tian, C., Sundborg, M. J., Rose, G. S., Rose, P. G. et al. (2008). Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J.Clin.Oncol.*, 26, 83-89.

Wise, R. P., Livengood, J. R., Berkelman, R. L. y Goodman, R. A. (1988). Methodological alternatives for measuring premature mortality. *Am.J.Prev.Med.*, 4, 268-273.

Woo, E. Y., Chu, C. S., Goletz, T. J., Schlienger, K., Yeh, H., Coukos, G. et al. (2001). Regulatory CD4(+)CD25(+) T cells in tumors from patients with early-stage non-small cell lung cancer and late-stage ovarian cancer. *Cancer Res.*, 61, 4766-4772.

Wu, M. L., Whittemore, A. S., Paffenbarger, R. S., Jr., Sarles, D. L., Kampert, J. B., Grosser, S. et al. (1988). Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am.J.Epidemiol.*, 128, 1216-1227.

Xu, Y., Shen, Z., Wiper, D. W., Wu, M., Morton, R. E., Elson, P. et al. (1998). Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA*, 280, 719-723.

Yamaguchi, K., Mandai, M., Toyokuni, S., Hamanishi, J., Higuchi, T., Takakura, K. et al. (2008). Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin.Cancer Res.*, 14, 32-40.

Yang, L., Klint, A., Lambe, M., Bellocco, R., Riman, T., Bergfeldt, K. et al. (2008). Predictors of ovarian cancer survival: a population-based prospective study in Sweden. *Int.J Cancer*, 123, 672-679.

Young, R. C., Decker, D. G., Wharton, J. T., Piver, M. S., Sindelar, W. F., Edwards, B. K. et al. (1983). Staging laparotomy in early ovarian cancer. *JAMA*, 250, 3072-3076.

Young, R. C., Walton, L. A., Ellenberg, S. S., Homesley, H. D., Wilbanks, G. D., Decker, D. G. et al. (1990). Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *N.Engl.J.Med.*, 322, 1021-1027.

Zaino, R., Whitney, C., Brady, M. F., DeGeest, K., Burger, R. A. y Buller, R. E. (2001). Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas--a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a gynecologic oncology group study. *Gynecol.Oncol.*, 83, 355-362.

Zhang, M., Xie, X., Lee, A. H. y Binns, C. W. (2004). Sedentary behaviours and epithelial ovarian cancer risk. *Cancer Causes Control*, 15, 83-89.

Zheng, W., Magid, M. S., Kramer, E. E. y Chen, Y. T. (1996). Follicle-stimulating hormone receptor is expressed in human ovarian surface epithelium and fallopian tube. *Am.J.Pathol.*, 148, 47-53.

Zhou, B., Sun, Q., Cong, R., Gu, H., Tang, N., Yang, L. et al. (2008). Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol.Oncol.*, 108, 641-651.