

## Tendencia temporal de la incidencia de cáncer de ovario en Navarra (1973-1995): efecto de la edad, cohorte de nacimiento y período de diagnóstico

### *Time trends in ovarian cancer incidence in Navarra (1973-1995): effect of age, birth cohort and period of diagnosis*

P. González<sup>1</sup>, M.T. Jiménez<sup>1</sup>, G. López-Abente<sup>1</sup>, M. Pollán<sup>1</sup>, E. Ardanaz<sup>2</sup>, J.J. Viñes<sup>3</sup>

#### RESUMEN

**Fundamento.** El cáncer de ovario es el sexto tumor maligno más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico entre las mujeres de la Unión Europea. La tasa de supervivencia relativa a los 5 años del diagnóstico no supera el 35%.

Los objetivos del presente trabajo son: describir la tendencia temporal de la incidencia de cáncer de ovario en Navarra en el período 1973-1995 e identificar los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento en su evolución.

**Material y Métodos.** Se han calculado los indicadores sumarios clásicos de incidencia. Se utilizan modelos log-lineales de Poisson para cuantificar el riesgo de cáncer de ovario, así como la tendencia relativa anual. Se ajustan modelos edad-período-cohorte para conocer el efecto sobre la tendencia temporal de los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento.

**Resultados.** La incidencia de cáncer de ovario ha aumentado un 2,1% anual en el período 1973-1995, si bien, con estabilización en el período 1988-1995. Se observa una elevación del 54% en el riesgo de presentar un cáncer de ovario en el período 1993-1995 respecto al de 1973-1977. Las últimas generaciones de mujeres nacidas en Navarra no presentan cambios significativos en el riesgo de padecer cáncer de ovario.

**Conclusiones.** Se ha producido un notable incremento en la incidencia de cáncer de ovario en Navarra en el período 1973-1995, atenuado en la última década. Las generaciones jóvenes de mujeres nacidas en Navarra presentan riesgo estable de cáncer de ovario.

**Palabras clave.** Incidencia. Cáncer de ovario. Epidemiología. Tendencia Temporal. Modelo Edad-Período-Cohorte.

#### ABSTRACT

**Background.** Ovarian cancer is the sixth most common malignancy and the first killer among gynaecologic cancers in women of the European Union. Five years after diagnosis relative survival rates were less than 35%.

The aims of the present study are to describe the time trends in ovarian cancer incidence in Navarra over the period 1973-1995, and to identify the age, period-of-diagnosis and birth-cohort components underlying the trend's evolution.

**Methods.** Standard summary indexes of incidence were calculated. Log-linear Poisson models to quantify risks of ovarian cancer and the relative annual trend were used. Age-period-cohort models were adjusted in order to ascertain the effects on time trend exerted by the respective age, period-of-diagnosis and birth-cohort components.

**Results.** Ovarian cancer incidence has showed annual rises of 2.1% over the period 1973-1995, with stabilisation over the period 1988-1995. A 54% increase in the risk of ovarian cancer was shown for the period 1993-1995 vs.1973-1977. The more recent generations of women born in Navarra do not show significant changes in the risk of ovarian cancer.

**Conclusions.** A considerable rise in ovarian cancer incidence in Navarra over the period 1973-1995 was found, less pronounced in the last decade. The risk of ovarian cancer shown in the more recent generations of women born in Navarra is stable.

**Key words.** Incidence. Ovarian cancer. Epidemiology. Time trends. Age-Period-Cohort modelling.

ANALES Sis San Navarra 2001; 24 (2): 159-166.

1. Servicio de Epidemiología del Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.
2. Registro de Cáncer de Navarra. Instituto de Salud Pública de Navarra. Pamplona.
3. Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios. Departamento de Salud. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 10 de enero de 2001.

#### Correspondencia

Paulino González Diego  
Servicio de Epidemiología de Cáncer  
Centro Nacional de Epidemiología  
Instituto de Salud Carlos III  
Sinesio Delgado, 6  
28029 Madrid  
Tfno. 91 3877802 ext. 2644  
Fax 91 3877815  
E-mail: pgdiego@isciii.es

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es el sexto tumor maligno más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer ginecológico entre las mujeres de la Unión Europea<sup>1</sup>. El 1-2% de las mujeres europeas presentan cáncer de ovario a lo largo de su vida<sup>1</sup>. La tasa de supervivencia relativa a los 5 años del diagnóstico no supera el 35%<sup>2</sup>, no habiendo mejorado de forma significativa en los últimos años pese a la introducción de nuevos tratamientos<sup>3</sup>.

El estudio sistemático de las tendencias temporales de la incidencia en una determinada comunidad es una herramienta básica para estimar la magnitud actual y futura del problema del cáncer, y poner de manifiesto fenómenos que ayuden a comprender la etiopatogenia de la enfermedad y proporcionen información sobre los efectos de los programas de detección precoz o las nuevas pautas de tratamiento<sup>4</sup>. La incidencia del cáncer en la población se conoce a través de los registros poblacionales de tumores. El registro poblacional de Navarra se creó en 1970.

El objetivo del presente estudio es profundizar en el análisis de la evolución temporal de la incidencia de cáncer de ovario mediante modelos log-lineales de Poisson de edad, período y cohorte de nacimiento además de exponer las posibles causas que subyacen tras los resultados obtenidos. Los modelos edad-período-cohorte permiten estudiar la variabilidad en las tasas de incidencia separando la contribución de estos tres componentes en la tendencia observada.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Datos de incidencia y población

Los datos de incidencia de cáncer de ovario distribuidos por grupos de edad en intervalos de cinco años de amplitud (desde 0-4 hasta 85 y más), para el período comprendido entre 1973-1995, se han obtenido del registro de tumores de Navarra. Las poblaciones se han obtenido a partir de los censos y padrones oficiales de Navarra de 1975, 1981, 1986, 1991 y 1996. El cáncer de ovario corresponde al código de la

Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 6<sup>a</sup>-7<sup>a</sup>: 175 y CIE 8<sup>a</sup>-9<sup>a</sup>: 183.

### Tasas específicas y ajustadas

Se han calculado las tasas específicas de incidencia por grupos de edad en períodos de cinco años de amplitud, excepto en el último período de la serie temporal (1993-1995). Para el cálculo de las tasas ajustadas por edad de todas las edades y de la tasa truncada de 35 a 64 años hemos utilizado como estándar la población europea. En el cálculo de las tasas se han empleado las poblaciones a mitad de período obtenidas mediante interpolación lineal a partir de los censos y padrones.

### Modelos de Poisson

Asumiendo que los casos nuevos de cáncer de ovario (variable dependiente) en cada grupo de edad y período se distribuyen como una variable de Poisson, se han utilizado modelos log-lineales para el cálculo de la razón de tasas y de la tendencia relativa anual. El modelo para el cálculo de la razón de tasas incluye las variables edad y período como factores (variables independientes) y personas-año como offset. El modelo para el cálculo de la tendencia relativa anual incluye la variable período como continua. En los modelos se han tenido en cuenta los casos habidos en el rango de edad comprendido entre 30 y 84 años y el de 35 y 64 años. Se elige como límite inferior el grupo de edad de 30 años a fin de reducir la variabilidad aleatoria debida al bajo número de casos nuevos en las edades más jóvenes.

Se han calculado estos indicadores en toda la serie analizada y en los últimos tres períodos con objeto de conocer la tendencia temporal más reciente.

### Modelos edad-período-cohorte

A partir de la matriz de nuevos casos de cáncer de ovario y de las poblaciones por grupos de edad y períodos de calendario, estudiamos mediante modelos log-lineales de Poisson el efecto de la edad, el período de diagnóstico y la cohorte de nacimiento en la evolución de la tendencia temporal. Se elige como límite inferior el

grupo de edad de 40-44 años y como superior el de 80-84 años.

Los variables edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento están aritméticamente interrelacionadas (edad al diagnóstico=año de diagnóstico-año de nacimiento), implicando la existencia de múltiples soluciones para el modelo que incluye los tres factores, problema conocido como de "no identificabilidad de los parámetros". A fin de obtener un modelo único es necesaria la imposición de ciertas restricciones, que se traducen en un reparto de la tendencia temporal total ("net drift", cambio neto) entre los factores período y cohorte<sup>57</sup>. Se ha optado por la solución propuesta por Osmond y Gardner<sup>8</sup>, que se basa en criterios estadísticos: minimizar la distancia euclídea entre los estimadores del modelo final de tres factores y los tres modelos parciales de dos factores, ponderada por la bondad de ajuste de estos últimos. Se presentan también las dos soluciones extremas que adjudican toda la pendiente de la tendencia temporal alternativamente al efecto período o al efecto cohorte, constituyendo una banda de confianza en torno a la solución elegida.

## RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las tasas ajustadas de incidencia de cáncer de ovario para todas las edades y troncada de 35-64 años en el período 1973-1995, tomando como estándar la población europea. En la figura 1 se presenta gráficamente la evolución temporal de las tasas de incidencia. Se observa un incremento notable de las tasas de incidencia a lo largo de los tres primeros quinquenios y un proceso de estabilización en los dos últimos períodos.

La tabla 1, a la derecha, muestra la razón de tasas de incidencia para los períodos 1973-1995 y 1983-1995. El riesgo de padecer un cáncer de ovario se ha incrementado un 54% (IC95%: 12-111) en las mujeres de 30-84 años y del 44% (IC95%: 10-88) para el grupo de edad de 35-64 años cuando comparamos el primer y último período de toda la serie temporal. Se observa descenso del riesgo, no estadísticamente significativo, para ambos grupos de edad en el período 1983-1995.

El porcentaje de cambio anual de la incidencia de cáncer de ovario en el período 1973-95 es del 2,1% en el grupo de todas las edades y del 1,4% en mujeres con edades comprendidas entre 35-64 años. Este incremento anual notable de la incidencia presenta un proceso de estabilización en el último decenio (Tabla 1).

## Efecto edad-período-cohorte

En la tabla 2 se muestra la bondad de ajuste de los modelos edad-período-cohorte. Observamos que los modelos que contienen la variable período tienen mejor bondad de ajuste. La figura 2 muestra gráficamente los efectos edad, período, cohorte y las tasas específicas por edad. El gráfico para el efecto cohorte y efecto período muestra en escala semilogarítmica la solución de Osmond y Gardner (línea intermedia) y las dos soluciones extremas. Los efectos cohorte y período se presentan como riesgos relativos, tomando como referencia el promedio de todas las cohortes o períodos incluidos en el estudio. Existe un marcado efecto período positivo a comienzos de la década de 1970 que se atenúa a mediados de 1980. Se observa un efecto cohorte sin cambios significativos en el riesgo para las generaciones de mujeres nacidas en las últimas décadas.

## DISCUSIÓN

La incidencia de cáncer de ovario en Navarra ha aumentado notablemente en el período comprendido entre 1973-1987, manteniéndose estable posteriormente. Este incremento de la incidencia y del riesgo de presentar cáncer de ovario es menor en el grupo de edad de 35-64 años. Una comparación con la incidencia registrada entre los países de la Unión Europea, sitúa a Navarra en la zona de menor incidencia. Portugal y Grecia son los países con tasas de incidencia más bajas.

El estudio de los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento de la tendencia temporal muestra un efecto predominante del componente período. Se observa un marcado efecto período positivo a comienzos de la década de 1970 que se atenúa a mediados de 1980. Mejoras en el diagnóstico y tecnología

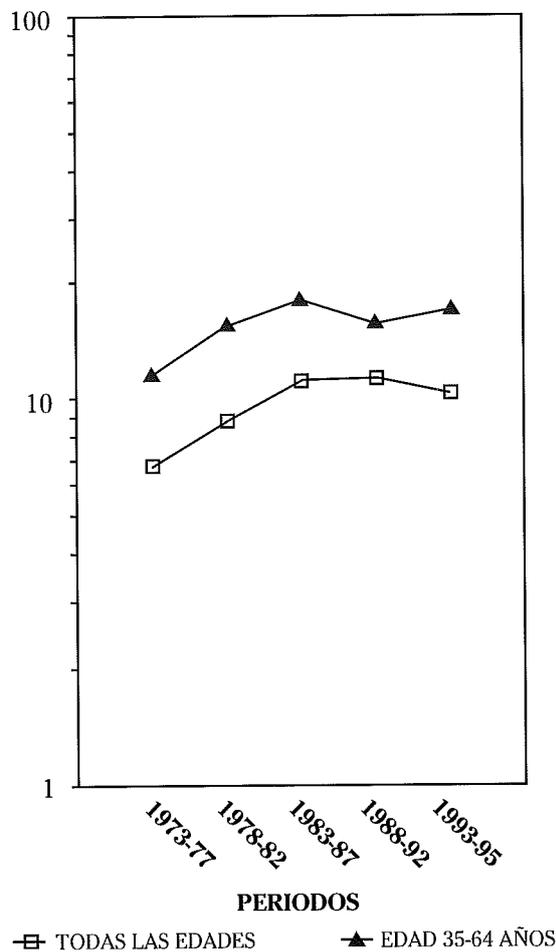
**Tabla 1.** Incidencia de cáncer de ovario en Navarra (1973-1995). Tasas ajustadas de incidencia por 100.000 personas-año (Población estándar Europea). Razón de tasas para los períodos 1993-1995 frente a 1973-1977 y 1993-1995 frente a 1983-1987.

	Tasas ajustadas					TRA*	RT**	TRA*	RT**
	1973-77	1978-82	1983-87	1988-92	1993-95				
TODAS LAS EDADES	6,7	8,8	11,1	11,3	10,3	1,021 (1,01-1,03)	1,54 (1,12-2,11)	0,98 (0,96-1,01)	0,86 (0,65-1,12)
EDAD 35-64 AÑOS	11,5	15,8	18,1	15,9	17,1	1,014 (1,00-1,03)	1,44 (1,10-1,88)	0,99 (0,97-1,01)	0,94 (0,65-1,34)

\*TRA Tendencia relativa anual, intervalo de confianza del 95%.

\*\*RT Razón de tasas, intervalo de confianza del 95%, derivados de modelos de Poisson tras ajustar por edad y período.

**TASAS POR 100.000 PERSONAS-AÑO**



**Figura 1.** Tasas ajustadas de incidencia de cáncer de ovario por 100.000 personas-año. Población estándar Europea. Todas las edades y 35-64 años. Período 1973-1995.

TENDENCIA TEMPORAL DE LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE OVARIO...

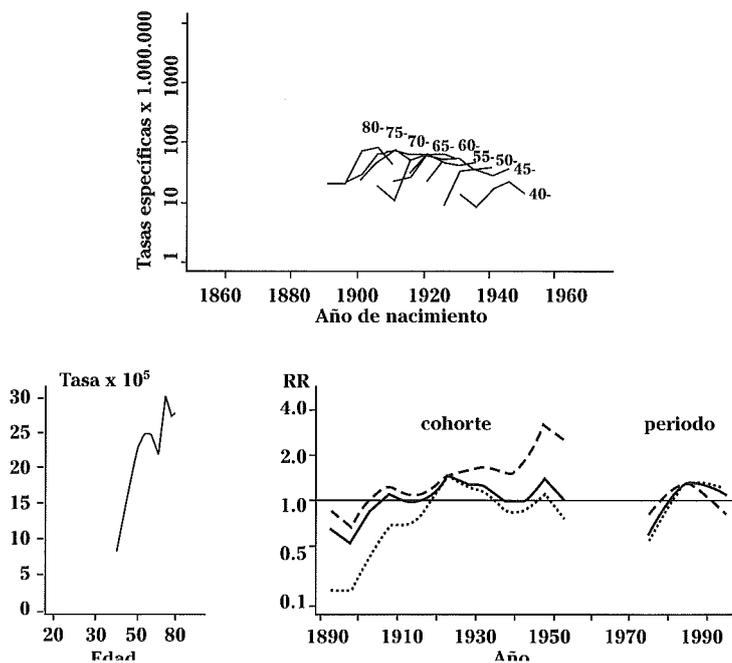


Figura 2. Efecto edad, período y cohorte de nacimiento en la incidencia de cáncer de ovario en Navarra 1973-1995.

Tabla 2. Bondad de ajuste de los modelos Edad-Período-Cohorte.

	Lejanía	GL*
Edad	62	36
Edad+"drift"	50	35
Edad+Período	32	32
Edad+Cohorte	36	24
Edad+Período+Cohorte	21	21

\* GL Grados de libertad.

médica, y en la calidad del propio registro son cambios que posiblemente expliquen, en parte, este resultado. Respecto al efecto cohorte, la relevancia de su análisis en los estudios de la tendencia temporal de la mortalidad o de la incidencia, se fundamenta en que la generación de nacimiento constituye la agrupación natural de la población en relación a las posibles exposiciones a los factores de riesgo más relevantes. Se observa que las generaciones de mujeres nacidas en las últimas décadas en Navarra no presentan cambios significativos en el riesgo de presentar cáncer de ovario.

Los registros de incidencia son un instrumento imprescindible para la investigación y control del cáncer, constituyendo un elemento clave en su vigilancia epidemiológica. El registro de Navarra cubre un total de 520.574 habitantes, de ellos 262.856 mujeres. La baja incidencia del cáncer de ovario y la pequeña población a riesgo de padecerlo, provocan cierta variabilidad o inestabilidad en las tasas específicas, de forma particular en los grupos de edades más jóvenes (Fig. 2). Por otra parte, la calidad del registro de Navarra es contrastable con la de otros registros del mundo. El control de la calidad del registro se monitoriza mediante indicadores de validez y exhaustividad. Los indicadores de verificación histológica y morfológica del cáncer de ovario son del 89%, comparables a los registros de Francia y Reino Unido<sup>9</sup>. El porcentaje de casos registrados a partir del certificado de defunción ha sido del 4% en el último período, porcentaje que no presenta cambios relevantes a lo largo de toda la serie. Los cambios observados en estos indicadores de cali-

dad del registro no explican, por tanto, el patrón de evolución de la incidencia de cáncer de ovario en Navarra.

El patrón observado en la tendencia temporal de la incidencia refleja probablemente una serie de cambios habidos en la exposición a diversos factores a lo largo del período analizado: ambientales, ocupacionales, estilos de vida, mejoras en el diagnóstico, cambios en la verificación y certificación del cáncer de ovario<sup>10</sup>.

Parte del incremento observado en la incidencia de cáncer de ovario en Navarra puede ser atribuido a los avances habidos en las técnicas diagnósticas, si bien, resulta sumamente difícil su cuantificación.

Las tasas de incidencia de cáncer de ovario calculadas no han tenido en cuenta, por falta de información, la proporción de mujeres que han sido ovariectomizadas bilateralmente en cada uno de los períodos analizados y, por tanto, no se encuentran a riesgo de padecerlo. No obstante, la infraestimación de las tasas de incidencia, así obtenidas, probablemente será pequeña.

Los factores de riesgo de cáncer de ovario son hoy, todavía, parcialmente conocidos<sup>11-14</sup>. La protección de los anticonceptivos orales frente al riesgo de cáncer de ovario es uno de los hallazgos epidemiológicos más consistentes<sup>15-18</sup>. El efecto protector de los anticonceptivos orales, según hipótesis, se debe a la supresión de la actividad ovárica<sup>11</sup>. Hankinson y col observaron una reducción del riesgo del 11% por año de uso<sup>16</sup>. La expansión del uso de anticonceptivos orales, desde su introducción a principios de 1960, es diferente entre los países del norte y sur de Europa. Se estima que en la década de 1970 el porcentaje de mujeres en edad fértil que tomaban anticonceptivos orales era del 20-30% en el norte de Europa, frente al 5-10% de las mujeres de igual edad en Italia, España y Grecia<sup>10,19-20</sup>. En la década de 1980 un 13% de las mujeres de Navarra utilizaban anticonceptivos orales, frente a un 30% de las mujeres del norte de Europa<sup>20-22</sup>.

La paridad es el principal factor protector "natural" conocido frente al cáncer de ovario<sup>23-25</sup>. Hankinson y col cuantificaron una reducción del 16% por cada nuevo embarazo a término<sup>24</sup>. La tasa de fecundi-

dad de Navarra ha descendido notablemente en el período 1973-1995, pasando del 75,1 por 1.000 al 35,6 por 1.000 (Fuente: Instituto de Estadística de Navarra). Otro proceso relacionado con el embarazo, como la lactancia, se asocia de forma independiente con disminución del riesgo de cáncer de ovario<sup>26-28</sup>. En el estudio multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud, que incluye mujeres de siete países, se observa una reducción significativa del riesgo asociado a la lactancia materna<sup>28</sup>. En el estudio "Cáncer y hormonas esteroideas" se encontró que un mes de embarazo era más protector que un mes de lactancia<sup>27</sup>.

Además de los factores hormonales, se ha sugerido que procedimientos quirúrgicos ginecológicos como la ligadura de trompas o la histerectomía protegen frente a la aparición de cáncer de ovario<sup>29-31</sup>. La hipótesis que fundamenta este hallazgo considera que la ruptura de la ruta natural de tránsito desde la vagina al ovario a través del útero, previene o dificulta la exposición a agentes carcinogénicos exógenos<sup>17</sup>.

Los factores genéticos tienen un papel significativo en la etiología del cáncer de ovario. Una historia familiar de cáncer de ovario constituye un fuerte y consistente factor de riesgo de cáncer de ovario<sup>32-34</sup>. Se observan riesgos 3,6 veces superiores en las familiares de primer grado y 2,9 veces en las familiares de segundo grado de las enfermas con cáncer de ovario primario<sup>32</sup>.

Las pruebas que asocian la dieta y la ingesta de nutrientes con el cáncer de ovario son escasas y poco consistentes. En algunos estudios se observa asociación positiva con el consumo de carne, leche entera, huevos, colesterol y grasa saturada<sup>35-36</sup>. La ingesta de vegetales verdes se ha sugerido que pudiera ser factor protector<sup>36</sup>.

En resumen, el presente estudio muestra un patrón de evolución que concuerda con resultados previos observados en el marco geográfico de España y Europa, a lo largo del período 1952-93<sup>37-38</sup>. Estos resultados presentan incrementos notables en el riesgo de cáncer de ovario en las últimas cuatro décadas en los países del sur de

Europa, si bien, con tasas siempre inferiores a las de la región norte de Europa. La estabilización en el incremento del riesgo se produce con un lapso de tiempo de una década entre los países del norte y sur de Europa. La estabilización de las tasas de incidencia en Navarra confirma los resultados obtenidos en el estudio de evolución de las tasas de mortalidad por cáncer de ovario en España<sup>38</sup>.

#### Agradecimientos

Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración dispensada en el Registro Poblacional de Cáncer de Navarra por los Drs. D<sup>a</sup> Eva Ardanaz, D. Aurelio Barricarte y D<sup>a</sup> Nieves Asuncion.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. BLACK RJ, BRAY F, FERLAY J, PARKIN DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer* 1997; 33: 1075-1107.
2. GATTA G, LASOTA MB, VERDECCHIA A. Survival of European women with gynaecological tumours, during the period 1978-1989. EURO-CARE Working Group. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2218-2225.
3. BALVERT-LOCHT HR, COEBERGH JW, HOP WC, BROLMANN HA, CROMMELIN M, VAN-WIJCK DJ et al. Improved prognosis of ovarian cancer in The Netherlands during the period 1975-1985: a registry-based study. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 3-8.
4. DOLL R, PETO R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
5. HOLFORD TR. Understanding the effects of age, period and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Publ Health* 1991; 12: 452-457.
6. CLAYTON D, SCHIFFLERS E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med* 1987; 6: 449-467.
7. CLAYTON D, SCHIFFLERS E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 1987; 6: 469-481.
8. OSMOND C, GARDNER MJ. Age, period and cohort models applied to cancer mortality rates. *Stat Med* 1982; 1: 245-259.
9. PARKIN DM, WHELAN J, FERLAY L, RAYMOND L, YOUNG J. Cancer incidence in five continents Vol. VII. Lyon, International Agency for research on Cancer IARC Scient Publ N.º143, 1997.
10. LA VECCHIA C, LEVI F, LUCCHINI F, NEGRI E, FRANCESCHI S. Descriptive epidemiology of ovarian cancer in Europe. *Gynecol Oncol* 1992; 46: 208-215.
11. WESTHOFF C. Ovarian cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17: 85-96.
12. WEISS NS, COOK LS, FARROW DC, ROSENBLATT KA. Ovarian Cancer. En: Schottenfeld D, and Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention* 2<sup>nd</sup> ed. New York Oxford Univ. Press 1996, 1040-1057.
13. DALY M, OBRAMS GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 255-264.
14. SHEN N, WEIDERPASS E, ANTILLA A, GOLDBERG MS, VASAMA-NEUVONEN KM, BOFFETTA P et al. Epidemiology of occupational and environmental risk factors related to ovarian cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24: 175-182.
15. STANFORD JL, THOMAS DB, RAY RM, NOONAN EA and the WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptive. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 538-545.
16. HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ, SPENCER TL, ROSNER B, STAMPFER MJ. A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 708-714.
17. WHITTEMORE AS, HARRIS R, ITNYRE J and the Collaborative Ovarian Cancer Group. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 1184-1203.
18. LA-VECCHIA C, FRANCESCHI S. Oral contraceptives and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999; 8: 297-304.
19. LA VECCHIA C, DECARLI A, PARAZZINI F, GENTILE A, NEGRI E, FRANCESCHI S. Determinants of oral contraceptive use in Northern Italy. *Contraception* 1986; 34: 145-156.
20. KOPER NP, KIEMENEY LA, MASSUGER LF, THOMAS CM, SCHLIF CP, VERBEEK AL. Ovarian cancer incidence (1989-1991) and mortality (1954-1993) in The Netherlands. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 387-393.

21. ODDENS BJ, MILSOM I. Contraceptive practice and attitudes in Sweden 1994. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996; 75: 932-940.
22. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Fecundidad en España 1985. Madrid 1986.
23. ADAMI HO, HSIEH CC, LAMBE M, TRICHOPOULOS D, LEON D, PERSSON I *et al*. Parity, age at first childbirth, and risk of ovarian cancer. *Lancet* 1994; 344: 1250-1254.
24. HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ, WILLETT WC, STAMPFER MJ, ROSNER B *et al*. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76: 284-290.
25. DOS SANTOS SILVA I, SWERDLOW AJ. Recent trends in incidence of and mortality from breast, ovarian and endometrial cancers in England and Wales and their relation to changing fertility and oral contraceptive use. *Br J Cancer* 1995; 72: 485-492.
26. RISCH HA, MARRETT LD, HOWE GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 585-597.
27. GWINN ML, LEE NC, RHODES PH, LAYDE PM, RUBIN GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 559-568.
28. ROSENBLATT KA, THOMAS DB and the World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 192-197.
29. ROSENBLATT KA, THOMAS DB. Reduced risk of ovarian cancer in women with a tubal ligation or hysterectomy. The World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 933-935.
30. MIRACLE-McMAHILL HL, CALLE EE, KOSINSKI AS, RODRÍGUEZ C, WINGO PA, THUN MJ *et al*. Tubal ligation and fatal ovarian cancer in a large prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 349-357.
31. KREIGER N, SLOAN M, COTTERCHIO M, PARSONS P. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 710-715.
32. SCHILDKRAUT JM, THOMPSON WD. Familial ovarian cancer: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 456-466.
33. AMOS CI, STRUEWING JP. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 566-572.
34. KERBER RA, SLATTERY ML. The impact of family history on ovarian cancer risk. The Utah Population Database. *Arch Intern Med* 1995; 155: 905-912.
35. RISCH HA, JAIN M, MARRETT LD, HOWE GR. Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1409-1415.
36. KUSHI LH, MINK PJ, FOLSOM AR, ANDERSON KE, ZHENG W, LAZOVICH D *et al*. Prospective study of diet and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 21-31.
37. LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M, RUIZ M, JIMÉNEZ M, VÁZQUEZ F. La mortalidad por cáncer en España, 1952-1986. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología, 1992.
38. GONZÁLEZ-DIEGO P, LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M, RUIZ M. Time trends in ovarian cancer mortality in Europe (1955-1993): effect of age, birth cohort and period of death. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1816-1824.