

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

AUTOR: ROLDÁN AGUILAR, MARÍA

TUTOR: Dra. Ana María Palacios Marqués

Departamento: Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología

Área: Obstetricia y ginecología

Curso académico 2023 - 2024

Convocatoria: Mayo

ÍNDICE

ÍNDICE	2
RESUMEN	3
ABSTRACT	5
INTRODUCCIÓN	7
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
MATERIAL Y MÉTODOS	11
DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO	11
POBLACIÓN DE ESTUDIO	12
VARIABLES DEL ESTUDIO (ANEXO 1: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS)	12
ASPECTOS ÉTICOS.....	13
RECOGIDA DE DATOS.....	14
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	34
ANEXOS	37
ANEXO 1.....	37
ANEXO 2.....	38
ANEXO 3.....	40
ANEXO 4.....	41

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de ovario ocupa la cuarta posición en incidencia de cáncer ginecológico en nuestro país, pero se trata del cáncer ginecológico más mortal. Se han identificado como factores que modifican la supervivencia del tumor: la edad, el estadiaje tumoral al diagnóstico, la variedad y grado histológicos, así como la citorreducción completa en el momento de la cirugía. El objetivo principal de este estudio es conocer la supervivencia en las mujeres diagnosticadas y tratadas de cáncer epitelial de ovario en el Hospital General Universitario Dr. Balmis, así como identificar qué factores condicionan una tasa de supervivencia mayor en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio observacional de cohortes retrospectivo mediante el análisis de las pacientes diagnosticadas y tratadas de cáncer de ovario entre los años 2000 y 2017 en el Hospital General Universitario Dr. Balmis. A través de la revisión de la historia clínica digital Orion Clinic se han obtenido las siguientes variables: edad, índice de masa corporal, comorbilidades asociadas, síntoma inicial, valor del CA125 (U/mL) al diagnóstico, variedad y grado histológicos, estadiaje TNM, tratamiento recibido, tipo de cirugía y los meses de supervivencia. Para el análisis estadístico se utilizó el programa R Commander Versión 2.9-1. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para analizar la relación entre la supervivencia y diferentes factores pronóstico. Se consideró un p-valor como significativo si era menor a 0,05.

RESULTADOS

Se incluyeron 223 mujeres, de las cuales 131 (58,74%) fueron supervivientes a largo plazo (supervivencia mayor de 5 años) y 92 (41,26%) en las que la supervivencia fue menor de 5 años. Al analizar los factores relacionados con la supervivencia, las supervivientes a largo plazo, con respecto a las que presentaron una supervivencia menor o igual a cinco años, presentaron una

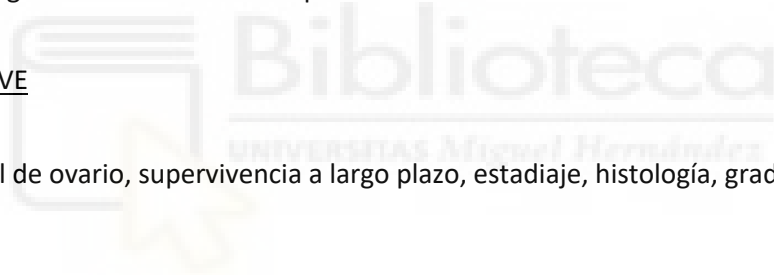
media de edad menor (55,58 vs 65,42 años), un valor de CA-125 (U/mL) (al diagnóstico menor (131 vs 573), una menor proporción de estadios III/IV al diagnóstico (55% vs 76,1%), menor proporción de tipo histológico seroso (59,5% vs 82,6%) y de alto grado (63,4% vs 92,4%) y mayor proporción de citorreducción óptima (72,5% vs 19,6%).

CONCLUSIONES

Más de la mitad de las mujeres con cáncer epitelial de ovario diagnosticadas y tratadas en el HGU Dr. Balmis presentan una supervivencia a largo plazo, mayor de 5 años. Se han identificado como supervivientes a largo plazo a aquellas mujeres que son más jóvenes, que se diagnostican en un estadio temprano (I/II), que presentan un tumor epitelial no seroso y de bajo grado y en las que se consigue una citorreducción óptima.

PALABRAS CLAVE

Cáncer epitelial de ovario, supervivencia a largo plazo, estadiaje, histología, grado tumoral y mortalidad.



ABSTRACT

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Ovarian cancer is the fourth most frequently diagnosed gynecological cancer in our country, yet it carries the highest mortality rate among them. Factors modifying tumor survival have been identified: age, tumor staging at diagnosis, histological type, and grade, as well as complete cytoreduction at the time of surgery. The main objective of this study is to understand the survival of women diagnosed and treated for epithelial ovarian cancer at Dr. Balmis University General Hospital, as well as to identify factors that determine a higher survival rate in our setting.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective observational cohort study was conducted by analyzing patients diagnosed and treated for ovarian cancer between 2000 and 2017 at Dr. Balmis University General Hospital. The following variables were obtained through the review of the Orion Clinic digital medical records: age, body mass index, associated comorbidities, initial symptom, CA125 (U/mL) value at diagnosis, histological type, and grade, TNM staging, treatment received, type of surgery, and months of survival. Statistical analysis was performed using R Commander Version 2.9-1. Kaplan-Meier analysis was used to examine the relationship between survival and different prognostic factors. A p-value was considered significant if less than 0.05.

RESULTS

A total of 223 women were included, of whom 131 (58.74%) were long-term survivors (survival greater than 5 years) and 92 (41.26%) had survival of less than 5 years. When analyzing factors related to survival among long-term survivors compared to those with survival of five years or

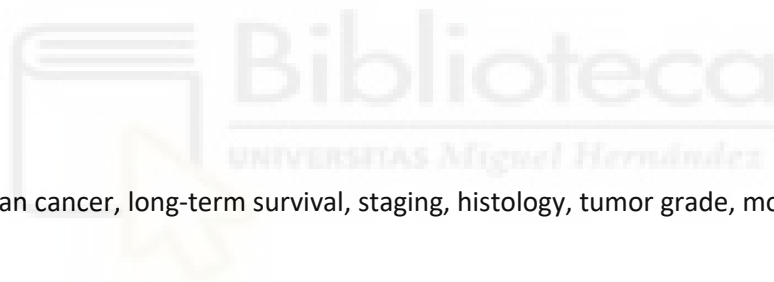
less, long-term survivors had a lower mean age (55.58 vs. 65.42 years), lower CA-125 (U/mL) value at diagnosis (131 vs. 573), a lower proportion of stages III/IV at diagnosis (55% vs. 76.1%), a lower proportion of serous histological type (59.5% vs. 82.6%), high grade (63.4% vs. 92.4%), and a higher proportion of optimal cytoreduction (72.5% vs. 19.6%).

CONCLUSIONS

More than half of women diagnosed and treated for epithelial ovarian cancer at Dr. Balmis University General Hospital have long-term survival, exceeding 5 years. Long-term survivors are identified as those who are younger, diagnosed at an early stage (I/II), have a non-serous epithelial tumor of low grade, and achieve optimal cytoreduction.

KEYWORDS

Epithelial ovarian cancer, long-term survival, staging, histology, tumor grade, mortality.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario constituye, a nivel mundial, el séptimo tumor más frecuente y la octava causa de muerte por cáncer en mujeres¹; cada año se diagnostica 300.000 casos nuevos, falleciendo 185 000 pacientes aproximadamente², pues el 75% se diagnostican en estadios avanzados, siendo la tasa de supervivencia a 5 años inferior al 40% en el estadio III y de menos del 20% en estadio IV³.

La mayor parte de estas neoplasias se diagnostican en mujeres entre 45 y 75 años⁴.

A pesar de lo citado anteriormente, hasta un tercio de las mujeres diagnosticadas presentan supervivencia a largo plazo¹.

Factores relacionados con el estilo de vida han sido clásicamente asociados con un mayor o menor riesgo mortalidad por cáncer de ovario. Algunos estudios, como el de Shana Kim et al², relacionan el tabaquismo, el IMC (especialmente si es mayor de 30 kg/m²), la nuliparidad y un bajo número de ovulaciones con un mayor número de fallecimientos por cáncer de ovario. En estos estudios también se identifica el papel protector que ejercen la paridad y el mayor número de ovulaciones sobre la supervivencia de esta neoplasia.

La terapia hormonal sustitutiva (THS) o la toma de anticonceptivos orales (AO) presentan un papel incierto en el pronóstico del cáncer de ovario. Existen estudios^{3, 4} que muestran la existencia de una relación entre la THS y AO con la etiología del cáncer de ovario, pues, a pesar de no conocerse con certeza el origen de esta neoplasia, es indiscutible el papel que las hormonas ejercen en ella.

La edad es uno de los parámetros que más va a influir en el pronóstico. Distintos estudios determinan que las mujeres con edades inferiores a 60 años en el momento diagnóstico

presentan mayores tasas de supervivencia a largo plazo. En el estudio retrospectivo de LC. Peres et al⁵, que dividió a las mujeres con cáncer de ovario en cuatro grupos de edad, el grupo integrado por mujeres de edad inferior a 50 años presentó una supervivencia a largo plazo (definida por un tiempo de supervivencia entre 9 y 13 años tras el diagnóstico) significativamente superior (HR 0,85) que aquellos compuestos por mujeres mayores de 50, 60 y 70 años. Destacar que el pronóstico se ensombrece aún más en mujeres diagnosticadas en la septuagésima década de su vida, las cuales muestran tasas de supervivencia a los 5 y a los 10 años entre un 5-10% inferiores en comparación con las mujeres más jóvenes^{5, 6}.

Continuando con los factores de supervivencia, uno de los más importantes es el estadio en el momento diagnóstico. Las mujeres con cáncer de ovario localizado (estadios I y II) presentan una mayor supervivencia a largo plazo que aquellas que presentan, en el momento del diagnóstico, una enfermedad avanzada (estadios III y IV). El estudio retrospectivo CONCORD-2⁷ analizó la tasa de supervivencia a 5 años de mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario en 61 países. El 16,3% de la población a estudio se diagnosticó en estadios precoces, con una media de edad de 56 años, en comparación con un 72,3% que presentó enfermedad avanzada, siendo la media de edad 65 años (hasta en un 11,4% no constaba el estadiaje al diagnóstico). A raíz de estos datos se estableció que la tasa de supervivencia se situaba en torno a un 80% para aquellas mujeres con estadios localizados, las cuales, además, presentan medias de edad inferiores, descendiendo a un 30% para los otros grupos.

El pronóstico en mujeres con enfermedad avanzada puede verse mejorado gracias al tratamiento. En algunos estudios⁸ se muestra que la realización de una citorreducción óptima, definida como la ausencia de enfermedad residual microscópica postquirúrgica, en mujeres con

estadiaje III/IV supone una supervivencia entre 30-45% a los 8-10 años, en comparación con el de 10-15% de aquellas que no presentan una citoreducción óptima.

La histología tumoral también ha sido descrita como variable influyente en la supervivencia, tanto el subtipo como el grado histológico. Los resultados del estudio CONCORD-2⁷ mostraron que los cánceres epiteliales “grupo histológico I”, que incluía los tumores endometrioides, de células claras y mucinoso, presentaban una supervivencia del 50-60%, mientras que los tumores epiteliales “grupo histológico II”, que incluía los tumores serosos que, por otra parte, son los más frecuentes, presentaban una supervivencia más baja, en torno al 20-25%.

El grado histológico también guarda relación con la supervivencia. En el estudio de Allison Gockley et al.⁹ se compara la supervivencia de mujeres con cáncer de ovario diagnosticado en un estadiaje avanzado (III y IV) en función de si presentan alto o bajo grado histológico. Este estudio recoge datos de mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario de alto y bajo grado, excluyendo los tumores borderline, de más de 1.500 hospitales en Estados Unidos. El 4,3% de las mujeres del estudio presentaron una neoplasia de bajo grado, frente al 95,7% que presentaron una de alto grado. Además, la media de edad de las mujeres fue menor en el grupo de tumores de bajo grado. La media de supervivencia de las mujeres con una neoplasia de bajo grado fue, aproximadamente, de 90 meses, en comparación con los 40 meses de media en las del grupo de neoplasias de alto grado.

Para las pacientes diagnosticadas con neoplasias ováricas de alto grado se han realizado estudios para intentar demostrar la existencia de factores que modifiquen la supervivencia. Los estudios retrospectivos de CL. Clarke et al.¹⁰, J. Baum et al.¹¹ o F. Dao et al.¹² cuya población diana eran

mujeres diagnosticadas de cáncer seroso de ovario de alto grado no encontraron factores diferentes a los ya estudiados en otras ocasiones.

En conclusión y, a raíz de los estudios revisados, podemos determinar que el diagnóstico de cáncer de ovario en estadios precoces (I y II), especialmente en población más joven (menor de 50 años), junto con una histología favorable (aquellos no serosos y de bajo grado) y una ausencia de enfermedad residual postquirúrgica son factores pronósticos que se relacionan con una mayor supervivencia.

JUSTIFICACIÓN

El objetivo de este trabajo es conocer cuál es la supervivencia real de las mujeres diagnosticadas de cáncer epitelial de ovario en el servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario Dr. Balmis.

El cáncer de ovario sigue constituyendo, a día de hoy, la neoplasia ginecológica con mayor mortalidad para la población femenina, con tasas de supervivencia a los 5 años entre el 20-40%, siendo ello debido a la escasa sintomatología y al diagnóstico en estadios avanzados. La justificación de este trabajo reside en intentar conocer cómo son las tasas de supervivencia a los 5 años del diagnóstico en el Hospital General, dada la agresividad y elevada mortalidad de esta neoplasia.

HIPÓTESIS

Las pacientes diagnosticadas en estadios precoces (Estadios I y II) y tratadas mediante cirugía con citorreducción primaria completa presentarán una mayor tasa de supervivencia.

OBJETIVOS

- Objetivo principal:
 - Conocer la supervivencia de las pacientes diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del HGU Dr. Balmis de Alicante.

- Objetivos secundarios:
 - Identificar cuáles son los factores que determinan una mayor supervivencia a largo plazo, definida por una supervivencia mayor de 5 años.
 - Determinar cuál es la supervivencia en función del estadiaje tumoral en el momento del diagnóstico.
 - Determinar si la supervivencia se ha visto modificada en función de si se la cirugía ha sido completa o no.
 - Conocer cuál es la supervivencia en función de la variedad histológica.
 - Determinar la supervivencia en función del grado tumoral.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

Estudio observacional de cohortes retrospectivo llevado a cabo en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital General Universitario (HGU) Dr. Balmis.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Mujeres diagnosticadas y tratadas de cáncer de ovario entre los años 2000 y 2017 en el HGU Doctor Balmis.

- **Criterios de inclusión:**

- Mujer mayor de 18 años.
- Diagnóstico de carcinoma epitelial de ovario entre los años 2000 y 2017.
- Proceso diagnóstico y terapéutico llevado a cabo en el HGU Doctor Balmis.

- **Criterios de exclusión:**

- Otro subtipo histológico de cáncer de ovario.
- Mujeres que fueron remitidas a nuestro hospital, pero con diagnóstico y tratamiento inicial en otro centro hospitalario.
- Antecedentes personales de otro tipo de neoplasia.

VARIABLES DEL ESTUDIO (Anexo 1: hoja de recogida de datos)

- **Variables explicativas:**

- Edad al diagnóstico.
- Índice de masa corporal
- Comorbilidades: hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía.
- Fecha del diagnóstico.

- **Variables resultado:**

- Síntoma inicial: dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, síndrome constitucional, hinchazón/distensión abdominal, sintomatología urinaria o hallazgo accidental.
- Valor del CA125 (U/mL) en el momento del diagnóstico.
- Histología: seroso, mucinoso, endometrioides o de células claras.
- Grado histológico: alto/bajo.
- Estadía FIGO.
- Tratamiento:
 - Quimioterapia neoadyuvante
 - Cirugía primaria
 - Tipo de cirugía: completa, enfermedad macroscópica residual o enfermedad microscópica residual.
 - Quimioterapia adyuvante
- Recidiva.
- Exitus.
- Fecha del exitus.
- Meses de supervivencia desde el diagnóstico hasta la fecha de la muerte.
- Muerte relacionada con el tumor.

ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto de investigación obtuvo el dictamen favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Departamento de Salud del HGU de Alicante (PI2024/013. Ref.: 2024-0002) y de la Oficina de Investigación responsable de la Universidad Miguel Hernández, con código TFG.GME.AMPM.MRA.230928. La investigación ha seguido los principios éticos de la Declaración de Helsinki (2013) y la Ley de Autonomía del paciente, así como del código de Buenas Prácticas Clínicas.

RECOGIDA DE DATOS

Los resultados de las variables previamente descritas se obtuvieron de la consulta de la historia clínica digital, disponible en Orion Clinic. Los datos de cada paciente fueron anonimizados después de obtenerlos, identificando a cada paciente a través de un código numérico y se recopilaron de forma individual en la Hoja de Recogida de datos. Para su procesamiento y análisis posterior dichos datos se incluyeron en una base de datos de uso exclusivo para los investigadores. El manejo de los datos y su confidencialidad se llevó a cabo siguiendo estrictamente los estándares de ética de la declaración de Helsinki y la ley de autonomía del paciente. En el anexo 1 se muestra la hoja de recogida de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa R Commander Versión 2.9-1. Las variables cualitativas se describieron con n (%), las cuantitativas como Media (Desviación estándar) o Mediana (percentiles 25-75) según siguieran o no una distribución normal respectivamente. Se determinó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para el análisis de las variables independientes, ambas cualitativas de dos categorías se utilizó el test exacto de Fisher. Para el análisis de las variables independientes, ambas cualitativas y cuando al menos una de las variables tenía más de dos categorías se utilizó el test de Chi-cuadrado. Para el análisis univariante de variables independientes, siendo la variable respuesta cuantitativa y la explicativa cualitativa de dos categorías, se utilizó la U de Mann Whitney, como prueba estadística no paramétrica y la t-student como prueba paramétrica. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para analizar la relación entre la supervivencia y diferentes factores pronóstico. Se consideró un p-valor como significativo si era menor a 0,05.

RESULTADOS

De las 400 mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario en el HGU Dr. Balmis entre los años 2000 y 2017, solo 223 fueron finalmente incluidas en el estudio. El diagrama de flujo (figura 1) expone el número de mujeres excluidas y sus motivos.

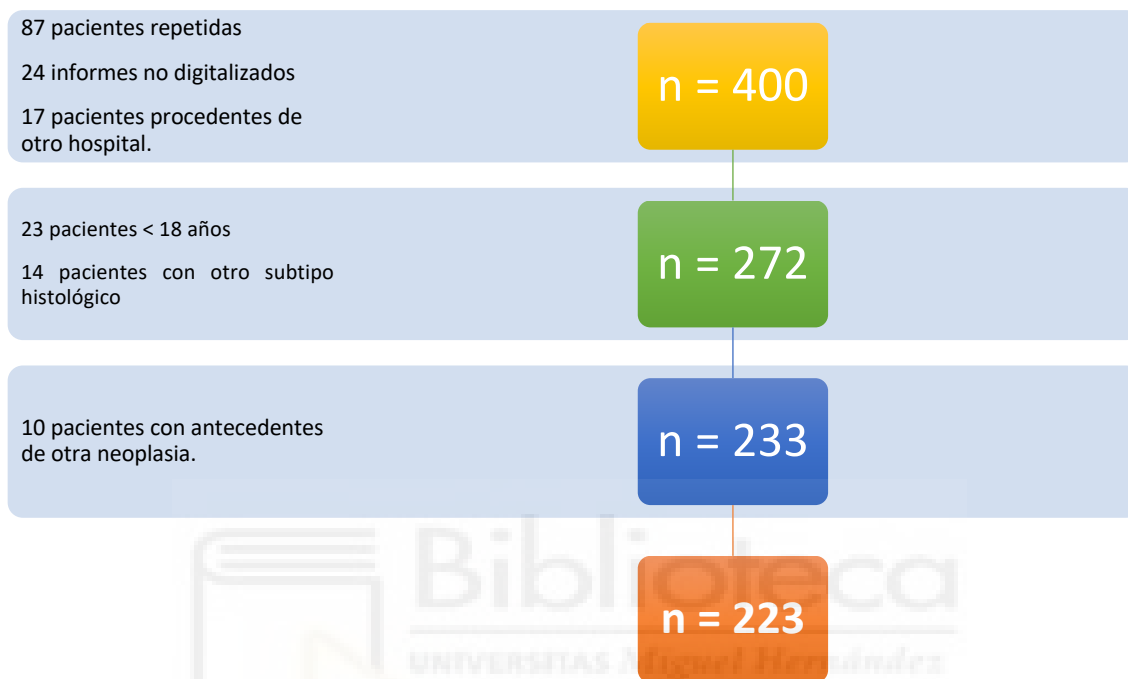


Figura 1. Diagrama de flujo de las pacientes incluidas en el estudio.

En la tabla 1 se muestran las características globales de las mujeres incluidas en el estudio.

VARIABLE	TOTAL DE LA SERIE (n= 223)
Edad	60 (30-93)
Grupos de edad:	
○ 18-49 años	56 (25,11%)
○ 50-59 años	55 (24,66%)
○ 60-69 años	52 (23,32%)
○ ≥ 70 años	60 (26,91%)
IMC	25,8 [22,8-30]
Clasificación IMC:	
○ Normopeso	99 (44,40%)
○ Sobrepeso	66 (29,60%)
○ Obesidad	58 (26%)
Comorbilidades:	
○ Sí	96 (43,05%)
○ No	127 (56,95%)

Síntoma de consulta:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Dolor abdominal 76 (34,08%) ○ Síntomas gastro-intestinales 5 (2,24%) ○ Síndrome constitucional 19 (8,52%) ○ Hinchazón/Distensión abdominal 60 (26,91%) ○ Síntomas urinarios 4 (1,79%) ○ Hallazgo incidental 59 (26,46%) 	
Valor del CA-125 (U/mL) al diagnóstico	240 [62-826]
Histología:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Seroso 154 (69,06%) ○ Mucinoso 23 (10,31%) ○ Endometriode 25 (11,21%) ○ Células claras 21 (9,42%) 	
Grado:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Alto grado 168 (75,34%) ○ Borderline 49 (21,97%) ○ Bajo grado 6 (2,69%) 	
Estadio FIGO:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ IA 24 (10,76%) ○ IB 9 (4,04%) ○ IC 26 (11,66%) ○ IIA 8 (3,59%) ○ IIB 11 (4,93%) ○ IIC 3 (1,35%) ○ IIIA 4 (1,79%) ○ IIIB 1 (0,45%) ○ IIIC 103 (46,19%) ○ IV 34 (15,25%) 	
Quimioterapia neoadyuvante:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí 104 (46,64%) ○ No 119 (53,36%) 	
Cirugía (tratamiento inicial)	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí 103 (46,19%) ○ No 119 (50,81%) 	
Cirugía tras QT neoadyuvante	104 (100%)
Tipo de cirugía:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Citorreducción óptima 113 (50,67%) ○ Enfermedad microscópica residual 32 (14,35%) ○ Enfermedad macroscópica residual 62 (27,80%) ○ Inoperable 16 (7,17%) 	
QT adyuvante:	
<ul style="list-style-type: none"> ○ Sí 194 (87%) ○ No 29 (13%) 	

Recidiva	
○ Sí	108
○ No	99
○ No consta	16
Éxitus:	
○ Sí	128 (57,40%)
○ No	95 (42,60%)
Meses de supervivencia	32 [15-69]
Muerte relacionada con el cáncer de ovario:	
○ Sí	103 (80,47%)
○ No	25 (19,53%)
Supervivencia:	
○ Menor o igual 5 años (≤ 60 meses)	92 (41,26%)
○ Mayor 5 años (> 60 meses)	131 (58,74%)

Tabla 1. Características de las pacientes diagnósticas de cáncer epitelial de ovario.

Para identificar los factores predictores de la supervivencia a largo plazo se estratificaron a las pacientes con cáncer de ovario en dos grupos. Se consideraron supervivientes a largo plazo a aquellas en las que la supervivencia fue mayor de 5 años. Hubo un total de 131 (58,74%) supervivientes a largo plazo y 92 pacientes (41,26%) en las que la supervivencia fue menor de 5 años.

En la Tabla 2 se muestran las características clínicas de las pacientes en función el grupo de supervivencia. El IMC y el valor del CA125 (U/mL) al diagnóstico se representan mediante la mediana y el rango intercuartílico.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	Supervivencia ≤ 5 años (n= 92)	Supervivencia > 5 años (n= 131)	p-valor
Edad	65,42 (±13,91)	55,58 (±12,11)	<0,001
Grupos de edad:			
○ 18-49 años	12 (13,0%)	44 (33,6%)	<0,001
○ 50-59 años	22 (23,9%)	33 (25,2%)	
○ 60-69 años	17 (18,5%)	35 (26,7%)	
○ ≥ 70 años	41 (44,6%)	19 (14,5%)	
IMC	27 [23,32-30,05]	25,6 [22,70-30,00]	0,691
Clasificación IMC:			0,844
○ Normopeso	39 (42,4%)	60 (45,8%)	
○ Sobrepeso	29 (31,5%)	37 (28,2%)	
○ Obesidad	24 (26,1%)	34 (26%)	
Comorbilidades	57 (62%)	39 (29,8)	<0,001
Síntoma de consulta:			0,067
○ Dolor abdominal	32 (34,8%)	44 (33,6%)	
○ Síntomas gastro-inte.	2 (2,2%)	3 (2,3%)	
○ Sdm. constitucional	11 (12%)	8 (6,1%)	
○ Hinchazón/Distensión abdominal	30 (32,6%)	30 (22,9%)	
○ Síntomas urinarios	2 (2,1%)	2 (1,5%)	
○ Hallazgo incidental	15 (16,3%)	44 (33,6%)	
Valor del CA-125 al dtco (U/mL)	573[155,5-2623]	141 [46-489,5]	

Tabla 2. Características clínicas de las pacientes en función de los años de supervivencia.

En la figura 2 se representa el valor del CA125 (U/mL) al diagnóstico en función de los años de supervivencia.

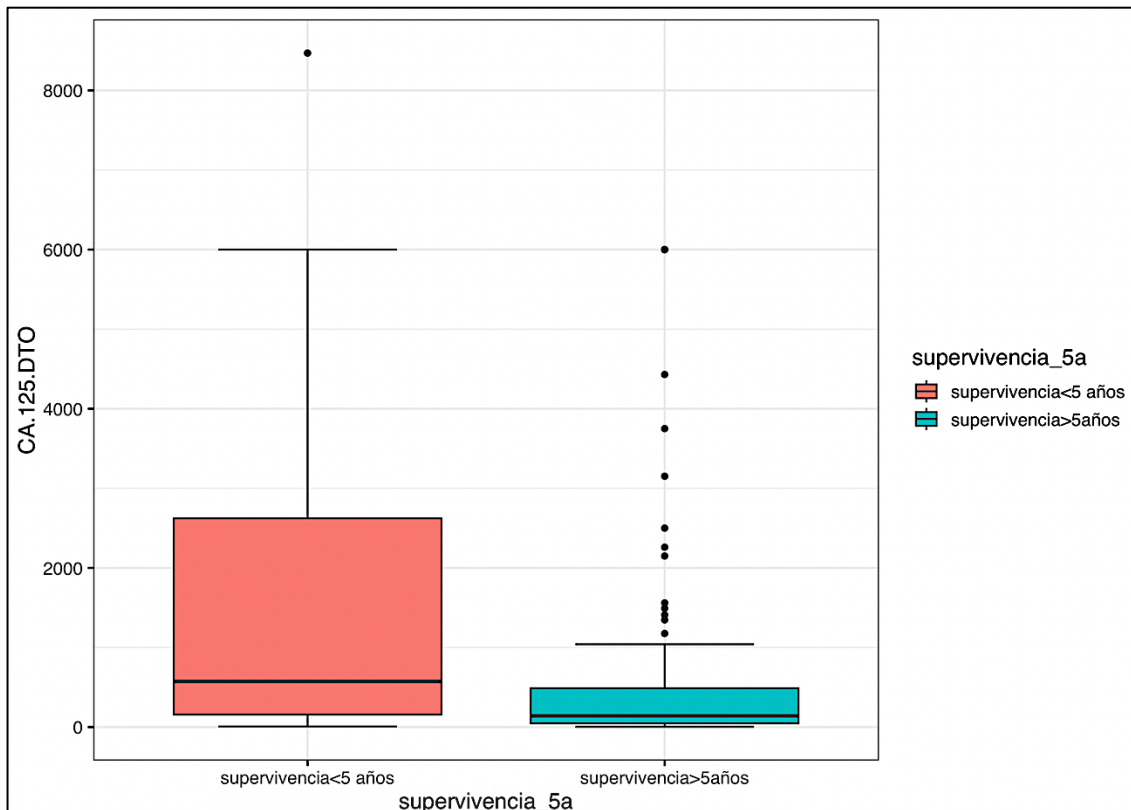


Figura 2. Valor del CA125 (U/mL) en función de la supervivencia.

La tabla 3 refleja las características del análisis histológico de las pacientes y lo relaciona con la tasa de supervivencia. La figura 3 representa gráficamente el tipo histológico de ambos grupos.

El carcinoma seroso y el alto grado constituyen los diagnósticos más frecuentes.

Características histológicas	Supervivencia ≤ 5 años (n= 92)	Supervivencia > 5 años (n= 131)	p-valor
SUBTIPO HISTOLÓGICO			<0,001
Seroso	76 (82,6%)	78 (59,5%)	
Mucinoso	5 (5,4%)	18 (13,7%)	
Endometriode	3 (3,3%)	22 (16,8%)	
Células claras	8 (8,7%)	13 (9,9%)	
GRADO HISTOLÓGICO			<0,001
Alto grado	85 (92,4%)	83 (63,4%)	
Borderline/Bajo grado	7 (7,6%)	48 (36,6%)	

Tabla 3. Características histológicas en función de supervivencia.

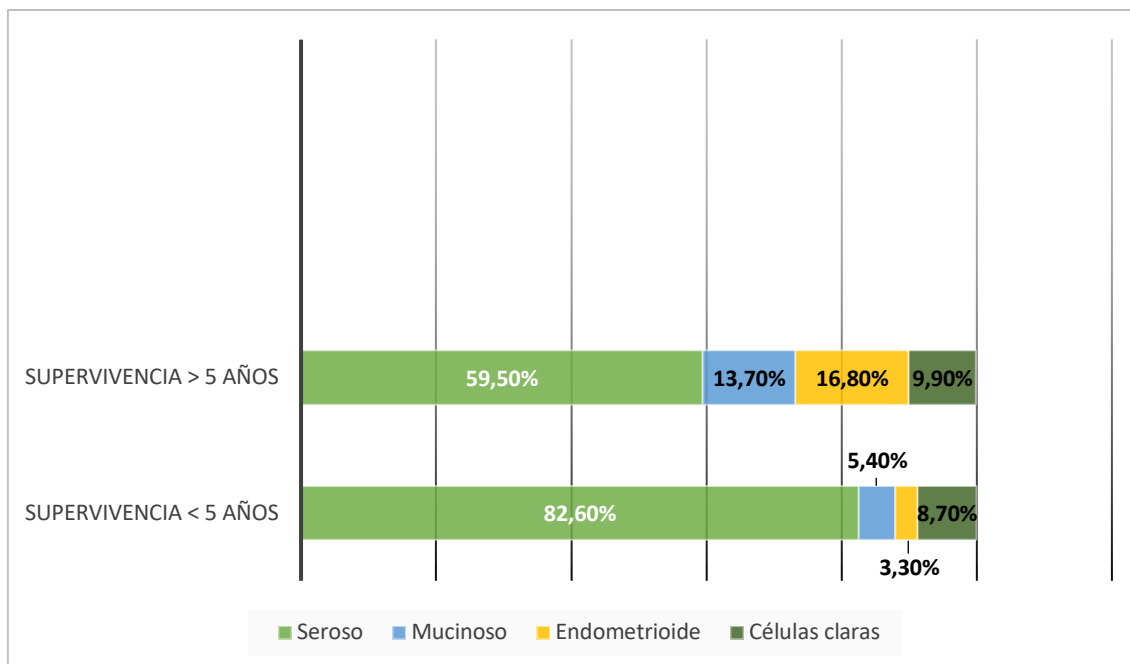


Figura 3. Diagnóstico histológico en función de la supervivencia.

Los tumores de ovario se estadifican de manera quirúrgica siguiendo la clasificación FIGO 2014 (Anexo 2). En la tabla 4 y en la figura 4 se representan el estadio al diagnóstico en relación con los años de supervivencia. Como se observa, el diagnóstico en estadio III es el más frecuente en ambos grupos.

ESTADIO FIGO	Supervivencia ≤ 5 años (n=92)	Supervivencia > 5 años (n=131)	p-valor
Estadio I	19 (20,7%)	40 (30,5%)	0,005
Estadio II	3 (3,3%)	19 (14,5%)	
Estadio III	51 (55,4%)	58 (44,3%)	
Estadio IV	19 (20,7%)	14 (10,7%)	

Tabla 4. Estadio FIGO al diagnóstico en función de la supervivencia.

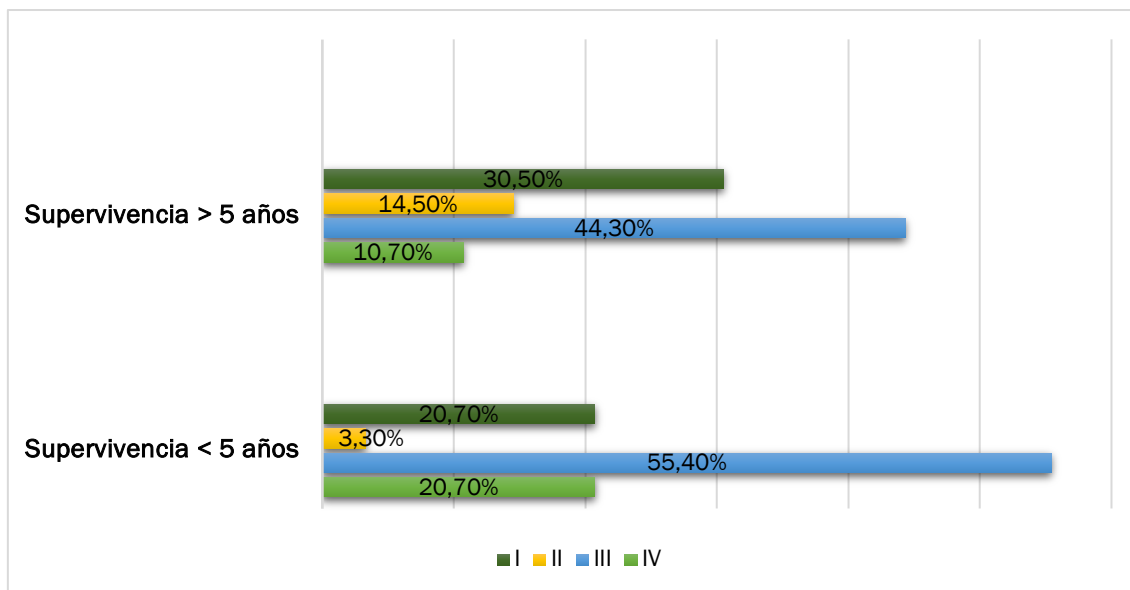


Figura 4. Estadio FIGO al diagnóstico en función de la supervivencia.

La tabla 5 muestra los tratamientos que recibieron las pacientes y su relación con el tiempo de supervivencia.

Tratamientos recibidos	Supervivencia ≤ 5 años (n= 92)	Supervivencia > 5 años (n= 131)	p-valor
Quimioterapia neoadyuvante			0,001
SÍ	56 (60,9%)	48 (36,6%)	
NO	36 (39,1%)	83 (63,4%)	
Cirugía			<0,001
SÍ	20 (21,7%)	83 (63,4%)	
NO	72 (78,3%)	48 (36,6%)	
Quimioterapia adyuvante			<0,001
SÍ	87 (94,6%)	5 (5,4%)	
NO	107 (81,7%)	24 (18,3%)	

Tabla 5. Tratamientos recibidos en función de la supervivencia.

En la tabla 6 se muestra el tipo de cirugía en ambos grupos de supervivencia.

Tipo de cirugía	Supervivencia ≤ 5 años (n= 92)	Supervivencia > 5 años (n= 131)	p-valor
Citorreducción óptima	18 (19,6%)	95 (72,5%)	<0,001
Enfermedad microscópica residual	24 (26,1%)	8 (6,1%)	
Enfermedad macroscópica residual	34 (37,0%)	28 (21,4%)	
Inoperable	16 (17,4%)	----	

Tabla 6. Tipo de cirugía realizada en función de la supervivencia.

En las figuras 5 y 6 se compara el tipo de cirugía en los dos grupos de supervivencia.

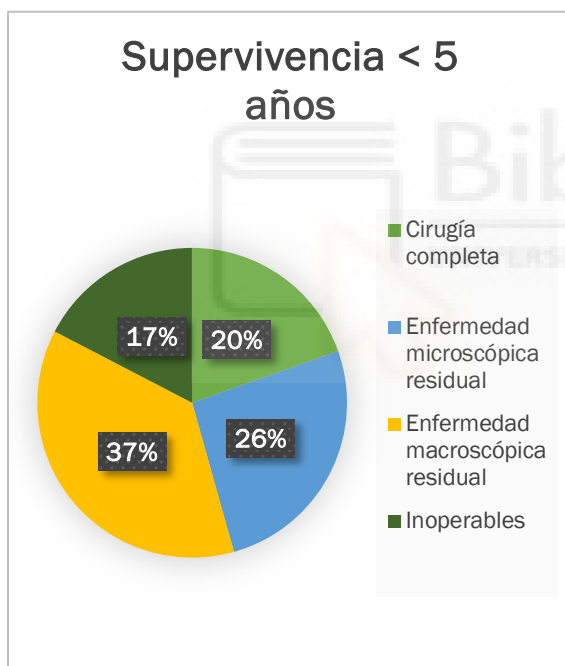


Figura 5. Tipo de cirugía en pacientes con supervivencia < 5 años.

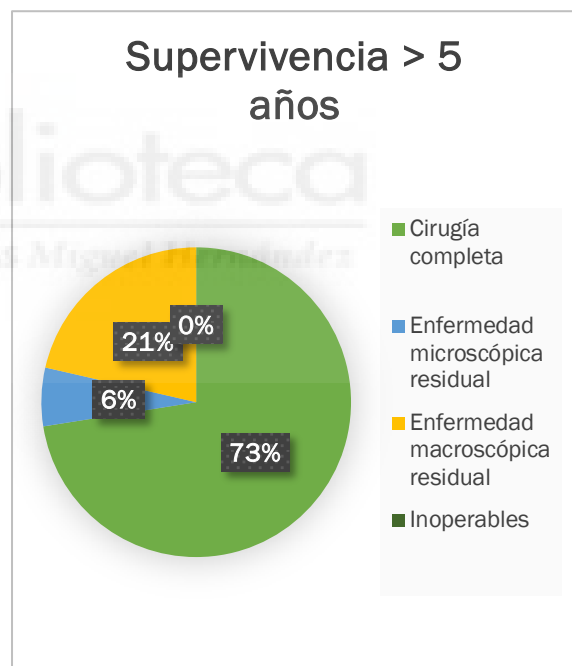


Figura 6. Tipo de cirugía en pacientes con supervivencia > 5 años.

En la tabla 7 se describe que la mayoría de las mujeres fallecidas antes de los 5 años presentaron recidiva.

RECIDIVA	Supervivencia ≤ 5 años (n= 92)	Supervivencia > 5 años (n= 131)	p-valor
SÍ	58 (76,3%)	50 (38,2%)	<0,001
NO	18 (23,7%)	81 (61,8%)	
NO CONSTA	16		

Tabla 7. Recidiva en función de la supervivencia

Se ha hecho un análisis de la supervivencia en función del Estadio FIGO, el tipo de cirugía y el tipo y grado histológicos. Se ha representado gráficamente mediante curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

A fecha de la recogida de datos del estudio había 27 (45,76%) supervivientes diagnosticadas en estadio I, 14 (63,63%) en estadio II, 41 (37,96%) en estadio III y 13 (38,23%) en estadio IV.

En la tabla 8 se muestra la mediana de supervivencia y el intervalo de confianza al 95% en función del estadio FIGO. En la figura 7 se representan gráficamente los datos de la tabla.

ESTADIO FIGO	MEDIANA SUPERVIVENCIA	INTERVALO DE CONFIANZA
		AL 95%
Estadio I	42,0	10,75-90,50
Estadio II	69,5	26,75-110,75
Estadio III	31,5	18,5-61,75
Estadio IV	23	5,0-42,0

Tabla 8. Mediana de supervivencia e intervalo de confianza al 95% en función al estadio FIGO.

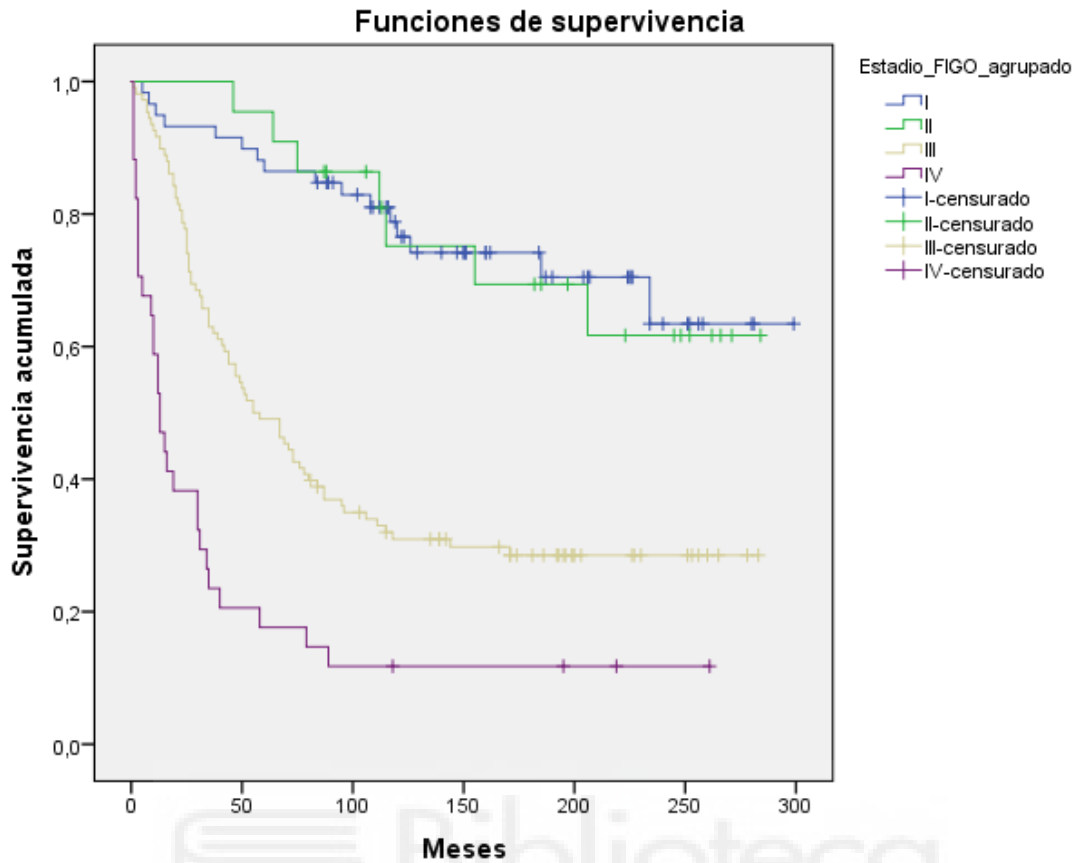


Figura 7. Curva de supervivencia en función del estadio FIGO.

A fecha de la recogida de datos del estudio había 75 (66,37%) supervivientes en el grupo de cirugía completa, 5 (15,62%) en el grupo de enfermedad microscópica, 14 (22,58%) en el grupo de enfermedad macroscópica y ninguna superviviente cuando el tumor fue inoperable.

En la Tabla 9 se muestra la mediana de supervivencia y el intervalo de confianza al 95%, en función de la cirugía. En la figura 8 se representan gráficamente los resultados.

TIPO CIRUGÍA	MEDIANA SUPERVIVENCIA	INTERVALO DE CONFIANZA
		AL 95%
Cirugía completa	65,5	32,75-110,0
Enfermedad microscópica	23,0	13,0-31,0
Enfermedad macroscópica	44,0	22,5-69,5
Inoperable	3,0	1,75-6,0

Tabla 9. Tipo de cirugía, número de supervivientes y mediana de supervivencia.

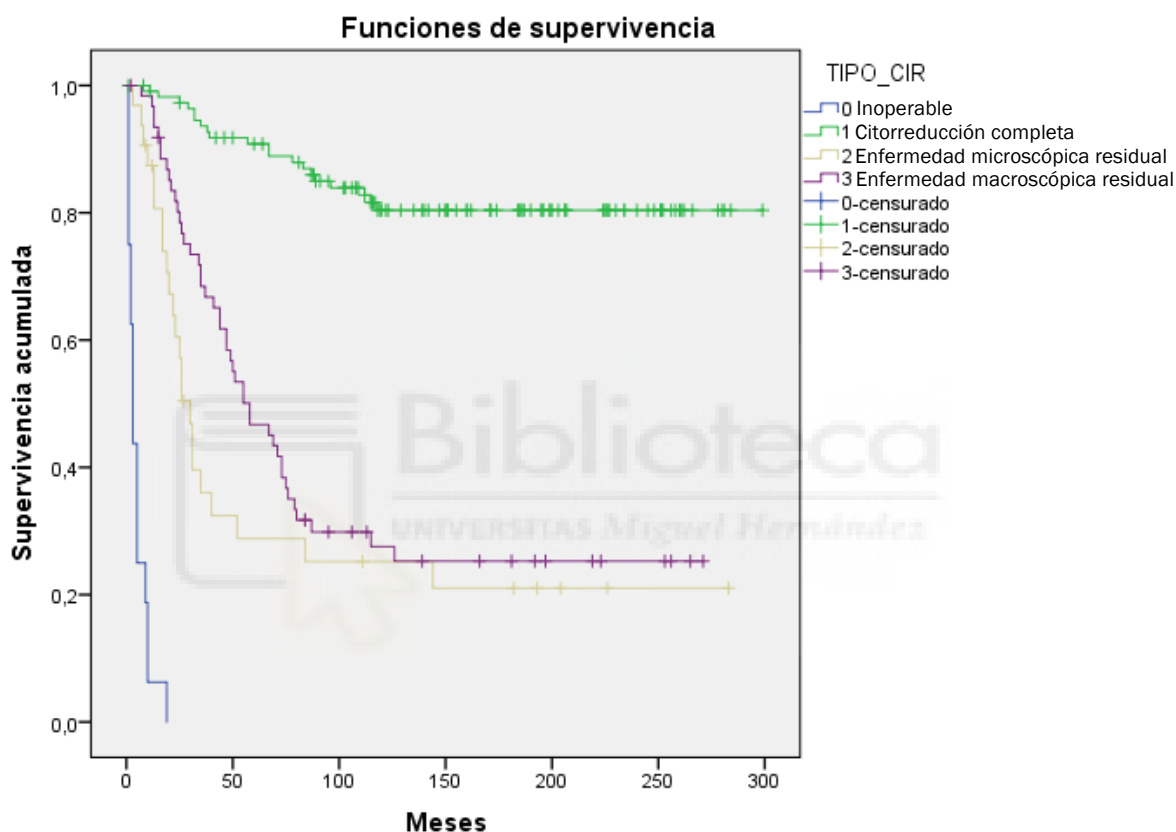


Figura 8. Curva de supervivencia en función del tipo de cirugía.

A fecha de la recogida de datos del estudio había 52 (33,75%) supervivientes en el tipo seroso, 13 (56,52%) en el mucinoso, 18 (72%) en el endometriode y 11 (52,38%) en el tumor de células claras. A fecha de la recogida de datos del estudio había 40 (72,72%) supervivientes en el grupo de bajo/border-line grado y 54 (32,14%) en el grupo de alto grado histológico.

En la Tabla 10 se muestra la mediana de supervivencia y el intervalo de confianza al 95%, en función de las características histológicas, diferenciando entre el subtipo y el grado.

En las figuras 9 y 10 se representan gráficamente los datos de la tabla.

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS	MEDIANA DE SUPERVIVENCIA	INTERVALO DE CONFIANZA AL 95%
SUBTIPO HISTOLÓGICO		
Seroso	30,5	15,0-64,75
Mucinoso	39,5	8,75-104,75
Endometriode	75	48,0-117,5
Células claras	30,5	12,25-59,25
GRADO HISTOLÓGICO		
Bajo grado	84	23-130,5
Alto grado	30,5	15,0-63,0

Tabla 10. Características histológicas, número de supervivientes y mediana de supervivencia.

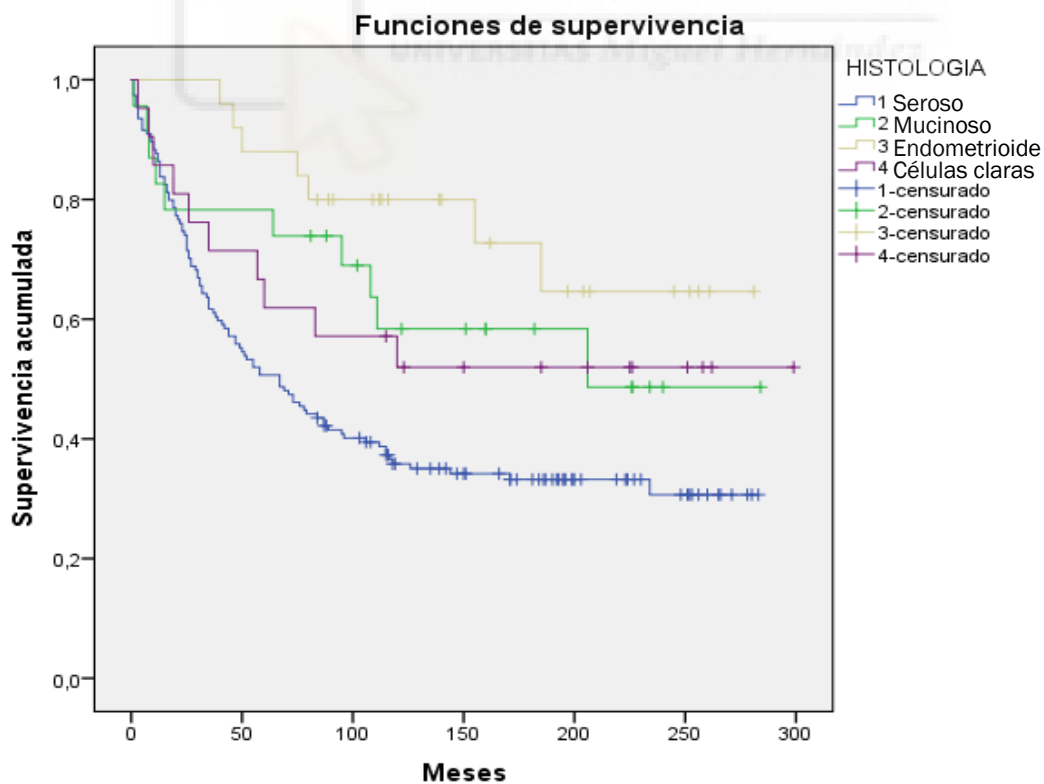


Figura 9. Curva de supervivencia en función del subtipo histológico.

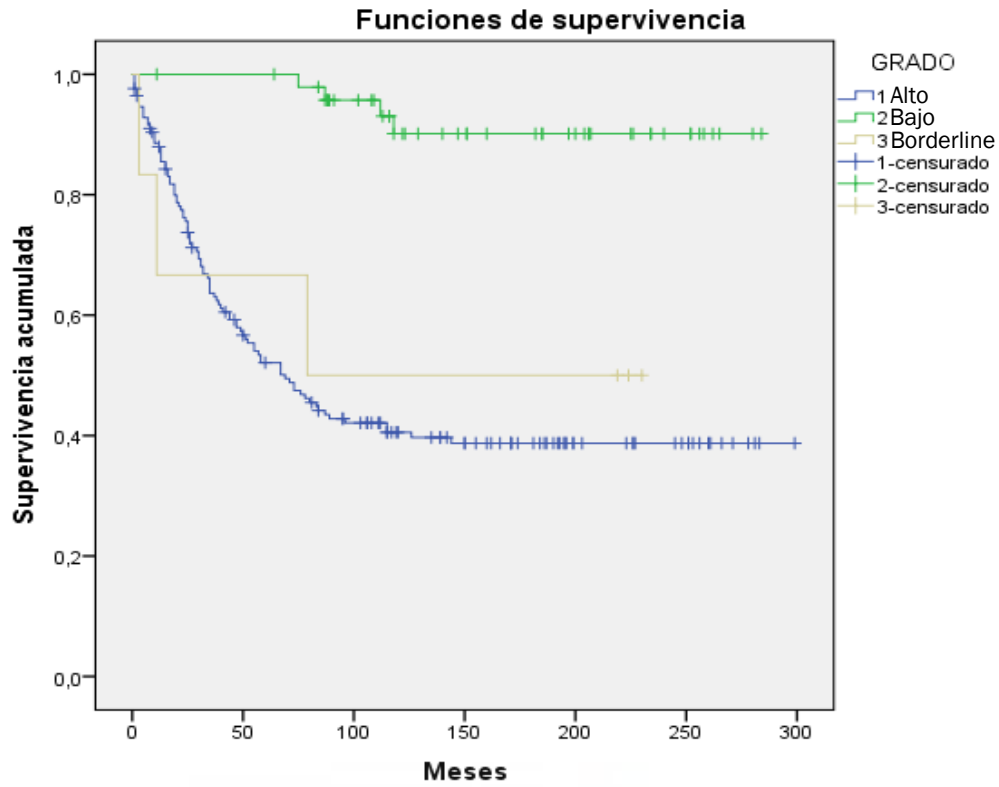
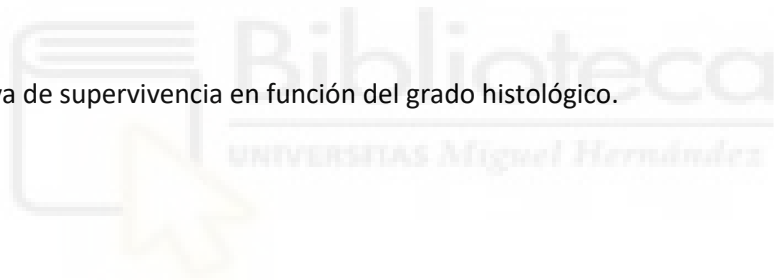


Figura 10. Curva de supervivencia en función del grado histológico.



DISCUSIÓN

El cáncer de ovario continúa siendo una de las neoplasias de pronóstico más sombrío en nuestro medio. En España¹³ cada año se registran una media de 3.300 casos al año, falleciendo hasta 1900 de ellos, lo que sitúa la tasa de supervivencia a los 5 años en un 44%. Ocupa la cuarta posición en incidencia de cáncer ginecológico en nuestro país, pero se trata del cáncer ginecológico más mortal. La tasa de supervivencia a los 5 años obtenida en nuestro estudio fue del 58,7%, algo mayor a la observada en España: 44%¹³ y a la comunicada en Estados Unidos: 45%-47%^{5,14}. Estas tasas de supervivencia tan bajas se relacionan con distintos factores pronósticos, siendo los más importantes el estadio tumoral y la cirugía.

Baldwin y cols⁶, en su estudio sobre la supervivencia del cáncer de ovario a los diez años, observaron una disminución de la pendiente de descenso de la supervivencia relativa en los 5 a 10 años después del diagnóstico, identificando la supervivencia a los 5 años como un dato clínico relevante. Si bien el cáncer de ovario en estadios avanzados presenta un acusado descenso en la supervivencia a los 5 años, las mujeres que sobreviven más de cinco años pueden ser optimistas respecto a su supervivencia a largo plazo. Es por ello por lo que en nuestro estudio hemos considerado las supervivientes a largo plazo a aquellas mujeres que sobreviven más de 5 años.

Al igual que estudios previos^{2, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 16}, hemos identificado el **estadio tumoral al diagnóstico** como uno de los principales factores pronósticos relacionados con la supervivencia. En España, hasta en el 80-85% de casos, el tumor se diagnostica en estadios avanzados¹³. Sin embargo, en nuestro estudio el 63,6% de mujeres presentaban un Estadio III/IV en el momento del diagnóstico. Nuestros resultados coinciden con los comunicados por Baldwin y cols⁶, en su serie el 66% de las pacientes presentaban un estadio III/IV.

En nuestro estudio el 44,3% de las mujeres diagnosticadas en Estadio III y el 10,7% de las diagnosticadas en Estadio IV presentaron una supervivencia mayor de 5 años. En el trabajo de

Cress y cols.¹⁰ las tasas de supervivencia en los estadios III y IV fueron del 56% y el 15%, respectivamente; mientras que en el estudio de Clarke y cols.¹⁰ las tasas reportadas fueron del 58% y 8%.

Obtuvimos una mediana de supervivencia en estadios avanzados menor que en los precoces. La mediana obtenida fue de 31,5 meses en el estadio III, algo menor a la descrita por Gockley y cols.⁹ que fue de 43. En el estadio IV nuestra mediana fue de 23 meses, similar a la de Wimberger y cols.¹⁵, que fue de 26,1 y algo menor a la de Gockley y cols.⁹, que fue de 32.

Paradójicamente encontramos una mediana de supervivencia mayor en el estadio II que en el I. Este dato hay que interpretarlo con reservas, debido a que otros factores pueden haber influido (presencia de comorbilidades, edad...) en este resultado.

Actualmente, la elección de la terapia óptima para el cáncer de ovario sigue siendo objeto de debate⁶. Fagotti y cols sugieren una eficacia similar entre la quimioterapia neoadyuvante y la cirugía primaria como tratamientos de primera elección¹⁷. Según nuestros hallazgos, el 60% de las pacientes que fallecieron antes de los 5 años habían recibido quimioterapia neoadyuvante, en comparación con el 21% que había sido operadas inicialmente. Es importante considerar que el diagnóstico de enfermedad avanzada conlleva una mayor probabilidad de recibir tratamiento con quimioterapia neoadyuvante⁷, lo que a su vez podría justificar la alta tasa de mortalidad que hemos observado.

La **cirugía**, como piedra angular del tratamiento del cáncer de ovario, también se ha relacionado con la supervivencia. En los casos en los que se logra una cirugía completa, se observa una mayor tasa de supervivencia, por tanto, alcanzar una cirugía libre de enfermedad residual se posiciona

como uno de los factores más determinantes para la supervivencia a largo plazo¹¹. En cambio, las pacientes inoperables son las que tiene una esperanza de vida más corta⁵.

En nuestro estudio sólo el 7% de las pacientes fueron inoperables siendo la mediana de supervivencia en dichas pacientes de 3 meses. En otros estudios la proporción de mujeres no operables varió del 10 al 22%^{6, 12}. De las pacientes intervenidas en nuestra serie se alcanzó una citorreducción óptima en el 50,6% de los casos, similar a la descrita en otros estudios: en el estudio de Dao y cols.¹² fue del 46% y en el de Kim y cols.² del 44%. Más del 72% de nuestras pacientes en las que la citorreducción fue óptima presentaron una supervivencia mayor de 5 años. En los trabajos de Dao¹² y Baum¹¹ hasta el 85% de pacientes con una citorreducción óptima sobrevivieron a largo plazo.

La mediana de supervivencia obtenida en nuestro estudio en caso de citorreducción óptima fue de 65 meses, similar a la obtenida por Baldwin y cols.⁶ (50-66 meses). Mientras que en el estudio de Dao y cols.¹² fue de 76 meses.

Otro factor relacionado con la supervivencia es la **histología del tumor**. En nuestra serie, el 69% de los tumores fueron serosos y éstos se asociaron con menor tasa de supervivencia a largo plazo que el resto de los tumores epiteliales. En la serie de Baldwin⁶ los tumores serosos representaron el 66,6% y en la de Cress y cols.¹⁶ el 68,54%. Este último autor, coincidiendo con nuestros resultados, comunicó mejores tasas de supervivencia para los tumores epiteliales no serosos.

El **grado tumoral** también constituye un importante factor pronóstico. En nuestro análisis el grado tumoral se relacionó con la supervivencia, de manera que ésta fue significativamente mayor en el grupo de bajo grado. Obtuvimos una mediana de supervivencia de 84 meses en los

tumores de bajo grado, mientras que en los de alto grado fue de 30,5 meses. En el trabajo de Gockley y cols⁹. las medianas obtenidas fueron de 90,8, para los de alto grado y 40,7, para los de alto grado.

La mayoría de las mujeres de nuestra muestra que fallecieron antes de los 60 meses presentaba subtipo seroso de alto grado. Existe, por lo tanto, una clara relación entre el subtipo histológico y el grado, y ambos están vinculados con la tasa de supervivencia. Esto se justifica en que los subtipos diferentes al seroso (endometrioides, células claras y mucinoso) tienden a presentar un bajo grado histológico, afectan a una población más joven se diagnostican en estadios en los que la enfermedad está localizada, relacionándose, por tanto, con un mejor pronóstico^{7, 16}.

De acuerdo con estudios previos también identificamos la **edad** como factor relacionado con la supervivencia. Las supervivientes a largo plazo presentaron una media de edad significativamente menor (55,58 vs 65,42). Peres y cols⁵. identificaron a las mujeres < 50 años como las que tenían menor riesgo de mortalidad en los primeros 6 años. Este hecho guardaría relación con que las pacientes más jóvenes pueden tolerar mejor cirugías y QT más agresivas. Otros autores también han identificado a la edad como factor pronóstico independiente^{8, 10, 12}.

El **valor del CA-125** (U/mL) en el momento del diagnóstico también guarda relación con la supervivencia^{8, 10}. Obtuvimos una mediana de dicho marcador significativamente más baja en las supervivientes a largo plazo (141 U/mL) que en las no supervivientes (573 U/mL). Baum y cols.¹¹ obtuvieron una mediana del valor de CA 125 antes de la cirugía en las supervivientes a largo plazo de 327 U/mL mientras que en las no supervivientes el valor obtenido fue similar al nuestro (518 U/mL). Algunos estudios relacionan que valores más altos de ca 125 se asocian con el subtipo seroso de alto grado¹⁸.

En consonancia otros autores^{10, 19}, en nuestro análisis, el **Índice de Masa Corporal** no se relacionó con la mortalidad. En cambio, Kim y cols², sugirieron que, conforme aumenta el IMC, disminuye la supervivencia.

El punto fuerte de nuestro trabajo está en haber identificado aquellos factores que, en nuestro medio, están relacionados con la supervivencia más allá de cinco años. Pensamos que estos resultados pueden ayudar a los profesionales de nuestro entorno a proporcionar una información más precisa sobre el pronóstico de la enfermedad a las pacientes con cáncer de ovario. Además, mediante este proyecto hemos podido estudiar cuál es la supervivencia real de las pacientes diagnosticadas en el Hospital General Dr. Balmis de Alicante.

Las principales limitaciones del estudio son: la naturaleza retrospectiva del estudio y el no haber analizado otros factores que también podrían guardar relación con la supervivencia como el estado civil, la paridad o el tabaquismo.

CONCLUSIONES

- Más de la mitad de las mujeres con cáncer epitelial de ovario diagnosticadas y tratadas en el HGU Dr. Balmis presentan una supervivencia a largo plazo, mayor de 5 años.
- Se han identificado como factores relacionados con la supervivencia a largo plazo: el estadio tumoral al diagnóstico, la citorreducción primaria óptima, la histología y grado tumoral y la edad de la paciente.
- No se relacionaron con la supervivencia a largo plazo ni el IMC ni el síntoma de consulta.
- La mediana de supervivencia fue menor en los estadios avanzados del tumor.

- Sólo un porcentaje muy pequeño de pacientes fueron inoperables, presentando una mediana de supervivencia de tan solo 3 meses. En las pacientes en las que la citorreducción fue óptima la supervivencia fue mayor.
- El subtipo histológico endometriode presentó una mediana de supervivencia mayor.
- Los tumores de bajo grado, aunque son menos frecuentes, asocian una mediana de supervivencia mayor.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of Ovarian Cancer. *Chin Clin Oncol.* 2020; 9(4):47–47.
2. Kim SJ, Rosen B, Fan I, Ivanova A, McLaughlin JR, Risch H, et al. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2017; 116(7).
3. Diep CH, Daniel AR, Mauro LJ, Knutson TP, Lange CA. Progesterone action in breast, uterine, and ovarian cancers. *J Mol Endocrinol.* 2015; 54(2): R31-53.
4. Lau K-M, LaSpina M, Long J, Ho S-M. Expression of estrogen receptor (ER)- α and ER- β in normal and malignant prostatic epithelial cells: regulation by methylation and involvement in growth regulation. *Cancer Res.* 2000; 60(12): 3175–82.
5. Peres LC, Sinha S, Townsend MK, Fridley BL, Karlan BY, Lutgendorf SK, et al. Predictors of survival trajectories among women with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2020; 156(2): 459–66.
6. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2012; 120(3): 6128.
7. Matz M, Coleman MP, Carreira H, Salmerón D, Chirlaque MD, Allemani C, et al. Worldwide comparison of Ovarian Cancer Survival: Histological Group and stage at diagnosis (Concord-2). *Gynecol Oncol.* 2017; 144(2): 396–404.
8. Hoppenot C, Eckert MA, Tienda SM, Lengyel E. Who are the long-term survivors of high-grade serous ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2018; 148(1): 204–12.

9. Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO, et al. Outcomes of women with high-grade and low-grade advanced-stage serous epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(3): 439–47.
10. Clarke CL, Kushi LH, Chubak J, Pawloski PA, Bulkley JE, Epstein MM, et al. Predictors of long-term survival among high-grade serous ovarian cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28(5): 996–9.
11. Baum J, Braicu EI, Hunsicker O, Vergote I, Concin N, Van Nieuwenhuysen E, et al. Impact of clinical factors and surgical outcome on long-term survival in high-grade serous ovarian cancer: A multicenter analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2021; 31(5): 713–20.
12. Dao F, Schluppe BA, Tseng J, Lester J, Nick AM, Lutgendorf SK, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2016; 141(2): 260–3.
13. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras de cáncer en España 2023[Internet]. [Citado el 21 abril 2024]. Disponible en <https://seom.org>
14. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rate declined? Part II. Case-fatality. *Gynecol Oncol.* 2015; 138: 750-756.
15. Winberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, BurgesA et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 1642-1648.
16. Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of long-term survivors of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):491–7.

17. Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, et al. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer*. 2020;30(11):1657–64.
18. Sambasivan S. Epithelial ovarian cancer: Review article. *Cancer Treat Res Commun*. 2022;33(100629):100629.
19. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL. Molecular biomarkers for the early detection of ovarian cancer. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):12041.



ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de recogida de datos.



CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Título del proyecto:	FACTORES RELACIONADOS CON LA SUSPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO
Investigadora principal	Dra. Ana María Palacios Marqués
Investigadora colaboradora	MARÍA ROLDÁN AGUILAR
Servicio:	Ginecología y Obstetricia
Centro:	Hospital General Universitario Dr. Balmis. Alicante

Número de registro: _____

VARIABLES EXPLICATIVAS

- Edad al diagnóstico.
- Índice de masa corporal
- Comorbilidades: hipertensión (HTA), diabetes mellitus (DM), cardiopatía, antecedentes personales de otras neoplasias (mama, colon, endometrio).
- Fecha del diagnóstico.

VARIABLES DE RESULTADO

- Síntoma inicial: dolor abdominal, síntomas gastrointestinales, síndrome constitucional, hinchazón/distensión abdominal, sintomatología urinaria o hallazgo accidental.
- Valor del CA125 (U/mL) en el momento del diagnóstico.
- Histología: seroso, mucinoso, endometriode o de células claras.
- Grado histológico: alto/bajo/boderline grado.
- Estadiaje TNM.
- Tratamiento:
 - Quimioterapia neoadyuvante: sí/no.
 - Cirugía primaria: sí/no.
 - Tipo de cirugía: completa, enfermedad macroscópica residual o enfermedad microscópica residual.
 - Quimioterapia adyuvante: sí/no.
- Recidiva: sí/no.
- Exitus: sí/no.
- Fecha del exitus.
- Meses de supervivencia.
- Debido al tumor: sí/no.

ANEXO 2. Estadíos FIGO (2014)

ESTADIO I: limitado a los ovarios a las trompas de Falopio.	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en las trompas de Falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o ambas trompas de Falopio, ausencia de tumor en las superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: <ul style="list-style-type: none"> - <u>IC1</u>: rotura operatoria. - <u>IC2</u>: cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. - <u>IC3</u>: presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
ESTADIO II: el tumor se encuentra en uno o en ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/u ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
ESTADIO III: el tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio o bien se trata de un cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica y/o metástasis retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales: <ul style="list-style-type: none"> - IIIA1: exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. <ul style="list-style-type: none"> • IIIA1 (i): metástasis de menos o igual a 10 mm de diámetro mayor. • IIIA1 (ii): metástasis de más de 10 mm de diámetro mayor. - IIIA2: metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	

	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de tamaño igual o menor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como IIIC.
ESTADIO IV: el tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extraabdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal). Metástasis en el parénquima hepático son igual a estadio IVB.



ANEXO 3. Índice de tablas y figuras

❖ **ÍNDICE DE TABLAS**

TABLA 1.....	17
TABLA 2.....	18
TABLA 3.....	19
TABLA 4.....	20
TABLA 5.....	21
TABLA 6.....	22
TABLA 7.....	23
TABLA 8.....	23
TABLA 9.....	25
TABLA 10.....	26



❖ **ÍNDICE DE FIGURAS**

FIGURA 1.....	15
FIGURA 2.....	19
FIGURA 3.....	20
FIGURA 5.....	22
FIGURA 6.....	22
FIGURA 7.....	24
FIGURA 8.....	25
FIGURA 10.....	27

ANEXO 4. Abreviaturas

IMC: Índice de masa corporal.

FIGO: Federación internacional de Ginecología y Obstetricia

HGU: Hospital General Universitario

