

---

## REVISIÓN DE CONJUNTO

---

S. Dexeus  
J. J. Torrent  
D. Dexeus  
M. A. Pascual  
J. C. Surís

Instituto Univertario Dexeus  
Universidad Autónoma de Barcelona

**Correspondencia:**  
Prof. Santiago Dexeus  
Instituto Universitario Dexeus  
Paseo Bonanova, 67  
08017 Barcelona.

Fecha de recepción: 16/6/00  
Aceptado para publicación: 19/6/00

### Factores de riesgo, pronóstico y screening en el carcinoma de ovario

341

*Risk factors, prognostic  
and screening in ovarian  
cancer*

Dexeus S, Torrent JJ, Dexeus D, Pascual MA, Surís JC. Factores de riesgo, pronóstico y screening en el carcinoma de ovario. Prog Obstet Ginecol 2000;43:341-353.

### RESUMEN

**Objetivo:** Revisar la epidemiología, factores de riesgo y pronóstico del carcinoma de ovario, así como el estado actual de screening de esta enfermedad.

**Fuentes:** Literatura médica hasta abril del año 2000 a través del Medline.

**Conclusiones:** Hoy por hoy los dos factores pronósticos más importantes siguen siendo el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la radicalidad de la cirugía. El análisis del verdadero valor de los múltiples factores de «riesgo» permitiría la identificación de los que exigirían un control exhaustivo de las pacientes y quizás el tan deseado diagnóstico precoz o temprano de la enfermedad.

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de ovario; Factores de riesgo; Pronóstico; Screening.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the epidemiology, risk factors and prognostic factors of ovarian cancer, as well as the current state on the screening for the disease.

**Data sources:** The medical literature up to April 2000, reviewed through Medline.

**Conclusions:** Up to date, the most important prognostic factors still are the stage of the disease at time of diagnosis and the extension of the surgery. The analysis of the real value of the multiple «risk factors» would allow the identification of those that would required an exhaustive control of the patients and may be, the so expected early diagnosis of the disease.

### KEY WORDS

Ovarian cancer; Risk factors; Pronostic; Screening.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es la cuarta causa de muerte por cáncer en la mujer y la etiología más fre-

342 cuente de muerte por cáncer ginecológico en el mundo desarrollado.

A pesar de la notable eficacia conseguida por las nuevas técnicas diagnósticas<sup>(1)</sup>, prácticamente el 80% de las pacientes se diagnostican en estadios III y IV, según clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)<sup>(2)</sup>. El análisis del verdadero valor de los múltiples factores de «riesgo» permitiría la identificación de los que exigirían un control exhaustivo de las pacientes y quizás el tan deseado diagnóstico precoz o temprano de la enfermedad.

Aunque parece evidente que los dos factores pronóstico más importantes continúan siendo el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y la radicalidad de la cirugía, el empleo de nuevas drogas citostáticas, la combinación de las mismas y la aplicación de una cirugía basada en la historia natural y la biología tumoral podrían beneficiarse del conocimiento de aquellos factores que ensombrecen el pronóstico, permitiendo la aplicación de terapéuticas mucho más individualizadas y efectivas.

## EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de ovario representa en el mundo el 4,3% de todos los cánceres y es el sexto en cuanto a frecuencia (ICO, 1997). Su frecuencia varía ampliamente entre regiones geográficas y es más frecuente en países más desarrollados. En la mayoría de los países europeos su frecuencia está disminuyendo o se mantiene estable, con la excepción de España donde está aumentando<sup>(3)</sup>. El cáncer de ovario representa el 21% de todos los cánceres ginecológicos registrados en España (AECC, 1998). En Cataluña una de cada 1.3000 mujeres padecerá cáncer de ovario (ICO, 1997).

Datos recogidos por la Asociación Española contra el Cáncer<sup>(4)</sup> para los años 1995 y 1996 indican dos picos de frecuencia de la edad al diagnóstico. El primero se sitúa en el grupo de edad de 50-54 años y el segundo, más importante, para el grupo de 70-74 años. La edad media al diagnóstico en España se sitúa en 56,9 años<sup>(5)</sup>, mientras que en el registro de Girona es de 62 años y en el de Tarragona de 60 años (ICO, 1997). En Nueva Gales del Sur (Australia) era de 67 años, mientras que en Munich era de 61,6<sup>(6)</sup>. En nuestro Departamento la edad media de las pacientes al diagnóstico fue de 49,2 años (rango: 20 a 90 años).

## Incidencia

La incidencia en la Unión Europea se sitúa en 15,7 por 100.000 habitantes (rango: 8,5-23,4) y es más baja en los países meridionales (Portugal, Grecia, España) y más elevada en los países escandinavos (Suecia, Dinamarca) y centroeuropeos (Austria) (EUCAN 90).

En California la tasa de incidencia ha ido disminuyendo, pasando de 15,7 por 100.000 en 1988 a 13,4 en 1996. Por razas se mantiene estable entre mujeres asiáticas e hispánicas (alrededor del 11/100.000), mientras que ha disminuido entre mujeres afroamericanas (de 13 a 9/100.000) y caucasianas (de 17,2 a 14,3/100.000)<sup>(7)</sup>. En Australia la tasa de incidencia es de 11,3/100.000, observándose una disminución del 11% entre 1973-1977 y 1996<sup>(8)</sup>.

## Mortalidad

La mortalidad ha disminuido en Europa y de manera muy marcada en Escandinavia<sup>(9)</sup>. En España el cáncer de ovario representaba el 2,6% de todas las muertes por cáncer en 1980, aumentando hasta el 4,7% en 1996. La edad promedio a la defunción en nuestro país en 1994 era de 64,76 años<sup>(9)</sup>.

La mortalidad por cáncer de ovario en California también ha disminuido, pasando de 8,5 a 6,8/100.000. Al igual que para la incidencia, se mantiene estable para mujeres asiáticas (4,5) e hispánicas (5,2) y decrece para mujeres afroamericanas (de 8,6 a 5,5/100.000) y caucasianas (de 9,3 a 7,5/100.000)<sup>(7)</sup>. En Australia la tasa de mortalidad ha disminuido en un 16% entre 1973-1977 y 1996, situándose en el 7,5/100.000<sup>(8)</sup>.

## Supervivencia

La supervivencia ha mejorado en los últimos años, probablemente porque se diagnostica más precozmente y por una mejora en el tratamiento<sup>(3)</sup>. La supervivencia al año en Europa se sitúa en 57,1% y oscila entre el 41,7% de Polonia y el 68,9% de España. A los 5 años la supervivencia en Europa es del 29%, siendo la más baja la de Estonia (21,8%) y la más elevada la de Suiza (36,9%). En España se sitúa en el 35,8%<sup>(5)</sup> y es parecida a la de Australia (37%)<sup>(8)</sup>. En nuestro Departamento la supervivencia al año es del 95% y a los 5 años del 84% (**tablas 1 y 2**).

**Tabla 1** Datos de nuestro Departamento

Estadio	N.º de casos	Porcentaje	Edad media (años)	Seguimiento medio (meses)	Supervivencia 1 año (%)	Supervivencia 5 años (%)
I	66	52,8	46,8	51,2	100	100
II	5	4,0	42,4	94,0	100	100
III	44	35,2	50,6	40,1	85,2	74,3
IV	10	8,0	61,4	20,1	80	0
Total	125	100	49,1	46,5	95,2	84,4

La supervivencia está íntimamente ligada a la edad al diagnóstico. En un estudio realizado por el registro de cáncer de Munich la supervivencia a los 5 años era del 58% en mujeres menores de 50 años y del 23% en mujeres de más de 70 años<sup>(6)</sup>.

## ETIOLOGÍA

Quizá la única etiología que puede esgrimirse en la aparición del cáncer de ovario es la genética que con antecedentes de familiares de primer grado comporta un riesgo del 50%. En estas circunstancias el cáncer de ovario puede ser considerado como autosómico dominante, habiéndose descrito delecciones del brazo corto del cromosoma 3 y del brazo

largo del cromosoma 6 y pérdida de alelos en el brazo largo del cromosoma 17 y en el corto del 11.

Hay evidencias de cáncer de mama y ovario en familias con presencia en un locus del cromosoma 17 del BRCA 1 o gen de predisposición familiar al cáncer de mama y ovario.

Otra variedad es la presencia en un locus del cromosoma 13 del BRCA 2 gen que predispondría al cáncer de mama, especialmente en el varón.

En el denominado síndrome de LYNCH 2 aparecen alteraciones en el brazo corto del cromosoma 2 que comportan la pérdida de genes reparadores de ADN, lo que puede manifestarse bajo formas de cáncer familiar de diversa localización: colon, estómago, ovario, endometrio y mama<sup>(10)</sup>.

El cáncer de ovario es una enfermedad que aparece principalmente en las mujeres de países desarrollados. Es posible que la limitación en el número de hijos o la nuliparidad constituyan factores etiológicos, corroborando la vieja teoría de Fathalla<sup>(11)</sup>, que atribuía un potencial riesgo de cáncer a la estimulación continuada del ovario con su teoría de la *ovulación incansante*. Ha podido demostrarse que las mujeres que nunca han quedado embarazadas tienen una elevada incidencia de neoplasia ovárica<sup>(12,13)</sup>. Por tanto, la paridad constituye el «factor natural» más importante, que probablemente influye disminuyendo el riesgo de cáncer de ovario<sup>(14)</sup>, aunque no ha podido demostrarse su valor como factor *independiente*.

La medicación anovulatoria podría equiparse al embarazo en su acción protectora frente al cáncer de ovario<sup>(15)</sup>. Varios estudios han demostrado una disminución del 40-50% de disminución en el riesgo de cáncer ovárico en las mujeres que se median con anticoncepción oral<sup>(16,17)</sup>. El efecto protector se incrementa con la duración del tratamiento anticonceptivo y persiste durante 10-15 años. Ningún estudio se ha realizado valorando si el efecto protector era el mismo en mujeres con o sin historia de cáncer familiar o hereditario, aunque se sugiere que la medicación contraceptiva oral puede tener un efecto protector en aquellas mujeres con antecedentes familiares de aquella enfermedad<sup>(18)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

### Factores socioeconómicos

Se ha apuntado que la pertenencia a clase social alta era un factor de riesgo, así como las caracterís-

**Tabla 2** Tasas de incidencia en la Unión Europea y otros registros de cáncer

País	Tasa × 100.000 habitantes	Registro (país)	Tasa × 100.000 habitantes
Portugal	8,5	California (EE. UU)	13,4
Grecia	8,9	Asiáticas	11,3
España	9,6	Afroamericanas	9,0
Francia	12,9	Hispánicas	11,7
Italia	14	Caucasianas	14,3
Bélgica	15,5		
Irlanda	15,8	Estados Unidos	14,3
Holanda	16,5	Ontario (Canadá)	12,5
Finlandia	17,1	New South Wales (Aus)	11,3
Luxemburgo	18,4		
Alemania	18,5		
Reino Unido	19,7		
Suecia	21,8		
Dinamarca	21,9		
Austria	23,4		
Unión Europea	15,7		

344 ticas étnicas. La hipótesis es más que discutible, pues este específico grupo poblacional no hace sino reflejar hechos mucho más importantes, desde el punto de vista del riesgo como son la *baja paridad o la dieta rica en grasas*<sup>(19)</sup>.

### Tabaco

En un trabajo reciente<sup>(20)</sup> se demuestra que el hábito tabáquico aumenta el riesgo para padecer tumores mucinosos de ovario. El *odd ratio* (OR) para las no fumadoras fue de 2,3 (CI95%: 1,4-3,9) y para las fumadoras se eleva a 2,9 (CI95%: 1,7- 4,9). El OR aumenta ligeramente a medida que se suman años y paquetes de cigarrillos. En el mismo estudio<sup>(20)</sup> se concluye que el tabaco es un factor de riesgo sólo para los tumores mucinosos, pero para ningún otro tipo de cáncer epitelial. Los tumores mucinosos de ovario se caracterizan por la presencia de células epiteliales que contienen abundante mucina y se parecen a las células de la capa profunda del cérvix y del intestino. Estas semejanzas histológicas basan la teoría biológica de una asociación entre el tabaco y los tumores mucinosos puesto que el fumar se ha asociado con la aparición de carcinomas de colon y de cérvix. En esta última localización, muy especialmente con los adenocarcinomas, que se asemejan notablemente a los mucinosos de ovario<sup>(21)</sup>.

### Terapéutica hormonal sustitutiva (THS)

La THS parece incrementar débilmente el riesgo para padecer un cáncer de ovario<sup>(22)</sup>. El riesgo relativo es 1,15 (CI95%: 1,05-1,27) para las que reciben medicación hormonal en comparación con las que nunca se han medicado. Si la THS se emplea más de 10 años, el riesgo relativo es 1,27 (CI95%: 1,00-1,61). En un estudio colaborativo europeo de casos control<sup>(23)</sup> el OR asociado a la THS fue de 1,71 (CI95%: 1,30-2,25).

### Talco

La exposición perineal al talco puede alcanzar la cavidad peritoneal a través de todo el tracto genital inferior, útero y trompas. El talco actuaría como un co-carcinógeno en el desarrollo del carcinoma ovárico,

habiéndose hallado un aumento estadísticamente significativo (OR: 1,3; CI95%: 1,1-1,6)<sup>(24)</sup>. Otros autores<sup>(25)</sup> no han confirmado aquella asociación.

### Dieta

La mayor diferencia en la dieta de los países industrializados con respecto a los no desarrollados estriba en la ingesta de carne y grasa animal. Se ha demostrado una asociación entre aquel tipo de alimentación y la aparición de carcinoma ovárico<sup>(26)</sup>. Otro estudio<sup>(27)</sup> halla la misma asociación y además una disminución de la incidencia de cáncer ovárico si la dieta se compone de fibras vegetales.

Se han estudiado diversos factores de riesgo en relación con los componentes de la dieta. Se apuntó la posibilidad de que el consumo de leche, fuente primordial de lactosa y grasa, incrementara el riesgo de cáncer ovárico<sup>(28,29)</sup>, pero esta presunción no fue confirmada por otros autores<sup>(30)</sup>.

También los altos niveles de colesterol fueron aducidos como presunto factor de riesgo (2, así como el valor protector del selenio<sup>(31)</sup>, pero ni la primera teoría ni esta última han sido confirmadas<sup>(32, 33)</sup>.

### Inductores de la ovulación

En un reciente trabajo multicéntrico<sup>(34)</sup> que incluyó a 29.700 mujeres, entre las cuales 20.656 recibieron tratamientos estimulantes de la ovulación y 9.044 constituyeron el grupo control, pudo observarse un incremento transitorio en el riesgo para padecer cáncer de útero o de mama en el primer año tras el tratamiento, aunque la incidencia global no fue mayor que la esperada. La infertilidad de causa desconocida se asoció con incremento del riesgo para el cáncer de útero u ovario.

En los últimos años han aparecido varios artículos que recogen las conclusiones del *Collaborative Ovarian Cancer Group* tras evaluar 12 estudios americanos sobre 2.197 mujeres blancas con cáncer de ovario frente a un grupo control formado por 4.144 mujeres blancas<sup>(35-37)</sup>. El mensaje final del metaanálisis de Whittemore era que el uso de drogas inductoras de la ovulación podía incrementar tres veces el riesgo posterior de desarrollar un cáncer de ovario. Estos trabajos fueron rápidamente

contestados por la Food and Drug Administration<sup>(38)</sup>, por la American Fertility Society<sup>(39)</sup>, la IFFS<sup>(40)</sup>, el National Cancer Institute<sup>(41)</sup> y por el Centro Médico de la Universidad de Stanford<sup>(42)</sup>. Asimismo diversos autores presentaron a título individual sus críticas a los trabajos de Whittemore<sup>(43-46)</sup>.

La mayoría de las publicaciones coinciden en señalar que los mayores errores del trabajo de Whittemore son los siguientes:

- No distingue entre pacientes que ovulaban y las que no lo hacían.
- No diferencia entre las distintas drogas inductoras de la ovulación, ni las dosis empleadas ni el número de ciclos de tratamiento.
- Amplios intervalos de confianza debido al reducido número de casos expuestos y de controles.
- Sólo tres de 12 estudios contenían información sobre la fertilidad de las pacientes
- Sesgo en la selección de pacientes puesto que muchas pacientes no fueron entrevistadas.
- Existencia de un importante sesgo diagnóstico puesto que la mayoría de casos se basaban en criterios diagnósticos sobre el estadio tumoral distintos.
- Sesgo en la selección del porcentaje de mujeres estériles del grupo control.
- Otro aspecto a considerar es el valor de la clásica afirmación de que el cáncer de ovario es más frecuente en el ovario derecho puesto que la ovulación es también más frecuente en aquél<sup>(47)</sup>. Sin embargo, nosotros<sup>(48)</sup> hemos revisado 293 casos de cáncer epitelial de ovario sin encontrar diferencias entre su localización en uno u otro ovario. Tampoco pudimos evidenciar tras 156 ciclos espontáneos de FIV una mayor incidencia de ovulaciones en el ovario derecho. Todo ello nos lleva a cuestionar seriamente la posible relación existente entre el ovario ovulatorio y el posterior desarrollo de un cáncer epitelial de ovario.

Un interesante estudio sobre el riesgo de cáncer de ovario que tiene la población de mujeres estériles<sup>(49)</sup> establece el riesgo potencial que se asociaría al consumo prolongado de citrato de clomifeno.

Estos autores analizan el riesgo de cáncer de ovario en una población de 3.837 pacientes estériles seguidas durante el periodo 1974-1985. En el estudio

aparecen 11 casos de tumor maligno de ovario frente a los 4,4 que cabía esperar de las características de la población seguida. El citrato de clomifeno fue la droga inductora administrada a nueve de las 11 pacientes que desarrollaron un cáncer de ovario, siendo también relevante el dato de que cinco de estas nueve pacientes con cáncer de ovario habían tomado clomifeno durante 12 o más meses, mientras que las pacientes que tomaron la droga por menos de 1 año no mostraron un mayor riesgo.

Otros estudios recogen la aparición de tumores de ovario en pacientes estériles sometidas a repetidos tratamientos de estimulación de la ovulación. Se publica un caso de tumor borderline del ovario y otro de cistoadenoma benigno en dos pacientes que quedaron gestantes tras tratamientos de estimulación de la ovulación para FIV<sup>(50)</sup>.

Existen casos publicados de dos pacientes estériles sometidas a una anexectomía unilateral por un tumor epitelial borderline de ovario con normalidad del anexo contralateral y posterior tratamiento de estimulación ovulatoria para FIV a los 3 y 6 meses de la cirugía, obteniendo una de las dos pacientes una gestación tras el ciclo de FIV<sup>(51)</sup>.

En Italia se ha seguido desde 1992 la incidencia de cáncer de ovario y su relación con los tratamientos de fertilidad en cuatro regiones distintas<sup>(52)</sup>. Este estudio recoge 195 cánceres epiteliales de ovario y los compara con un grupo control formado por 1.339 pacientes sin cáncer. El consumo de drogas inductoras de la ovulación fue menos común en el grupo de pacientes con cáncer de ovario que en el grupo control (*odds ratio* 0,7; CI95%: 0,2-3,3).

Tampoco se ha observado una mortalidad por cáncer más elevada entre un grupo de 816 pacientes que recibieron radioterapia en hipofisis y ovarios para estimular la ovulación durante el periodo 1925-1961<sup>(53)</sup>. El análisis detallado de la mayoría de estos estudios no permite asegurar la existencia de una clara relación causal entre tratamiento de la esterilidad y posterior desarrollo de un cáncer de ovario.

Nuestros resultados, publicados en un trabajo anterior<sup>(54)</sup>, abarcan las primeras 900 pacientes que fueron sometidas a una estimulación ovárica con vistas a FIV y que han sido seguidas durante más de 10 años (7.917 años de *follow-up*). Entre estas pacientes hemos encontrado dos casos de cáncer de mama y un caso de cáncer de ovario. Paralelamente hemos analizado los datos de un grupo histórico de cinco pacientes de

Tabla 3 Tra. y cáncer posterior

Cáncer	Observ.	Esper.	IME	IC95%
Mama	2	2,30	0,86	0,3-2,1
Ovario	1	1,08	0,92	0,9-2,7
Endometrio	—	2,1	—	—
Total	3	5,48	0,96	0,4-6,4

Pacientes: 900. Seguimiento total: 7.917 años.

nuestro Servicio de Medicina de la Reproducción y no incluidas en las anteriores que en su evolución posterior presentaron un cáncer ginecológico.

Se tomaron como población estándar o de referencia la población de la provincia de Tarragona y su registro de cáncer durante el período de 1984-1987. De estos datos hemos obtenido una estimación de los casos esperados a partir de las tasas específicas de incidencia por edad y sexo de este registro.

De acuerdo a nuestros datos (**tabla 3**) en nuestra población de estudio cabía esperar 2,3 cáncer de mama, 1,08 cánceres de ovario y 2,1 cánceres de endometrio. La observación de dos cánceres de mama y uno de ovario nos proporciona unos índices de morbilidad estandarizados (IME) que son inferiores a la unidad, lo que hace pensar que no hemos observado más casos de los esperados.

#### Influencia de los datos epidemiológicos de las pacientes

Se evaluaron los antecedentes de interés en el grupo de 897 pacientes que no desarrollaron un cáncer ginecológico y los hemos comparado con los del grupo total de ocho pacientes con cáncer (tres incluidas en el seguimiento y cinco pacientes históricas). Como vemos en la **tabla 4** no había diferen-

Tabla 4 Datos epidemiológicos

Factores de riesgo (%)	Cáncer (-) (n = 897)	Cáncer (+) (n = 8)
Antecedentes familiares de cáncer	0,4	12,5*
Antecedentes personales	2,8	8,5
Embarazos previos	6	—
Abortos previos	3,6	12,5

\*p &lt; 0,04.

cias entre ambas poblaciones salvo para una mayor incidencia de antecedentes de cáncer ginecológico en familiares de primer grado en el grupo de ocho pacientes que desarrollaron un cáncer (12,5%) que en las 897 que no lo presentaron (0,4%; p < 0,04).

#### Drogas inductoras de la ovulación

Las drogas inductoras empleadas con mayor profusión fueron el citrato de clomifeno y las gonadotropinas (HMG-HCG).

Del análisis de los datos incluidos en la **tabla 5** podemos sugerir que las pacientes que desarrollaron un cáncer tuvieron un consumo total de clomifeno (1.085,7 + 609 mg) significativamente mayor que las pacientes que no lo presentaron (586,3 + 355 mg; p < 0,01). Sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas en el consumo de gonadotropinas.

En un reciente metanálisis<sup>(14)</sup> los autores manifiestan en sus conclusiones «que no existe evidencia para establecer una relación de causalidad entre el uso de inductores de la ovulación y cáncer ginecológico»

#### FACTORES PRONÓSTICOS

En el momento actual es todavía válido que los dos factores pronósticos que verdaderamente tiene significación son el *estadio inicial*, según la clasificación de la FIGO, y el *tamaño de las lesiones residuales* tras la primera cirugía.

También debemos resaltar que en la actualidad no se utiliza ningún factor pronóstico para individualizar el tratamiento. Si a todo ello añadimos que la abundante bibliografía que existe sobre el tema concluye siempre recomendando ulteriores estudios en los análisis de los diferentes factores pronósticos que se proponen, se llega a la evidencia que para afirmar que tengan una significación pronóstica in-

Tabla 5 Fármacos inductores de la ovulación

	Cáncer (-) (n = 897)	Cáncer (+) (n = 8)
Clomifeno (mg)	586,3 ± 355	1.085,7 ± 609*
Gonadotropinas (UI)	2.487,6 ± 2.976	1.986,8 ± 1.632

\*p &lt; 0,01.

dependiente se precisarían grandes bases prospectivas de datos para los marcadores moleculares, y de ensayos clínicos aleatorizados, incluyendo siempre un análisis multivariante adecuado que abarque los factores clinicopatológicos conocidos.

### Factores pronóstico histológico

Entre los tumores border-line de ovario tan sólo podemos destacar como de peor pronóstico los mucinosos que se asocian al *pseudomixoma peritonei*, pues probablemente se trata de metástasis de un adenocarcinoma gastrointestinal de baja malignidad.

En la bibliografía aparecen opiniones contrapuestas sobre el pronóstico de los carcinomas de *células claras* y de *células transicionales*.

El grado de diferenciación tumoral se considera como un factor pronóstico incuestionable, pero los criterios histológicos para definirlo son muy subjetivos y se intenta introducir un sistema universal de gradación que evite las posibles diferencias interobservadores. Lo único que puede afirmarse es que los tumores que están claramente en uno u otro extremo de la diferenciación puede aceptarse son de buen o mal pronóstico.

Los estudios morfométricos cuantitativos pueden proporcionar datos que escapan a la microscopia convencional. Se han estudiado diversas variables: área nuclear, volumen nuclear, índice mitótico, etc., pero no se ha llegado a definir la variable más significativa.

El estudio de la *ploidía* parece tener valor pronóstico; la aneuploidía confiere peor pronóstico. En nuestra experiencia<sup>(55)</sup> la aneuploidía se asocia a un mayor grado histológico, por lo que consideramos es difícil aceptar la ploidía como variable independiente. Lo mismo podemos decir de las *fases S*.

La expresión de la apolipoproteína D en un alto porcentaje de carcinomas invasores hace suponer una posible utilidad para diagnosticar lesiones con una diferente evolución<sup>(56)</sup>.

El análisis de los antígenos proliferativos *Ki-67*, *PCNA*, tampoco parece proporcionar resultados concluyentes. En síntesis, en histología sólo la diferenciación entre carcinoma *border-line* o invasor tiene un valor pronóstico demostrado.

El grado de diferenciación es también importante, pero su objetivización está sometida a variables perso-

nales. La ploidía y la morfometría nuclear pueden representar factores pronósticos válidos, pero se requieren más estudios para confirmar aquella presunción<sup>(57)</sup>.

### Factores pronósticos quirúrgicos

Estos factores han sido perfectamente esquematizados en una reciente recopilación<sup>(58)</sup> cuyas conclusiones son las siguientes:

- El tumor residual afecta directamente la supervivencia, particularmente en estadios IIIc y IV<sup>(59,60)</sup>.
- La cirugía ultrarradical tan sólo tiene sentido si la paciente queda libre de enfermedad evidente puesto que la morbilidad es alta en aquel tipo de cirugía.
- La supervivencia parece ser mejor en aquellas pacientes con estadio IIIc por metástasis linfáticas que en aquellas con implantes peritoneales. La linfadenectomía, particularmente en estadios precoces, permite reconocer las enfermas con estadios más avanzados que los supuestos y que, por tanto, se beneficiarán de un tratamiento óptimo.
- No se recomienda el uso rutinario del *second look*<sup>(61)</sup>. Otros autores<sup>(62,63)</sup> definen las características de las pacientes que pueden beneficiarse del 2d look, considerando que son candidatas, las afectas de tumores de alto grado o estadio avanzado u operadas con citorreducción subóptima

### Factores inmunológicos

Considerar que el cáncer es un «cuerpo extraño» que debe ser rechazado por el organismo, es una teoría obsoleta. No se ha llegado a ninguna evidencia que explique las relaciones del tumor con el sistema inmunitario.

Los macrófagos, T linfocitos, NK células y las células dendríticas están siendo evaluadas. Actualmente se conocen genes que regulan las funciones de algún importante parámetro inmunitario; la detección de este defecto podría servir como factor pronóstico<sup>(64)</sup>.

### Citología peritoneal

En un reciente estudio<sup>(65)</sup> se considera la positividad de la citología peritoneal como un factor pro-

348 nóstico importante, pero debe ser evaluada en relación con la cirugía efectuada.

### Marcadores tumorales

Los valores del CA 125 pueden determinarse en tres situaciones diferentes:

- *Antes de la cirugía.* Se ha sugerido que valores > 65 U/ml en pacientes con estadios I representan un peor pronóstico.
- *Durante la quimioterapia.* Valores por encima de 70 U/ml tras el segundo ciclo de quimioterapia representan un peor pronóstico, pero no se ha podido demostrar que justifiquen un cambio en el tratamiento<sup>(66)</sup>.
- *En el seguimiento.* Cualquier elevación del CA 125 alcanzando valores patológicos en paciente aparentemente libre de enfermedad es indicativo de recurrencia.

### Marcadores biológicos moleculares

Los marcadores moleculares no han sido empleados para alterar el tipo de tratamiento, pero algunos cambios en aquéllos han sido correlacionados con el curso de la enfermedad.

Los marcadores de proliferación pueden tener importancia pronóstica. La evaluación del MIB-1 para detectar el antígeno Ki-67 parece constituirse como un factor pronóstico, independiente<sup>(67)</sup>. La sobreexpresión de la proteína p53 es mucho más frecuente en el carcinoma avanzado y puede indicar una reducción del 10-20% en la supervivencia a los 5 años. La reducción de la expresión del RB como factor pronóstico desfavorable requiere se realicen más estudios para que pueda ser aceptado<sup>(67)</sup>. La sobreexpresión del HER-2/neu se asocia a una disminución de la supervivencia en pacientes tratadas con quimioterapia. No se conoce el significado de la mutación del RAS observado en los tumores mucinosos y border-line ni la sobreexpresión del MYC<sup>(67)</sup>.

Se han descrito diferentes marcadores tumorales que pudieren ser predictivos de resistencia a determinadas quimioterapias (GSH elevado, mutaciones p53, p-glicoproteína, LRP, etc.), pero no se ha alcanzado ningún resultado concluyente<sup>(68)</sup>.

### Screening

Puesto que no conocemos la historia natural del cáncer de ovario, sólo podemos incidir sobre el mismo mediante prevención secundaria; esto es haciendo una detección precoz de la enfermedad.

Hoy por hoy disponemos de tres métodos de screening:

- La exploración física.
- Marcadores tumorales, especialmente CA 125.
- Ecografía transvaginal (a ser posible con Doppler color).

Las características de un método de screening óptimo incluye que tenga una elevada sensibilidad y especificidad, que sea de fácil realización, bien aceptado por las pacientes y una buena relación coste/beneficio.

Recientemente se ha incrementado el interés en la posibilidad de realizar screening en el cáncer de ovario. Es obvio que el diagnóstico en estadios precoces de la enfermedad permite tratamientos que mejoran espectacularmente la supervivencia de las pacientes con esta enfermedad.

Un trabajo de revisión de todos los estudios prospectivos de screening de cáncer de ovario publicado en noviembre de 1998<sup>(69)</sup> concluye que aunque la ecografía sola o el CA 125 seguido de ecografía pueden detectar el cáncer de ovario en pacientes asintomáticas, no hay evidencia de que mejore la mortalidad por cáncer de ovario, haciendo hincapié en la necesidad de realizar estudios randomizados para establecer el impacto del screening de cáncer de ovario en la mortalidad por esta enfermedad.

Este estudio<sup>(69)</sup> identifica 25 trabajos de screening de cáncer de ovario, de los cuales en 12 la técnica de screening utilizada fue la ecografía y en cinco de ellos además con Doppler color; en nueve de los trabajos el método utilizado fue la ecografía junto con otra técnica, generalmente la determinación de marcadores tumorales (CA 125, CA 19,9, REA), y en cuatro de los trabajos el método utilizado fue la determinación de CA 125, y cuando éste estaba alterado se realizó una ecografía.

Posteriormente al trabajo de revisión de Bell et al se ha publicado el trabajo de Jacobs et al<sup>(70)</sup>, se trata del primer estudio randomizado en pacientes postmenopáusicas por encima de 45 años, con un grupo control (n = 10.977) y un grupo sometido a screen-

ning ( $n = 10.958$ ). Al grupo de estudio se le ha realizado screening durante 3 años con CA 125 y ecografía si el nivel del marcador está aumentado. A pesar de que la muestra sigue siendo pequeña para valorar el impacto sobre la mortalidad, este estudio es importante porque observa una media de supervivencia significativamente mayor en el grupo de pacientes sometidas a screening respecto a las pacientes del grupo control (72,9 meses/41,8 meses).

Como vemos la ecografía transvaginal ha sido utilizada tanto como prueba única de screening como prueba para aumentar el valor predictivo positivo en el contexto de una estrategia de screening multimodal<sup>(71)</sup>.

Interesantes son también los resultados que se obtienen de estos estudios de screening, tales como grupo de DePriest<sup>(72)</sup>, en el cual realizan screening a 7.705 pacientes postmenopáusicas asintomáticas con un seguimiento de 5 años, determinando que la presencia de un quiste unilocular de ovario menor de 10 cm está asociado a un mínimo riesgo de cáncer de ovario.

En nuestra experiencia la ecografía transvaginal con Doppler color, es una técnica con una buena eficacia diagnóstica para cáncer de ovario (S: 79,2; E: 97,9; VPP: 79,2; VPN: 97,9), con poca variabilidad interobservador (índice de Kappa: 0,73) y bien aceptada por las pacientes<sup>(1)</sup>.

De hecho, que la ecografía transvaginal es una técnica de gran utilidad en el screening de cáncer de ovario se deduce de nuestros propios datos. Hemos analizado retrospectivamente los carcinomas de ovario diagnosticados, y casi siempre operados en nuestro Departamento, y hemos constatado que de 179 carcinomas de ovario diagnosticados entre el año 1982 y 1998, hay un punto de inflexión en el año 1992, momento en el cual más del 50% de los carcinomas de ovario pasan a ser de estadio I, mientras que en los años anteriores el diagnóstico se realizaba en fases más avanzadas y el estadio I apenas alcanzaba el 40% de todos los carcinomas, siendo la diferencia estadísticamente significativa (Fig. 1).

Otro dato interesante que hemos observado es que del grupo de pacientes con cáncer de ovario en estadio I en el período 1992-1998, un 37% son pacientes que acudían habitualmente a nuestra consulta y por tanto realizaban chequeo.

A la luz de estas observaciones hemos protocolizado un programa de detección precoz de la enfermedad y el algoritmo utilizado es el siguiente:

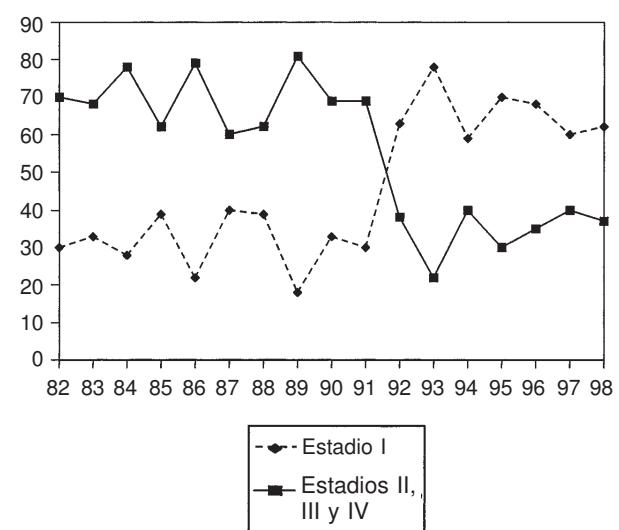


Figura 1. Cáncer de ovario, 1982-1998. N.º 179.

- Pacientes asintomáticas con antecedentes familiares de cáncer (de ovario, mama, colon y endometrio).
- Pacientes asintomáticas de más de 35 años.

A estas pacientes se les realiza ecografía transvaginal con Doppler color anualmente; si el resultado de la ecografía es anormal se repite a las 4-6 semanas; si persiste la anormalidad se procede a clasificar el tumor y a solicitar marcadores tumorales y se remite a cirugía (Fig. 2).

Respecto al grupo 2, pacientes asintomáticas de más de 35 años difiere de lo publicado por la mayoría de autores que establecen el punto de corte de edad a los 45-50 años<sup>(73)</sup>; sin embargo, según nuestros datos, parece lógico establecerlo a los 35 años, puesto que a medida que se diagnostican tumores estadios más precoces (50% en estadio I, período 1992-1998) sólo el 38% de las pacientes tienen 50 años o más (tabla 6).

Nuestros resultados al año de haber establecido el protocolo de detección precoz de cáncer de ovario muestra que se han realizado 2.324 ecografías de screening, habiéndose diagnosticado ecográficamente y confirmado por anatomía patológica cinco tumoreaciones anexiales malignas (dos tumores borderline, un bilateral que se estadió como IIIa, una cuarta que resultó ser un nódulo metastásico de un melanoma antiguo y un tumor de células claras estadio Ia in-

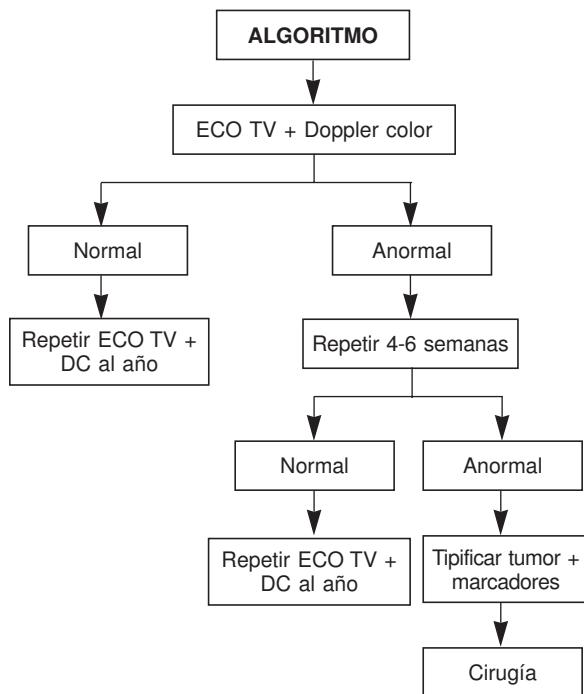


Figura 2. Detección precoz del cáncer de ovario.

tervenido fuera del Departamento). Sólo la paciente con carcinoma de ovario bilateral (estadio IIIa) presentaba alteración de los marcadores tumorales (CA 12,5 y CA 19,9); ninguna de ellas presentaba clínica ni datos sugestivos de la presencia de la enfermedad a la exploración física. La tasa de detección es, pues, del 0,21%.

Por otra parte, a 8.838 pacientes se les practicó ecografías dirigidas por sospecha de algún tipo de patología ginecológica, tanto benigna como maligna, en cuyo grupo se hallaron 15 tumores malignos de ovario, uno de ellos no diagnosticado por la ecografía (falso negativo). La tasa de detección de este grupo es, pues, del 0,15%.

Tabla 6 Cáncer de ovario (porcentaje de pacientes según grupos de edad 1992-1998)

Edad	N.º	%
≤ 30 años	13	16
≤ 35 años	20	24
35-50 años	31	38
> 50 años	31	38

El coste/beneficio de la ecografía transvaginal con Doppler color está por determinar en lo que se refiere a la población general. Es evidente su utilidad potencial en el diagnóstico precoz o temprano en la neoplasia ovárica. La accesibilidad masiva al screening ecográfico requeriría una costosa inversión en tecnología y medios humanos.

En conclusión, tenemos la seguridad de que la ecografía, especialmente por vía vaginal y con Doppler color, constituye una exploración imprescindible en la evaluación anatómica del ovario. La mayoría de autores<sup>(74)</sup> están de acuerdo en establecer programas de screening en las pacientes con factores de riesgo para el cáncer ovárico y en las menoáreas. La conferencia de consenso del NIH (1995) concluyó que no existe evidencia científica de que el screening de la población en general con CA 125 y ecografía disminuya la mortalidad por cáncer de ovario. Sin embargo, la misma falta de evidencia científica actual debe motivar a proseguir en el intento de diagnóstico precoz del cáncer de ovario, porque es posible que con la experiencia acumulada se consiga la evidencia que hoy nos falta.

#### AGRADECIMIENTO

Este trabajo ha sido auspiciado por la Cátedra de Investigación en Obstetricia y Ginecología. Universidad Autónoma de Barcelona.

#### BIBLIOGRAFÍA

1 Pascual MA, Labastida R, Grases PJ, Carreras O, Hereter L, Dexeus S. Diagnóstico ecográfico de los quistes malignos de ovario. Estudio de las variables asociadas a malignidad mediante regresión logística no condicional. Prog Obstet Ginecol 1998;41:515-22.

2 Del Campo JM, Felip E, Rubio D, Vidal R, Bermejo B, Colomer R, Zanon V. Long-term survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment. Gynecol Oncol 1994;53:27-32.

- 3 Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. Lyon: IARC Scientific Publications n.º 121, 1993.
- 4 Zubiri A, Cuchí T, Abadía MJ. Estadística oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Año 1993. AECC: Madrid; 1995.
- 5 Zubiri A, Cuchí T, Abadía MJ. Estadística oncológica de la Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Años 1995 y 1996. AECC: Madrid; 1998.
- 6 Tumorregister München. Epidemiologische Basisdaten: Ovarkarzinom.
- 7 California Cancer Registry. Cancer in California: 1988-1996. Ovarian Cancer.
- 8 NSW Central Cancer Registry. Cancer in New South Wales. Incidence and mortality 1996. Ovarian Cancer.
- 9 López-Albente G, Pollán M, Ruiz M, Aragón N. Mortalidad por cáncer en España, año 1994. Boletín Epidemiológico Semanal 1997;5:177-80.
- 10 Dargent D. Cancer de l'ovaire. Actualités. Contracept Fertil Sex 1995;23(2):122-6.
- 11 Fathalla MF. Incessant ovulation a factor in ovarian neoplasm. Lancet 1971;163.
- 12 Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Booth M, La Vecchia C, Parazzini F. Pooled analysis of 3 european case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 1991;49:50-6.
- 13 Purdie G, Green A, Bain C. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an Australian case-control study. Surveys of Women's Health Study Group. Int J Cancer 1995;62:78-84.
- 14 Balasch J, González-Merlo J. Estimulación folicular ovárica y riesgo de cáncer ginecológico (con especial referencia al cáncer de ovario). Prog Obstet Ginecol 1999;42:611-42.
- 15 Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992;80:708-14.
- 16 Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. Obstet and Gynecol 1992;80:708-14.
- 17 Lee NC, Wingo PA, Gwinn ML. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use: the cancer and steroid hormone study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. New England Journal of Medicine 1987;316: 650-5.
- 18 Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? Obstet and Gynecol 1992;80:700-7.
- 19 NIH consensus Statement. April 5-7 1994; 12/3.
- 20 Marchbanks PA, Wilson H, Bastos E, Cramer DW, Schildkraut JM, Peterson HB. Cigarette smoking and epithelial ovarian cancer by histologic type. Obstet & Gynecol 2000;95:255-60.
- 21 Ngelangel C, Muñoz N, Bosch FX, Limson GM, Festin MR, Deacon J. Causes of cervical cancer in the Philippines: a case-control study. J Natl Cancer Inst 1998;90:43-9.
- 22 Garg PP, Kerlikowske K, Subak L. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. Obstet & Gynecol 1998;92:472-9.
- 23 Negri W, Tzonou A, Beral V. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. Int J of Cancer 1999;80:848-51.
- 24 Harlow BL, Cramer DW, Bell DA. Perineal exposure to talc and ovarian cancer risk. Obstet & Gynecol 1992;80:19-26.
- 25 Wong C, Hempling RE, Piver MS. Perineal talc exposure and subsequent epithelial ovarian cancer: a case-control study. Obstet & Gynecol 1999;93:372-6.
- 26 Shu XO, Gao YT, Yuan JM. Dietary factors and epithelial ovarian cancer. British J of Cancer 1989;59:92-6.
- 27 Risch HA, Jain M, Marrett LD. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. Jouranl of the National Cancer Institute 1994;86:1409-15.
- 28 Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Norkus EP. Prospective study of serum micronutrients and ovarian cancer. Journal of the National Cancer Institute 1996; 88:32-7.
- 29 Hiatt RA, Fireman BH. Serum cholesterol and the incidence of cancer in a large cohort. Journal of Chronic Diseases 1986; 39:861-70.
- 30 Garland M, Morris JS, Stampfer MJ. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. Journal of the National Cancer Institute 1995;87:497-505.
- 31 Mettlin CJ, Piver MS. A case-control study of milk-drinking and ovarian cancer risk. American Journal of Epidemiology 1990;132:871-6.
- 32 Cramer DW, Harlow BL, Willett WC. Galactose consumption and metabolism in relation to the risk of ovarian cancer. Lancet 1989;2:66-71.
- 33 Risch HA, Jain M, Marrett LD. Dietary lactose intake, lactose intolerance and the risk of epithelial ovarian cancer in southern Ontario (Canada). Cancer Causes and Control 1994;5: 540-8.
- 34 Venn A, Watson L, Bruinsma F, Giles G, Healy D. Risk of cancer after use of fertility drugs with *in vitro* fertilisation. The Lancet 1999;354:1586-90.
- 35 Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Ovarian Cancer Group (1992-a). Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 vs case-control studies II. Invasive epi-

352

- thelial ovarian cancers in white women. Am J Epidemiol 1992;136:1184-203.
- 36 Whittemore AS, Harris R, Itnyre J, Halpern J. Ovarian Cancer Group (1992-b). Characteristics relating to ovarian cancer risk: Collaborative analysis of 12 vs case-control studies I. Methods. Am J Epidemiol 1992;136:1175-83.
- 37 Whittemore AS. Fertility drugs and risk of ovarian cancer. Hum Reprod 1993; 8:999-1000.
- 38 Food and Drug Administration. FDA asks for fertility drug labelling change. FDA talk paper; 1993.
- 39 Marrs RP, Hartz SC. Comments on the possible association between ovulation inducing agents and ovarian cancer. The American Fertility Society. Birmingham. Alabama; 1993.
- 40 Cohen J, Forman R, Harlap S, Johannison E, Lunenfeld B, De Mouzon J, Peperell R, Tarlatzis B, Templeton A. IFFS Expert Group Report on the Whittemore study related to the risk of ovarian cancer associated with the use of infertility agents. Hum Reprod 1993;8:996-8.
- 41 National Cancer Institute. Cancer facts. Fertility drugs as a risk factor for ovarian cancer. National Institute of Child Health and Human Development. Bethesda: Maryland; 1993.
- 42 Stanford News Bureau. Ovarian cancer risk assessed in comprehensive study. News Bureau 1993, Dec 1. Stanford-California: Standford Univ. Medical Centers.
- 43 Balasch J, Barri PN. Follicular stimulation and ovarian cancer? Hum Reprod 1993;8:990-6.
- 44 Daya S. Risque de cancer de l'ovaire chez les femmes traitées pour infertilité. Conconcept Fertil Sex 1994;22:593-6.
- 45 Lunenfeld B, Ron E. Cancer incidence in infertile women. Hum Reprod 1994;9(Supl. 4):94.
- 46 Shoham Z. Epidemiology, etiology and fertility drugs in ovarian epithelial carcinoma. Where are we today? Fertil Steril 1994;62:433-48.
- 47 Cruickshank DJ. Aetiological importance of ovulation in epithelial ovarian cancer: a population based study. Br Med J 1990; 301:525.
- 48 Balasch J, Peñarrubia J, Márquez M, Mirkin M, Carmona F, Barri PN, Vanrell JA. Ovulation side and ovarian cancer. Gynecol Endocrinol 1994;8:51-4.
- 49 Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SC. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J Med 1994;331:771-6.
- 50 Grimbizis G, Tarlatzis B, Bontis J, Miliaras D, Lagos S, Pournaropoulos F, Mantelenakis S. Two cases of ovarian tumours in women who had undergone multiple ovarian stimulation attempts. Hum Reprod 1995;10:520-3.
- 51 Mantzavinos T, Kanakas N, Genatas C, Papadias K, Zourlas P. Five years follow-up in two patients with borderline tumours of the ovary hyperstimulated by gonadotrophin therapy for *in vitro* fertilization. Hum Reprod 1994;9:2032-3.
- 52 Franceschi S, Vecchia C, Negri E, Guarneri S, Montella M, Conti E, Parazzini F. Fertility drugs and risk of epithelial ovarian cancer in Italy. Hum Reprod 1994;9(9):1673-5.
- 53 Ron E, Boice Jr JD, Hamburger S, Stovall M. Mortality following radiation treatment for infertility of hormonal origin amenorrhea. Int J Epidemiol 1994;23:1165-73.
- 54 Barri PN, Izquierdo M, Coroleu B. Art and gynaecological malignancies. Perspectives in gynaecology and obstetrics (selected plenary papers presented at the XIV European Congress of Gynaecologists and Obstetricians, Granada Sept. 1999). Carnforth, Lancs: Parthenon Publishing Group; 1999. p. 103-112.
- 55 Dexeus S, Tresserra F, Pascual A, Grases P. Flow Cytometric evaluation and transvaginal doppler blood flow measurement in ovarian cancer. CME Journal of Gynecologic Oncology 1998;4:165-8.
- 56 Vázquez J, González L, Merino A, Vizoso F. Expression and clinical significance of apolipoprotein D in epithelial ovarian carcinomas. Gynec Oncol 2000;76:340-7.
- 57 Fox H, Wells M. Pathologic and histological prognostic factors. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.
- 58 Creasman WT. Surgery-related prognostic factors. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.
- 59 Curtin JP, Malik R, Venkatraman ES, Barakat RR, Hoskins WJ. Stage IV ovarian cancer: impact of surgical debulking. Gynec Oncol 1997;64:9-12.
- 60 Liu PC, Benjamin I, Morgan M, King SA, Mikuta JJ, Rubin SC. Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer. Gynec Oncol 1997;64:4-8.
- 61 Dubeau L. Prognostic factors for minimal residual disease. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.
- 62 Ozalp S, Yalcin OT, Dundar E, Hassa H, Yildirim A, Okur A. Second-look laparotomy; factors affecting the results and the prognosis. Eur J Gynaec Oncolo 1999;XX:398-402.
- 63 Hamid D, Duclos B, Barats JC, Prevots G, Hummel M, Baldauf JJ, Brettes P, Giron C, Maloisel F, Lioure B, Herbrecht R, Audhuy B, Bergerat JP, Oberling F, Dufour P. Prognostic factors in ovarian carcinoma in complete histologic remission at second-look surgery. Int J Gynecol Cancer 1999;9:231-7.
- 64 Wilbanks GD. Immunologic prognostic factors. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.
- 65 Simojsoki M, Santala M, Vuopala S, Kauppila A. The prognostic value of peritoneal cytology in ovarian cancer. Eur J Gynaec Oncol 1999;XX:357-60.
- 66 Rustin G. Serum markers as prognostic factors. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.

- 67 Bast RC. Molecular biological markers as prognostic factors in ovarian cancer. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.
- 68 Vermorken JB. Chemotherapy-related prognostic factors. Consensus Meeting on the Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. Eur J Gynaec Oncol. En prensa 2000.
- 69 Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systemic review. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105:1136-47.
- 70 Jacobs IJ, Skates SJ, Macdonald N, Menon U, Rosenthal A, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet 1999;353:1207-10.
- 71 Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AJ, Skates SJ, et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening. Br J Obstet Gynaecol 1999. En prensa 2000.
- 72 Bailey CL, Ueland FR, Land GL, DePriest PD, Gallion HH, Kryscio RJ, et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. Gynecol Oncol 1998;69:3-7.
- 73 Law MR, Morris JK, Wald NJ. The importance of age in screening for cancer. J Med Screen 1999; 6:16-20.
- 74 Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, Raffel LJ, Barbuto D, Narod S, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. AM J Obstet Gynaecol 1999;180:917-28.