

Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer ovárico en Aragón: estimativas y proyecciones para el período de 1998 a 2022

Mercedes Calleja Del Ser, Elena Guadalupe Corella Aznar y Milagros Bernal Pérez

Departamento de Microbiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Zaragoza, España. Email: Mibernal@unizar.es

Recibido: 30 mayo 2012

Aceptado: 20 junio 2012

RESUMEN

Objetivos: Estimar la incidencia y la prevalencia del cáncer de ovario en Aragón basándose en datos de mortalidad y supervivencia del período de 1998 a 2008 y proporcionar proyecciones de incidencia, prevalencia y mortalidad hasta el año 2022.

Material y metodología: La mortalidad por todas las causas y para el cáncer de ovario se obtuvo del Instituto Nacional de Estadística y los datos de supervivencia del estudio EUROCARE. Las estimaciones han sido realizadas utilizando el programa MIAMOD. El programa Joinpoint ha sido utilizado para cuantificar el cambio anual que se espera en las proyecciones.

Resultados: En mujeres se espera un descenso de la tasa de incidencia de 18,6 (tasa ajustada [TA] = 9,2) casos por 100.000 habitantes/año a 14,26 (TA = 6,83). La prevalencia disminuiría de 205,99 casos por 100.000 habitantes (TA = 51,62) a 168,03 (TA = 59,57) y la mortalidad de 9,2 (TA = 6,02) a 6,83 (TA = 3,98).

Conclusiones: Las proyecciones indican que el cáncer ovárico en Aragón sigue una tendencia de descenso en la incidencia, mortalidad y prevalencia, que necesitan ser consideradas para analizar las posibles causas en cuanto a medidas de prevención y tratamiento que pueden haber tenido un efecto positivo en ello.

Palabras clave: Incidencia, prevalencia, mortalidad, cáncer ovárico.

53

Incidence, Prevalence and Mortality of Kidney Cancer in Spain: Estimates and Projections for the 1998 to 2022 Period

ABSTRACT

Objective: To estimate ovarian cancer incidence and prevalence in Aragon, based on mortality and survival data from the period 1998-2008, and to provide projections of incidence, prevalence and mortality until the year 2022.

Material and methodology: All-cause and ovarian-cancer mortality rates were obtained from the National Statistics Institute and survival data were obtained from the EUROCARE study. Estimations were carried out using the MIAMOD program. The Joinpoint program was used to quantify the expected annual change in the projections. *Results:* An decrease in the incidence rate is expected in women from, this going from 18.6

(Adjusted Rate - AR = 9.2) per 100,000 inhabitants/year to 14.26 (AR = 6.83). Prevalence would decrease from 205.99 (AR = 51.62) to 168.03 (AR = 59.57), and mortality would decrease from 9.2 (AR = 6.02) to 6.83 (AR = 3.98) cases per 100.000 inhabitants/year.

Conclusion: The projections indicate that ovarian cancer in Aragon follows an decreasing trend in incidence, mortality and prevalence. This needs to be considered in order to analyze the causes related to plan prevention and treatment that could have a positive effect on it.

Key words: Incidence, prevalence in, mortality, ovarian cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la sexta neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial y es la segunda causa de cáncer ginecológico seguida del cáncer de endometrio. Es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico (excluyendo el cáncer de mama) siendo responsable de aproximadamente de 140.000 muertes al año en el mundo con una mortalidad del 4,8% (1-2). Tiene una incidencia del 4,1% a nivel mundial, afectando alrededor de 250.000 mujeres cada año (2). Se estima que 1 de cada 70 mujeres americanas puede padecer cáncer de ovario durante su vida (3). El riesgo global de desarrollar cáncer de ovario en algún momento de la vida es del 1,40-1,80%, que puede variar desde el 0,60% en mujeres sin antecedentes familiares de la misma enfermedad hasta el 9,4% en mujeres con antecedente familiar (4).

En Zaragoza, según los Registros de Cáncer de Base Poblacional (RCBP), hubo un aumento de la incidencia del cáncer de ovario hasta el año 1995, comenzando a disminuir a partir de ese año hasta el 2000 (5). Sin embargo poco se conoce sobre los recientes cambios en la incidencia y prevalencia del cáncer de ovario. Las estadísticas gubernamentales revelan que la mortalidad ha ido fluctuando desde el año 1975 hasta el 2008, habiendo un aumento de la misma en estos últimos años respecto a los anteriores pero no de forma constante. En 1975 la tasa de mortalidad en mujeres era de 2,48 por 100.000 habitantes/año y en 2008 la tasa registrada fue de 10,51. Lo que sí ha variado es la edad media de defunción por cáncer de ovario en más de 10 años de edad (6). Las mejoras en la supervivencia (resultado del mejor diagnóstico y avances terapéuticos), el aumento de programas de detección precoz, juntamente con el envejecimiento poblacional, son factores que han contribuido a incrementar la demanda por servicios sanitarios en oncología. Consecuentemente, la obtención de indicadores epidemiológicos actualizados sobre el cáncer son informaciones esenciales para el control de la enfermedad, para el establecimiento de prioridades en la gestión de los servicios de salud y para definir áreas prioritarias de investigación (7-10). En España los indicadores de mortalidad por cáncer son producidos a nivel nacional, mientras otras informaciones importantes, como la incidencia y supervivencia, son recogidas y analizadas por los RCBP, que cubren sólo una parte del país (11-12). En estas situaciones, donde no existen informaciones sobre

incidencia y supervivencia a nivel nacional, las estimaciones y proyecciones en cáncer constituyen una herramienta primordial para cuantificar las necesidades médicas y, consecuentemente, planear medidas de prevención y control (13-14). El objetivo de este artículo fue estimar la incidencia y la prevalencia del cáncer de ovario en Aragón, basándose en datos de mortalidad y supervivencia del período de 1998 a 2007, y proporcionar proyecciones de incidencia, prevalencia y mortalidad hasta el año 2022.

METODOLOGÍA

Se han considerado los datos de mortalidad por cáncer de ovario (*International Classification of Diseases*, 10 th revision/ICD-10: Code C56), así como los datos de población por sexo, edad y año para el período de 1998 a 2007. Los datos fueron obtenidos del Instituto Nacional de Estadística español (INE)¹⁵. Los datos de supervivencia relativa fueron recogidos del estudio EURO CARE, que incluye datos de 6 RCBP españoles (16). Las estimaciones y proyecciones de incidencia, prevalencia y mortalidad se calcularon mediante la aplicación del programa estadístico *Mortality-Incidence Analysis Model* (MIAMOD), utilizándose el cálculo «hacia atrás» a partir de los datos de mortalidad y supervivencia. Este método se basa en las relaciones matemáticas entre la mortalidad y la prevalencia, así como en las probabilidades de incidencia y supervivencia, y puede ser utilizado para otras enfermedades crónicas. La incidencia se calcula utilizando una regresión de Poisson, que proporciona estimaciones de máxima verosimilitud sobre la mortalidad. El modelo calcula las tasas de incidencia crudas y ajustadas, por 100.000 habitantes/año, utilizándose la población europea como referencia. La incidencia se proyecta tras el último año de datos observados con base en los cambios en la edad-período-cohorte del período observado. El programa emplea un modelo paramétrico de Weibull y los datos de supervivencia relativa. La selección del mejor modelo se hizo en función de la *likelihood*. El modelo fue validado, comprobándose que las estimaciones que obtiene retrospectivamente son comparables a las observadas por la mortalidad. El modelo de cálculo «hacia atrás» del programa MIAMOD recalcula los datos de mortalidad necesarios para el inicio del programa, de tal manera que se puede realizar una correlación entre los datos observados y los

estimados para evaluar la validez y fiabilidad de las estimaciones. Con los datos estimados en el programa MIAMOD se ha realizado un estudio de tendencias mediante el programa de regresión Joinpoint, con el fin de observar si las tendencias estimadas son o no estadísticamente significativas, utilizándose las tasas ajustadas (TA). El análisis *joinpoint* identifica el momento en que se producen los cambios en la tendencia y calcula el porcentaje anual de cambio (PAC) en cada segmento. El análisis empieza con el mínimo número de *join-points* y contrasta si uno o

más de estos son significativos 84 para agregar al modelo (17).

RESULTADOS

Las proyecciones revelan un descenso de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de ovario en mujeres (tabla 1).

Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer ovárico en España.

Tabla 1. Estimación de las tasas de prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer de ovario en mujeres

Años	Prevalencia	Prevalencia estandarizada	Incidencia	Incidencia estandarizada	Mortalidad	Mortalidad estandarizada
1998	205,99	132,82	18,6	13	9,2	6,02
1999	207,36	131,29	18,6	12,79	9,23	5,9
2000	205,24	129,94	18,32	12,6	8,99	5,74
2001	204,5	128,44	18,16	12,39	8,86	5,62
2002	201,89	127,04	17,84	12,19	8,65	5,49
2003	199,78	125,51	17,59	12	8,47	5,39
2004	197,25	123,97	17,28	11,8	8,32	5,3
2005	195	122,75	17,02	11,62	8,19	5,23
2006	192,2	121,09	16,73	11,43	8,04	5,13
2007	188,57	119,59	16,39	11,25	7,87	5,05
2008	187,39	117,92	16,25	11,07	7,8	4,98
2009	186,12	116,35	16,1	10,89	7,73	4,9
2010	184,81	114,96	15,96	10,73	7,66	4,83
2011	183,67	113,39	15,83	10,55	7,59	4,75
2012	182,25	111,86	15,69	10,39	7,51	4,67
2013	180,93	110,19	15,56	10,22	7,43	4,59
2014	179,32	108,58	15,41	10,06	7,34	4,52
2015	177,76	107,13	15,26	9,91	7,26	4,45
2016	176,04	105,59	15,1	9,74	7,18	4,37
2017	174,66	104,1	14,96	9,59	7,12	4,31
2018	172,94	102,38	14,8	9,44	7,04	4,24
2019	171,37	100,77	14,65	9,29	6,98	4,17
2020	170,18	99,31	14,51	9,15	6,93	4,11
2021	169,16	97,9	14,39	9	6,88	4,04
2022	168,03	96,39	14,26	8,86	6,83	3,98

Se espera un descenso de la tasa de incidencia de 18,6 (TA=9,2) por 100.000 habitantes/año en 1998 a 14,26 (TA=6,83) por 100.000 habitantes/año en el año 2022. La prevalencia disminuiría de 205,99 casos por 100.000 habitantes/año (TA=132,82) a 168,03 (TA=96,39) y la mortalidad de 9,2 (TA=6,02) a 6,83 (TA=3,98) casos por 100.000 habitantes/año al comparar los años de 1998 y 2022.

El análisis *joinpoint* ha demostrado que los cambios son estadísticamente significativos (figura 1 y 2). Los PAC encontrados para la prevalencia, incidencia y mortalidad en mujeres fueron 0,57 (IC 95% = 0,5-0,6), 0,41 (IC 95% = 0,4-0,4) y 0,43 (IC 95% = 0,4-0,4).

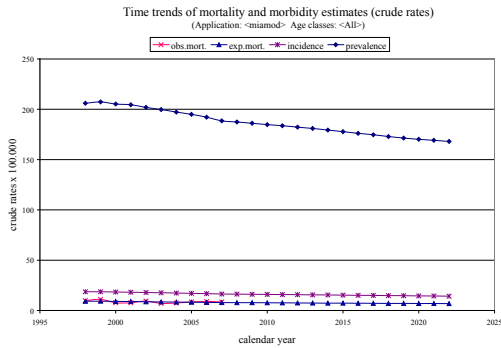
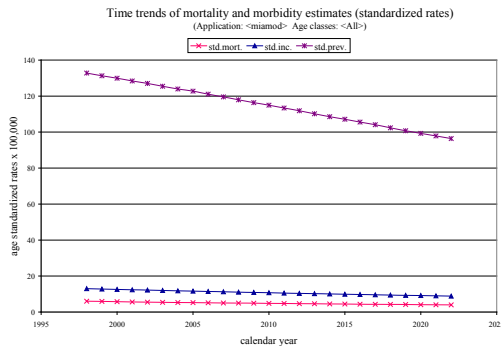


Figura 1. Tendencia en mujeres de la prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer ovárico en España (1998-2022). PAC: porcentaje anual de cambio.



DISCUSIÓN

Existen razones científicas y administrativas para conocer la incidencia, mortalidad y prevalencia del cáncer en el futuro. Estimar la magnitud que un grupo de cáncer puede asumir en el futuro, a través

del número de casos o de extrapolación de las tendencias del pasado hacia el futuro, es imprescindible para planear medidas de asistencia sanitaria más eficaces. Actualmente, las proyecciones constituyen una valiosa herramienta para distribuir adecuadamente los recursos humanos y financieros y, consecuentemente, mejorar las medidas de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación (18). En España, así como en otros países desarrollados, la reducción de la fertilidad y el aumento de la expectativa de vida son dos factores importantes para estudiar las proyecciones de la incidencia. El envejecimiento de la población española en las últimas décadas fue acelerado y la tendencia parece continuar (15). En consecuencia, hay un aumento de las enfermedades crónicas y de la demanda de tratamiento de estas enfermedades en los servicios públicos. Alrededor del 45% de los cánceres en todo el mundo en 2002 han sido diagnosticados en personas con 65 años (16,17) y para el año 2008 se ha estimado que este valor fue aproximadamente del 47% (1). En particular para cáncer ovárico el envejecimiento poblacional desempeña un papel importante en el aumento de la incidencia, pues ésta aumenta con la edad, teniendo su máxima frecuencia entre 65 y 80 años.

Existen importantes diferencias en la incidencia a nivel mundial, observándose tasas mayores en Norteamérica y Europa (10 por 100.000 habitantes) frente a las tasas más bajas que se corresponden con el Sur de América (7,7 por 100.000 habitantes) y sur de Asia (7,5 por 100.000) (19). El riesgo acumulado de una mujer de contraer cáncer ovárico a la edad de 65 años es del 0,4% en los países menos desarrollados y 0,7% en los países más desarrollados. Es menos frecuente en las mujeres menores de 35 años y su incidencia aumenta con la edad (2). Las variaciones geográficas se podrían deber a las diferencias en el uso de anticonceptivos orales, la paridad, la lactancia materna y otros factores hormonales (1).

En la Unión Europea los países que tradicionalmente han tenido una mayor incidencia han sido los países nórdicos y Reino Unido. Las tasas de incidencia están disminuyendo notablemente en la mayoría de los países del norte de Europa, y en concreto en los grupos de edad más jóvenes. Además la incidencia y la mortalidad están aumentando en algunos países del Sur y Este europeo. Esto ha conducido a que se nivelaran las tasas de cáncer de ovario en Europa, aunque hasta finales de los noventa todavía se observaba una diferencia de 2,5 veces entre la tasa de mortalidad que correspondía a Dinamarca (9.3/100,000) y la más baja

observada, correspondiente a Portugal (3.6/100.000). A finales de los 80 aún era mayor esa diferencia, triplicándose la tasa de incidencia entre Dinamarca (9.9/100.000) y España (2.9/100.000) (21).

Actualmente las tasas de incidencia más elevadas a nivel mundial las encontramos en Polonia (Cracovia) (11.19/100.000 en el año 2002), frente a las incidencias más bajas a nivel europeo que se observan en Portugal (Oporto) y a nivel mundial en Argelia. En Zaragoza, la incidencia es comparativamente menor (8,1/100.000 mujeres), frente a la más alta que encontramos en Cracovia (11.36/100.000 mujeres) en el año 2000 (5).

El análisis de las proyecciones que se ha realizado para este estudio sitúa a Aragón como una región en la que se ha observado una tendencia de descenso de la incidencia, mortalidad y prevalencia en los últimos años que siguen en las proyecciones, en caso de que los factores de riesgo actuales sigan actuando de forma semejante en el futuro.

A pesar de las altas tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de ovario en los países más desarrollados, la etiología de esta enfermedad es pobremente conocida. Uno de los factores de riesgo más importantes es la edad (la mayoría aparecen en la menopausia y alrededor del 50% se dan en mujeres mayores de 63 años). La tasa de incidencia aumenta con la edad, siendo más prevalente en la octava década de la vida (1).

El cáncer de ovario es una enfermedad heterogénea, que incluye un amplio espectro de subtipos histológicos y muestra diversos comportamientos biológicos. Los tumores malignos ováricos epiteliales constituyen la forma predominante y más letal de la enfermedad (22).

Aparte del factor edad, común para todos los tipos histológicos de cáncer de ovario, para el cáncer de tipo epitelial se proponen como factores de riesgo la menarquia a una edad temprana así como una menopausia tardía (1). Un mayor número de ciclos menstruales sugiere que la ovulación está implicada en el proceso de carcinogénesis (23-26).

La nuliparidad o la baja paridad también se han relacionado con el cáncer de ovario. La mayoría de los estudios muestran un descenso en el riesgo asociado con el número de embarazos llevados a término más allá de la primera gestación, así, se sugiere que la reducción del riesgo adicional es atribuida por los acontecimientos que acompañan cada embarazo (27-29). La infertilidad puede contribuir al riesgo de

cáncer de ovario dentro de las mujeres nulíparas (1). En una revisión realizada sobre el efecto de los agentes inductores de la ovulación y el riesgo de cáncer se ha encontrado que no hay evidencia suficiente sobre ello, aunque se ha observado un aumento del riesgo en mujeres tras dar a luz habiendo sido sometidas a fecundación in Vitro, pero parece que es consecuencia al estado de infertilidad más que al efecto de los fármacos (35).

En un estudio de cohortes histórico realizado con 15.030 puérperas, de las cuales 567 de ellas utilizaron agentes de estimulación ovárica, no se encontró ninguna asociación entre los fármacos y un aumento del riesgo de cáncer de ovario (OR: 0.61; IC 95%: 0,08-4,42). A diferencia de ellos sí que se observó un aumento de cáncer de endometrio, en especial con el clomifeno, de cáncer de mama, melanoma y linfoma Hodgkin (36).

De esta forma son factores protectores la multiparidad, el uso de anticoncepcionales orales y la ooforectomía. La lactancia materna, las gestaciones incompletas y cirugías como la histerectomía o la ligadura tubárica pueden conferir un efecto protector más débil contra el cáncer ovárico (1).

Otros de los grandes factores de riesgo es la genética y heredabilidad. Aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de ovario epitelial invasivo son hereditarios, ocurriendo predominantemente en mujeres con mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2. El riesgo entre las mujeres con la mutación del gen BCRA1 es del 45% y del 25% en aquellas con la mutación del BCRA2 (30-32). Las estrategias actuales para reducir el riesgo de cáncer de ovario en las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BCRA1 y BCRA2 incluyen ooforectomía profiláctica y seguimiento ecográfico, pero los efectos que estas acciones tienen en la reducción del riesgo todavía no se conoce. Otra estrategia es la quimioprevención. El riesgo de cáncer de ovario se reduce entorno a un 50% en mujeres escogidas al azar que usan anticoncepción oral de larga duración (33). En un estudio de casos controles realizado con 207 mujeres con cáncer de ovario hereditario y con 161 de sus hermanas como controles se observó que el riesgo disminuía con el uso más prolongado, desde un 20% para el uso durante 3 años, aumentando hasta el 60% para 6 o más años de uso de la anticoncepción oral. El uso de anticoncepción oral protegía a las portadoras de la mutación del BCRA1 (OR: 0,5; IC 95%: 03-09) y para las portadoras de la mutación de BCRA2 (OR: 0,4; IC95%: 02-1,1) (34).

También la obesidad (BMI>30) ha sido establecida como factor de riesgo para el cáncer de ovario (37). Un metanálisis que incluye diez estudios de cohortes muestra que el sobrepeso o la obesidad en la edad adulta temprana está asociado con una mayor mortalidad entre los pacientes con cáncer de ovario. El riesgo atribuible fue de 1,60 (IC 95%: 1,10-2,34). Entre los pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado, la obesidad mórbida se asoció con un peor pronóstico (RA, 1.45; IC 95%: 1.09-1.93) (38).

La obesidad en España sigue una tendencia de aumento. En función de los datos de la Encuesta Nacional de Salud para el período de 1993 a 2006, se ha identificado un incremento en la prevalencia de obesidad mórbida de 1,8 a 6,1 casos por 1.000 habitantes/año. La prevalencia ha sido superior en mujeres y, tras ajustar por edad, el incremento en ambos sexos ha sido significativo, con un aumento anual de un 12% en hombres y un 4% en mujeres (39).

En un metanálisis que incluía 47 estudios llegó a la conclusión de que el cáncer de ovario está relacionado con la talla con un riesgo relativo de 1,07 (IC95%: 1,05-1,09) por cada incremento de 5 cm en la altura, sin variaciones en esta relación por la edad, año de nacimiento, consumo de alcohol y tabaco, la edad de menarquía, paridad, estado menopáusico, familiares de primer grado con cáncer de ovario o de mama, uso de anticonceptivos orales o el uso de terapia hormonal sustitutiva. Así también para incrementos de 5kg/m² en el índice de masa corporal el riesgo relativo de padecer cáncer de ovario era de 1,10 (IC95%: 1,07-1,13) en mujeres que nunca habían recibido tratamiento hormonal, y de 0,95 (IC95%: 0,92-0,99).

Los autores concluyen que si todos los demás factores de riesgo han permanecido constantes, entonces el aumento en talla y peso estaría asociado con un incremento del 3% de la incidencia del cáncer de ovario por década.

En referencia al diagnóstico, el cáncer de ovario es un "cáncer silencioso", lo que significa que cuando causa síntomas, probablemente ya ha metastatizado. Un mejor pronóstico se relaciona con un diagnóstico precoz, pero en ocasiones no es posible. El pronóstico de las pacientes con cáncer de ovario es reservado, sobre todo cuando la enfermedad se diagnostica en estadios avanzados (2). Los síntomas son ambiguos manifestándose como malestar gastrointestinal, hinchazón abdominal, astenia; y suele ser infradiagnosticado (40-41), por cual la mayoría de las pacientes son diagnosticadas en estadios avanzados. Por ello sería

importante mejorar las medidas de diagnóstico precoz y buscar medidas de screening ya que la mayoría de las muertes se producen en mujeres con un diagnóstico tardío en estadios muy avanzados de la enfermedad. Se han propuesto como marcadores potenciales para la detección del cáncer de ovario y también para la monitorización de la enfermedad y de la respuesta terapéutica, el análisis de cambios específicos del cáncer de ovario en la metilación del ADN, pero que en la actualidad necesitan mayor investigación sobre ello (42).

El actual tratamiento standard para el cáncer de ovario —cirugía y quimioterapia— ha permanecido sin cambios durante muchos años y la supervivencia a 5 años ha mejorado sólo un 9% desde 1975 (43). Las estadísticas muestran que sólo el 45% de las mujeres sobreviven a los 5 años en comparación con el 89% de las mujeres que sobreviven al cáncer de mama (44-45).

Para concluir, las proyecciones revelan que hay una tendencia de descenso de la prevalencia, incidencia y mortalidad en mujeres en los últimos años en Aragón, y que seguirán en las proyecciones. Pese a ello con respecto a otros estudios que revelan que el cáncer de ovario está aumentando en los países mediterráneos y del Este europeo y disminuyendo en el Norte de Europa (21), decir que nuestras proyecciones estiman que en la región de Aragón no está siguiendo esa tendencia.

La implementación de medidas de salud pública, como programas de cribado o control de los factores de riesgo pueden haber influido en las tendencias de incidencias que hemos observado. Este es exactamente el mayor beneficio de las proyecciones en cáncer: predecir para dar soporte a la planificación en salud.

BIBLIOGRAFÍA

1. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol.* 2009; 472: 413-37.
2. GLOBOCAN 2008, cancer incidence and mortality worldwide: IARC CancerBase no. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>
3. Partridge E, Barner M. Epithelial ovarian cancer: Prevention, diagnosis and treatment. *CA A Cancer J Clin.* 1999; 49: 297-320.
4. Hartge P, Whittemore AS, Iltis J, et al. Rates and risk of ovarian cancer in subgroups of white in the United States. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 760-4.

5. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC CancerBase no. 9. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.
6. Centro nacional de epidemiología [Internet]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/>
7. Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods part II. completeness. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 756-64.
8. Bray F, Parkin DM. Evaluation of data quality in the cancer regis269 try: Principles and methods. part I: Comparability, validity and timeliness. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 747-55.
9. Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer*. 2002; 38: 99-166.
10. Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG. Cancer registration: Principles and methods. Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 95; 1991.
11. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 3: iii3-13.
12. de Souza DL, Pérez MM, Curado MP. Gender differences in the incidence of laryngeal and hypopharyngeal cancers in Spain. *Cancer Epidemiol*. 2011. En prensa.
13. Bray F, Moller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006; 6: 63-74.
14. Bernal M, Romero FJ, Souza DL, Gómez-Bernal FJ, Gómez Bernal GJ. Estimación de las proyecciones de las tasas de incidencia, prevalencia y mortalidad por cáncer de próstata en Aragón (España). *Actas Urol Esp*. 2011; 35: 470-4.
15. Instituto nacional de estadística (INE) [Internet]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
16. EUROCARE [Internet]. Disponible en: <http://www.eurocare.it/>
17. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000; 19: 335-51.
18. Moller B, Fekjaer H, Hakulinen T, Tryggvadottir L, Storm HH, Talback M, et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries up to the year 2020. *Eur J Cancer Prev*. 2002; 11 Suppl1: S1-96.
19. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 74-108.
20. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence mortality and prevalence worldwide IARC Cancer- Base No. 5. version 2.0. Lyon, France: IARCPress; 2004.
21. La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in Europe. *Gynecol Oncol*1992; 46: 208-15.
22. Koutsaki M, Zaravinos A, Spandidos DA. Modern trends into the epidemiology and screening of ovarian cancer. Genetic substrate of the sporadic form. *Pathol Oncol Res*. 2012 Apr; 18(2): 135-48. Epub 2011 Dec 9.
23. Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C, Fasoli M. The epidemiology of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1991; 43: 9-23.
24. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90.
25. Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, Tzonou A, Negri A, Parazzini F, Trichopoulos D, Beral V. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II, age at menarche and at menopause. *Int J Cancer* 1991; 49: 57-60.
26. La Vecchia C, Franceschi S, Gallus G, Decarli A, Liberati A, Tognoni G. Incessant ovulation and ovarian cancer: a critical approach. *Int J Epidemiol* 1983; 12: 161-4.
27. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Booth M, La Vecchia C, Parazzini F, Beral V, Boyle P, Trichopoulos D. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I, reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991; 49: 50-6.
28. Adami H-O, Hsieh C-C, Lambe M, Trichopoulos D, Leon D, Persson I, Ekblom A, Janson PO. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344: 1250-4.
29. Chiaffarino F, Pelucchi C, Parazzini F, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Conti E, Montella M, La Vecchia C. Reproductive and hormonal factors and ovarian cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 337-41.
30. Edlich RF, Winters KL, Lin KY. Source: University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia, US. Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants*. 2005; 15(5): 533-45.
31. Lori L. Ballinger. (2012) Hereditary Gynecologic Cancers. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 39: 2, 165-181.
32. Jessica Hunn, Gustavo C. Rodriguez. (2012) Ovarian Cancer. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 55: 1, 3-23.

33. Maria Koutsaki, Apostolos Zaravinos, Demetrios A. Spandidos. (2011) Modern Trends into the Epidemiology and Screening of Ovarian Cancer. Genetic Substrate of the Sporadic Form. *Pathology & Oncology Research*.

34. Steven A. Narod, M.D., Harvey Risch, M.D., Ph.D., Roxana Moslehi, M.Sc., Anne Dørum, M.D., Susan Neuhausen, Ph.D., Hakan Olsson, M.D., Diane Provencher, M.D., Paolo Radice, Ph.D., Gareth Evans, M.D., Susan Bishop, M.Sc., Jean-Sébastien Brunet, M.Sc., Bruce A.J. Ponder, M.D., Ph.D., and Jan G.M. Klijn, M.D. for the Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 424-428 August 13, 1998.

35. Impicciatore GG, Tiboni GM. Ovulation inducing agents and cancer risk: review of literature. Sezione di Scienze della Riproduzione, Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Università G. d'Annunzio Chieti-Pescara, Italy. *Curr Drug Saf*. 2011 Sep 1; 6(4): 250-8.

36. Calderon-Margalit R, Friedlander Y, Yanetz R, Kleinhaus K, Perrin MC, Manor O, Harlap S, Paltiel O. Cancer risk after exposure to treatments for ovulation induction. *Am J Epidemiol*. 2009 Feb 1; 169(3): 365-75. Epub 2008 Nov 26.

37. Kulie T, Slattengren A, Redmer J, Counts H, Eglash A, Schragger SJ Obesity and women's health:

an evidence-based review *Am Board Fam Med*. 2011 Jan-Feb; 24(1): 75-85.

38. Yang HS, Yoon C, Myung SK, Park SM Effect of obesity on survival of women with epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies *Int J Gynecol Cancer*. 2011 Dec; 21(9): 1525-32.

39. Basterra-Gortari FJ, Beunza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, Garcia-Lopez M, Martinez-Gonzalez MA. Increasing trend in the prevalence of morbid obesity in Spain: From 1.8 to 6.1 per thousand in 14 years. *Rev Esp Cardiol*. 2011; 64: 424-6.

40. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 (Suppl 1): S161-92.

41. Barton CA, Hacker NF, Clark SJ, O'Brien PM DNA methylation changes in ovarian cancer: implications for early diagnosis, prognosis and treatment. *Gynecol Oncol*. 2008 Apr; 109(1): 129-39. Epub 2008 Jan 29.

42. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. *Cancer* 2000; 89: 2068-75.

43. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E.. *CA Cancer J Clin* 2010; 60: 277-300.

44. American Cancer Society. *Cancer Facts and Figures 2007*. Atlanta, American Cancer Society 2007.

45. American Cancer Society. *Breast Cancer Facts and Figures 2009-2010*. Atlanta. American Cancer Society Inc.