

## CAPÍTULO 6

### Neoplasias y anticonceptivos hormonales

 **Dra. Mireya González Blanco,**  **Dr. Ricardo Blanch,**  **Dr. Alexander Mendoza.**

#### Anticoncepción hormonal y riesgo de cáncer de mama

Desde hace mucho tiempo se ha tratado de responder de forma definitiva la interrogante de si los anticonceptivos hormonales (AH) aumentan o no el riesgo de cáncer (CA) de mama, sin embargo ha sido difícil de dilucidar esta respuesta debido a la presencia de múltiples factores que se interrelacionan, como lo son: 1. El cáncer de mama se desarrolla a edades tardías de la vida, mientras el uso de los métodos hormonales se inicia en edad reproductiva existiendo así un intervalo prolongado entre la primera o última vez del uso del anticonceptivo y el desarrollo del cáncer; 2. El uso alterno de múltiples formulaciones hormonales tanto con diferentes progestágenos y estrógenos, así como dosis diferentes y aunque el etinilestradiol es el estrógeno más usado actualmente existen preparados con estrógenos de nuevo uso en las preparaciones anticonceptivas, como el 17 beta estradiol y valerato de estradiol, cuyo riesgo aún no ha sido evaluado; 3. Variadas vías de administración: oral, transdérmica, vaginal, intramuscular, subcutánea que confieren

perfiles metabólicos diferentes; 4. Coexistencia de factores que pueden sesgar los resultados entre ellos, sobrepeso, obesidad, edad del primer embarazo a término, edad de la menarquia, edad de la menopausia, estos relacionados con el mayor tiempo de exposición de la glándula mamaria a hormonas endógenas, número de los mismos, lactancia, antecedentes familiares, mutaciones BRCA (*breast cancer gene*) 1 y 2; 5. La falta de estudios prospectivos, aleatorizados, de largo seguimiento y que consideren y unifiquen todos estos factores han hecho más difícil llegar a conclusiones con el adecuado rigor científico.

Esta revisión tiene como finalidad analizar la literatura actualizada, clasificándola según su nivel de evidencia dando así recomendaciones basadas en grados de fortaleza usando el método de GRADE; se formularán preguntas y serán respondidas según estas exigencias.

#### 1. ¿SON LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES COMBINADOS UN FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA?

En 1996, un análisis combinado de 54 estudios epidemiológicos encontró un ligero aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama con el uso de los anticonceptivos hormonales, más relacionado con el uso actual (RR 1,24, 95% IC 1,15-1,33) o reciente (RR 1,16, 95% IC 1,08-1,23) que con el tiempo de uso, desapareciendo este riesgo a los 10 años de su

Correo de correspondencia: mireyagonzalez@gmail.com  
Los autores no reportan ningún conflicto de interés

**Forma de citar este artículo:** González Blanco M, Blanch R, Mendoza A. Neoplasias y anticonceptivos hormonales. En: Bajares de Lilue M, González Blanco M, Pizzi La Veglia R, editoras. Consenso: Anticoncepción hormonal. Actualización 2023. Rev Obstet Ginecol Venez. 84(sup 1):97-127. DOI 10.51288/0084S106

suspensión; esto podría suponer un efecto promotor de las hormonas exógenas sobre lesiones preexistentes y no un efecto directo de las mismas en desarrollar nuevas lesiones, siendo muy escasos, además de tener mejor pronóstico (sin metástasis a distancia ni a ganglios axilares) y con mejor diferenciación histológica. Adicionalmente en estos estudios hubo poca información sobre la diferenciación del riesgo con distintas dosis de estrógenos, lo cual es relevante en la actualidad debido a la existencia de nuevas formulaciones con dosis de estrógenos más bajas (1).

Nuevas revisiones, como el estudio Women's Care, no demostraron asociación entre cáncer de mama y el uso de anticonceptivos orales en mujeres entre 35 y 64 años, para uso actual (RR 1, IC 95 %: 0,8-1,3) y uso previo (RR 0,9, IC 95 %: 0,8-1,0). El estudio prospectivo Nurse's Health II, encontró un aumento marginal del riesgo de cáncer de mama con el uso actual de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes menores de 55 años (RR 1,33 IC 95 %: 1,03-1,73), sin embargo, el riesgo asociado con el uso previo no fue estadísticamente significativo (RR 1,12, IC 95 %: 0,95-1,33). En este estudio solo se evaluó una formulación trifásica que contenía levonorgestrel, no estudiándose preparaciones monofásicas, esto quizás podría explicar el exceso de riesgo (RR 3,05, IC 95 %: 2,0-4,66), además este estudio no separó formulaciones de píldoras de solo progestágenos de las píldoras combinadas (2, 3).

En un estudio poblacional realizado por Beaver y cols. (4), con 882 controles y 985 mujeres con cáncer de mama diagnosticadas entre los 22 y 44 años entre 2004 y 2010, los investigadores encontraron que el uso de anticonceptivos orales combinados y el riesgo cáncer de mama no fue estadísticamente significativo comparado con las que nunca usaron este método (OR: 1,0, IC 95 %: 0,8-1,3), sin embargo las mujeres que usaron los anticonceptivos por más de 15 años si tuvieron un aumento del riesgo (OR 1,5 IC 95 %: 1,1-2,2). Este estudio fue uno de los pocos en reportar

el riesgo relacionado con dosis de etinilestradiol de 20 mcg, el cual no fue estadísticamente significativo (OR 1,0 IC 95 %: 0,7-1,8).

La evolución de los estudios de cáncer de mama en los distintos subtipos tumorales llevó a la apropiada estratificación de los datos con relación al riesgo de CA de mama y la presencia o ausencia de receptores de estrógenos (RE), el riesgo para RE negativo esta incrementado después del uso de anticonceptivos orales (AO), mientras que en los RE positivos no lo hubo. Esto fue evidenciado en el estudio de Beaver y cols. (4) en donde el riesgo de cáncer de mama en mujeres entre 20-39 años que usaron AO combinados (AOC) por al menos 5 años fue elevado para tumores RE negativos y subtipos triple negativos (RE-negativo: OR 3,5, triple negativo OR: 3,7), tanto la raza y la edad fueron equilibradas entre casos y controles (5, 6).

En otro estudio de cohorte prospectivo con 113 187 pacientes del *Nurses's Health Study II*, se evidenció que, mientras los AO actuales tuvieron un alto riesgo de cáncer de mama invasivo (*hazard ratio* 1,31, IC 95 %: 1,09-1,58), después de 5 años de suspensión, los perfiles de riesgo fueron similares en ambos grupos (5). Un estudio similar de casos y controles de mujeres diagnosticadas entre 1983 y 1992 encontró que el uso de los AO estuvo asociado a 3,1 veces más riesgo de desarrollar tumores triple negativos, pero no RE positivos o sobreexpresión de los subtipos Her2, esto estuvo relacionado más con el uso reciente y larga duración en el uso. El incremento en tumores triple negativos después del uso de AO sugiere un mecanismo diferente a la activación del RE mediada por ligando (6).

El índice de riesgo de cáncer de mama en pacientes usuarias de AO en el *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer* (CGHFBC), *Nurses Health Study II*, y en el estudio de cohorte de Beaver y cols. (4), fue menor que el riesgo de cáncer de mama después del parto (1).

En enero de 2019, Nichols y cols. (7) publicaron un análisis conjunto de 15 estudios prospectivos que confirman que, si bien el embarazo en sí puede presagiar un menor riesgo de cáncer a lo largo de la vida, esto no se observó hasta 24 años después del parto, lo que generalmente coincide con el estado posmenopáusico. Curiosamente, en comparación con las mujeres nulíparas, las que habían tenido hijos tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer que alcanzó su punto máximo 4,6 años después del parto (HR 1,80; IC 95 %: 1,63 - 1,99). Como era de esperar, este riesgo aumentó aún más en mujeres que tenían antecedentes familiares importantes de cáncer de mama (HR 3,53; IC 95 %: 2,91 - 4,29) a los 4,9 años después del parto en comparación con mujeres nulíparas sin antecedentes familiares importantes, y este riesgo no fue mitigado por la lactancia materna. El aumento del riesgo de cáncer de mama después del parto se atribuye a la proliferación de células mamarias durante el embarazo (8, 9). El microambiente inflamatorio de la mama posparto también puede facilitar la migración y la metástasis de las células cancerosas (10, 11) Dado que una de las muchas razones por las que las personas eligen usar métodos anticonceptivos incluye la prevención de embarazos no planificados, es importante considerar el riesgo de cáncer de mama tanto en quienes toman AO como en quienes están embarazadas. Estudios más antiguos concluyeron que el uso actual de AO conduce a un mayor riesgo de cáncer de mama que desaparece después de la suspensión del mismo (1). Sin embargo, no está claro si este riesgo informado se debe a una mayor incidencia o a la vigilancia regular asociada con la prescripción de anticonceptivos orales (12).

Un metaanálisis, publicado en 2021, mostró un mayor riesgo de cáncer de mama en quienes usaron AO antes de un primer embarazo a término y aquellas que usan AO durante más de cinco años. No hubo un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mama entre las que alguna vez usaron y un riesgo significativamente menor entre las usuarias de AO antes de los 25 años

(12). Por último, según el reciente análisis conjunto de Nichols y cols. (7), el riesgo de cáncer de mama aumenta después del parto, alcanza su punto máximo a los cinco años y persiste hasta 24 años después del parto.

Conclusión:

- ✓ A pesar de que los datos de los estudios siguen siendo controversiales, debido a que no se consideran todos los factores de riesgo asociados, la mayoría de ellos apuntan a afirmar a que la asociación entre cáncer de mama y el uso de anticoncepción hormonal combinada es baja, y este riesgo es superado por los múltiples beneficios adicionales obtenidos. Sin embargo, aún faltan más estudios con relación a la asociación de los anticonceptivos orales combinados (AOC) con los tumores ER negativos, y triple negativo y sus mecanismos de producción.

Nivel de evidencia alto

## 2. ¿LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA VÍA TRANSDÉRMICA E INTRAVAGINAL AUMENTA EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA?

Las vías transdérmicas e intravaginales de administración hormonal evitan el metabolismo de primer paso. En comparación con las formas orales de estrógeno, las vías transdérmica e intravaginal pueden tener menores efectos sistémicos nocivos, como alteraciones del perfil lipídico y riesgo de tromboembolismo venoso, con tasas más bajas de tromboembolismo venoso reportadas en mujeres que usan métodos anticonceptivos transdérmicos (13).

Aunque no se utilizan tan ampliamente como los métodos anticonceptivos orales, el parche anticonceptivo y el anillo vaginal ofrecen

métodos anticonceptivos alternativos. El parche transdérmico administra una dosis diaria de 150 mcg de norelgestromina (el metabolito activo del norgestimato) y 20 mcg de etinilestradiol (EE2) por vía transdérmica en la circulación sistémica. Se aplica durante siete días y puede continuarse semanalmente o usarse tres semanas seguidas y una semana de descanso. Tanto el EE2 como el norgestimato alcanzan una meseta aproximadamente 48 horas después de aplicar el parche y se alcanza un estado estable dentro de dos semanas de uso continuo. El anillo vaginal intravaginal de etonogestrel/etinilestradiol libera aproximadamente 0,120 mg/día de etonogestrel y 0,015 mg/día de etinilestradiol durante tres semanas de uso continuo (14).

Un estudio que comparó la liberación de estradiol del anticonceptivo oral, el parche transdérmico y el anillo intravaginal demostró niveles más bajos de etinilestradiol liberado por el anillo intravaginal en comparación con el anticonceptivo transdérmico y oral (15). En este momento, no hay datos publicados que correlacionen el uso de anticonceptivos transdérmicos y transvaginales y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, dado que ambas rutas conducen a un menor metabolismo sistémico de los estrógenos (y probablemente de las progestinas), es poco probable que estas rutas alteren significativamente el riesgo de cáncer de mama. A su vez, se pueden observar beneficios protectores contra el cáncer de ovario, dado que estas formas siguen siendo subtipos de anticonceptivos combinados, lo que limita la ovulación (16).

Conclusión:

- ✓ En este momento, no hay datos publicados que correlacionen el uso de anticonceptivos transdérmicos y transvaginales y el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, dado que ambas rutas conducen a un menor metabolismo sistémico

de los estrógenos (y probablemente de las progestinas), es poco probable que las mismas alteren significativamente el riesgo de cáncer de mama

Nivel de evidencia bajo.

### **3. ¿SON LAS PÍLDORAS DE SOLO PROGESTÁGENO UN FACTOR DE RIESGO PARA CÁNCER DE MAMA?**

Un estudio de más de 100 000 mujeres suecas y noruegas de entre 30 y 49 años encontró que aquellas que usaban exclusivamente formulaciones de progestina sola no tenían un mayor riesgo de cáncer de mama, independientemente de la edad (11), estos datos fueron confirmados, más tarde, en un estudio de casos y controles de 4575 mujeres con cáncer de mama entre 35 y 64 años. Marchbanks y cols. (2) no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama en las que alguna vez usaron la píldora de progestina sola en comparación con las que nunca la usaron (RR estrona progestinas: 0,9; IC 95 %: 0,8 - 1,0 y RR gonano progestina: 1,0; IC 95 %: 0,8 - 1,2). El riesgo no cambió al considerar la duración del uso o la edad del primer uso. En un estudio de casos y controles de más de 2000 mujeres de 20 a 54 años, el uso de progestágenos inyectables alguna vez no aumentó el riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres de 35 a 44 años (RR 0,9; IC 95 %: 0,7 - 1,2). Este estudio tampoco encontró un mayor riesgo en mujeres menores de 35 años que usaban acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) (17, 18). El estudio de casos y controles CARE, de 2004, confirmó posteriormente la falta de causalidad cuando no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres pre- o posmenopáusicas expuestas a cualquiera de las vías de administración de progestina (19).

Conclusión:

- ✓ El uso actual, reciente o pasado de métodos anticonceptivos hormonales de solo progestágeno no aumentó el riesgo de desarrollar cáncer de mama

Nivel de evidencia alto.

#### **4. ¿ES EL SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONOGRESTREL UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CÁNCER DE MAMA?**

Los datos sobre el riesgo de cáncer de mama y el sistema liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) son contradictorios y controvertidos. En 2005, un estudio de cohorte retrospectivo de mujeres finlandesas, que se autoidentificaron como usuarias de DIU-LNG, no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de mama con relación a las no usuarias, dentro de cualquier grupo de edad (20, 21).

Un estudio de casos y controles realizado en 2011 por Dinger y cols. (22) tampoco encontró un mayor riesgo de cáncer de mama con el uso de SIU-LNG (OR: 0,99; IC 95 %: 0,88 - 1,12) o el uso de SIU-LNG en el momento del diagnóstico (OR: 0,85; IC 95 %: 0,52 - 1,39), sin embargo, otro estudio finlandés, de 2014, que incluyó a mujeres de 30 a 49 años de edad identificadas en el Registro Nacional de Reembolso y vinculadas a los datos del Registro Finlandés de Cáncer que utilizaban un SIU-LNG para el tratamiento del sangrado uterino anormal (1994–2007) (n = 93 843) encontró una incidencia de cáncer de mama mayor a la esperada entre usuarias de SIU-LNG, con una razón de incidencia estandarizada de 1,19 (IC 95 %: 1,13 - 1,25). Los autores concluyeron que la incidencia de cáncer de mama en el grupo de SIU-LNG fue mayor de lo esperado, pero también se asoció con una menor

incidencia de cáncer de endometrio, ovario, páncreas y pulmón (21, 23).

Un estudio de cohorte prospectivo, hecho en Dinamarca, en 2017, que utilizó un registro nacional de cáncer encontró que las usuarias actuales o recientes del SIU-LNG parecían tener un mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres que nunca usaron anticonceptivos hormonales (RR: 1,21; IC 95 %: 1,11 - 1,33) (24). El índice de riesgo de cáncer de mama en usuarias anteriores de cualquier anticonceptivo hormonal por más de seis meses fue 1,08 (IC 95 %: 1,03 - 1,13). Aunque los medios publicitaron ampliamente este estudio, tiene varias limitaciones que afectarían las conclusiones de los autores. En este estudio de Dinamarca, los resultados no se ajustaron según la edad de la menarquia, lactancia materna, consumo de alcohol, actividad física o índice de masa corporal (IMC) para las mujeres nuligestas, todos factores que se sabe que desempeñan un papel en el riesgo de cáncer de mama, además, al igual que los estudios de anticoncepción oral a largo plazo, no está claro si el riesgo de cáncer de mama está relacionado con el SIU-LNG o con la tasa más alta de mujeres nulíparas entre las usuarias del sistema, dada la confiabilidad de la anticoncepción reversible de acción prolongada (24). Además, un estudio retrospectivo que utilizó registros de cáncer en Finlandia y Alemania comparó el uso de SIU-LNG versus el dispositivo intrauterino de cobre (DIU-CU) en 5113 casos de cáncer de mama diagnosticados entre 2000 y 2007 y 20,452 controles emparejados; los investigadores no encontraron un mayor riesgo de cáncer de mama en usuarias de SIU-LNG sobre DIU-CU (OR 0,99; IC 95 %: 0,88 - 1,12) (22). Tanto el SIU-LNG como el DIU-CU proporcionan anticoncepción fiable de acción prolongada, nuliparidad prolongada y reducen el número de partos a lo largo de la vida. Se necesitan más estudios para dilucidar la relación entre levonorgestrel y el cáncer de mama (21).

En particular, si se cree que existe una relación dosis-respuesta con el SIU-LNG, actualmente hay dos dosis

más bajas: SIU que contienen 13,5 mg y 19,5 mg de levonorgestrel disponibles para su consideración.

Conclusión:

- ✓ A pesar de que los datos de los estudios actuales con relación a si el SIU-LNG se relaciona con el desarrollo de cáncer de mama siguen siendo controversiales, la mayoría de los estudios reportan riesgos bajos en esta relación.

Nivel de evidencia medio.

### 5. ¿SIU-LNG EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA?

En mujeres tratadas por cáncer de mama, la evidencia clínica respalda la eficacia y seguridad del SIU-LNG para la prevención del cáncer de endometrio en mujeres tratadas con tamoxifeno, y ha sido reportado una reducción en el diagnóstico de pólipos benignos e hiperplasia de endometrio (25).

Si se considera, el uso del SIU-LNG debe discutirse con un equipo de especialistas en mama; hay datos que sugieren que el riesgo de progresión de la enfermedad puede ser menor con el SIU-LNG en comparación con AOC o LARC (*long acting reversible contraceptive*) en dosis más altas. Un pequeño estudio de cohorte en un grupo de pacientes a quienes se les prescribió el SIU-LNG para tratar la menorragia, el engrosamiento endometrial o como anticonceptivo, informó un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad relacionado con un mayor tiempo de exposición, sin embargo, este grupo de pacientes tenían un peor pronóstico de la enfermedad por lo que las conclusiones no se pueden extrapolar a otros grupos (25).

No hay ensayos aleatorizados que evalúen el SIU-LNG para la protección endometrial en pacientes con tamoxifeno, (25).

Conclusión:

- ✓ Debido a la falta de estudios aleatorizados con placebo que avalen la seguridad del uso del SIU-LNG en pacientes sobrevivientes de CA de mama y a la existencia de datos que sugieren un aumento en las recurrencias, actualmente no se recomienda su uso.

Nivel de evidencia bajo.

### 6. ¿CUÁL ES LA RELACIÓN ENTRE IMPLANTE SUBDÉRMICO Y CÁNCER DE MAMA?

Hay datos limitados disponibles sobre la relación entre el implante subdérmico y el riesgo de cáncer de mama. En un estudio de casos y controles realizado en 2004 con 4572 casos y 4682 controles que examinaron específicamente el riesgo en pacientes con implantes de progesterona y progesterona inyectable, no se encontró un mayor riesgo, aunque el tamaño de la muestra de mujeres con estos implantes fue pequeño, n = 12 (19).

Conclusión:

- ✓ La data es insuficiente para dar una recomendación en este punto, faltan más estudios aleatorizados doble ciego con placebo y con muestras adecuadas.

### Anticoncepción hormonal después del diagnóstico de cáncer de mama

En mujeres más jóvenes que han sido tratadas por cáncer de mama y permanecen fértiles tras el tratamiento hormonal final, se debe evitar los anticonceptivos hormonales, los mismos según los criterios médicos de elegibilidad (CME) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son categoría 4 (25, 26).



## 1. ¿PUEDEN LOS AOC SER UTILIZADOS POR PORTADORAS DE BRCA Y MUJERES CON ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER DE MAMA?

Los CME de la OMS (26), publicados en 2015, y los CME de EE. UU. (27) para uso anticonceptivo, publicados en 2016, coinciden en que la evidencia hasta la fecha no propone un riesgo elevado de padecer cáncer de mama entre mujeres con antecedentes familiares o genes de susceptibilidad. Por tanto, las mujeres con susceptibilidad genética de cáncer de mama (mutación BRCA) o antecedentes familiares pueden usar AOC con seguridad (28).

La Sociedad Europea de Anticoncepción y Atención de la Salud Reproductiva ha abogado contra el uso a largo plazo en portadores de BRCA (27, 28).

El CME del Reino Unido para el uso de anticonceptivos (UK CME) también adopta un punto de vista comparable al colocar los AOC en la categoría 3; los riesgos comprobados generalmente superan las ventajas de utilizar el método. Sin embargo, se aclara en la directriz que los escasos datos en esta área sugieren que el riesgo de cáncer de mama no se ve modificado por el uso de AOC en ambos grupos de alto riesgo (28).

En algunos estudios se informa la elevación del riesgo de cáncer de mama con el uso de AOC en este grupo de alto riesgo. En cambio, otros no muestran ningún aumento del riesgo. Dicho esto, se debe notificar a los portadores de BRCA1/2 que el uso de AOC puede aumentar el riesgo de cáncer de mama. Se deben discutir estrategias de detección temprana de cáncer de mama con los pacientes y no se deben omitir las inspecciones periódicas; desafortunadamente, estas estrategias no son tan efectivas para el cáncer de ovario (28, 29).

Conclusión:

- ✓ Debido a la discrepancia de los estudios con relación a si las portadoras de mutaciones de BRCA 1 y 2 pueden o no usar AH, se toma la recomendación de los criterios médicos de elegibilidad del reino unido que los coloca en categoría 3 en donde los riesgos superan a los beneficios de usar el método.

### Anticoncepción hormonal y cáncer de ovario

El cáncer de ovario (CO) es el octavo cáncer más común entre las mujeres a nivel mundial (30). El CO es la principal causa de muerte en mujeres diagnosticadas con cánceres ginecológicos. También es la quinta causa más frecuente de muerte en las mujeres, en general. La mayoría de los casos se diagnostican en una etapa avanzada, lo que conduce a resultados deficientes de esta enfermedad. Las pruebas de detección existentes tienen un bajo valor predictivo que contribuye aún más a esta problemática. La evaluación ginecológica detallada junto con la ecografía transvaginal y el ensayo de marcadores de laboratorio como el antígeno del cáncer-125 (CA-125) son las estrategias clave de detección temprana, pero no han mostrado ningún efecto beneficioso significativo en la morbilidad o mortalidad de este cáncer (31).

A pesar de que no existen estrategias de detección factibles para esta enfermedad, el diagnóstico, el tratamiento, la vigilancia y la supervivencia de los pacientes han mejorado a lo largo de los años con los avances en radiología, patología, genómica y biología molecular. La atención individualizada incorpora cirugía de precisión para limitar la morbilidad. El análisis genético de la línea germinal y la identificación de mutaciones somáticas en el tejido tumoral proporcionan datos para el uso de agentes dirigidos e inmunoterapia. Los carcinomas serosos de alto grado comprenden el 70 % de los diagnósticos, pero los cánceres de ovario raros afectan a las mujeres

caracterizadas por un amplio espectro de edades y factores de riesgo (30).

Hay pruebas sólidas que indican que el cribado de mujeres de 55 a 74 años con riesgo promedio de desarrollar CO con el marcador sérico CA-125 (a un umbral fijo para un resultado positivo de 35 U/ml) anualmente durante 6 años y ultrasonido transvaginal (UTV) durante 4 años no da lugar a una disminución de la mortalidad por CO, después de una mediana de seguimiento de 17 años (32), la tasa de mortalidad por CO fue de 4,4 muertes por 10 000 años-persona en el brazo de intervención y de 3,8 muertes por 10 000 años-persona en el brazos de atención habitual, respectivamente (33). Los exámenes de detección multimodales no se relacionaron con diferencias significativas en la mortalidad en comparación con ningún cribado. El cribado con ultrasonido solo tampoco dio lugar a diferencias significativas en la mortalidad en comparación con ningún examen de detección (34).

Hay varios factores de riesgo asociados con el CO. Afecta principalmente a mujeres posmenopáusicas, donde el aumento de la edad se asocia con una mayor incidencia, etapa avanzada de esta enfermedad y menores tasas de supervivencia informadas. La paridad plantea un papel protector según algunos estudios de casos y controles con una mayor edad en el parto relacionada con un menor riesgo de CO. El factor de riesgo más fuerte de CO es un antecedente familiar positivo de cáncer de mama o de ovario, y los antecedentes personales de cáncer de mama también aumentan el riesgo. En varios estudios se observó un aumento del riesgo en fumadoras, especialmente para tumores epiteliales mucinosos (31).

En Venezuela, según the *Global Cancer Observatory (International Agency for Research on Cancer)*, en 2020 se presentaron 1015 nuevos casos, ocupando el lugar número 16 en incidencia, con un 1,7 % y un riesgo acumulado de 0,66. Para ese año, se produjeron

659 muertes, ocupando el lugar número 14 como causa de muerte, con una frecuencia de 2,1 % y un riesgo acumulado de 0,44. La prevalencia a 5 años es 2580, representando el 17,85 por 100 000 (35).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los tumores de ovario en tres grupos: epitelial, de células germinales y cordones sexuales y el estroma. Los tumores en cada una de estas categorías tienen epidemiología, fisiopatología y biología molecular distintas (36). Se puede clasificar en dos subtipos: tumores tipo I o tipo II. El tumor tipo I incluye carcinomas serosos, endometrioides, de células claras y mucinosos de bajo grado, y los subtipos raros son los tumores seromucinosos y de Brenner. (31). Los tumores tipo II incluyen carcinoma seroso de alto grado, carcinosarcoma y carcinoma indiferenciado (31).

La influencia de los anticonceptivos hormonales (AH) en el riesgo de CO es un elemento de gran importancia al hablar de la prevención de la enfermedad. Este tema se abordará a través de la respuesta a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuál es la evidencia de disminución del riesgo de CO relacionada con el consumo de anticoncepción hormonal (AH)?
2. ¿Cuál es el papel de los otros métodos de AH en el riesgo de CO?
3. ¿Es posible usar los AOC para la prevención de CO?
4. ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales los anticonceptivos pueden reducir el riesgo de CO?
5. ¿Cuáles son las recomendaciones para el uso de AH en sobrevivientes de cáncer de ovario?



## 1. ¿CUÁLES LA EVIDENCIA DE DISMINUCIÓN DEL RIESGO DE CO RELACIONADA CON EL CONSUMO DE AH?

Entre los factores con pruebas adecuadas de una disminución del riesgo de CO, de trompas de Falopio y primario de peritoneo, se encuentran los AOC (37). Los AOC se han asociado consistentemente con un menor riesgo de CO, incluida una reducción en el riesgo para casi todos los subtipos histológicos (38).

Se realizó un análisis colaborativo de datos individuales de 23 257 mujeres con CO y 87 303 mujeres sin CO de 45 estudios en 21 países (39). Se encontró una disminución del 20 por ciento en el riesgo de CO por cada 5 años de uso de AOC; la asociación fue similar para los tipos de células serosas, endometrioides y claras, aunque no hubo asociación con los carcinomas mucinosos (37, 39). El uso de AOC se relacionó con un efecto dosis-respuesta según la duración del uso, sin que se observaran cambios en la reducción del riesgo por década de uso entre las décadas de 1960 y 1980, durante las cuales la cantidad de estrógeno en los AOC se redujo aproximadamente a la mitad. No se observó reducción del riesgo para las mujeres que usaron AOC durante menos de 1 año. La reducción del riesgo asociada con el uso de 1 a 4 años, 5 a 9 años, 10 a 14 años y 15 años o más fue de 0,78 (intervalo de confianza [IC] 99 %, 0,73–0,893), 0,64 (IC 99 %, 0,59–0,69), 0,56 (IC 99 %, 0,50–0,62) y 0,42 (IC 99 %, 0,36–0,49), respectivamente. La reducción del riesgo observada persistió después del cese de la terapia anticonceptiva oral, pero se atenuó con el tiempo desde el último uso. La reducción proporcional en el riesgo por 5 años de uso fue de 29 % (IC 95 %, 23–34 %) para las mujeres que habían interrumpido el uso en los últimos 10 años. La reducción del riesgo fue de 15 % (IC 95 %, 9–21 %) para las mujeres que suspendieron el uso hace 20 a 29 años (39).

El uso de AOC se ha asociado con un menor riesgo de CO en la población general. Esta reducción del riesgo

parece persistir hasta 30 años después del cese del uso de AOC. Un gran estudio de metaanálisis mostró que la incidencia de CO se redujo significativamente en los usuarios de AOC (OR 1/4 0,73; IC 95 %, 0,66–0,81) y que la magnitud de la reducción aumentó con la duración del uso, lo que sugiere una fuerte relación de duración y respuesta (40 - 43).

La asociación entre el riesgo de CO y los contraceptivos orales se evaluó en un estudio que incluyó 3989 portadoras de la mutación BRCA1 y 2445 portadoras de BRCA2. En los análisis multivariados, incluida la duración del uso, la edad del primer uso y el tiempo transcurrido desde el último uso, la duración del uso de AOC demostró ser el factor protector prominente: comparado con menos de 5 años: 5-9 años 0,67 (IC 95 %: 0,40-1,12); >10 años 0,37 (IC95 % 0,19-0,73) ( $p = 0,008$ ). La relación inversa entre duración del uso y riesgo de CO persistió por más de 15 años en portadoras del BRCA1. Los resultados univariados para los portadores de la mutación BRCA2 fueron similares, pero no fueron concluyentes debido al tamaño limitado de la muestra. Para las portadoras de la mutación BRCA1, una mayor duración del uso de AOC se asocia con una mayor reducción en el riesgo de CO, y la protección es a largo plazo (44).

Un metaanálisis, en el que el análisis primario se limitó a 24 estudios de casos y controles y de cohortes publicados desde 2000 para reflejar tipos más recientes de preparaciones anticonceptivas orales, también observó una dosis-respuesta por duración del uso. Los autores estimaron que 185 mujeres necesitaron tratamiento durante 5 años para prevenir un caso de CO. Sobre la base de un riesgo estimado de por vida del 1,38 % y la prevalencia del uso de AOC del 83 %, los autores estimaron una reducción relativa de por vida del CO atribuible a los AOC del 0,54 % (40). En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Dinamarca, que representó a casi 1,9 millones de mujeres, también se examinaron las formulaciones anticonceptivas orales contemporáneas y se encontró que las usuarias

actuales de formulaciones anticonceptivas orales tuvieron una reducción del RR de 0,58 (IC 95 %, 0,49–0,68), y las usuarias anteriores de formulaciones anticonceptivas orales tuvieron una reducción del riesgo relativo (RR) de 0,77 (IC 95 %, 0,66–0,91). Los beneficios se vieron fortalecidos por una mayor duración del uso y debilitados por más tiempo desde el último uso. No se encontró ningún beneficio para los productos anticonceptivos de progesterona sola. Este estudio se limitó al incluir solo los cánceres de ovario incidentes que ocurrieron en mujeres menores de 50 años (45).

En las últimas cinco décadas, el contenido de estrógeno y progestina de las píldoras anticonceptivas orales ha disminuido rápidamente en un esfuerzo por reducir la incidencia de efectos secundarios indeseables como trombosis y eventos cardiovasculares sin comprometer la eficacia anticonceptiva. Las formulaciones de dosis bajas son efectivas para suprimir la ovulación; sin embargo, no está claro cómo los cambios en la dosis hormonal y la potencia afectan el desarrollo posterior del cáncer de ovario. Un informe de evidencia financiado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades en conjunto con la Agencia para la Investigación y Calidad de la Atención Médica (41) consideró seis estudios de casos y controles que examinan el efecto de la formulación de estrógeno y progestina en el riesgo de cáncer de ovario y concluyó que no hubo relación entre la dosis de estrógeno o progestina de las píldoras anticonceptivas orales y el desarrollo de CO en la población general (odds ratio [OR] = 1,25; IC 95 % 0,95–1,64 para dosis altas versus bajas de estrógeno; OR = 0,86; IC 95 % 0,60–1,21 para dosis altas vs. dosis bajas de progestina). En contraste, los datos más recientes entre 110 929 participantes del Estudio de Salud de Enfermeras II sugieren que las mujeres que usaron formulaciones de estrógeno en dosis altas/dosis altas de progestina tuvieron un riesgo no significativo mayor de cáncer de ovario en comparación con las mujeres que usaron formulaciones de estrógeno/dosis bajas de progestina (HR = 1,34; IC 95 % 0,91–1,95) Este hallazgo probablemente fue

impulsado por la asociación positiva con el uso a corto plazo de mestranol (HR = 1.83, IC 95% 1.16–2.88) y progestinas de primera generación (HR = 1,72 ; IC 95% 1,11–2,65) en comparación con nunca usuarios (46).

En un análisis actualizado de un estudio realizado en 2009 (47), Schrijver y cols. (44), informaron un riesgo significativamente menor de cáncer de ovario para formulaciones iniciadas antes de 1975 (HR = 0,57, IC 95 % 0,44–0,75) y un riesgo sugestivamente reducido para formulaciones iniciadas después de 1975 en comparación con nunca usar (HR = 0,77, IC 95 % 0,54–1,09) para portadoras de la mutación BRCA1. Para los portadores de la mutación BRCA2, las formulaciones iniciadas antes de 1975 tendieron hacia un efecto protector (HR = 0,69, IC 95 % 0,45–1,07), mientras que el uso posterior a 1975 confirió una reducción significativa del riesgo (HR = 0,49, IC 95 % 0,25–0,97). Ambos estudios estuvieron limitados por la falta de datos sobre el contenido hormonal específico de los anticonceptivos. Se necesita más investigación para aclarar el impacto de la dosis hormonal y la potencia de los AOC en el riesgo de cáncer de ovario asociado con BRCA.

Nivel de evidencia alto.

## 2.- ¿CUÁL ES EL PAPEL DE LOS OTROS MÉTODOS DE AH EN EL RIESGO DE CO?

Dada la creciente aceptación de los métodos LARC (*long acting reversible contraception*), es interesante comprender si confieren un nivel similar de reducción del riesgo de cáncer de ovario. No hay estudios que hayan informado sobre la relación entre el uso de DIU, implantes o inyectables y el cáncer de ovario asociado al BRCA. Los estudios disponibles que han evaluado las relaciones entre los LARC y el riesgo de cáncer de ovario en la población general han sugerido un efecto atenuante para el uso de inyecciones e implantes anticonceptivos, mientras que el papel de los DIU es mixto (48).

La información disponible sobre el uso de anticonceptivos progestacionales inyectables (AMPD) y el riesgo de CO es limitada. Un estudio de 1991 reportó que no se observó una relación entre el AMPD y el CO (RR, 1,07; IC 95 %, 0,6–1,8) (49), pero en un estudio multicéntrico posterior (2012) realizado en 12 hospitales de Tailandia, se observó una disminución estadísticamente significativa del riesgo de CO asociado con el uso de AMPD, controlando el uso de ACO y otros factores asociados; se observó una asociación dosis-respuesta, pero el tamaño de la muestra fue limitado en las categorías de uso a más largo plazo (50).

Nivel de evidencia bajo.

### 3.- ¿ES POSIBLE USAR LOS AOC PARA LA PREVENCIÓN DE CO?

Según una revisión sistemática publicada en 2013 (51), no hay pruebas suficientes para recomendar a favor o en contra del uso de AOC únicamente para la prevención primaria del CO. Aunque los efectos netos de los patrones actuales de uso probablemente dan lugar a un aumento de la esperanza de vida cuando se incluyen otros beneficios no anticonceptivos, la relación daño/beneficio para la prevención del CO sola es incierta, en particular cuando se considera el impacto potencial en la calidad de vida del cáncer de mama y los eventos vasculares. En ese estudio se buscó calcular el equilibrio general de los efectos perjudiciales y beneficiosos del uso potencial de AOC para la prevención primaria del CO. La incidencia de CO se redujo significativamente en las usuarias de AOC (OR [odds ratio], 0,73; IC [intervalo de confianza] del 95 %, 0,66 a 0,81), y se observaron mayores reducciones con una mayor duración del uso. La incidencia de cáncer de mama aumentó leve, pero significativamente, en las usuarias de AOC (OR, 1,08; IC del 95 %, 1,00 a 1,17), con una reducción significativa del riesgo a medida que aumentaba el

tiempo transcurrido desde el último uso. El riesgo de cáncer de cuello uterino aumentó significativamente en las mujeres con infección persistente por el virus del papiloma humano que utilizaron AOC, pero la heterogeneidad impidió un metaanálisis formal. La reducción en las incidencias de cáncer colorrectal (OR, 0,86; IC 95 %, 0,79 a 0,95) y cáncer de endometrio (OR, 0,57; IC 95%, 0,43 a 0,76) fueron significativas.

Los datos congruentes muestran que el uso de AOC reduce el riesgo de CO en más del 20 % por cada 5 años de uso (52). Un estudio intervencionista de fase 1 (ClinicalTrials.gov: NCT02155777) aclarará si la protección contra el CO se pierde con las nuevas formulaciones de AOC en términos de dosis o tipo de progestina utilizada y guiará el desarrollo de formulaciones de AOC para mejorar aún más la quimioprotección. La evidencia de apoyo adicional sobre el uso de AOC para la prevención de CO proviene de un estudio de cohorte retrospectivo reciente, que concluyó que el uso de AOC administrados antes de un diagnóstico de CO se asoció con una mejor supervivencia general y libre de progresión (52). Específicamente, el estudio informó que el uso de AOC (siempre versus nunca) se asoció con una mejor supervivencia general y una mejor supervivencia libre de progresión (52). El mismo efecto protector persiste en pacientes de alto riesgo también. Un metaanálisis publicado recientemente (53) mostró una reducción del riesgo para los usuarios de AOC y, como también describen varios estudios, una correlación inversa con la duración del uso. Las mujeres con una mutación BRCA 1 experimentan una reducción del 33 % al 80 % en el riesgo de desarrollar CO si usan AOC; el beneficio protector es mayor en mujeres que usan AOC durante más de 5 años. La reducción del riesgo es del 58 % al 63 % en mujeres con una mutación BRCA 2 (54).

Al observar específicamente la duración del uso, cada período de 10 años de uso de AOC resultó en una

reducción del riesgo relativo del 36 % en el desarrollo de CO en portadores de BRCA1/2 (55). Otro metaanálisis mostró una reducción significativa del riesgo de CO en portadores de la mutación BRCA1/2 en AOC (OR 1/4 0,57; IC 95 %, 0,47–0,70;  $p < 0,001$ ) (56). Sin embargo, debido a que se ha demostrado que los AOC aumentan modestamente el riesgo de cáncer de mama en la población general, existe preocupación con respecto a los portadores de BRCA.

El uso de AOC es actualmente el factor no quirúrgico más protector entre las mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 (39). La evidencia epidemiológica apoya firmemente un efecto protector significativo del uso de AOC sobre el riesgo de desarrollar cáncer de ovario entre las mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 (44, 57).

Aunque la AH no es un reemplazo para la cirugía preventiva, las pautas establecidas entran en conflicto con respecto a la prescripción de AOC puramente para reducir el riesgo de cáncer de ovario entre las mujeres con una predisposición hereditaria (48). Las pautas actuales de la Red Nacional Integral del Cáncer (2021) para el tratamiento del cáncer hereditario consideran los agentes anticonceptivos como una opción de reducción del riesgo para las mujeres de alto riesgo que requieren sopesar los beneficios para el riesgo de cáncer de ovario junto con un posible aumento en el riesgo de cáncer de mama (58). Las mujeres con ovarios intactos que eligen una mastectomía bilateral preventiva pueden ser candidatas prometedoras para la AH con respecto al riesgo de cáncer. Para las mujeres de alto riesgo que no han completado la maternidad o desean evitar la cirugía, la toma de decisiones anticonceptivas debe tener en cuenta su riesgo genético específico, edad y necesidades anticonceptivas. Ningún estudio hasta la fecha ha evaluado la asociación entre los LARC y el riesgo específicamente en la población de portadores y si los niveles de reducción del riesgo son equivalentes a los de los AOC combinados justifica una investigación adicional.

La evaluación del riesgo, el asesoramiento genético y las pruebas genéticas para reducir la incidencia y la mortalidad por cáncer BRCA1/2 como servicio de prevención no han sido evaluados directamente por la investigación actual. La evaluación de riesgos con herramientas de riesgo familiar identifica con precisión a las mujeres de alto riesgo para el asesoramiento genético. Los medicamentos para reducir el riesgo y la cirugía se asocian con la reducción del cáncer de mama y ovario, pero también tienen efectos adversos. Persisten lagunas de evidencia relevantes para la prevención y se necesitan estudios adicionales para informar mejor la práctica clínica (59).

Nivel de evidencia moderado.

#### **4.- ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS POR LOS CUALES LOS ANTICONCEPTIVOS PUEDEN REDUCIR EL RIESGO DE CO?**

Se desconoce el mecanismo por el cual el proceso ovulatorio contribuye a la carcinogénesis, sin embargo, se han propuesto varias teorías, incluidas las siguientes: un ambiente proinflamatorio agudo, alteración de la exposición a gonadotropina y/o hormona esteroide, o daño directo al epitelio de la superficie ovárica. Otro modelo sugiere la teoría de la inflamación, desarrollada porque el CO también se ha relacionado con enfermedades inflamatorias (que incluirían la ovulación, pero también otras afecciones como la endometriosis y los procesos inflamatorios genitales) o deficiencias inmunes en el microambiente tumoral, que promoverían la formación de tumores mediante la activación de vías moleculares asociadas con el cáncer, mientras que se ha observado una reducción del riesgo con agentes antiinflamatorios. La nueva evidencia sugiere que el cáncer endometrioide de ovario y de células claras puede surgir directamente de los tejidos endometriales. Finalmente, se ha sugerido que los órganos ricos en adipocitos, como el epiplón, pueden ser no solo sitios de metástasis sino también posibles sitios de origen, es decir, el sitio de

siembra inicial y transformación de células precursoras malignas originadas en otras partes del abdomen (60).

Casi todos los mecanismos propuestos para la carcinogénesis ovárica se han considerado objetivo de los AOC combinados. Tanto la inhibición de la ovulación como la menor exposición del epitelio de la superficie ovárica a niveles excesivos de gonadotropinas por AOC podrían explicar, al menos en parte, su efecto quimiopreventivo contra el CO. Los AOC pueden influir en la carcinogénesis como resultado de la disminución de la producción y la exposición al estradiol a lo largo del ciclo menstrual, una consecuencia de la dosis continua de progestina proporcionada por los AOC (60).

Sin embargo, otros mecanismos pueden estar involucrados, como la disminución de la producción de andrógenos ováricos, ya que los niveles más altos de andrógenos pueden estar asociados con un mayor riesgo de CO. También se ha informado que una parte del efecto protector potencial de los AOC sobre el riesgo de CO es independiente de la supresión de la ovulación. Se ha propuesto que el efecto preventivo de los AOC se debe a una reducción significativa en la proliferación celular en las fimbrias de las trompas de Falopio (FTF) y en los quistes de inclusión cortical ovárica (QIC), dos células de origen probable para el CO. Independientemente de los mecanismos biológicos, la evidencia epidemiológica sugiere una protección duradera contra la mayoría de los tipos de CO de los AOC (61).

Existe una gran posibilidad de que las píldoras de progestina sola (AOSP), los implantes subdérmicos de etonogestrel de varilla única (implantes ENG) y el AMPD puedan tener un efecto en la protección contra CO (50, 60), lo que respalda la hipótesis de que la menstruación incesante contribuye a la carcinogénesis ovárica. Sin embargo, otros mecanismos independientes de la supresión de la

ovulación pueden ser posibles. Se ha propuesto una hipótesis de estimulación hormonal, en la que altas concentraciones de andrógenos en el microambiente tumoral promueven la carcinogénesis, mientras que la progestina disminuye el riesgo de carcinogénesis. La progesterona regula al alza la expresión del gen supresor tumoral p53 e inhibe la proliferación de células epiteliales ováricas de ovejas *in vitro*. A pesar de esto, en un estudio de cohorte prospectivo, el uso de productos de progestágeno solo no se asoció con un menor riesgo de CO (45, 60).

Varios mecanismos subyacentes pueden mediar el papel protector de estos métodos anticonceptivos en el cáncer de ovario, incluida la inhibición de la ovulación y los altos niveles de progestágenos exógenos. Los AOC, los implantes y las inyecciones producen períodos sostenidos de anovulación, que se cree que eliminan los efectos cancerígenos de la inflamación relacionada con la ovulación y la proliferación celular. Los AOC, los implantes, el SIU-LNG y las inyecciones, también contienen progestinas sintéticas altamente potentes que aumentan la exposición progestagénica exógena. Los datos experimentales sugieren que la exposición progestagénica local puede ejercer un efecto proapoptótico y antiproliferativo sobre las células transformadas del ovario y un efecto necroptótico sobre las células anormales del epitelio tubárico. De hecho, las concentraciones séricas de AMPD son cinco veces mayores que las alcanzadas por el uso equivalente de AOC, lo que puede explicar la mayor magnitud de reducción del riesgo que se observa con las inyecciones (62). El aclaramiento mediado por progestina de las células premalignas puede ser especialmente relevante para las usuarias del SIU-LNG, ya que el LNG se ha medido a niveles significativos en el líquido peritoneal (63).

Nivel de evidencia moderado.

## 5. ¿CUÁLES SON LAS RECOMENDACIONES PARA EL USO DE AH EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE OVARIO?

Existen diferentes guías con algunas diferencias en sus recomendaciones. Según la Sociedad de Planificación Familiar, aunque el cáncer de ovario está mediado por hormonas, el uso de anticonceptivos que contienen progestina (ya sea que contengan o no estrógeno) en realidad reduce el riesgo de estos cánceres (25). Los hallazgos sobre si el SIU-LNG afecta el riesgo de cáncer de ovario son incongruentes, y cuando el cáncer de ovario es una preocupación (por ejemplo, para las mujeres portadoras de BRCA1 y BRCA2), los niveles sistémicos de progestina que suprimen la ovulación son preferibles a los métodos anticonceptivos intrauterinos o de barrera (64). Con respecto al SIU-LNG, los CME de la OMS (26) consideran que, para el cáncer de ovario, los riesgos son mayores que los beneficios, si se utiliza el SIU-LNG como tratamiento inicial; además, el SIU-LNG puede aumentar el riesgo de quistes ováricos funcionales, lo que hace que el diagnóstico de cáncer sea más problemático. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) señalan que el SIU-LNG es un método adecuado en todos los casos y los beneficios superan los riesgos. El uso de AOC reduce el riesgo de cáncer de ovario; se desconoce si el uso de parches o anillos reduce el riesgo de cáncer de ovario. Mientras esperan el tratamiento, las mujeres pueden usar contracepción hormonal. En general, el tratamiento de esta afección puede dejar a una mujer estéril (27).

Nivel de evidencia moderado.

### Conclusiones

- ✓ Los factores con evidencia definida de disminución del riesgo de CO incluyen a los AOC, la lactancia, la esterilización quirúrgica y la salpingooforectomía.
- ✓ Son múltiples las evidencias que respaldan el

papel de los AOC en la reducción del riesgo de CO. La evidencia que respalda la participación de otros métodos de AH en la reducción del riesgo de CO es limitada.

- ✓ Es posible usar los AOC para la prevención de CO, particularmente en pacientes de alto riesgo, pero se debe balancear el efecto protector para CO con los efectos perjudiciales, entre otros, el aumento del riesgo de cáncer mama, cuello uterino y los eventos vasculares. La reducción del riesgo aumenta con el tiempo de uso de los AOC.
- ✓ La reducción del riesgo de CO mediada por los AOC incluye a todos los mecanismos propuestos para la carcinogénesis ovárica: inhibición de ovulación, menor exposición a gonadotropinas, reducción de mecanismos inflamatorios, disminución de la producción de andrógenos ováricos. El efecto de otros anticonceptivos hormonales involucra otros mecanismos.
- ✓ La formulación de los AOC no parece afectar su efecto reductor del riesgo de CO. Se necesita más investigación para aclarar el impacto de la dosis hormonal en el riesgo de cáncer de ovario asociado con BRCA.
- ✓ Para sobrevivientes de CO cuyo tratamiento haya sido conservador de fertilidad, se recomienda el uso de anticoncepción con progestinas o AOC. El SIU-LNG también puede resultar adecuado.

### Cancer de endometrio

#### 1. ¿EXISTE RIESGO O BENEFICIO DEL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (AH) PARA CÁNCER DE ENDOMETRIO?

Siendo el carcinoma de endometrio un tumor hormonodependiente, la influencia de la acción estimulante de los estrógenos sobre la división celular, sin la acción del efecto progestagénico es



definitivamente carcinogénico. Por tanto, el uso de terapia estrogénica sin oposición progestacional se ha considerado un factor de riesgo independiente para desarrollar carcinoma de endometrio.

El uso de AH combinada (AHC) disminuye el riesgo de presentar esta patología.

Los metaanálisis más recientes indican que existe una disminución significativa del cáncer de endometrio en las pacientes usuarias de AHC, además se correlaciona con la duración del uso y persiste muchos años después del cese de la administración (65)

Se menciona que, en promedio, cada 5 años de uso estaba relacionado con un RR de 0,76, en consecuencia, después de 10 a 15 años, el riesgo se reduce a 50 % y la protección dura más de 30 años (65).

Los hallazgos del reciente estudio II de la cohorte del estudio de salud de las enfermeras (2021) que incluyó 107 069 mujeres, mostraron que el uso de AHC está relacionado con un menor riesgo de padecer cáncer de endometrio en las pacientes que la usaron alguna vez, RR 0,77 (IC 95 %: 0,65 – 0,91); con uso mayor a 10 años, 0,43 (IC 0,32 - 0,58) vs. la que nunca usó (66). Estos hallazgos son consistentes con el metaanálisis y las cohortes anteriores que involucran a mujeres que pueden haber estado expuestas de formulaciones de dosis más altas.

El uso de AHC redujo el cáncer de endometrio entre un 30 % y un 40 % en estudios epidemiológicos amplios y la disminución de riesgo permaneció durante años después del cese (67, 68).

Pareciera ser que el mecanismo de acción es que el componente progestacional actúa produciendo *down regulation* de los receptores estrogénicos, además de disminuir los genes supresores de los factores de crecimiento inducido por estrógenos (65).

La disminución de la tasa de cáncer de endometrio relacionada con el uso de AHC parece variar estadísticamente ( $p = 0,02$ ) según el tipo de cáncer, siendo para los carcinomas un RR de 0,69, IC 95 %: 0,66-0,1; y para los sarcomas, RR 0,83, IC 0,67-1,04 (65).

Nivel de evidencia alto

Anticonceptivos de solo progestágenos

Aunque se basa en datos limitados, el uso actual o reciente de píldoras de solo progestágeno no estuvo asociado con riesgo cáncer de endometrio; RR 0,97 (0,66 a 1,42) (69). Los implantes de levonorgestrel y etonorgestrel no aumentan el riesgo de cáncer endometrial o hiperplasia [RR: 0,61 (0,27 a 1,37) (69).

Nivel de evidencia moderado.

Pocos estudios se han realizado con el uso del SIU – LNG, en relación con el riesgo de cáncer de endometrio. El *Endometrial Cancer Consortium* combinó datos de cuatro estudios de cohortes y 14 de casos y controles para examinar el riesgo de cáncer de endometrio asociado con el SIU-LNG, no parecieron alterar el riesgo, aunque pocas mujeres en el análisis habían usado estos productos (odds ratio ajustado 0,97; IC 95 %: 0,44 - 2,14) (70).

Soini y cols. (23) siguieron a 93 843 mujeres que habían utilizado el SIU-LNG para el tratamiento de la menorragia. Durante más de 850 000 años-uso, las usuarias tenían un riesgo reducido de cualquier tipo de cáncer de cuerpo uterino RR 0,59 (IC 95 %: 0,45 - 0,77) y adenocarcinoma de endometrio RR 0,46 (0,33 - 0,64), con evidencia de mayor protección con mayor duración de uso. Este estudio, sin embargo, no pudo ajustar los resultados para el uso previo de anticonceptivos orales, que están asociados con efectos protectores, duraderos sobre el endometrio.

El estudio no encontró una reducción del riesgo de sarcoma uterino; RR1,44 (0,86 – 2,28).

Un estudio de cohorte de 104 318 mujeres inscritas en el Estudio Noruego sobre Mujeres y Cáncer también informó un riesgo reducido de cáncer de endometrio entre las usuarias del SIU-LNG; RR 0,22 (0,13 - 0,40). El estudio ajustó varios posibles factores de confusión, incluido el uso alguna vez de anticonceptivos orales (71).

Nivel de evidencia alto.

### **Anticoncepción hormonal y cáncer de cuello uterino**

A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino sigue siendo uno de los cánceres más comunes entre las mujeres, siendo el cuarto más común después del cáncer de mama, colorrectal y pulmón. GLOBOCAN 2020 estimó que, en todo el mundo, se produjeron aproximadamente 604 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino, con 342 000 muertes anuales (71). La mayoría de los nuevos casos y muertes (aproximadamente el 85 % y el 90 %, respectivamente) se producen en países de ingresos bajos y medianos, donde es el tercer cáncer más común entre las mujeres (72). En Venezuela, el cáncer de cuello uterino produjo en 2020, 3709 casos, 6,3 % de todos los cánceres, ocupando el cuarto lugar cuando se consideran las neoplasias malignas de ambos sexos, y el segundo lugar cuando se considera solo el sexo femenino, grupo en el que representó una tasa de 22,2 por 100 000 mujeres. Para ese mismo año, produjo 2129 muertes, con una tasa de 12,5 por 100 000 (35).

El cáncer de cuello uterino es un resultado poco frecuente a largo plazo de una infección persistente del tracto genital inferior por uno de los aproximadamente 15 tipos de VPH de alto riesgo, que se denomina la causa necesaria del cáncer de cuello uterino. La

infección persistente por virus de papiloma humano (VPH) denota la presencia del mismo tipo específico de ADN del VPH en muestras repetidas después de 6 a 12 meses. Más del 80 % de las mujeres seguidas a lo largo del tiempo contraerán al menos una infección por VPH de alto riesgo, lo que demuestra su carácter ubicuo y su facilidad de transmisión. Sin embargo, solo una décima parte de todas las infecciones se vuelven persistentes, y estas mujeres podrían desarrollar lesiones precancerosas en el cuello uterino. De los 604 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino que se calcula que se producen anualmente en todo el mundo, el VPH 16 y el VPH 18 representan el 71 % de los casos; mientras que los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 representan otro 19 % de los casos de cáncer de cuello uterino (72).

El 46 % de los casos de cáncer de cuello uterino se diagnostican en mujeres menores de 45 años. Existen dos tipos de cáncer de cuello uterino, el carcinoma de cuello uterino de células escamosas y el adenocarcinoma de cuello uterino. Este último se considera hormonodependiente, pero el VPH también está involucrado (25).

Es ampliamente reconocido que la infección por VPH es un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical. El VPH infecta los queratinocitos de las capas basales del cuello uterino y origina una serie de cambios progresivos conocidos como neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Aunque la infección por VPH es común, particularmente entre mujeres jóvenes sexualmente activas, el desarrollo del cáncer es raro. Es necesaria la infección persistente. Está bien documentado que casi el 90 % de las infecciones por VPH incidentes se eliminan en un período de 2 años desde la adquisición de la infección y persisten solo en aproximadamente el 10 % de las mujeres (72).

Existen factores predisponentes para adquirir la infección y factores predisponentes para la persistencia

y la progresión. Los factores de riesgo para la adquisición de la infección por virus de papiloma humano han sido históricamente asociados al inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana, un elevado número de parejas sexuales nuevas y recientes y un elevado número de parejas sexuales de la pareja. Entre los factores de riesgo para la persistencia y progresión a cáncer se han identificado cofactores ambientales, del huésped y del virus. Los ambientales incluyen consumo de tabaco, uso a largo plazo de AOC, alta paridad y coinfección con otras enfermedades de transmisión sexual. Los cofactores virales incluyen la infección por tipos específicos del virus, coinfección con otros tipos del VPH, variantes del VPH, carga viral e integración viral. Finalmente, los cofactores del huésped, incluyen hormonas endógenas, factores genéticos y otros factores relacionados con la respuesta inmunológica (73 -75).

Con esta información, que parece estar claramente establecida, se plantean las siguientes preguntas:

¿Producen los anticonceptivos hormonales aumento en la incidencia de cáncer de cuello uterino?

¿Producen los anticonceptivos hormonales aumento en la incidencia de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino?

¿Cuáles son los mecanismos por los cuales los ACO pueden aumentar el riesgo de cáncer cervical y sus precursores?

¿Se puede indicar anticoncepción hormonal (AH) en sobrevivientes de cáncer cervical?

### **1.- ¿PRODUCEN LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO?**

En el consenso de AH de 2013 (76), se estableció

que hay varios estudios que reportan que la AH, tanto píldoras como inyectables, producen un incremento del riesgo de cáncer cervical para todos los estadios, particularmente en mujeres positivas para infección por VPH. Basados en una evaluación de la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) de 2002 (77), el riesgo de sufrir cáncer cervical escamoso invasivo y lesiones intraepiteliales en mujeres con pruebas positivas para VPH, está incrementado tres veces si se han usado AOC por cinco años o más. En 2007, Appleby y cols. (78) señalaron que los AOC están clasificados por la IARC como una causa de cáncer de cuello uterino. Hicieron un análisis colaborativo de datos individuales de 16 573 mujeres con cáncer de cuello uterino y 35 509 mujeres sin cáncer de cuello uterino y encontraron que, entre las usuarias actuales, el riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo aumentó con el aumento de la duración del uso (riesgo relativo de 5 o más años de uso versus nunca uso, 1,90 [IC del 95 %: 1,69-2,13]). El riesgo disminuyó después de que cesó el uso, y a los 10 años o más había vuelto al de las usuarias que nunca lo habían usado. Se estima que el uso durante 10 años entre los 20 y los 30 años aumenta la incidencia acumulada de cáncer cervicouterino invasivo a los 50 años, de 7,3 a 8,3 por 1000 en los países menos desarrollados y de 3,8 a 4,5 por 1000 en los países más desarrollados.

Los resultados del estudio Oxford-FPA (79) fueron publicados en 2013. Este estudio incluye a 17 032 mujeres de entre 25 y 39 años reclutadas entre 1968 y 1974 en clínicas anticonceptivas de Inglaterra y Escocia, quienes usaban AOC, un diafragma o un dispositivo intrauterino. El RR que compara el uso con aquellas que nunca lo usaron es de 3,4 (IC 95 %: 1,6-8,9). El riesgo de esta enfermedad aumenta bruscamente con la duración del uso de AOC y disminuye constantemente con el intervalo desde el último uso de AOC. En una revisión sistemática realizada por Gierish y cols. (80) en 2013, que incluyó 12 estudios, se evaluó la relación entre el uso de ACO y la incidencia de cáncer de cuello uterino. Los autores

concluyeron que el riesgo de cáncer de cuello uterino aumentó con la duración del uso de AOC en mujeres con infección por el VPH.

En el Estudio Europeo de Investigación Prospectiva sobre Cáncer y Nutrición (EPIC), de 2016, Roura y cols. (81) evaluaron prospectivamente las asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de desarrollar NIC grado 3 (NIC3)/carcinoma *in situ* (CIS) y cáncer cervical invasivo (CCI). Hicieron seguimiento de una cohorte de 308 036 mujeres reclutadas en el estudio EPIC. Tras una mediana de seguimiento de 9 años, se notificaron 261 casos de CCI y 804 NIC3/CIS. El análisis de cohortes mostró que la duración del uso de ACO se asoció con un riesgo significativamente mayor de NIC3/CIS y de CCI (HR = 1,6 y HR = 1,8 respectivamente durante  $\geq 15$  años versus nunca usar). A pesar de que el VPH es la causa necesaria de cáncer cervical, los resultados sugieren que varios factores hormonales son factores de riesgo para la carcinogénesis cervical. El cumplimiento de las pautas actuales de detección del cáncer de cuello uterino debe minimizar el aumento del riesgo de cáncer cervical asociado con estos factores de riesgo hormonales. En 2017, Iversen y cols. (67) examinaron los riesgos o beneficios de cáncer a muy largo plazo relacionados con el uso de AOC. Las 46 022 mujeres que fueron reclutadas para el Estudio de Anticoncepción Oral del Real Colegio de Médicos Generales del Reino Unido en 1968 y 1969 fueron observadas durante 44 años. Se observó un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino en las usuarias actuales y recientes que pareció perderse en aproximadamente 5 años después de suspender la anticoncepción oral, sin evidencia de que ninguno de los cánceres recurriera con mayor riesgo en las usuarias con el tiempo. En 2018, sobre la base de una revisión sistemática de la literatura sobre AH, Pragout y cols. (82) concluyeron que se ha reportado un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino invasivo en usuarias de AOC, especialmente durante tiempos de dosificación prolongados. En 2021, Iversen y cols. (83), en un reciente estudio de cohorte realizado en

Dinamarca para determinar el riesgo de cáncer de cuello uterino asociado con los anticonceptivos hormonales contemporáneos, evaluaron una cohorte de mujeres de 15 a 49 años. Durante más de 20 millones de años-persona, ocurrieron 3643 casos incidentes de cáncer de cuello uterino. Las usuarias de anticonceptivos hormonales en comparación con las que nunca usaron tuvieron un riesgo relativo (RR) de 1,19. Las usuarias actuales o recientes de cualquier anticonceptivo hormonal tuvieron un mayor riesgo de adenocarcinoma (RR 1,29, IC del 95 %: 1,05-1,60) y de cáncer escamoso (RR 1,31, IC del 95 %: 1,19-1,44). El patrón de riesgo entre las usuarias de anticonceptivos hormonales y combinados generalmente aumentó con una mayor duración del uso y disminuyó después de dejar de tomarlo, posiblemente tardando más en desaparecer entre las usuarias prolongadas. Los productos combinados que contenían diferentes progestinas tenían riesgos similares. Se produjo aproximadamente un cáncer de cuello uterino adicional por cada 14 700 mujeres que usaron anticonceptivos combinados durante 1 año.

En 2022, Kamani y cols. (65) revisaron el conocimiento acumulado hasta la fecha para apreciar los efectos modificadores que los AOC pueden tener sobre la carcinogénesis. En el caso del cáncer de cuello uterino, los AOC parecen aumentar el riesgo con más de 5 años de uso, y en muchos estudios, este mayor riesgo disminuye después de la interrupción y se restablece a los de las personas que nunca lo han usado en un plazo de 10 años.

Las últimas directrices de la OMS de 2015 establecen que, para la positividad del VPH, las neoplasias intraepiteliales cervicales y el cáncer de cuello uterino en espera de tratamiento, el uso de AOC es categoría 2; las ventajas del uso superan los riesgos (26). Al usar AOC en mujeres con infección persistente por el VPH y NIC, se debe recordar a las pacientes que las duraciones de uso más largas ( $> 5$  años) pueden aumentar el riesgo de carcinoma *in situ* y carcinoma invasivo.

Una de las revisiones más recientes, de Anastasiou y cols. (84) concluyó que no se encontraron pruebas consistentes de que el uso de AOC se asocie con un mayor riesgo de displasia/cáncer de cuello uterino después de controlar la infección por VPH. Hubo muy pocos estudios sobre inyectables, implantes o DIU de progestina sola para evaluar su efecto sobre la displasia cervical o el riesgo de cáncer. El uso de medidas únicas de AH autoinformadas y la distinción insuficiente por componentes hormonales nublan la comprensión de si algunos AH aumentan el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Las conclusiones del *National Cancer Institute* (86), actualizadas en 2023, señalan que el uso prolongado de AOC se relaciona con el cáncer de cuello uterino, pero su relación con la infección por el VPH es incierta. En comparación con las mujeres que nunca usaron ACO, las que los utilizaron por menos de 5 años no presentaron un aumento de riesgo de cáncer de cuello uterino pero los OR para las mujeres que los utilizaron durante 5 a 9 años fue de 2,82 (IC 95 %, 1,46–5,42) y, durante 10 años o más, de 4,03 (IC 95 %, 2,09–8,02). Describen que se confirmó el aumento del riesgo relacionado con los AOC, que es proporcional a la duración de su uso, que disminuye después de suspenderlos y vuelve a niveles de riesgo normales en 10 años.

Nivel de evidencia alto.

## 2. ¿PRODUCEN LOS ANTICONCEPTIVOS HORMONALES AUMENTO EN LA INCIDENCIA DE LESIONES PRECURSORAS DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO?

En el estudio de Appleby y cols. (78), se observó un patrón similar de riesgo tanto para el cáncer invasivo como para el cáncer *in situ*, y en las mujeres que dieron positivo para el VPH de alto riesgo, es decir, un aumento del riesgo de cáncer *in situ* con el aumento de la duración del uso, con disminución después de la

suspensión y a los 10 años o más había vuelto al de las usuarias que nunca lo habían usado.

Para 2009, Harris y cols. (86) examinaron la relación entre el AMPD y el uso de AOC con la NIC. Entre las mujeres VPH oncogénico positivas, el uso de AMPD se asoció inversamente con la frecuencia de NIC 2-3. El uso de AOC no se asoció con mayor riesgo de NIC 2-3 entre mujeres con VPH oncogénico.

En 2011, en un estudio de cohorte retrospectivo de 1569 mujeres premenopáusicas que usaron AMPD o AOC encontraron que las usuarias de AMPD fueron más propensas a fumar ( $p < 0,001$ ), a tener células glandulares atípicas (CGA) en la citología de referencia ( $p < 0,001$ ) y a tener confirmación histológica de NIC 2, 3 ( $p = 0,004$ ). Las usuarias de AMPD seguían siendo más propensas a tener CGA después de considerar el tabaquismo; sin embargo, se encontró que la NIC 2-3 se asoció con el tabaquismo y no con el uso de AMPD (87).

A pesar de estas evidencias, se publicó un estudio de cohorte, que incluyó más de 12 000 mujeres en las que no se confirman los hallazgos anteriores. Según este estudio, que incluyó no solo AOC, sino también inyectables, parches, implantes, anillo vaginal y sistema liberador de progestágenos, ni el tipo de AH, ni la duración del uso resultaron factores de riesgo independientes para las lesiones de alto grado. La evolución de las lesiones cervicales y de la infección por VPH de alto riesgo resultó independiente del modo de anticoncepción (88).

Un estudio observó que el uso a largo plazo de ACO por más de 6 años se asocia con un mayor riesgo de infección prevalente por VPH en una cohorte de usuarios de contracepción hormonal y no hormonal. Por el contrario, no se observó asociación entre los usuarios de AMPD; en todo caso, las usuarias de AMPD tenían un menor riesgo no significativo de infección por VPH (89).

En el estudio EPIC (81), descrito previamente, se evaluaron prospectivamente las asociaciones entre los factores hormonales y el riesgo de desarrollar NIC 3/CIS y CCI. La duración del uso de ACO se asoció con un riesgo significativamente mayor de NIC3/CIS (HR = 1,6 respectivamente durante  $\geq 15$  años versus nunca usar). El cumplimiento de las pautas actuales de detección del cáncer de cuello uterino debe minimizar el aumento del riesgo de cáncer cervical asociado con estos factores de riesgo hormonales.

Nivel de evidencia alto.

### **3. ¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS POR LOS CUALES LOS ANTICONCEPTIVOS PUEDEN AUMENTAR EL RIESGO DE CÁNCER CERVICAL Y SUS PRECURSORES?**

No está claro si la asociación se debe al efecto de los AOC sobre la carcinogénesis o a los criterios de valoración subclínicos de la historia natural, como la adquisición y la persistencia del VPH, ya que los estudios prospectivos que evalúan estas relaciones son inconsistentes. Las hormonas esteroides sexuales femeninas, en particular la progesterona y el estrógeno, inducen la regulación positiva de los oncogenes del VPH en cultivos celulares e inducen el desarrollo de lesiones preneoplásicas en modelos de ratón. Se ha demostrado que estas hormonas esteroides sexuales aplicadas en concentraciones biológicamente relevantes modulan la respuesta inmunitaria del huésped a la partícula similar al virus del VPH 16 a través de la regulación positiva de los marcadores inmunitarios antiinflamatorios y reguladores. Estos datos sugieren que la exposición hormonal exógena en la forma de uso de ACO podría estar influyendo tanto en los factores virales como en los del huésped asociados con los resultados subclínicos y clínicos en la historia natural del VPH y el cáncer de cuello uterino (89).

El uso de AOC podría aumentar la vulnerabilidad cervical a la transmisión del VPH y la infección resultante, o podría alterar la persistencia o disposición del virus o el avance o la reversión de lesiones malignas y premalignas. Una vía plausible para dilucidar las relaciones entre el uso de ACO y el riesgo de cáncer de cuello uterino es que los receptores hormonales del tejido cervical, especialmente la progesterona, pueden verse afectados y el curso de la infección por VPH puede verse alterado. En particular, se supone que las hormonas utilizadas en los anticonceptivos intensifican la expresión de los oncogenes E6 y E7 del VPH 16, lo que provoca el deterioro de los genes supresores de tumores p53 y aumenta la capacidad del ADN viral para mutar las células y promover la neoplasticidad (65).

Los resultados, aparentemente polémicos, sobre la relación entre los ACO y el cáncer cervical, pueden reflejar una mejor vigilancia citológica de las usuarias en los países desarrollados. Los reportes inconsistentes de una asociación entre AH y cáncer cervical están relacionados, al menos en parte, con la relación de ambos factores con la conducta sexual y los hábitos del estilo de vida. La literatura médica sugiere que la asociación entre AH y cáncer cervical es un hecho complejo que se asocia a la relación causal entre VPH y cáncer, y está relacionada con el comportamiento sexual de la mujer y sus parejas, y estos hábitos sexuales difieren según las preferencias de la mujer respecto a la contracepción elegida (76).

Múltiples teorías se han señalado para explicar la relación entre AH y cáncer cervical. Entre estas, un efecto carcinogénico directo del estrógeno y la progesterona que producen un incremento en la expresión de los oncogenes y en la promoción y persistencia tumoral. Dado que la infección por VPH es el principal factor en el desarrollo del cáncer cervical, se cree que la AH podría actuar favoreciendo el crecimiento tumoral (76).



Además de cualquier efecto directo de la AH sobre el desarrollo de la neoplasia cervical, como iniciador o promotor de la carcinogénesis, su uso podría promover más actividad sexual no protegida, y con ello aumentar el riesgo de adquirir la infección por el VPH. En todo caso es importante balancear riesgos y beneficios en mujeres con infección persistente por VPH, puntualizando la importancia de la pesquisa en usuarias de contraceptivos orales de larga data (76).

Nivel de evidencia alto.

#### 4. ¿SE PUEDE INDICAR AH EN SOBREVIVIENTES DE CÁNCER CERVICAL?

Es particularmente importante proporcionar educación anticonceptiva a los sobrevivientes de cáncer pediátrico y juvenil. Solo el 33 % de las mujeres sobrevivientes de cáncer informaron el uso efectivo de anticonceptivos según lo descrito por la Organización Mundial de la Salud, incluida la esterilización, la anticoncepción reversible de acción prolongada u otros métodos hormonales (90).

Hasta hace poco, el uso de métodos anticonceptivos, especialmente hormonales, no se había considerado después del cáncer ginecológico, ya que la cirugía radical era el tratamiento más frecuente. Sin embargo, los métodos modernos de diagnóstico y tratamiento permiten tratamientos conservadores con mejores resultados y mayores tasas de curación y supervivencia (25). A pesar del hecho de que estas mujeres requieren métodos anticonceptivos eficaces, en 2015, en un estudio de sobrevivientes de cáncer en edad reproductiva se encontró una tasa más baja de uso eficaz de anticonceptivos en el grupo de estudio en comparación con la población general (25, 91).

Aunque algunos estudios han sugerido que el DIU de cobre puede proteger contra el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y cáncer de cuello uterino

invasivo, otros han encontrado un pequeño aumento en el riesgo de NIC con el uso de DIU de cobre y del sistema liberador de levonorgestrel (SIU-LNG). Los métodos de barrera (principalmente condones) reducen el riesgo de nuevas infecciones e idealmente deben usarse en combinación con un método altamente efectivo como el DIU de cobre o la AH (25).

En un estudio reciente (2023) se evaluó la selección de métodos anticonceptivos posparto en mujeres con diagnóstico de cáncer, entre los métodos LARC (*long acting reversible contraception*), incluyendo implantes subdérmicos y dispositivos intrauterinos, y la esterilización quirúrgica (92). Ninguna paciente en el grupo de cáncer de cuello uterino seleccionó un LARC y fue más probable que procedieran con una salpingectomía bilateral (ORa 2,08; IC 95 %, 1,59–2,73).

No se recomienda suspender la anticoncepción de ningún tipo si se diagnostica neoplasia cervical o cáncer de cuello uterino, mientras está pendiente el tratamiento, ya que el balance beneficio/riesgo se considera positivo en esta situación para todos los anticonceptivos (82). Postratamiento, un estudio evaluó el riesgo de lesiones relacionadas con el VPH y la recurrencia de la displasia cervical en mujeres que usaban AOC, principalmente estrógeno-progestina después de la displasia cervical tratada (93). Después de un seguimiento promedio de 5 años, no hubo impacto relacionado con el uso de AOC. No se han evaluado otros tipos de anticonceptivos hormonales o el uso de un DIU después del cáncer de cuello uterino. No hay datos suficientes para proponer recomendaciones sobre la elección de anticonceptivos después del cáncer de cuello uterino (82).

Si se necesita un anticonceptivo de emergencia en una mujer previamente tratada por un cáncer sensible a las hormonas, se debe preferir un dispositivo intrauterino de cobre no hormonal (82).

Después del tratamiento conservador de la NIC o del cáncer de cuello uterino, no hay ningún argumento que contraindique la anticoncepción, ya sea hormonal, estrógeno-progestina o DIU. En el caso de los cánceres de cuello uterino invasivos, los datos de la bibliografía disponibles hasta la fecha no permiten hacer una recomendación sobre el uso de anticonceptivos hormonales (82).

Finalmente, se debe tener en cuenta que los criterios médicos de elegibilidad (CME) (26) de la Organización Mundial de la Salud, permiten el uso de contracepción hormonal en mujeres que esperan tratamiento contra el cáncer (categoría 2). Según los CME, ni el DIU de cobre ni el SIU-LNG están indicados en mujeres con cáncer de cuello uterino, pero pueden utilizarse en mujeres con NIC (categoría 2). Se recomienda el uso de preservativos, junto con un método anticonceptivo más eficaz, como la anticoncepción con progestágeno solo, el SIU-LNG o el DIU de cobre (25).

### Conclusiones

- ✓ Entre usuarias actuales de AOC, el riesgo de cáncer de cuello uterino se incrementa con la duración del uso. La tendencia es similar en mujeres positivas para VPH y también para carcinoma invasivo, NIC de alto grado y adenocarcinoma. El riesgo es algo mayor para las lesiones intraepiteliales que para el cáncer invasivo (nivel de evidencia alto).
- ✓ El riesgo se reduce al suspender el uso y a los 10 años retorna al nivel de las que nunca lo han usado. Estos resultados persisten después del ajuste por número de parejas sexuales, tipo de pesquisa, hábito tabáquico y uso de métodos de barrera (nivel de evidencia alto).
- ✓ La asociación no se ha observado entre usuarias de AMPD (nivel de evidencia moderado).
- ✓ Se describe un efecto carcinogénico directo del estrógeno y la progesterona probablemente debido a un incremento en la expresión de los oncogenes,

la promoción y persistencia tumoral y a través de mecanismos mediados por receptores (nivel de evidencia alto).

- ✓ El uso de la AH podría promover más actividad sexual no protegida, y con ello aumentar el riesgo de adquirir la infección por el VPH (nivel de evidencia bajo).
- ✓ Es importante destacar la importancia de la pesquisa en usuarias de ACO de larga data.

### Cancer de colon

#### 1. ¿EXISTE RIESGO O BENEFICIO DEL USO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL (AH) PARA CÁNCER DE COLON?

Las mujeres presentan una incidencia ligeramente menor de cáncer de colon en relación con los hombres de su mismo grupo de edad. Los estrógenos han sido vinculados a esa reducción de riesgo y se presume de los siguientes mecanismos: disminución de la producción de secreción de los ácidos biliares, reducción de la circulación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I), un agente mutagénico involucrado en la fisiopatología del carcinoma colorrectal; y protección del gen de los receptores de estrógenos (RE) a la metilación. Los receptores de estrógenos en las células de la mucosa colorrectal pudieran actuar como inhibidores de crecimiento tumoral, aparentemente a través del receptor beta (76).

Un reciente metaanálisis que incluyó 12 estudios de cohortes y 17 estudios de casos y controles con un total de 15 790 casos de cáncer colorrectal reportó un riesgo relativo (RR) para el cáncer colorrectal de 0,82 (IC de 95 % 0,76-0,88) (94). Los datos publicados más recientemente de un gran estudio prospectivo de cohortes no sugirieron una asociación significativa entre el uso de anticonceptivos orales y riesgo de

cáncer colorrectal (43). El estudio de anticoncepción oral del *Royal College of General Practitioners* (67) informó que, en comparación con las que nunca habían usado anticonceptivos orales combinados, el riesgo de cáncer colorrectal tuvo una reducción del 19 % (RR 0,81; CI 99 % 0,66 - 0,99).

No hay datos con relación al uso de anticonceptivos de solo progestágenos y cáncer de colon.

Nivel de evidencia alto.

## Melanoma maligno

### 1. ¿EXISTE ALGUNA RELACIÓN EN EL DESARROLLO DEL MELANOMA MALIGNO Y EL USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL?

Debido a que el melanoma maligno (MM) es una enfermedad comúnmente diagnosticada en edad fértil, se han realizado diversas revisiones con la finalidad de establecer si el uso de anticoncepción hormonal constituye un factor de riesgo para el desarrollo de melanoma maligno.

En un metaanálisis publicado en 2020, realizado por Sun y cols. (95), con la finalidad de revisar la literatura existente en relación con los hallazgos epidemiológicos sobre los efectos de las hormonas exógenas y el riesgo de melanoma en mujeres, encontraron 38 estudios que cumplieron con los criterios analíticos con 3 571 910 participantes. Los resultados mostraron que el uso prolongado de AO puede aumentar el riesgo de melanoma en mujeres ( $\geq 5$  años [RR combinado = 1,18; IC 95 %: 1,07-1,31; I<sup>2</sup> = 0 %] y  $\geq 10$  años [RR combinado = 1,25; IC del 95 %: 1,06-1,48; I<sup>2</sup> = 0 %]). Las mujeres que usaron AO por primera vez entre 15 y 19 años tenían más probabilidades de desarrollar melanoma (RR agrupado = 1,52; IC 95 %: 1,03 a 2,24; I<sup>2</sup> = 0 %), mientras que los años transcurridos desde el último uso y la

edad en el primer uso no estuvieron asociados con el desarrollo de melanoma en mujeres. Con respecto a los factores reproductivos, la disminución de la paridad y tener  $\geq 20$  años en el momento del primer nacimiento pueden estar asociados con un mayor riesgo de melanoma en las mujeres, mientras que el estado menopáusico y la edad de la menarquia no se asocian con la incidencia de melanoma en las mujeres. Se necesitan más estudios prospectivos a gran escala para revelar nuevos mecanismos fisiopatológicos y nuevas dianas terapéuticas para el melanoma cutáneo.

En otro estudio, publicado en 2018, Cervenka y cols. (96) analizaron una cohorte prospectiva del estudio francés E3N de 98 995 mujeres de entre 40 y 65 años de edad en el momento, la cual fue en 1990. La exposición al uso de anticonceptivos orales a lo largo de la vida se evaluó en 1992 y mediante actualizaciones bienales del cuestionario. En general, los hallazgos no respaldan una fuerte asociación entre el uso de AO y el riesgo de melanoma y sugieren una exposición intencional a los rayos UV en las usuarias de AO, lo que respalda una posible confusión por la exposición a los rayos UV en esta relación.

Conclusión:

- ✓ Aunque existe controversia en los estudios existentes, hasta los momentos no se ha conseguido una fuerte asociación, hay que destacar que en estudios *in vitro* no se ha evidenciado receptores de estrógeno en esta neoplasia por lo que no existe un efecto estimulante de los estrógenos en la proliferación o en la capacidad de invasión en los estudios realizados *in vitro*. La predisposición genética y la exposición a la luz ultravioleta siguen siendo los factores de riesgo más importantes en el desarrollo de la misma (76).

Nivel de evidencia bajo.

## Tumores cerebrales

### 1. ¿ES LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL UN FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TUMORES CEREBRALES?

El glioma y el meningioma son los tumores cerebrales primarios más comunes en adultos y aunque se cree que las hormonas reproductivas influyen en el riesgo de estos tumores, los estudios epidemiológicos sobre la relación entre la exposición a hormonas femeninas y el uso de hormonas exógenas y el riesgo de meningioma y glioma en las mujeres han arrojado resultados inconsistentes (76).

Durante la infancia, la incidencia de gliomas en ambos sexos es similar, pero a partir de la adolescencia, los hombres muestran porcentajes más altos que las mujeres, lo que sugiere un probable efecto protector de las hormonas femeninas o, inversamente, un incremento del riesgo asociado a la exposición a andrógenos. En los adultos, el riesgo de glioma es aproximadamente 50 % mayor en hombres. Por el contrario, los meningiomas son dos veces más frecuentes en mujeres y el predominio es mayor durante los años reproductivos. Asimismo, se ha reportado un crecimiento rápido de meningiomas durante el embarazo, lo que hace pensar que la progesterona juegue un papel importante, así como el de las hormonas femeninas, y más aún el uso de la mifepristona antagonista de la progesterona para frenar el crecimiento de meningiomas no resecables (76).

Dos investigadores realizaron búsquedas exhaustivas en tres bases de datos electrónicas, incluidas PubMed, Embase y Cochrane Library. Se inscribieron un total de 11 estudios de casos y controles para el metaanálisis. Se realizó metaanálisis de dosis-respuesta (97). En comparación con las usuarias de AO, así como las de anticonceptivos no orales, las usuarias de AO podrían tener un riesgo reducido de glioma (cociente de riesgo

[RR], 0,87; IC 95 %, 0,77 - 0,97; I<sup>2</sup> = 42,6 %). Sin embargo, no hubo evidencia obvia de una asociación entre el uso de AO y el riesgo de meningioma en las mujeres (RR, 0,99; IC 95 %, 0,87-1,13; I<sup>2</sup> = 42,7 %). El uso de AO durante más de 10 años en mujeres puede disminuir significativamente el riesgo de glioma al 30 % (RR, 0,7; IC 95 %, 0,6 a 0,81; I<sup>2</sup> = 0 %). Los metaanálisis de dosis-respuesta indicaron que el riesgo de glioma en mujeres disminuyó significativamente cuando la duración del uso de AO orales fue > 7,5 años. La conclusión de este metaanálisis fue que el uso de AO puede no aumentar los riesgos de glioma y meningioma en las mujeres. En cambio, el uso prolongado de AO puede disminuir significativamente el riesgo de glioma, y los beneficios son aún más pronunciados cuando el período de tiempo es > 7,5 años. No obstante, los resultados combinados de este estudio sugieren que el uso de AO puede no aumentar el riesgo de meningioma. Sin embargo, esta conclusión debe validarse y complementarse en futuros estudios más amplios.

En 2010, Michaud y cols. (98) examinaron la relación entre los factores reproductivos y el riesgo de glioma y meningioma entre las mujeres en la investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición (EPIC). Después de una media de 8,4 años de seguimiento, se identificaron 193 casos de glioma y 194 meningioma entre 276 212 mujeres. La información sobre los factores reproductivos y el uso de hormonas se recopiló al inicio del estudio. Se utilizó la regresión de riesgos proporcionales de Cox para determinar los índices de riesgo (HR) y los intervalos de confianza del 95 %. No se observaron asociaciones entre el riesgo de glioma o meningioma y los factores reproductivos, incluida la edad de la menarquia, la paridad, la edad del primer nacimiento, el estado menopáusico y la edad de la menopausia. Se observó un mayor riesgo de meningioma entre las mujeres posmenopáusicas que eran usuarias actuales de terapia de reemplazo hormonal (HR, 1,79; IC del 95 %, 1,18-2,71) en comparación con las que nunca la usaron. De manera

similar, las usuarias actuales de anticonceptivos orales tenían mayor riesgo de meningioma que las que nunca las habían utilizado (HR, 3,61; IC del 95 %, 1,75-7,46). Estos investigadores concluyeron que los resultados no respaldan el papel de los estrógenos y el riesgo de glioma, sin embargo, el uso de hormonas exógenas, especialmente el uso actual, parece aumentar el riesgo de meningioma, hacen la observación que estos hallazgos podrían deberse a un sesgo diagnóstico y requiere confirmación.

Otro estudio poblacional de casos y controles, realizado en Suecia entre 2000 y 2002, que incluyó todas las afectadas de meningioma o glioma entre 20 a 69 años de edad, con 178 casos de meningioma, 115 de gliomas y 323 controles, no demostró asociación clara entre AO y riesgo de tumores cerebrales, sin embargo, para el uso de otros AH (implantes subdérmicos, inyecciones y SIU-LNG) el riesgo relativo se estimó en 1,5 (CI: 0,9- 2,6), incrementando a 2,7 (CI: 0,9-7,5) con el uso por 10 años o más. Se ha reportado una reducción del riesgo de gliomas en mujeres que, en algún momento de su vida, usaron AO, pero no hubo patrones consistentes (76).

Conclusión:

- ✓ Hasta los momentos no se ha encontrado evidencia significativa de que el uso de AO o terapia hormonal de reemplazo (THR) afecte el riesgo de meningiomas; no existe relación significativa entre la duración del uso o momento de inicio de hormonas exógenas y meningioma. Tampoco se ha demostrado incremento de riesgo con el uso pasado o actual de AO en 125 casos de meningioma reportados en la cohorte de las enfermeras. La evolución de los meningiomas, así como los hemangioblastomas, pueden empeorar en pacientes usuarias de AO, por lo que en estos casos están formalmente contraindicados, excepto en el caso de que estos resulten negativos para receptores hormonales (76).

Nivel de evidencia bajo.

## Leiomiomas

### 1. ¿SON LOS LEIOMIOMAS CONTRAINDICACIÓN PARA EL USO DE ANTICONCEPCIÓN HORMONAL?

Los leiomiomas son la neoplasia benigna más frecuente, algunas estadísticas refieren su frecuencia hasta un 40 %, siendo la causa más frecuente de histerectomía, aún se desconocen los factores asociados al inicio y crecimiento de los mismos, así como el papel de las hormonas sexuales en su patogénesis, se sabe que los estrógenos pueden tener un papel estimulador mientras que la progesterona y los progestágenos tienen efectos tanto estimuladores como inhibidores, esto último se debe a que logran concentraciones suficientemente altas en el endometrio (76).

Según las revisiones actuales, no existe contraindicación para el uso de AH en el caso de los leiomiomas, en cuanto al SIU-LNG solo si la cavidad uterina se encuentra muy deformada, o supera la longitud del endoceptor es considerado categoría 4 por la OMS (26), debido al mayor riesgo de perforación uterina y expulsión del mismo. En cavidades no muy grandes o tan deformadas, el uso del SIU-LNG podría ser una opción terapéutica para tratar el SUA (99).

Conclusión.

- ✓ No se han reportado contraindicaciones en la literatura al uso de AH en el caso de leiomiomas uterinos. Nivel de evidencia alto.
- ✓ El uso del SIU-LNG podría ser una opción terapéutica para mejorar el SUA en cavidades uterinas no muy deformadas o bien que no superen la longitud endoceptor. Nivel de evidencia bajo.

## REFERENCIAS

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast

- Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet*. 1996;347 (9017):1713–1727. DOI:10.1016/s0140-6736(96)90806-5161.
2. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, Folger SG, Mandel MG, Daling JR, *et al*. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2025-32. DOI: 10.1056/NEJMoa013202.
  3. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, Malspeis S, Spiegelman D, Chen W, *et al*. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2496-502. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0747.
  4. Beaver EF, Malone KE, Tang MT, Barlow WE, Porter PL, Daling JR, *et al*. Oral contraceptives and breast cancer risk overall and by molecular subtype among young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):755–764. DOI:10.1158/1055-9965.Epi-13-094423
  5. Burchardt NA, Eliassen AH, Shafrir AL, Rosner B, Tamimi RM, Kaaks R, *et al*. Oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk by subtype in the Nurses' Health Study II: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226(6):821.e1-821.e26. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.022.
  6. Dolle JM, Daling JR, White E, Brinton LA, Doody DR, Porter PL, *et al*. Risk factors for triple-negative breast cancer in women under the age of 45 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(4):1157-66. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-1005.
  7. Nichols HB, Schoemaker MJ, Cai J, Xu J, Wright LB, Brook MN, *et al*. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth: A Pooled Analysis of 15 Prospective Studies. *Ann Intern Med*. 2019;170(1):22-30. DOI: 10.7326/M18-1323.
  8. Adami HO, Signorello LB, Trichopoulos D. Towards an understanding of breast cancer etiology. *Semin Cancer Biol*. 1998;8(4):255-62. DOI: 10.1006/scbi.1998.0077.
  9. Adami HO, Persson I, Ekblom A, Wolk A, Pontén J, Trichopoulos D. The aetiology and pathogenesis of human breast cancer. *Mutat Res*. 1995;333(1-2):29-35. DOI: 10.1016/0027-5107(95)00128-x.
  10. Lyons TR, O'Brien J, Borges VF, Conklin MW, Keely PJ, Eliceiri KW, *et al*. Postpartum mammary gland involution drives progression of ductal carcinoma in situ through collagen and COX-2. *Nat Med*. 2011;17(9):1109-15. DOI: 10.1038/nm.2416.
  11. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(9):1865-72. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0515.
  12. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, *et al*. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4638. DOI: 10.3390/ijerph18094638.
  13. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, *et al*; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115(7):840-5. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642280.
  14. Ortho Evra (norelgestromin/ethinyl estradiol transdermal system) [Internet]. White Oak: Food and Drug Administration; s.f [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible de: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2005/021180s0151bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021180s0151bl.pdf)
  15. Nuvaring (etonogestrel/ethinyl estradiol vaginal ring). [Internet]. White Oak: Food and Drug Administration; s.f [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible de: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/021187s0221bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021187s0221bl.pdf)
  16. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(4 Suppl):S5-22. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.01.061.
  17. Shapiro S, Rosenberg L, Hoffman M, Truter H, Cooper D, Rao S, *et al*. Risk of breast cancer in relation to the use of injectable progestogen contraceptives and combined estrogen/progestogen contraceptives. *Am J Epidemiol*. 2000;151(4):396-403. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a010219.
  18. Samson M, Porter N, Orekoya O, Hebert JR, Adams SA, Bennett CL, *et al*. Progestin and breast cancer risk: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(1):3-12. DOI: 10.1007/s10549-015-3663-1.
  19. Strom BL, Berlin JA, Weber AL, Norman SA, Bernstein L, Burkman RT, *et al*. Absence of an effect of injectable and implantable progestin-only



- contraceptives on subsequent risk of breast cancer. *Contraception*. 2004;69(5):353-60. DOI: 10.1016/j.contraception.2003.12.015.
20. Backman T, Rauramo I, Jaakkola K, Inki P, Vaahtera K, Launonen A, *et al.* Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system and breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2005;106(4):813-7. DOI: 10.1097/01.AOG.0000178754.88912.b9.
  21. Zürcher A, Knabben L, Janka H, Stute P. Influence of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on the risk of breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;307(6):1747-1761. DOI: 10.1007/s00404-022-06640-y.
  22. Dinger J, Bardenheuer K, Minh TD. Levonorgestrel-releasing and copper intrauterine devices and the risk of breast cancer. *Contraception*. 2011;83(3):211-7. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.11.009.
  23. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):292-299. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000356.
  24. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(23):2228-2239. DOI: 10.1056/NEJMoal700732.
  25. Gompel A, Ramirez I, Bitzer J; European Society of Contraception Expert Group on Hormonal Contraception. Contraception in cancer survivors - an expert review Part I. Breast and gynaecological cancers. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2019;24(3):167-174. DOI: 10.1080/13625187.2019.1602721.
  26. Adanu R, Amaral E, Amy JJ, Cameron S, Chipato T, Chou R, *et al.*; Guideline Development Group. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. Ginebra: OMS; 2015 [consultado 25 de septiembre de 2023]. Disponible en: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158\\_eng.pdf?sequence=9](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/181468/9789241549158_eng.pdf?sequence=9)
  27. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, Berry-Bibee E, Horton LG, Zapata LB, *et al.* U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(3):1-103. DOI: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
  28. Percy L. The new UK Medical Eligibility Criteria (UKMEC): what has changed? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2016;42(2):81-2. DOI: 10.1136/jfprhc-2016-101488.
  29. Society AC. 5-year relative survival, 2009–2015, by cancer type [Internet]. [consultado en septiembre 10: 10/01/21]. Disponible en: <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>
  30. Varghese A, Lele S. Rare Ovarian Tumors. In: Lele S, editor. *Ovarian Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. Chapter 1. DOI: 10.36255/exon-publications-ovarian-cancer-rare-ovarian-tumors
  31. Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [actualizado 18 de junio de 2023; consultado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
  32. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers Screening (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [actualizado 23 de marzo de 2023; consultado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65898/>
  33. Pinsky PF, Miller EA, Zhu CS, Prorok PC. Overall mortality in men and women in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *J Med Screen*. 2019;26(3):127-134. DOI: 10.1177/0969141319839097.
  34. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, *et al.* Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10290):2182-2193. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00731-5. Estudio randomizado controlado
  35. The Global Cancer Observatory. Venezuela, Bolivarian Republic of [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021 [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/862-venezuela-bolivarian-republic-of-fact-sheets.pdf>
  36. Zsiros E. Prefacio. En: Lele S, editor. *Ovarian Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022. DOI: 10.36255/exon-publications-ovarian-cancer-foreword
  37. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers Prevention (PDQ®): Health Professional Version. 2023 Jun 29. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer

- Institute (US); 2002 [actualizado 29 de junio de 2023; consultado 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65921/>
38. Committee on the State of the Science in Ovarian Cancer Research; Board on Health Care Services; Institute of Medicine; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. *Ovarian Cancers: Evolving Paradigms in Research and Care* [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016. DOI: 10.17226/21841.
  39. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
  40. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, *et al*. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):139-147. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318291c235.
  41. Schüller S, Ponnath M, Engel J, Ortmann O. Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287(6):1187-204. DOI: 10.1007/s00404-013-2784-1.
  42. Cook LS, Pestak CR, Leung AC, Steed H, Nation J, Swenerton K, *et al*. Combined oral contraceptive use before the first birth and epithelial ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2017;116(2):265-269. DOI: 10.1038/bjc.2016.400.
  43. Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the Associations between Duration of Oral Contraceptive Use and Ovarian, Endometrial, Breast, and Colorectal Cancers. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):516-521. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.4942.
  44. Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, Mooij TM, Roos-Blom MJ, Azarang L, *et al*.; Epidemiological Study of Familial Breast Cancer, Gene Etude Prospective Sein Ovaire Sein, Hereditary Breast and Ovarian Cancer Research Group Netherlands, and International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Oral contraceptive use and ovarian cancer risk for BRCA1/2 mutation carriers: an international cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(1):51.e1-51.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.01.014.
  45. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC. Association between contemporary hormonal contraception and ovarian cancer in women of reproductive age in Denmark: prospective, nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;362:k3609. DOI: 10.1136/bmj.k3609.
  46. Shafirir AL, Schock H, Poole EM, Terry KL, Tamimi RM, Hankinson SE, *et al*. A prospective cohort study of oral contraceptive use and ovarian cancer among women in the United States born from 1947 to 1964. *Cancer Causes Control*. 2017;28(5):371-383. DOI: 10.1007/s10552-017-0876-0.
  47. Antoniou AC, Rookus M, Andrieu N, Brohet R, Chang-Claude J, Peock S, *et al*. Reproductive and hormonal factors, and ovarian cancer risk for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(2):601-10. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-08-0546.
  48. Xia YY, Kotsopoulos J. Beyond the pill: contraception and the prevention of hereditary ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract*. 2022;20(1):21. DOI: 10.1186/s13053-022-00227-z.
  49. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Cancer*. 1991;49(2):191-195.
  50. Wilailak S, Vipupinyo C, Suraseranivong V, Chotivanich K, Kietpeerakool C, Tanapat Y, *et al*. Depot medroxyprogesterone acetate and epithelial ovarian cancer: a multicentre case-control study. *BJOG*. 2012;119(6):672-7. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2012.03298.x.
  51. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, Coeytaux RR, Urrutia RP, Lowery WJ, *et al*. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* [Internet]. 2013 [consultado 24 de septiembre de 2023]; (212):1-514. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148769/>
  52. Jatoi A, Foster NR, Kalli KR, Vierkant RA, Zhang Z, Larson MC, *et al*. Prior oral contraceptive use in ovarian cancer patients: assessing associations with overall and progression-free survival. *BMC Cancer*. 2015;15:711. DOI: 10.1186/s12885-015-1774-z.
  53. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):875-884. DOI: 10.1007/s00404-020-05458-w.

54. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6):dju091. DOI: 10.1093/jnci/dju091.
55. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, *et al.* Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84. DOI: 10.1016/j.ejca.2010.04.018.
56. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(8):1197-207. DOI: 10.1586/era.11.38.
57. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, *et al.*; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Int J Cancer.* 2015;137(5):1136-1146. DOI: 10.1002/ijc.29386.
58. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, *et al.* Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102. DOI: 10.6004/jnccn.2021.0001.
59. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R, Stillman L. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for *BRCA1/2*-Related Cancer in Women: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2019 [consultado 24 de septiembre de 2023]. Report No.: 19-05251-EF-1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545867/>
60. Sánchez-Borrego R, Sánchez-Prieto M. What are the mechanisms of action of the different contraceptive methods to reduce the risk of ovarian cancer? *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2021;26(1):79-84. DOI: 10.1080/13625187.2020.1849617.30.
61. Kurman RJ, Shih Ie-M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016;186(4):733-747. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.11.011.
62. Phung MT, Lee AW, Wu AH, Berchuck A, Cho KR, Cramer DW; Ovarian Cancer Association Consortium; Australian Ovarian Cancer Study Group and the Ovarian Cancer Association Consortium; Ovarian Cancer Association Consortium. Depot-Medroxyprogesterone Acetate Use Is Associated with Decreased Risk of Ovarian Cancer: The Mounting Evidence of a Protective Role of Progestins. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(5):927-935. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1355.
63. Lockhat FB, Emembolu JE, Konje JC. Serum and peritoneal fluid levels of levonorgestrel in women with endometriosis who were treated with an intrauterine contraceptive device containing levonorgestrel. *Fertil Steril.* 2005;83(2):398-404. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.07.961.
64. Patel A, Schwarz EB; Society of Family Planning. Cancer and contraception. Release date May 2012. SFP Guideline #20121. *Contraception.* 2012;86(3):191-8. DOI: 10.1016/j.contraception.2012.05.008.
65. Kamani M, Akgor U, Gültekin M. Review of the literature on combined oral contraceptives and cancer. *Ecancermedalscience.* 2022;16:1416. DOI: 10.3332/ecancer.2022.1416.
66. Burchardt NA, Shafir AL, Kaaks R, Tworoger SS, Fortner RT. Oral contraceptive use by 67 formulation and endometrial cancer risk among women born in 1947-1964: The Nurses' Health Study II, a prospective cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2021 Aug;36(8):827-839. DOI: 10.1007/s10654-020-00705-5.
67. Iversen L, Sivasubramaniam S, and Lee AJ, Fielding Hannaford P. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(6): 580.e1-580.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
68. Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1061-1070. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00212-0.
69. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and risk of endometrial cancer in women younger than age 50: A retrospective cohort study of Danish women. *Contraception.* 2020;102(3):152-158. DOI: 10.1016/j.contraception.2020.06.008.
70. Felix AS, Gaudet MM, La Vecchia C, Nagle CM, Shu XO, Weiderpass E, *et al.* Intrauterine devices and endometrial cancer risk: a pooled analysis of the Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E410-22. DOI: 10.1002/ijc.29229.

71. The Global Cancer Observatory. Cervix Uteri [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2021 [consultado 20 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>
72. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(Suppl 1):28-44. DOI: 10.1002/ijgo.13865.
73. González Blanco M. Cáncer de cuello uterino asociado al embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2018 [consultado 26 de septiembre de 2023];78(4): 307 - 325. Disponible en: [http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev\\_ogv/article/view/20515](http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_ogv/article/view/20515)
74. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;24 Suppl 3:S3/42-51. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.06.018.
75. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):20-28. Disponible en: <https://academic.oup.com/jncimono/article/2003/31/20/951056>
76. Hernández G, Acosta H, Blanch R, Engberts T, González-Blanco M, Paredes R, *et al.* Neoplasias y anticonceptivos hormonales. En: Bajares de Lilue M, Pizzi La Veglia R, editoras. *Consenso: Anticoncepción hormonal 2013.* Caracas: Editorial Ateproca; 2013. p.77-88.
77. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, *et al*; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet.* 2002;359(9312):1085-1092. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08150-3.
78. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer; Appleby P, Beral V, Berrington de González A, Colin D, Franceschi S, Goodhill A, *et al.* Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007;370(9599):1609-1621. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61684-5.
79. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: finalreportfromtheOxford-FamilyPlanningAssociation contraceptive study. *Contraception.* 2013;88(6):678-83. DOI: 10.1016/j.contraception.2013.08.008.
80. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-1943. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
81. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, *et al.* The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147029. DOI: 10.1371/journal.pone.0147029.
82. Pragout D, Laurence V, Baffet H, Raccach-Tebeka B, Rousset-Jablonski C. Contraception et cancer. *RPC Contraception CNGOF. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(12):834-844. French. DOI: 10.1016/j.gofs.2018.10.010.
83. Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø, Hannaford PC. Contemporary hormonal contraception and cervical cancer in women of reproductive age. *Int J Cancer.* 2021. DOI: 10.1002/ijc.33585.
84. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert JHHM, Jones HE. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception.* 2022;107:1-9. DOI: 10.1016/j.contraception.2021.10.018.
85. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Cervical Cancer Prevention (PDQ®): Health Professional Version. En: *PDQ Cancer Information Summaries* [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002 [actualizado 10 de abril de 2023; consultado 23 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/types/cervical/hp/cervical-prevention-pdq>
86. Harris TG, Miller L, Kulasingam SL, Feng Q, Kiviat NB, Schwartz SM, *et al.* Depot-medroxyprogesterone acetate and combined oral contraceptive use and cervical neoplasia among women with oncogenic human papillomavirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200(5):489.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2009.01.030.
87. Clark MK, Stockdale CK, Railsback L, Nichols S. Differences in cervical cytologic and histologic findings between women using depot-medroxyprogesterone acetate and oral contraceptives. *J Low Genit Tract Dis.* 2011;15(3):219-23. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31820eb140.
88. Longatto-Filho A, Hammes LS, Sarian LO, Roteli-

- Martins C, Derchain SF, Eržen M, *et al.* Hormonal contraceptives and the length of their use are not independent risk factors for high-risk HPV infections or high-grade CIN. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;71(2):93-103. DOI: 10.1159/000320742.
89. Marks M, Gravitt PE, Gupta SB, Liaw KL, Kim E, Tadesse A, *et al.* The association of hormonal contraceptive use and HPV prevalence. *Int J Cancer.* 2011;128(12):2962-2970. DOI: 10.1002/ijc.25628.
  90. Hoefgen HR, Benoit J, Chan S, Jayasinghe Y, Lustberg M, Pohl V, *et al.* Female reproductive health in pediatric, adolescent, and young adult cancer survivors. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70 Suppl 5:e29170. DOI: 10.1002/pbc.29170.
  91. Dominick SA, McLean MR, Whitcomb BW, Gorman JR, Mersereau JE, Bouknight JM, *et al.* Contraceptive Practices Among Female Cancer Survivors of Reproductive Age. *Obstet Gynecol.* 2015;126(3):498-507. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000963.
  92. Harris CA, Mandelbaum RS, Rau AR, Song BB, Klar M, Ouzounian JG, *et al.* Contraception and sterilization selection at delivery among pregnant patients with malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2023. DOI: 10.1111/aogs.14654.
  93. Frega A, Scardamaglia P, Piazzè J, Cerekja A, Pacchiarotti A, Verrico M, *et al.* Oral contraceptives and clinical recurrence of human papillomavirus lesions and cervical intraepithelial neoplasia following treatment. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(2):175-178. DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.08.023.
  94. Luan NN, Wu L, Gong TT, Wang YL, Lin B, Wu QJ. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control.* 2015;26(1):65-78. DOI: 10.1007/s10552-014-0483-2.
  95. Sun Q, Sun H, Cong L, Zheng Y, Wu N, Cong X. Effects of Exogenous Hormones and Reproductive Factors on Female Melanoma: A Meta-Analysis. *Clin Epidemiol.* 2020;12:1183-1203. DOI: 10.2147/CLEP.S273566.
  96. Cervenka I, Mahamat-Saleh Y, Savoye I, Dartois L, Boutron-Ruault MC, Fournier A, *et al.* Oral contraceptive use and cutaneous melanoma risk: a French prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2018;143(10):2390-2399. DOI: 10.1002/ijc.31644.
  97. Yang X, Liu F, Zheng J, Cheng W, Zhao C, Di J. Relationship Between Oral Contraceptives and the Risk of Gliomas and Meningiomas: A Dose-Response Meta-Analysis and Systematic Review. *World Neurosurg.* 2021;147:e148-e162. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.11.175.
  98. Michaud DS, Gallo V, Schlehofer B, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, *et al.* Reproductive factors and exogenous hormone use in relation to risk of glioma and meningioma in a large European cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2562-9. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0447.
  99. Grigorieva V, Chen-Mok M, Tarasova M, Mikhailov A. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to treat bleeding related to uterine leiomyomas. *Fertil Steril.* 2003;79(5):1194-8. DOI: 10.1016/s0015-0282(03)00175-4.