

L. Chiva de Agustín
M. Morales
V. Ortega
L. Chiva Carrión
P. Mazariegos
S. Lizarraga
A. Hernández
L. Granados
N. López

Servicio de Ginecología Oncológica
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid

Correspondencia:

Dr. Luis Chiva de Agustín
Clínica Salvia
General López Pozas, 10
28034 Madrid

Fecha de recepción: 26/4/00

Aceptado para publicación: 14/9/00

Análisis univariante y multivariante de factores pronósticos en cáncer epitelial de ovario

*Univariate and multivalent
analysis of prognostic factors
for epithelial ovarian cancer*

Chiva de Agustín L, Morales M, Ortega V, Chiva Carrión L, Mazariegos P, Lizarraga S, Hernández A, Granados L, López García N. Análisis univariante y multivariante de factores pronósticos en cáncer epitelial de ovario. Prog Obstet Ginecol 2000;43:451-463.

RESUMEN

Objetivo: Determinar qué variables predicen de modo independiente el pronóstico de las pacientes con cáncer epitelial de ovario en nuestro medio.

Material y métodos: Tras seleccionar 217 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer epitelial de ovario tratadas entre 1985 y 1995 se revisaron sus preparaciones y se confirmó el diagnóstico por un mismo patólogo. Se revisó la clasificación del tipo histológico, grado arquitectural y nuclear. Finalmente se ha realizado un análisis de las variables que modificaron la supervivencia de modo univariante y multivariante aplicando un modelo de regresión múltiple para conocer las variables independientes.

Resultados: La supervivencia actuarial global a los 5 años de nuestras pacientes fue del 54% y la supervivencia actuarial a los 10 años del 36%. La supervivencia actuarial libre de enfermedad fue del 48% y a los 10 años ha sido del 26%. El análisis multivariante demostró que las variables independientes que modificaron la supervivencia

en el estadio I fueron: grado nuclear del tumor, ascitis (×6) y tamaño del tumor (×4). En los estadios avanzados (II-IV) fueron: enfermedad clínica tras quimioterapia (×7) y grado nuclear (×6).

Conclusiones: El grado nuclear del tumor valorado por un mismo patólogo y la existencia de enfermedad clínica tras quimioterapia fueron las variables independientes que modificaron la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario tras la aplicación de un análisis multivariante.

PALABRAS CLAVE

Cáncer de ovario; Análisis multivariante; Factores pronósticos.

ABSTRACT

Objective: To determine independent prognostic factors that modified overall survival in our patients with epithelial cancer after univariate and multivariate analysis.

452 **Methods:** *Medical charts of 217 patients with epithelial ovarian diagnosed between 1985 and 1995 were reviewed. A pathologist confirmed histopathologic diagnosis in each case. Histologic type, nuclear and architectural grades were evaluated. An analysis of prognostic variables that modified survival was performed by Cox's regression method.*

Results: *5 y-overall survival and 10 y-overall survival were 54 and 36% respectively. 5 y-disease free survival was 48% and 10 y-disease free survival was 26.9. Multivariate analysis showed that independent variable for stage I were: nuclear grade (×7), ascitis (×6) and tumour diameter (×4). After analyzing advanced stages (II-IV), residual disease after chemotherapy (×7) and nuclear grade (×6) were found to be independent variables*

Conclusions: *Nuclear grade evaluated by a single pathologist and the residual disease after chemotherapy were independent variables that modified the outcome of our patients with epithelial ovarian cancer.*

KEY WORDS

Ovarian cancer; Multivariate analysis; Prognostic factors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer epitelial de ovario es el causante de un mayor número de muertes en el ámbito de la ginecología oncológica⁽¹⁾. No conocemos posibles causas que nos puedan ayudar a prevenir el mismo ni tampoco podemos realizar un diagnóstico precoz correcto en la mayoría de los casos. Por tanto, todo el éxito del tratamiento recae en el manejo inicial del tumor y en la quimiosensibilidad del mismo. A pesar de que ha habido importantes avances terapéuticos tanto en cirugía citoreductora como en quimioterapia, la realidad es que la mortalidad del tumor sigue básicamente inalterada⁽²⁾. Las estrategias terapéuticas se han modificado sustancialmente en los 30 últimos años, pero la supervivencia no ha mejorado. Esto es debido a varias razones, destacando sobre todo la quimiorresistencia parcial de los tumores avanzados junto con la ausencia de drogas de

segunda línea moderadamente eficaces. Además todavía no conocemos realmente los factores pronósticos biológicos que modificarán la supervivencia en la enfermedad avanzada. Con frecuencia creemos que los tumores no son citorreducibles porque existe una imposibilidad técnica para realizar una exéresis completa; sin embargo, muchos expertos⁽³⁻⁵⁾ opinan que los tumores en los que nos se puede hacer una exéresis óptima son aquellos que presentan una mayor agresividad y que tienen mal pronóstico independientemente de la extensión de la enfermedad. El estudio de los factores pronósticos en cáncer de ovario ha suscitado siempre un gran interés. Su conocimiento nos permite englobar pacientes dentro de grupos de supervivencia y localizar a su vez grupos de gran riesgo de recidiva o fracaso terapéutico a quien ofrecer alternativas de terapias más novedosas dentro de ensayos clínicos. El objetivo primero de este trabajo es evaluar los factores pronósticos clínicos en nuestro medio de trabajo (Hospital General Universitario Gregorio Marañón) e intentar conocer cual son las variables que han modificado la supervivencia de nuestras pacientes en los últimos años. El segundo objetivo del trabajo era intentar elaborar un índice de riesgo usando las variables independientes del análisis multivariante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Selección de las pacientes

El grupo de pacientes que son objeto de estudio de este trabajo está formado por mujeres con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con historia de cáncer epitelial de ovario.
- Diagnosticadas en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón y con histológica primaria en nuestros archivos del Servicio de Anatomía Patológica.
- Que el diagnóstico hubiera sido realizado entre 1985 y 1995.

Se han excluido, por tanto, las demás pacientes y se consideran como criterios de exclusión los siguientes:

- Pacientes diagnosticadas primariamente en otros centros y de las que no existe evidencia histológica del tumor primario en nuestros archivos.

- Aquellos tumores ováricos en los que coexiste otra neoplasia de distinto origen que el ovárico (por ejemplo, adenocarcinoma de endometrio) y que no es posible filiar con certeza si son primarios o metastásicos.
- Los tumores ováricos de origen metastásico.
- Cualquier tumor que infiltrando el ovario hace dudar al patólogo de su origen.
- Los tumores de ovarios no infiltrantes (*border-line* o tumores de bajo potencial de malignidad).

Se seleccionaron en el archivo de Anatomía Patológica todos los casos catalogados de *cáncer epitelial de ovario* entre los años 1985 y 1995, ambos inclusive. Se reunieron un total 288 casos. De entre éstos fueron seleccionados las pacientes que cumplían los criterios de inclusión y exclusión. En el archivo de Anatomía Patológica encontramos un total de 259 preparaciones, que fueron revisadas en colaboración con un anatomopatólogo experto en el estudio de neoplasias ováricas. Se repasaron los tipos histológicos y se realizó una nueva clasificación, valorando el grado arquitectural y nuclear de cada uno de los tumores. Para el estudio de supervivencia global por el método de Kaplan y Meier contábamos finalmente con 217 pacientes.

Edad de las pacientes

La edad media de las pacientes fue de $55,9 \pm 13,6$ años, con una edad mínima de 18 y una máxima de 84 años. La mediana de la edad fue de 56 años y la moda de 51.

Tipo histológico

Tras revisar cada uno de los cristales, las pacientes fueron de nuevo clasificadas en un tipo histológico concreto por un anatomopatólogo experto (tabla 1). Como se aprecia en nuestra serie, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma seroso seguido del adenocarcinoma mucinoso.

Grado arquitectural

Tras revisar todas las preparaciones disponibles se procede a la gradación arquitectural del tumor utilizando los mismos criterios que la FIGO recomienda

Tabla 1 Tipos histológicos en el grupo de estudio

Tipo histológico	Número	Porcentaje
Seroso	70	31,0
Mucinoso	51	22,6
Endometriode	48	21,2
Adenocarcinoma, NOS	27	11,9
Células claras	23	10,2
No clasificados	17	7,0
Mülleriano mixto	3	1,3
Tumores mixtos mucinosos	2	0,9
Brenner maligno	1	0,4
Tumores mixtos serosos	1	0,4

para la clasificación en grados en el carcinoma de endometrio.

Grado nuclear

Para clasificar el grado nuclear de los tumores hemos seguido la clasificación de Shimizu⁽¹⁸⁾ tal como se demuestra a continuación:

- *Grado nuclear I.* Núcleos uniformes con una variación de los diámetros no mayor de 2:1, cociente núcleo:citoplasma bajo, ausencia de nucléolo prominente y ausencia de grumos cromatina.
- *Grado nuclear II.* Diversidad moderada en la forma y tamaño nuclear (entre 2:1 y 4:1); los nucléolos son reconocibles, pero pequeños; se aprecian algunos grumos de cromatina.
- *Grado nuclear III.* Gran variación en los tamaños nucleares (mayor de 4:1) y de las formas; cociente núcleo-citoplasma muy elevado; membranas nucleares gruesas; grumos densos de cromatina; grandes nucléolos eosinófilos.

Estadio FIGO del tumor

Las pacientes se ordenaron según la última clasificación recomendada por la FIGO (1988) modificada por nosotros en los casos de estadios IC y IIIC con fines investigacionales tal como se muestra en la tabla 2. Se repasó la clasificación previa de cada paciente y se modificó la estadificación en los casos que se consideró incorrecta una vez estudiado de nuevo el informe de Anatomía Patológica y la descripción de hallazgos quirúrgicos de la historia clínica. En los casos

Tabla 2 Distribución por estadios		N	%
<i>Estadio</i>			
— IA		37	17,2
— IB		6	2,8
— IC1, ascitis positiva		5	2,3
— IC2, rotura		25	11,6
— IC3, invasión cápsula		3	1,4
<i>Estadio I</i>		76	35,3
— IIA		9	4,2
— IIB		3	1,4
— IIC		22	10,2
<i>Estadio II</i>		34	15,8
— IIIA		4	1,9
— IIIB		6	2,8
— IIIC1 G desconocidos		64	29,8
— IIIC2 G negativos		12	2,8
— IIIC3 G positivos		11	5,1
<i>Estadio III</i>		91	42,3
— IV		14	6,5
<i>Estadio IV</i>		14	6,5

en que las maniobras quirúrgicas no fueron suficientes para clasificar correctamente a la paciente se respetó la estadificación, consignándose en una variable aparte que la estadificación adolecía de algún gesto quirúrgico necesario. De este modo clasificamos el número de estadificaciones correctas e incorrectas. Esto se cuidó especialmente en los estadios precoces donde una correcta clasificación modifica el estadio, el tratamiento y por supuesto el pronóstico.

Métodos estadísticos

Para los cálculos estadísticos se utilizó el paquete informático SPSS+ para Windows (standard versión 6.1). Las diferencias entre frecuencias y medias se estudiaron mediante χ^2 , «t» de Student y análisis de la varianza. Para el análisis de supervivencia actuarial se empleó el cálculo de la supervivencia acumulativa según el método de Kaplan y Meier. Las diferencias entre curvas de supervivencia se hallaron con los métodos de *log-rank*, Breslow y Tarone. Finalmente, el análisis multivariante se desarrolló mediante el método de regresión múltiple de Cox, en el que se usaron las variables que resultaron positivas en el análisis univariante ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad

La supervivencia actuarial global a los 5 años de nuestras pacientes fue del 54% y la supervivencia actuarial a los 10 años fue del 36% para un seguimiento medio de 81 meses, con un error estándar del 5% y con un intervalo de confianza entre 71 y 90 meses. La mediana de supervivencia, que valora el tiempo en que nuestra población se reduce a la mitad, es de 87 meses. Después de los 5 años de seguimiento se aprecia una caída importante, pero menos mantenida de la supervivencia.

La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 58 meses. La supervivencia actuarial libre de enfermedad fue del 48% y a los 10 años ha sido del 26,96%; quiere decir que en nuestro medio sólo una de cada cuatro mujeres están libres de enfermedad a los 10 años de haberles sido diagnosticado el cáncer de ovario. Estos datos quedan reflejados en la **figura 1**.

Factores clínicos del paciente que modifican la supervivencia (tabla 3)

Edad de las pacientes

La supervivencia por edades no demostró la existencia de diferencias significativas entre los grupos de edad de más y menos de 55 años al valorar todos los estadios. Tampoco se encuentran diferencias al comparar otros grupos de edad ni al seleccionar estadios concretos.

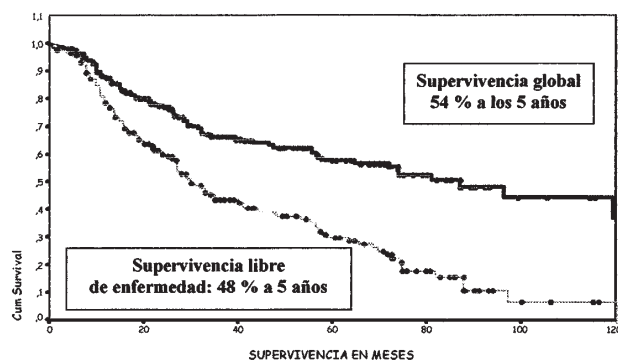


Figura 1. Curvas de supervivencia global y libre de enfermedad en el grupo de estudio.

Tabla 3 Factores clínicos del paciente que modifican la supervivencia

Variable	N	% superv. a 5 años	Sig. estadística
<i>Edad de las pacientes todos los estadios</i>			
— Menos de 55 años	96	54,1	NS
— Más de 55 años	99	49,1	
<i>Paridad</i>			
— Nulíparas	46	55,0	NS
— Multíparas	129	66,7	
<i>Historia de Ca. de mama</i>			
— No historia Ca. de mama	206	57,9	p < 0,05
— Ca. de mama	10	0	
<i>Sintomatología inicial</i>			
— Asintomáticas o metrorragia	39	52,9	p < 0,08
— Cualquier otro síntoma	148	49,6	
<i>Índice de Karnofsky</i>			
— Mayor de 70	132	57,8	p < 0,05
— Menor de 70	19	0	

Situación hormonal en el momento del diagnóstico de la enfermedad

Cuando se consideró la situación hormonal en el momento del diagnóstico para todos los estadios no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años. Sin embargo, al considerar los estadios IIIC o superiores se observaron diferencias del orden de p menor de 0,08.

Edad de la menarquía

Hay una mejoría en la supervivencia que no es significativa en las pacientes con menarquía más temprana.

Historia previa de cáncer de mama

La supervivencia de las pacientes con antecedentes de cáncer de mama es peor que aquellas que no lo tuvieron. De las 10 pacientes con este antecedente no sobrevivió ninguna tras 5 años de seguimiento.

Antecedentes familiares de primer grado de cáncer de mama u ovario

La existencia de antecedentes de tumores de mama u ovario entre los familiares de primer grado

de nuestras pacientes no empeora su pronóstico. Existen diferencias que no fueron significativas entre los grupos de estudio.

Tipo de sintomatología inicial

Cuando analizamos la supervivencia según la sintomatología inicial observamos que las pacientes cuyo diagnóstico fue casual, estando asintomáticas o bien que presentaron metrorragia como síntoma inicial, presentan una ligera ventaja en la supervivencia que no fue significativa estadísticamente.

Situación vital. Índice de Karnofsky

Las pacientes con un índice de Karnofsky menor de 70 (paciente que cuida de sí misma, pero necesita ayuda para desarrollar una actividad normal) tienen una desventaja objetiva en su supervivencia respecto de aquellas con índices mejores.

Factores dependientes del tumor que modifican la supervivencia (tablas 4 y 5)

Estadio FIGO

El análisis estadístico aplicado al estudio de la supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 y 10 años por estadios demuestra los resultados que se analizan en la tabla 4. Es interesante resaltar que no existen prácticamente pacientes libres de enfermedad a 10 años a partir del estadio II.

Tipo histológico

Después de descartar los tipos histológicos poco frecuentes se estudió y comparó la supervivencia

Tabla 4 Supervivencia global y libre de enfermedad por estadios

Estadio	Superv. a 5 años	Superv. 10 años	SLE 5 años	SLE 10 años
Estadio I	83,6	83,6	79,2	79,2
Estadio II	55,6	44,5	46,2	37,0
Estadio III	41,0	11,2	36,5	6,7
Estadio IV	11,2	0	7,6	0

Existe significación estadística con una p < 0,001 entre todos los estadios.

Tabla 5 Factores dependientes del tumor que modifican la supervivencia

Variable	N	% superv. a 5 años	Sig. estadística
<i>Tipo histológico</i>			
— Mucinoso	51	68,8	p < 0,001
— Endometriode	48	45,2	
— Seroso	70	40,1	
— Células claras	23	26,7	
— Adenoca. NOS	27	36,1	
<i>Grado arquitectural</i>			
— Grado I	55	76,8	p < 0,05
— Grado II	47	42,9	
— Grado III	43	33,6	
<i>Grado nuclear</i>			
— Grado nuclear 1/3	56	75,0	p < 0,05
— Grado nuclear 2/3	73	45,8	
— Grado nuclear 3/3	42	30,4	
<i>Valor de CA-125</i>			
— Menor de 100 UI	62	46,2	p < 0,03
— Mayor de 100 UI	31	27,4	
<i>Diámetro mayor de la tumoración</i>			
— Más de 10 cm	113	59,5	p < 0,05
— Menos de 10 cm	52	27,0	
<i>Existencia de ascitis</i>			
— No ascitis	75	68,0	p < 0,05
— Ascitis < 1 litro	51	47,0	
— Ascitis > 1 litro	62	30,5	
<i>Distribución del volumen tumoral</i>			
— Tumoración pelvis	76	69,9	p < 0,05
— Carcinomatosis	17	41,6	
— Pelvis congelada	19	37,5	
— Carc. más pelvis congelada	41	25,4	

global entre los tipos histológicos que encontramos más veces en la práctica clínica. La tabla 5 nos muestra la supervivencia a 5 años según los diversos tipos histológicos; los tumores mucinosos son los menos agresivos. Los tumores de células claras presentan la supervivencia más baja, siempre considerando todos los estadios.

Grado arquitectural

Tras revisar todas las preparaciones disponibles se ha procedido a la gradación arquitectural del tumor utilizando los mismos criterios que la FIGO reco-

mienda para la clasificación en grados en el carcinoma de endometrio. De este modo la supervivencia de las pacientes con cáncer de ovario atendiendo al grado arquitectural se muestra en la tabla 5.

Grado nuclear

Se han revisado las preparaciones valorando también las aberraciones nucleares, el número de mitosis, así como la relación núcleo-citoplásmica de los tumores de ovario, de este modo se estima el grado nuclear por un único observador que ha repasado cada una de la preparaciones. La tabla 5 nos muestra la supervivencia por grupos de grado nuclear.

Valoración del CA-125 preoperatorio

La cuantificación del antígeno CA-125 preoperatorio demostró ser de gran utilidad a la hora de predecir la supervivencia de las pacientes. Se encontraron diferencias significativas entre las pacientes cuyo CA-125 era mayor y menor de 100 UI/ml. Las pacientes con un CA-125 menor de 100 unidades tuvieron una supervivencia media casi el doble de aquellas con un CA-125 mayor de 100 UI.

Diámetro mayor de la tumoración

A diferencia de lo que se ha publicado en diversas ocasiones, en nuestra población encontramos que los tumores de más tamaño se han asociado globalmente a una supervivencia mejor. Se demuestra que los tumores de más de 10 cm se asocian más frecuentemente a mayor sobrevida. La razón de esta realidad se debe a que la mayoría de los tumores que alcanzan grandes diámetros tiene una menor agresividad y frecuentemente tienen una histología de tipo adenocarcinoma mucinoso. Los tumores más agresivos invaden rápidamente la cápsula y vierte su contenido al peritoneo. Cuando analizamos por estadios la relación que existe entre el tamaño tumoral y la supervivencia se confirma esta relación, tanto en los estadios precoces como en los tardíos. De tal modo que para cualquier estadio I el tamaño mayor de 10 cm se asocia a un tumor *menos* agresivo. En los estadios avanzados los tumores con diámetros

mayores también presentan una supervivencia mayor que los tumores de *menor tamaño*.

Existencia de ascitis

La existencia de ascitis producida por el tumor ha demostrado ser un factor discriminante de la supervivencia global. Cuando estudiamos la influencia de esta variable por estadios nos percatamos que tiene un especial interés dentro del estadio I donde discrimina muy claramente el pronóstico (tabla 5).

Distribución del volumen tumoral en el abdomen

La supervivencia de nuestras pacientes se modifica según la distribución del tumor dentro del abdomen. La tumoración aislada en pelvis supone estadísticamente un mejor pronóstico. Los demás hallazgos supusieron un peor pronóstico. Entre ellos la carcinomatosis sin tumor pélvico importante tuvo mejor pronóstico que la pelvis bloqueada por tumor, y ésta, mejor pronóstico que la asociación de ambos hallazgos, aunque no se encontró diferencias entre ellos (tabla 5).

Factores dependientes del tratamiento del tumor que modifican la supervivencia (tabla 6)

Tipo de cirugía primaria

La obtención de una citorreducción óptima en la cirugía primaria mejora la supervivencia de un modo muy significativo al considerar todos los estadios. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de citorreducción subóptima y el grupo de cirugía diagnóstica en el que sólo se tomaron biopsias. Es decir, entre nuestros pacientes un esfuerzo citorreductor con enfermedad residual mayor de 2 cm equivale a tomar biopsias para el diagnóstico. La supervivencia en las pacientes con citorreducción óptima es tres veces mayor que la apreciada en las pacientes con enfermedad residual importante en la primera cirugía. La ventaja pronóstica de la citorreducción óptima se manifiesta especialmente en el estadio IIIc, donde es un factor que tiene una gran discriminación estadística. En este estadio la

Variable	N	% superv. a 5 años	Sig. estadística
Tabla 6 Factores dependientes del tratamiento del tumor que modifican la supervivencia			
<i>Tipo de cirugía primaria.</i>			
<i>Todos los estadios</i>			
— Citorreducción óptima	122	66,4	p < 0,00001
— Citorreducción subóptima	45	22,7	
— Cirugía sólo biopsias	22	11,4	
<i>Tipo de cirugía primaira.</i>			
<i>Estadio III</i>			
— Citorreducción óptima	17	49,36	p < 0,01
— Citorreducción subóptima	35	19,17	
— Cirugía sólo biopsias	12	9,2	
<i>Tipo de estadificación. Estadio I</i>			
— Estadificación completa	28	100	p < 0,05
— Estadificación incompleta	42	77,7	
<i>Existencia de tumor tras quimioterapia</i>			
— No había tumor medible	104	49,7	p < 0,00001
— Había tumor medible	36	4,8	
<i>Tipo de régimen</i>			
— Sin adriamicina	101	49,7	p < 0,08
— Con adriamicina	42	67,8	
<i>Hallazgos en la segunda cirugía</i>			
— No evidencia de enfermedad	25	63,6	p < 0,05
— Enfermedad microscópica	12	28,0	
— Enfermedad macroscópica	31	12,9	
<i>Hallazgos en el second look</i>			
— No evidencia de enfermedad	20	53,5	p < 0,05
— Evidencia de enfermedad	14	13,2	

citorreducción óptima eleva la supervivencia a porcentajes parecidos al estadio II. Es decir, que a los 5 años sobreviven hasta una de cada dos pacientes después de ser sometidas a quimioterapia adyuvante (tabla 6).

Realización de una estadificación completa en los estadios precoces

La realización de las maniobras quirúrgicas adecuadas para la clasificación quirúrgica de los estadios precoces permite un correcto conocimiento del pronóstico de tumor. Se encuentran diferencias muy cercanas a la significación estadística (menor de 0,08) entre las pacientes con estadios precoces bien esta-

458 dificadas (supervivencia de 100% a 5 años) y aquellas que en las que no se realizaron todas las maniobras quirúrgicas que están indicadas en estos casos (supervivencia de 77,7 a 5 años). Las pacientes con tumores precoces que no han sido completamente estadificadas se clasifican a veces en un estadio que no les corresponde. En algunos casos incluso una incorrecta clasificación les impide una adecuada terapia adyuvante (tabla 6).

Respuesta del tumor a la quimioterapia

Entre las pacientes susceptibles de terapia adyuvante con quimioterapia, aquellas sin enfermedad clínicamente medible al acabar la misma muestran una gran ventaja en el porcentaje de sobrevida. Se considera tumor clínico aquel que podemos medir mediante exploración clínica, exploración radiológica o mediante evaluación del marcador CA-125. La diferencia es tan discriminante que las pacientes sin tumor tras quimioterapia alcanzan una supervivencia a 5 años más de 10 veces mayor. La importancia de esta variable se demuestra tanto en las pacientes en las que se ha realizado una citorreducción óptima, donde la existencia de tumor tras la quimioterapia supone que el mismo había crecido durante su administración, como en los casos donde se ha realizado una resección primaria subóptima del tumor y por tanto queda tumor residual. En ambos casos las diferencias son estadísticamente significativas. Hay que subrayar que independientemente del tipo de citorreducción, cuando existe tumor residual tras quimioterapia, las pacientes tienen una evolución muy similar con porcentajes de supervivencia a 5 años desde el diagnóstico que rondan el 27%.

Tipo de régimen quimioterápico administrado

El 76% de las pacientes ha necesitado tratamiento adyuvante con quimioterapia. Las combinaciones de drogas utilizadas varían durante el período de estudio. La asociación platino-ciclofosfamida ha sido la asociación más utilizada en primera línea. Las pacientes que incluimos en nuestro trabajo no se han beneficiado de placlitaxel por ser pacientes diagnosticadas antes de presentarse los resultados de ensayos del GOG. Se estudia de modo global la supervivencia entre los diferentes grupos de tratamiento. No se han encontrado di-

ferencias significativas. Tampoco se encuentran diferencias al estudiar los grupos de tratamiento por estadios y por tipo de cirugía primaria (citorreducción óptima *vs* subóptima). No se aprecia, por tanto, un beneficio según el régimen que se ha administrado. Estudiamos si la administración de adriamicina a los esquemas de platino tienen un impacto en la supervivencia. De este modo dividimos las pacientes según hayan sido o no tratadas con una combinación que incluya adriamicina. Al analizar la supervivencia cuando se incluyen todos los estadios se encuentra que las pacientes que fueron tratadas con adriamicina tuvieron un porcentaje de supervivencia mejor con diferencias cercanas a la significación estadística (p menor de 0,08). Estas diferencias se acrecientan cuando comparamos la distinta utilización de combinaciones con y sin adriamicina en las pacientes con enfermedad avanzada, tanto en el grupo de citorreducción óptima con el grupo de citorreducción subóptima (tabla 6).

Hallazgos en la cirugía de segunda mirada (second-look)

Se han realizado un total de 34 cirugías de segunda mirada (*second-look*) entre nuestras pacientes. La existencia de enfermedad al realizar la exploración quirúrgica condiciona el pronóstico. Las pacientes con ausencia de enfermedad en la cirugía de segunda mirada tienen una supervivencia mayor del 50% a los 5 años tal como nos muestra la tabla 6.

Papel de la citorreducción secundaria en la supervivencia

De todas las pacientes sometidas a quimioterapia, 43 presentan enfermedad medible tras el tratamiento. De este grupo de mujeres, 22 fueron sometidas a una laparotomía de citorreducción secundaria y en 21 no se realizó cirugía. El grupo en el que se hizo el esfuerzo quirúrgico tuvo una supervivencia en meses mejor de modo estadísticamente significativo (tabla 6).

Recidiva tumoral tras un período libre de enfermedad

En 54 casos se demuestra la existencia de una recidiva tras un período libre de enfermedad. Las re-

currencias se producen con más frecuencia en la pelvis y en el abdomen superior. El tiempo medio de recurrencia tras el diagnóstico de la enfermedad ha sido de $25 \pm 18,5$ meses. Una vez diagnosticada la recurrencia, la supervivencia media es de 22,63 meses. A los 3 años del diagnóstico de la recurrencia sólo sobreviven el 22,3% y sólo el 14,4% está libre de enfermedad. Se estudian las variables que pueden modificar la supervivencia después de la recurrencia. No se encuentra ninguna variable que modificando la sobrevida en el tumor primario modifique la supervivencia tras la recaída. Sólo la administración de un tratamiento activo *versus* la actitud expectante modifica el pronóstico. De las 54 pacientes que recurren tras estar libre de enfermedad sólo cinco están libres de enfermedad en la última revisión, con una media de seguimiento entre 5 y 55 meses después de la recurrencia. De las cinco pacientes, cuatro habían recurrido en la pelvis y una en el abdomen superior. El CA-125 medio en la recurrencia ha sido de 309,923 UI/ml (17-1.644).

Análisis univariante y multivariante de los factores pronósticos evaluados

Los factores pronósticos que mejoraron la supervivencia en el análisis univariante para todos los estadios fueron los siguientes:

- Historia previa de cáncer de mama.
- Índice de Karnofsky menor de 70.
- Estadio FIGO.
- Tipo histológico.
- Grado nuclear.
- Grado arquitectural.
- Grado de agresividad biológica.
- CA-125 preoperatorio mayor de 100 UI.
- Diámetro de la tumoración menor de 10 cm.
- Existencia de ascitis.
- Tipo de citorreducción primaria.
- Tipo de respuesta a quimioterapia.
- Hallazgos en el *second look*.
- Sobreexpresión de la proteína p53.

Tras el análisis univariante 102 pacientes pudieron ser sometidas al análisis multivariante mediante el sistema de regresión múltiple de Cox. Se obtuvieron las siguientes variables independientes al considerar todos los estadios (tabla 7):

Tabla 7 Tabla de análisis multivariante que demuestra las variables independientes del estudio para todos los estadios

Variable	RR	IC95%	ES	Sig.
Enfermedad post-QMT	8,06	2,37-27,32	0,6229	0,0008
Grado nuclear	3,69	1,22-11,10	0,5618	0,0201
Estado FIGO	2,25	1,07-4,74	0,3796	0,0620
Grado arquitectural	0,37	0,12-1,12	0,5594	0,0815
Cirugía primaria	1,68	0,68-4,14	0,4582	0,2524
Ascitis	1,15	0,68-1,95	0,2659	0,5791
Tamaño tumoral	0,75	0,26-2,16	0,5399	0,5945

— *Enfermedad post-QMT*. RR: 8,06; IC95%: 2,37-27,32.

— *Grado nuclear*. RR: 3,69; IC95%: 1,22-11,10.

Al estudiar el estadio I, las variables que demostraron una influencia en la supervivencia de modo independiente fueron:

— *Grado nuclear*. RR: 27,02; IC95%: 1,17-62,80.

— *Ascitis*. RR: 8,70; IC95%: 1,54-48,26.

— *Tamaño tumoral*. RR: 0,07; IC95%: 0,005-1,03.

Finalmente se evaluaron los factores pronósticos que modificaron la supervivencia en los estadios avanzados (II-IV). Las variables independientes que modificaron el pronóstico en los estadios avanzados fueron:

— *Enfermedad tras quimioterapia*. RR: 6,97; IC95%: 1,75-27,7.

— *Grado nuclear*. RR: 4,05; IC95%: 1,12-14,6.

DISCUSIÓN

De todos los factores que han sido estadísticamente significativos en el análisis univariante destacamos aquellos que son independientes tras el estudio multivariante. Al aplicar el método de regresión múltiple de Cox sobre las variables que modificaron la sobrevida en todas nuestras pacientes, dos fueron las variables que resultaron seleccionadas: *grado nuclear* y *existencia de enfermedad clínica tras quimioterapia*. A primera vista podría llamar la atención que estas dos variables tuvieran mayor fuerza predictiva que otras más conocidas como el estadio o el grado de citorreducción. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el grado nuclear es una variable que no ha sido evaluada prácticamente en ningún estudio retrospectivo y que, por otro lado, la exis-

460 tencia de enfermedad clínica tras quimioterapia engloba otros factores como son el estadio y la cantidad de enfermedad residual tras la primera cirugía. Son muy numerosas las referencias bibliográficas que incluyen un análisis multivariante de los factores pronósticos en cáncer de ovario⁽⁶⁻¹⁷⁾. En nuestra serie el *grado nuclear* ha sido un factor de supervivencia altamente predictivo. Es notable la dificultad con que el patólogo se encuentra a la hora de determinar el grado de los tumores ováricos⁽¹⁸⁾. No existe en la actualidad un criterio único para determinar el grado en los distintos tipos histológicos, lo que hace que las diferencias inter e intraobservador sean importantes. Cuando preparamos el protocolo de recogida de datos decidimos que se revisaran cada una de las preparaciones y que se gradara de modo diferente los tumores según el grado arquitectural y el grado nuclear. Con frecuencia los tumores ováricos se clasifican siguiendo las indicaciones de la FIGO para el carcinoma de endometrio. Para algunos anatomopatólogos expertos en cáncer ginecológico este criterio sólo es válido en cáncer de ovario cuando valoramos el grado de tumores endometrioides⁽¹⁹⁾. La experiencia de este trabajo ha demostrado que la revisión de todas las preparaciones por un mismo patólogo que confiera un grado con un tumor con un criterio uniforme y que valore la morfología nuclear es altamente útil para indicar el futuro y la sobrevida de estas pacientes tanto en estadios precoces como en estadios avanzados.

La otra variable predictiva independiente ha sido la *existencia o no de enfermedad clínica tras quimioterapia*. Esta variable pretende explorar el valor de la reevaluación clínica mediante exploración física, analítica o pruebas radiológicas de la existencia de enfermedad medible al acabar el tratamiento complementario. Este concepto tiene una fuerza predictiva mayor que el estadio FIGO y el de la enfermedad residual tras la primera cirugía porque en realidad comprende a estas dos variables. Con estas dos variables y la clasificación FIGO hemos creado un índice de riesgo de enfermedad precoz y avanzada que pensamos pueda ser de utilidad para clasificar a nuestras pacientes según el riesgo de recurrencia.

En definitiva tras el análisis de los factores pronósticos de nuestra población podemos clasificar los grupos de cáncer epitelial de ovario en grupos de riesgo que nos permitan catalogar el riesgo recu-

rrencia y por tanto el tratamiento. Los factores clásicos que se valoran en la enfermedad precoz (estadio I) son los que se exponen en la clasificación FIGO: uni o bilateralidad del tumor, existencia de tumor en cápsula, ascitis positiva y/o rotura capsular. De este modo son subsidiarios de tratamiento adyuvante los tumores estadio IC de la clasificación FIGO. También son candidatos a quimioterapia adyuvante los tumores que histológicamente son indiferenciados. Sin embargo, cuando se planea se estudia un tratamiento complementario no se valora la existencia de ascitis ni tampoco el grado nuclear, ya que no existe acuerdo sobre su importancia. *Nuestra sugerencia tras este estudio es que en la enfermedad precoz y avanzada el grado nuclear es discriminante y por tanto debe ser uno de los pilares donde se apoye la terapéutica complementaria*. En muchos estudios de factores pronósticos, el grado histológico del tumor emerge como un factor pronóstico, junto con otros factores como enfermedad residual o estadio. El grado histológico definitivo debería estar compuesto por *el grado nuclear y el grado arquitectural*. Desgraciadamente es muy difícil, si no imposible, entender el método empleado en las diversas publicaciones para clasificar un tumor, pareciendo en mucho casos que se ha clasificado el tumor según un procedimiento subjetivo más que por un sistema reproducible universal. Como decíamos antes, varios sistemas se han propuesto para clasificar los tumores epiteliales de ovario, aunque no ha tenido éxito y no se han extendido⁽¹⁸⁻²⁰⁾. Probablemente este hecho se deba a que el cáncer epitelial de ovario no es una enfermedad homogénea, sino que cada tipo histológico sea una enfermedad diferente. Es decir, que cada tipo histológico probablemente tenga un desarrollo biológico diferente, de tal modo que no sólo su apariencia y su desarrollo, sino también su quimiosensibilidad sea diferente. Por ejemplo, la apariencia macroscópica de un tumor ovárico puede ser quística con un nódulo en pared, de aspecto papilar tapizando la superficie interna, de aspecto papilar en la superficie o completamente sólido. Los tumores endometrioides y los de célula clara se asocian con más frecuencia a endometriosis. Los tumores serosos no se encuentran asociados a endometriosis y, sin embargo, se diagnostican más frecuentemente estadios avanzados. Los tumores mucinosos son de gran tamaño y aparecen en estadios muy precoces, pero cuando

se encuentran en estadios avanzados el tumor tiene un pronóstico infausto. Los tumores de células claras tienen peor pronóstico que otros tipos en estadios precoces y los tumores endometrioides tienen una supervivencia mayor que los serosos. Por tanto, el cáncer epitelial de ovario no es una enfermedad homogénea. Por eso el encontrar un método reproducible que sirviera para todos los tipos histológicos ha de ser una tarea de los próximos años entre los profesionales que quieren avanzar en el conocimiento de la biología de esta enfermedad. Recientemente, Shimizu⁽¹⁸⁾ publicaba un sistema de gradación histológica universal con estas características que resultaba además factor pronóstico independiente en el análisis multivariante.

Por otro lado, aunque de un modo clásico se ha sugerido que todos los tumores epiteliales provienen de una misma célula del epitelio de superficie, este planteamiento empieza a ser controvertido⁽²¹⁾. Louis Dubeau propone en un reciente artículo otras estructuras müllerianas secundarias como posible origen de los tumores epiteliales de ovario, como son el tejido paraovárico, los quistes paratubáricos, la *rete ovarii*, la endosalpingiosis, la endometriosis microscópica y la endomucinosi⁽²²⁾.

¿Existe entonces algún sistema que pudiera servirnos para gradar los tumores de ovario? Por el momento la gradación arquitectural parece más consensuada, y puede decirse que el porcentaje de tumor sólido o indiferenciado podría ser el patrón de medida, tal como se hace en la clasificación FIGO para carcinoma de endometrio. Respecto de la clasificación según el grado nuclear son varios los intentos de estandarización, pero queremos subrayar el de Shimizu⁽¹⁸⁾, que es bastante reproducible y que recientemente ha demostrado su significación estadística como factor de supervivencia independiente en un estudio con 456 casos de cáncer epitelial de ovario y que es la que hemos seguido en nuestro estudio.

Siguiendo estos criterios nuestro patólogo clasificó cada uno de los tumores tras una revisión exhaustiva siguiendo un criterio de un único observador y sin conocer otras características de las pacientes. Pues bien, esta variable fue la que mejor discriminó la supervivencia, tanto al considerar toda nuestra población de estudio como un todo como cuando analizamos por separado la enfermedad precoz o la enfermedad avanzada. A pesar de la gran cantidad

de literatura científica que apunta que el grado histopatológico es una variable que modifica la supervivencia, es también cierto que no se considera factor pronóstico en la actualidad por la FIGO⁽²³⁾ ni por la OMS⁽²⁴⁾. Las razones de esta situación podrían ser las siguientes: primero, la gradación del tumor puede adolecer de un criterio subjetivo con una inadecuada capacidad de ser reproducido. Segundo, todavía no se ha aceptado un sistema de gradación universal para los tumores de ovario. Tercero, el grado histopatológico tiene una especial eficacia predictiva en aquellos casos en los que el tumor no va a ser sometido inicialmente a quimioterapia, es decir, la quimiosensibilidad del tumor no está asociada al grado histopatológico y de este modo puede ocurrir que tumores con un grado nuclear muy agresivo sean muy quimiosensibles⁽²⁵⁾. Es decir, el grado nuclear no es un índice de quimiosensibilidad. En nuestro índice de riesgo la variable que resultó elegida en el análisis multivariante fue la existencia de enfermedad tras quimioterapia que en realidad nos habla de quimiosensibilidad y nos complementa perfectamente al grado nuclear a la hora de predecir supervivencia.

La segunda variable que se consideró en el análisis multivariante como variable independiente fue la *existencia de enfermedad postquimioterapia*. Este concepto incluye la existencia o no de enfermedad mensurable tras quimioterapia mediante exploración física, técnicas de imagen o marcadores tumorales calificados de útiles en cáncer de ovario, como el CA-125 y el CA-19-9. Es una variable fuertemente predictiva y complementaria del grado nuclear. Esta variable engloba otros factores muy reconocidos como son: estadios, enfermedad residual tras primera cirugía y respuesta a quimioterapia. Se puede considerar como un *second-look* clínico. En la actualidad la laparotomía de segunda mirada o *second-look* está en continuo debate. Existe una tendencia a indicarla solamente en casos de ensayos clínicos de tercera fase de drogas antineoplásicas. Es cierto que hasta un 50% de las pacientes con ausencia de enfermedad clínica tras quimioterapia tiene enfermedad⁽²⁶⁻³⁾ en el *second-look* y que aproximadamente la mitad de las laparotomías *second-look* negativas estarán seguidas de una recaída de la enfermedad⁽³¹⁻³⁶⁾. Toda esta información ha hecho que este procedimiento diagnóstico sea controvertido. Ozols (comunicación personal al autor) en el protocolo prospec-

462 tivo de GOG 152, presentado en 1999 en la reunión American Society of Clinical Oncology, presentó datos inéditos por primera vez que demuestra la ineficacia del *second-look* para mejorar la supervivencia a pesar de que existe literatura abundante que afirma lo contrario⁽³⁴⁻³⁶⁾. En resumen, existe una tendencia importante a evaluar la respuesta a quimioterapia de las pacientes con cáncer de ovario mediante pruebas no invasivas fuera de ensayo clínico⁽³⁶⁾. Hasta hace muy poco tiempo las pacientes con enfermedad mensurable tras quimioterapia, sobre todo si primariamente habían sido dejadas con enfermedad residual voluminosa, eran sometidas a una segunda línea de quimioterapia o sometidas a cuidados paliativos. En un reciente trabajo de la Sección de Ginecología On-

cológica de la SEGO demostrábamos que aquellas pacientes que eran diagnosticadas clínicamente de existencia de enfermedad tras quimioterapia y que habían tenido una citorreducción subóptima en la primera cirugía podían beneficiarse de una citorreducción secundaria con una clara mejoría de la supervivencia, que era estadísticamente significativa⁽³⁷⁾.

En resumen, queremos afirmar que destacar la importancia de la valoración meticulosa de grado nuclear de los tumores ováricos como elemento altamente predictivo de supervivencia, este dato junto a la quimiosensibilidad del tumor valorada mediante la existencia o no de tumor tras quimioterapia, nos orienta perfectamente sobre el porvenir de nuestras pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Petterson F. Annual report on the results of treatment in gynecologic cancer (FIGO). *Int J Gynecol and Obstet* 1991; 36(suppl 1).
- 2 Omura GA, Brady MF, Homesley HD, et al. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *Journal of Clinical Oncology* 1991;9(7):1138-50.
- 3 Van Houwelingen JC, Ten Bokkel Huinink WW, Van der Burg ME, et al. Predictability of the survival of patients with advanced ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology* 1989;7(6):769-73, 12.
- 4 Neijt JP, Ten Okkel Huinink WW, Van der Burg ME. Long-term survival in ovarian cancer: mature data from the Netherlands Joint Study Group for ovarian cancer. *European Journal of Cancer* 1991;27(11):1367-72.
- 5 Hoskins WJ, Bundy BN, Thigpen JT. The influence of cytoreductive surgery on recurrence-free interval and survival in small-volume stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology* 1992;47(2): 159-66.
- 6 Chiva L. Encuesta Nacional de Cáncer epitelial de ovario. 1992. Reunión anual de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Granada, noviembre de 1992.
- 7 Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, Tode T, Takano M, Hirata J, Mano Y, Yamamoto K, Nagata I. Preoperative determination of several serum tumor markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Invest* 1999;47(1):52-7.
- 8 Reles AE, Gee C, Schellschmidt I, Schmider A, Unger M, Friedmann W, Lichtenegger W, Press MF. Prognostic significance of DNA content and S-phase fraction in epithelial ovarian carcinomas analyzed by image cytometry. *Gynecol Oncol* 1998;71(1):3-13.
- 9 Yamasaki F, Tokunaga O, Sugimori H. Apoptotic index in ovarian carcinoma: correlation with clinicopathologic factors and prognosis. *Gynecol Oncol* 1997;66(3):439-48.
- 10 Zanetta G, Keeney GL, Cha SS, Farr GH Jr, Katzmann JA, Wieand HS, Edmonson JH, Podratz KC. Flow-cytometric analysis of deoxyribonucleic acid content in advanced ovarian carcinoma: its importance in long-term survival. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(5):1217-25.
- 11 Massi D, Susini T, Savino L, Boddi V, Amunni G, Colafranceschi M. Epithelial ovarian tumors in the reproductive age group: age is not an independent prognostic factor. *Cancer* 1996;77(6):1131-6.
- 12 Felip E, Del Campo JM, Rubio D, Vidal MT, Colomer R, Bermejo B. Overexpression of c-erbB-2 in epithelial ovarian cancer. Prognostic value and relationship with response to chemotherapy. *Cancer* 1995;75(8):2147-52.
- 13 Gajewski WH, Fuller AF Jr, Pastel-Ley C, Flotte TJ, Bell DA. Prognostic significance of DNA content in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;53(1):5-12.
- 14 Murphy D, Crowther D, Rennison J, Prendiville J, Ranson M, Lind M, Patel U, Dougal M, Buckley CH, Tindall VR. A randomised dose intensity study in ovarian carcinoma comparing chemotherapy given at four week intervals for six cycles with half dose chemotherapy given for twelve cycles. *Ann Oncol* 1993;4(5):377-83.
- 15 Hogberg T, Carstensen J, Simonsen E. Treatment results and prognostic factors in a population-based study of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;48(1):38-49.
- 16 Marsoni S, Torri V, Valsecchi MG, Belloni C, Bianchi U, Bolis G, Bonazzi C, Colombo N, Epis A, Favalli G, et al. Prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer. [Gruppo Interregionale Cooperativo di Oncologia Ginecologica (GICOG)]. *Br J Cancer* 1990;62(3):444-50.

- 17 Voest EE, Van Houwelingen JC, Neijt JP. A meta-analysis of prognostic factors in advanced ovarian cancer with median-survival and overall survival [measured with the log (relative risk)] as main objectives. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(4): 711-20.
- 18 Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Hasumi K, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features - problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol* 1998;70(1):2-12.
- 19 Elston CW, Ellis IO. Grading of epithelial ovarian carcinoma following treatment. *Int J Gynecol Pathol* 1988;7(1):12-22.
- 20 Silva EG, Gershenson DM. Standardized histologic grading of epithelial ovarian cancer: elusive after all these years. *Gynecol Oncol* 1998;70(1):1.
- 21 Silva EG, Tornos C, Fritsche HA, El-Naggar A, Gray K, Ordóñez NG, Luna M, Gershenson D. The induction of benign epithelial neoplasms of the ovaries of guinea pigs by testosterone stimulation. A potential animal model. *Mod Pathol* 1997;10(9): 679-883.
- 22 Dubeau L. The cell origin of epithelial ovarian cancer and ovarian epithelium dogma: does the emperor have not clothes? *Gynecol Oncol* 1999;72:437-42.
- 23 International Federation of Gynecology and obstetrics. Classification and staging of malignant tumours in the female pelvis. *Acta Obstet gynecol Scand* 1971;50:1.7.
- 24 Serov SF, Scully RE, Sobin LH. Histological typing of ovarian tumors: international histological classification of tumors. N.º 9. Geneva: World Health Organization; 1973. p. 17-54.
- 25 Omura GA, Brady MF, Homesley HD, Vordan E, Major FJ, Buchsbaum HJ, Park RC. Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecologic Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991;9(7): 1138-50.
- 26 Clough KB, Ladonne JM, Nos C, Renolleau C, Validire P, Durand JC. Second look for ovarian cancer: laparoscopy or laparotomy? A prospective comparative study. *Gynecol Oncol* 1999;72(3):411-7.
- 27 Rubin SC, Randall TC, Armstrong KA, Chi DS, Hoskins WJ. Ten-year follow-up of ovarian cancer patients after second-look laparotomy with negative findings. *Obstet Gynecol* 1999; 93(1):21-4.
- 28 García Enguidanos A, Crespo Azanza E, Díaz Recasens J, Lobo Samper F, Jorge Hierro JA, Sainz de la Cuesta Abbad R. Evaluation on non invasive diagnostic tests for the second look in epithelial ovarian cancer. *Rev Clín Esp* 1998;198(8):502-5.
- 29 Gadducci A, Sartori E, Maggino T, Zola P, Landoni F, Fanucchi A, Palai N, Alessi C, Ferrero AM, Cosio S, Cristofani R. Analysis of failures after negative second-look in patients with advanced ovarian cancer: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol* 1998;68(2):150-5.
- 30 Tuxen MK, Strauss G, Lund B, Hansen M. The role of second-look laparotomy in the long-term survival in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1997;8(7):643-8.
- 31 Van der Burg ME. More than 20 years second-look surgery in advanced epithelial ovarian cancer: what did we learn? *Ann Oncol* 1997;8(7):627-9.
- 32 Williams L, Brunetto VL, Yordan E, Disaia PJ, Creasman WT. Secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 1997;66(2):171-8.
- 33 Hempling RE, Wesolowski JA, Piver MS. Second-look laparotomy in advanced ovarian cancer: a critical assessment of morbidity and impact on survival. *Ann Surg Oncol* 1997;4(4): 349-54.
- 34 Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini R, Salvagno L, Franceschi S, Visona E, Marin G, Angelini F, Brigato G, Scarabelli C, Carbone A, Cecchetto A, Prosperi A, Rosabian A, Giusto M, Cima GP, Morassut S, Nascimben O, Vinante O, Fiorentino MV. Surgical second look in ovarian cancer: a randomized study in patients with laparoscopic complete remission-a Northeastern Oncology Cooperative Group-Ovarian Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 1997;15(3):994-9.
- 35 Friedman RL, Eisenkop SM, Wang HJ. Second-look laparotomy for ovarian cancer provides reliable prognostic information and improves survival. *Gynecol Oncol* 1997;67(1):88-94.
- 36 Carmichael JA. A predictive index of cure *versus* no cure in advanced ovarian carcinoma patients - replacement of second-look laparotomy as a diagnostic test. *Gynecol Oncol* 1987;27(3):269-81.
- 37 Chiva LM, Rodríguez-Escudero FJ, Armas A, Balaguero L. The role of secondary debulking in ovarian cancer patients with suboptimal primary surgery and incomplete response to standard chemotherapy: a spanish gynecologic oncology society survey. Abstract presentado en 30 Meeting del SGO en San Francisco, 1999.