

12 C. Fernández-Fernández
E. González-Díaz
V. Orille-Núñez
A. Lamoca-Martín
G. Hidalgo-López
J.L. Hernández-Rodríguez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital de León. León. España.

Correspondencia:

Dra. C. Fernández-Fernández.
Centro Ginecológico de León.
Marqueses de San Isidro, 11. 24004 León. España.
Correo electrónico: camino_fernandez_fernandez@hotmail.com

Fecha de recepción: 3/5/05

Aceptado para su publicación: 11/10/05

Factores pronóstico en la supervivencia del cáncer epitelial de ovario invasivo en el área sanitaria de León

Prognostic factors in survival in invasive epithelial ovarian cancer in the health area of León (Spain)

RESUMEN

Objetivo: Estudio de la supervivencia y factores pronóstico relacionados en el cáncer epitelial invasivo de ovario en las mujeres del área sanitaria de León entre 1991 y 2001.

Sujetos y método: Las mujeres con diagnóstico histológico de cáncer epitelial invasivo de ovario fueron un total de 236, pero en el estudio de supervivencia sólo incluimos 221, por pérdidas en el seguimiento. Se realizó un estudio univariante de la supervivencia global y según los distintos factores clínicos comparándolos mediante prueba estadística *log-rank* (o de Mantle-Haenszel). Con las variables que resultaron significativas ($p < 0,05$) se realizó un estudio multivariante mediante el método de regresión múltiple de Cox; las variables significativas se comportan como factores pronóstico de la enfermedad.

Resultados: La supervivencia global de la enfermedad a 1, 5 y 10 años es del 69,1, 37,9 y 24,7%, respectivamente. Las variables que modifican la supervivencia son el estadio FIGO ($p \leq 0,001$), el tipo histológico ($p \leq 0,001$), la edad en el momento del diagnóstico ($p \leq 0,001$), el estado hormonal ($p \leq 0,001$), el marcador sérico CA-125 ($p = 0,034$), el grado de diferenciación tumoral ($p = 0,004$), el tipo de cirugía primaria

realizada ($p \leq 0,001$), el tipo de quimioterapia recibida ($p \leq 0,001$) y la recidiva de la enfermedad ($p = 0,054$). Las variables pronósticas significativas tras la regresión de Cox son el estadio tumoral ($p = 0,002$), la histología tumoral ($p = 0,008$) y la edad en el momento del diagnóstico ($p = 0,004$). Para los estadios tumorales I y II, la única variable que modifica el pronóstico es la recidiva de la enfermedad ($p \leq 0,001$). Para los estadios tumorales avanzados (III y IV), las variables significativas en el estudio univariado son la edad ($p \leq 0,001$), el tipo histológico ($p = 0,023$), el estado hormonal ($p = 0,036$), el marcador sérico CA-125 ($p = 0,001$), la cirugía primaria realizada ($p \leq 0,001$), el tipo de quimioterapia recibida ($p \leq 0,001$) y la recidiva de la enfermedad ($p = 0,001$). Tras el análisis multivariante resultaron significativos el tipo histológico ($p = 0,006$) y el tipo de cirugía realizada ($p = 0,037$).

Conclusiones: Los factores pronóstico que han modificado la supervivencia del cáncer epitelial de ovario en el área sanitaria de León han sido el estadio tumoral, la edad y el tipo histológico.

PALABRAS CLAVE

Cáncer epitelial de ovario. Supervivencia. Factores pronóstico.

ABSTRACT

Objective: We studied survival and associated prognostic factors in invasive epithelial ovarian cancer in women from the health area of León between 1991 and 2001.

Subjects and method: There were 236 patients with a histological diagnosis of invasive epithelial ovarian cancer, but only 221 were included in the survival study due to losses to follow-up. Univariate analysis of overall survival was performed and the distinct clinical factors were compared by means of the Log-Rank test or the Mantle-Haenszel test. Variables that were significant ($p < 0.05$) in univariate analysis were submitted to multivariate analysis using Cox multiple regression and variables that remained significant in this analysis were considered to be predictive factors of the disease.

Results: The overall survival at 1, 5 and 10 years was 69.1%, 37.9% and 24.7%, respectively. The variables modifying survival were FIGO stage ($p \leq 0.001$), histological type ($p \leq 0.001$), age at diagnosis ($p \leq 0.001$), hormonal status ($p \leq 0.001$), serum CA-125 marker ($p = 0.034$), degree of tumor differentiation ($p = 0.004$), type of primary surgery carried out ($p \leq 0.001$), type of chemotherapy administered ($p \leq 0.001$), and disease recurrence ($p = 0.054$). Variables that remained significant after Cox regression were FIGO stage ($p = 0.002$), histological type ($p = 0.008$), and age at diagnosis ($p = 0.004$). For stage I and II tumors, the only variable that modified prognosis was disease recurrence ($p \leq 0.001$). For advanced tumoral stages (III and IV), significant variables in the univariate analysis were age ($p \leq 0.001$), histological type ($p = 0.023$), hormonal status ($p = 0.036$), serum CA-125 marker ($p \leq 0.001$), the type of primary surgery performed ($p < 0.001$), type of chemotherapy administered ($p \leq 0.001$), and disease recurrence ($p \leq 0.001$). The variables that remained significant after multivariate analysis were histological type ($p = 0.006$) and the type of surgery performed ($p = 0.037$).

Conclusions: In our study, the prognostic factors that modified survival in patients with invasive

epithelial ovarian cancer in the health area of León were tumoral stage, age, and histological type.

KEY WORDS

Epithelial ovarian cancer. Survival. Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 23% de los cánceres ginecológicos es de origen ovárico, pero el 47% de todas las muertes por cáncer ginecológico del aparato genital femenino se produce en estas pacientes^{1,2}. Representa el segundo proceso más frecuente en ginecología oncológica (tras el de endometrio, sin incluir el de mama) tanto en Europa como en Estados Unidos^{3,4}, pero sigue siendo la primera causa de muerte, con un pronóstico de vida a los 5 años inferior al 20%. Esto se debe a la gran dificultad de un diagnóstico precoz, debido al carácter silente de este tipo de lesiones, por lo que el 65-70% de las pacientes se diagnostica en estadios avanzados^{3,5}.

Globalmente, el carcinoma de ovario ocupa el quinto lugar entre todos los tipos de cáncer como causa de muerte entre las mujeres³.

A pesar de los avances en cirugía, quimioterapia y radioterapia, la supervivencia global en pacientes con cáncer de ovario no se ha modificado significativamente durante los últimos 20 años, incluso en estadios precoces⁴.

Los factores pronóstico en las pacientes con cáncer epitelial de ovario son útiles para facilitar las decisiones en el tratamiento y pueden proporcionar información para predecir los resultados de esta enfermedad. Los dos factores que tienen mayor significación en el pronóstico son: el estadio inicial según la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el tamaño de las lesiones tumorales tras la primera cirugía. El empleo de nuevos fármacos citostáticos, la combinación de los mismos y la aplicación de una cirugía basada en la historia natural y la biología tumoral podrían beneficiarse del conocimiento de los factores que ensombrecen el pronóstico, permitiendo la aplicación de terapias mucho más individualizadas y efectivas.

14 En este artículo mostramos nuestra experiencia del cáncer epitelial de ovario invasivo entre los años 1991 y 2001, estudiando la supervivencia y los factores pronóstico relacionados.

SUJETOS Y MÉTODO

Entre 1991 y 2001, en el área sanitaria de León, se diagnosticó a 236 pacientes de cáncer epitelial de ovario invasivo. En el estudio se incluyen todas las pacientes con confirmación histológica. Para el estudio de supervivencia eliminamos 15 pacientes, en las que no conocemos datos de seguimiento.

Se revisaron todas las historias clínicas de estas pacientes para obtener datos personales y demográficos (edad, fecha de nacimiento y lugar de residencia), datos clínicos (localización, histología, extensión, fecha del primer síntoma, fecha del diagnóstico, tratamiento, valores de los marcadores tumorales, otras neoplasias concomitantes e historia familiar de la enfermedad) y datos de seguimiento (fecha y estado de la paciente en el último control).

Estudio estadístico

Analizamos la supervivencia media, así como la supervivencia a 1, 2, 3, 4 y 5 años.

Se realizó un estudio univariante de la supervivencia global y según los distintos factores clínicos con pruebas de Kaplan-Meier, y se compararon las diferencias entre las curvas de supervivencia mediante la prueba *log-rank*. Las variables que resultaron significativas ($p \leq 0,05$) en este estudio univariado se incluyeron en el análisis multivariante mediante el método de regresión múltiple de Cox; tras este estudio, las variables significativas se comportan como factores pronóstico de la enfermedad.

Para los cálculos estadísticos se utilizó el paquete informático SPSS+ para Windows (versión 11.0).

RESULTADOS

Las características de las pacientes se presentan en la tabla 1.

La edad media de las pacientes era de $65,4 \pm 12,4$ años, con una mínima de 24 y máxima de 94 años.

Tabla 1 Características de las pacientes

	Número	Porcentaje (%)
Tipo histológico		
Seroso	117	52,9
Endometriode	33	14,9
Mucinoso	3	13,6
Carcinoma indiferenciado	19	8,6
Carcinoma de células claras	13	5,9
Carcinoma mixto-epitelial	9	4,1
Estadio		
I	52	23,5
II	10	4,5
III	102	46,2
IV	57	25,8
Síntomas		
Distensión abdominal	110	46,8
Dolor abdominal	77	32,7
Síndrome general	51	21,7
Metrorragias	33	14
Asintomático	30	12,7
Trastornos urinarios	19	8
Presión abdominal	18	7,6
Trastornos digestivos	18	7,6
Abdomen agudo	9	3,8
Otros	6	2,5
Factores reproductivos		
Menopausia	189	85,5
Premenopausia	32	14,5
Grado de diferenciación tumoral		
Bien diferenciado	34	15,4
Moderada diferenciación	28	12,7
Pobremente diferenciado	50	22,6
Desconocido	109	49,3

Los tipos histológicos, por orden de frecuencia, son el seroso (54,2%), el endometriode (14,4%), el mucinoso (13,1%), el carcinoma indiferenciado (8,5%), el carcinoma de células claras (5,9%) y el carcinoma mixtoepitelial (3,8%).

La mayoría de las pacientes se diagnostican en estadios avanzados, con la siguiente distribución por estadios: I = 22,9%, II = 5,1%, III = 45,8% y IV = 26,3%.

El grado de diferenciación tumoral es conocido en 112 casos, entre los que el grado 1 corresponde al 14,4%, el grado 2, al 11,8%, y el grado 3, al 21,1%.

El síntoma que más frecuentemente referían era la distensión abdominal (45,2%). El 14,9% de las pacientes no tenían síntomas en el momento del diagnóstico.

El tiempo medio transcurrido entre el primer síntoma y el diagnóstico fue de $2,2 \pm 3,9$ meses.

El CA-125 aparece elevado en el 84,7% de nuestras pacientes, el CA-19,9, en el 26,7%, y el CEA, en el 8,2%.

La edad media de la menarquia fue de $13,1 \pm 1,6$ años, y la de la menopausia, de $49,7 \pm 3,1$ años.

El 85,5% de las pacientes eran menopáusicas en el momento del diagnóstico.

El 31,3% de las pacientes eran nulíparas. Entre las que habían tenido hijos, la media de hijos fue de 2,7.

De las 52 pacientes en estadio I de la FIGO, sólo se pudo realizar cirugía conservadora en 3 casos, todos ellos en estadio Ia de la FIGO y en edad reproductiva. En 2 de estos casos se completó la cirugía posteriormente. Al resto de las pacientes en este estadio se les realizó cirugía de estadificación completa.

Las 10 pacientes diagnosticadas en estadio II se sometieron a cirugía de estadificación completa.

En estadio III fueron diagnosticadas 102 pacientes; en 7 pacientes se realizó una laparotomía exploradora con toma de biopsias, pero tras en diagnóstico y aproximación del estadio por las pruebas complementarias, no se realizó ningún tipo de tratamiento, por decisión de la familia o por mal estado general de la paciente. El resto de las pacientes fueron sometidas a citorreducción: en 9 de ellas resultó óptima, en 68 subóptima y en 18 pacientes se realizó la cirugía tras recibir quimioterapia previa.

De las 57 pacientes diagnosticadas en estadio IV, en 33 pacientes, tras realizar laparotomía exploradora, se decidió realizar cuidados paliativos. No se consiguió citorreducción óptima en ningún caso, subóptima en 21 casos y en 4 pacientes se realizó la cirugía tras quimioterapia previa.

No recibieron ningún tipo de quimioterapia 82 pacientes (22 en estadio IaG1, en 22 pacientes el oncólogo la contraindicó por malas condiciones generales de la paciente y 47 pacientes, tras recibir la información adecuada, decidieron no administrarse ningún tipo de tratamiento complementario); del resto, 28 pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante y las demás adyuvante, de la que diferenciamos fundamentalmente entre los regímenes de platino asociados o no a paclitaxel, incluidas 57 y 54 pacientes, respectivamente.

El 31,7% presentó enfermedad recidivante. El 14,4% de las pacientes presentó más de una recu-

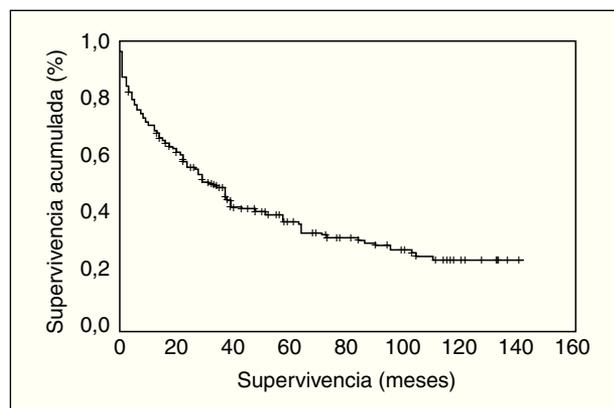


Figura 1. Gráfico de supervivencia global del cáncer de ovario invasor. Área sanitaria de León. Período 1991-2001.

urrencia y fueron tratadas con distintos regímenes de tratamiento que especificaremos más adelante.

La supervivencia media para todos los casos durante el período 1991-2001 es de 57 meses; la supervivencia global por la enfermedad para todas las pacientes es del 35,7% después de un seguimiento de 140 meses, es decir, tras los 11 años del estudio aún viven 79 pacientes. La supervivencia a 1, 5 y 10 años fue del 69,1, 37,9 y 24,7%, respectivamente. La mediana de la supervivencia, que indica el tiempo en que nuestra población se reduce a la mitad, es de 35 meses (fig. 1).

Globalmente, las variables que modifican la supervivencia de las pacientes para todos los estadios, según el análisis univariante en nuestro estudio, han sido: estadio FIGO, estratos de edad en el momento del diagnóstico, tipo histológico, estado hormonal, marcador sérico CA-125 elevado o normal, grado de diferenciación tumoral, tipo de cirugía primaria realizada, tipo de quimioterapia recibida y recidiva de la enfermedad, como se muestra en la tabla 2.

Dada la enorme importancia del estadio FIGO como factor pronóstico para la supervivencia, también se llevó a cabo el análisis univariante de las pacientes en estadios I y II y en estadios III y IV, separadamente.

Comprobamos al analizar aisladamente los estadios I y II de la FIGO que la única variable que modificaba el pronóstico era la recidiva de la enfermedad ($p < 0,001$). Por otro lado, analizando los estadios avanzados (FIGO III y IV); las variables que influían en el pronóstico en el estudio univariante

Tabla 2 Variables para el análisis multivariante a partir de los resultados del análisis univariante para todos los estadios FIGO

Factores pronóstico	Log rank/Breslow	p
Estadios FIGO	86,8	≤ 0,001
Edad	43,5	≤ 0,001
Histología	32,2	≤ 0,001
Estado hormonal	14,8	≤ 0,0001
Marcador CA-125	4,4	0,034
Grado de diferenciación tumoral	10,7	0,0046
Tratamiento	90,5	≤ 0,001
Quimioterapia	20,8	≤ 0,001
Recidivas	7,7	0,054

fueron los estratos de edad, el tipo histológico, el estado hormonal, el marcador sérico CA-125, el tipo de cirugía primaria realizada, el tipo de quimioterapia recibida y la recidiva de la enfermedad.

En la tabla 2 se resumen los datos del análisis univariante que incluimos para el análisis multivariante.

En el análisis multivariante global se incluyen todas las variables en las que se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariante.

Analizando todos los estadios, incluimos las variables significativas. Se excluyeron los tratamientos, ya que dependen directamente de los estadios de la enfermedad, y se incluyeron en el análisis de las variables por estadios. Se incluyen 107 casos, y las variables pronósticas independientes tras la aplicación de la regresión de Cox (tabla 3) fueron el estadio tumoral de la FIGO, la histología tumoral y la categoría de edad en el momento del diagnóstico.

En cuanto al estadio de la FIGO, tomando como referencia el estadio I se comprueba que la supervivencia de los estadios III y IV fue menor, con un riesgo relativo de 3,64 y 6,31, respectivamente.

Los tipos histológicos mucinoso y endometriode muestran una supervivencia estadísticamente significativa superior a los serosos, con un riesgo relativo de 9,9 y 13,8, respectivamente. Los otros tipos histológicos no mostraron diferencias significativas respecto a los serosos.

Según aumenta la edad en el momento del diagnóstico, se aprecia una menor supervivencia, y esta diferencia es significativa cuando se plantea un punto de corte a los 30 años.

Además, se llevó a cabo un análisis multivariante para los casos diagnosticados en estadios avanzados

Tabla 3 Factores pronósticos independientes para la supervivencia identificados por análisis multivariante (regresión de Cox) para todos los estadios

Factor pronóstico	Riesgo relativo	Intervalo de confianza del 95%	p
Estadio FIGO			0,002
I	1	Referencia	Referencia
II	0,2	0,0-1,7	0,14
III	3,6	1,5-8,8	0,004
IV	6,3	1,9-20,3	0,002
Histología			0,008
Seroso	1	Referencia	Referencia
Mucinoso	9,9	2,2-43,4	0,03
Endometriode	13,8	1,3-10,7	0,013
Carcinoma indiferenciado	2,7	0,5-13,9	0,223
Carcinoma mixto epitelial	2,1	0,6-7,2	0,231
Carcinoma de células claras	2,2	0,2-18,1	0,453
Edad (años)			0,039
< 30	1	Referencia	Referencia
30-50	2,1	0,0-7,6	0,58
50-60	1,2	0,0-12,2	0,87
60-70	4,6	0,0-4,1	0,3
70-80	5,9	0,0-3,2	0,23
> 80	0	0-0	0,97

Tabla 4 Factores pronósticos independientes identificados por análisis multivariante (regresión de Cox) para los estadios avanzados

<i>Factor pronóstico</i>	<i>Riesgo relativo</i>	<i>Intervalo de confianza del 95%</i>	<i>p</i>
Histología			0,006
Seroso	1	Referencia	Referencia
Mucinoso	14,4	1,1-200	0,04
Endometrioide	4,4	0,8-23,8	0,078
Carcinoma indiferenciado	1,3	0,2-9,7	0,751
Carcinoma mixto epitelial	13,8	2,4-76,9	0,003
Carcinoma de células claras	12,6	1,0-142,8	0,045
Tipo de cirugía			0,037
Inoperable	1	Referencia	Referencia
Óptima	31,2	2,4-500	0,008
Subóptima	15,1	1,6-142,8	0,015
Cirugía diagnóstica	4,4	0,1-100	0,357

(FIGO III y IV); los estadios iniciales no fueron analizados, ya que no se encontraron variables significativas en el análisis univariante (tabla 4). Los factores pronóstico independientes aplicando la regresión de Cox para un total de 57 casos diagnosticados en estadios avanzados fueron el tipo histológico y el tipo de cirugía realizada.

Los tipos histológicos mucinoso, mixto epitelial y de células claras tienen una supervivencia menor que los serosos, con un riesgo relativo de 14,9, 13,8 y 12,6, respectivamente, que alcanza la significación estadística.

Según el tipo de cirugía realizada, fueron variables pronósticas independientes la cirugía óptima y subóptima, que tuvieron una supervivencia mayor respecto a las pacientes inoperables, con un riesgo relativo de 31,2 y 15,1, respectivamente. Así pues, la cirugía que muestra una mayor supervivencia es la óptima.

DISCUSIÓN

La identificación de factores de riesgo y pronóstico en los estudios de cáncer de ovario es importante porque ayuda a conocer la historia natural de la enfermedad y proporciona a los investigadores datos para crear guías para la toma de decisiones en las estrategias de tratamiento.

De todos los factores que fueron estadísticamente significativos en el análisis univariante destacamos

los que resultaron independientes tras el estudio multivariante, comportándose como factores pronóstico.

Las variables pronósticas significativas que aparecen en nuestro estudio para todos los estadios son el estadio FIGO, la histología tumoral y la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico. Estos datos coinciden con otros estudios tanto nacionales como internacionales. Así, los datos de la FIGO indican como factores pronósticos independientes la edad, el tipo histológico, el grado de diferenciación tumoral, el estadio FIGO y el tratamiento adyuvante⁶. Los datos de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) señalan como factores independientes la edad, el tipo histológico, el estadio FIGO y la existencia de enfermedad clínica al terminar la quimioterapia⁷.

El estadio FIGO posiblemente es el factor pronóstico más importante en el cáncer epitelial de ovario. Al analizar la bibliografía internacional se ha demostrado que el estadio FIGO es un factor pronóstico independiente en muchos estudios aplicando análisis multivariante^{8,9}.

Varios estudios coinciden en afirmar el tipo histológico como un factor pronóstico independiente^{7,9}, probablemente debido a que el cáncer epitelial de ovario no es una enfermedad homogénea, sino que cada tipo histológico es una enfermedad diferente. Es decir, cada tipo histológico probablemente tenga un desarrollo biológico diferente, de tal modo que no sólo su apariencia o desarrollo, si-

18 no también su quimiosensibilidad sea diferente. Los tumores endometrioides y de células claras se asocian con más frecuencia a endometriosis. Los tumores serosos no están asociados a endometriosis y, sin embargo, se diagnostican más frecuentemente en estadios avanzados. Los tumores mucinosos son de gran tamaño y aparecen en estadios muy precoces, pero cuando se encuentran en estadios avanzados, el tumor tiene un pronóstico desfavorable. Los tumores de células claras tienen peor pronóstico que otros tipos en estadios precoces, y los tumores endometrioides tienen una supervivencia mayor que los serosos. Por tanto, el cáncer epitelial de ovario no es una enfermedad homogénea. Por otro lado, aunque de un modo clásico se ha sugerido que todos los tumores epiteliales provienen de una misma célula del epitelio de superficie, este planteamiento comienza a ser controvertido¹⁰. En artículos recientes se proponen otras estructuras müllerianas secundarias como posible origen de los tumores epiteliales de ovario, como son el tejido paraovárico, los quistes paratubáricos, la *rete ovarii*, la endosalpingosis, la endometriosis microscópica y la endomucinosi¹¹.

Muchos estudios indican un bajo valor pronóstico del tipo histológico, probablemente debido a la parcialidad del análisis en muestras pequeñas y/o dificultades en el diagnóstico. Sin embargo, los carcinomas serosos, indiferenciados y de células claras tienen clásicamente una supervivencia menor^{12,13}.

Como es lógico suponer, la edad es un factor pronóstico independiente; así, según aumenta la edad de las pacientes, aumenta el riesgo de fallecer por cáncer epitelial de ovario. Esto coincide con otros análisis multivariantes encontrados en la bibliografía internacional^{14,15}.

Basado en un estudio con 2.000 pacientes, el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) estadounidense identifica la edad y el estado funcional de la

paciente en el momento del diagnóstico como los más importantes factores pronóstico, junto con el volumen de enfermedad residual¹⁴. Considerando todos los estadios, las mujeres < 45 años en el diagnóstico tienen una supervivencia a 5 años del 67%, comparado con el 12% en pacientes > 80 años¹⁶.

Nuestro estudio muestra que el grado histológico está relacionado con el estadio FIGO. Así, el 52,9% de las pacientes con grado de diferenciación tumoral 1 pertenece al estadio I, mientras que el 56% de las pacientes con grado de diferenciación tumoral 3 pertenece a estadios avanzados. Otros estudios coinciden con el nuestro, y después de ajustar el grado de diferenciación tumoral con el tipo histológico y el estadio de la FIGO, no demuestra ser un factor pronóstico independiente en los análisis multivariantes¹⁵.

También es conocido que los valores del marcador CA-125 están relacionados con el estadio tumoral, con cifras mayores entre las pacientes en estadio diseminado¹⁹. Así, en nuestro estudio, el 61% de las pacientes en estadio I tiene un marcador normal, mientras que sólo un 10% en estadio IV; del mismo modo, sólo el 10% de las pacientes en estadio I tiene un valor > 2.000 U, mientras que en estadio diseminado son el 89%. Esto se explica porque, en nuestro estudio, el valor del marcador sérico CA-125 no es un factor pronóstico independiente.

El estado hormonal aparece como un factor de confusión, ya que está directamente relacionado con la edad de las pacientes en el momento del diagnóstico.

Por último, en el estudio univariante aparecen como significativos el tipo de cirugía y quimioterapia y las recidivas tras el tratamiento, que no son significativos tras el estudio multivariante, ya que estas variables están interrelacionadas entre ellas y al mismo tiempo dependen del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, que sí es un factor pronóstico independiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. DiSaia PJ, Creasman WT. Oncología ginecológica clínica. En: DiSaia PJ, Creasman WT, editors. 5.^a ed. New Cork. Harcourt-Brace, St. Louis: Mosby; 1998. p. 255-378.
2. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 2000;19:3-10.
3. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2001;127:73-9.
4. Ries L, Eisner MP, Korasy CL, Hankey BF, Miller BA, Clegg L, et al, editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2003. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/csr/1975-2000>
5. Paley PJ. Ovarian cancer screening: are we making any progress? *Curr Opin Oncol.* 2001;13:399-402.
6. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, Creastman W, Shepherd J, Sideri M, et al. Carcinoma of the ovary. Annual Report on the Results of Treatment in Gynaecological Cancer. *J Epidemiol Biostat.* 1998;3:75-102.
7. Chiva de Agustín L. Encuesta Nacional de Cáncer Epitelial de Ovario. Reunión Anual de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Granada: Noviembre 1992. Disponible en: <http://www.sego.es/secciones/seconc/enc1998.htm>
8. Högberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1993;48:38-49.
9. Brun JL, Feyler A, Chêne G, Saurel J, Brun G, Hocké C. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000;78:21-7.
10. Silva EG, Gershenson DM. Standardized histologic grading of epithelial ovarian cancer: elusive after all these years. *Gynecol Oncol.* 1998;70:1.
11. Dubeau L. The cell origin epithelial ovarian cancer and ovarian epithelium dogma: does the emperor have not clothes? *Gynecol Oncol.* 1999;72:437-42.
12. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990-1994, and overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer.* 1999;35:1477-516.
13. Bösze P, Bast RC, Berchuck A, Burke HB, Buller RE, Creasman WT, et al. Consensus statements on prognostic factors in epithelial ovarian carcinoma. Report of the consensus meeting organized by the European Society of Gynecological Oncology, ESGO. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21:513-26.
14. Thigpen T, Brady MF, Omura GA, Creasman WT, McGuine WP, Hoskins WJ, et al. Age as a prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecol Oncol Group experience. *Cancer.* 1993;71 Suppl 2:606-14.
15. Tingulstand S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2003;101:885-91.
16. Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Yordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, et al. Long-term follow-up and prognostic factors analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol.* 1991;9:1138-50.
17. Vanesmaa P. Epithelial ovarian cancer: impact of surgery and quimiotherapy on survival during 1977-1990. *Obstet Gynecol.* 1994;84:8-11.