Suplemento
Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S156-S162.

Cáncer y anticoncepción

Cancer and contraception.

Norma Velázquez-Ramírez

Resumen

A partir de la introducción de los anticonceptivos orales combinados al mercado, en 1960, más de 300 millones de mujeres han recurrido a ellos. Si bien son un método sumamente eficaz, desde sus inicios las formulaciones con altas dosis de estrógenos se asociaron con efectos adversos graves, principalmente tromboembolismo. A partir de entonces, su seguridad se ha tornado en una de sus características más relevantes; por esto ha tenido gran relevancia y se ha manifestado cierta preocupación del papel de las hormonas en algunos tipos de cáncer y la forma en que podrían contribuir a su evolución y poner en peligro la salud de las mujeres. El cáncer es una enfermedad multifactorial y la anticoncepción hormonal puede incrementar el riesgo en grupos particulares; sin embargo, también tienen ventajas en la reducción de la morbilidad y mortalidad de algunas neoplasias potencialmente agresivas, como el cáncer de ovario. El efecto protector depende del periodo de tratamiento, que incluso permanece después de varios años de haberlos suspendido. El consumo de anticonceptivos orales combinados se asocia con disminución del riesgo de cáncer, principalmente de tipo endometrioide, seroso y limítrofe (20%). Sin importar la dosis de estrógeno prescrita, también se ha observado disminución del riesgo en pacientes con mutaciones del BRCA 1 y 2.

PALABRAS CLAVE: Antconceptivos orales combinados; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; estrógenos.

Abstract

Since the introduction of combined oral contraceptives into the market in 1960, more than 300 millon women have turned to them. While they are an extremely effective method, since their inception formulations with high doses of estrogen have been associated with severe adverse effects, mainly thromboembolism. Since then, their safety has become in one of their more relevant characteristcs; thus, it has been manifested some concern about the role of hormones in some types of cancer and how they could contribute to their evolution and put endangering the health of women. Cancer is a multifactorial disease and hormonal contraception can increase the risk in particular groups; however, it also has advantages in reducing the morbidity and mortality of some potentially aggressive neoplasms, such as ovarian cancer. The protective effect depends on the period of treatment and even remains after several years of having suspended them. The consumption of combined oral contraceptives is associated with a reduction in the risk of cancer, mainly of the endometrial, serous and borderline type (20%). Regardless of the dose of estrogen prescribed, the decrease in risk has also been observed in patients with BRCA 1 and 2 mutations.

KEYWORDS: Combined oral contraceptives; Breast cancer; Ovarian cancer; Endometrial cancer; Estrogens.

Recibido: agosto 2018

Aceptado: enero 2019

Este artículo debe citarse como
Velázquez-Ramírez N. Cáncer y anticoncepción. Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl 1):S156-S162.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i-Supl1.3851

ANTECEDENTES

Desde la introducción de los anticonceptivos orales combinados en el mercado, en 1960, se han estimado más de 300 millones de usuarias en todo mundo.[1] Aunque representa un método altamente efectivo, desde sus inicios las formulaciones con altas dosis de estrógenos se asociaron con efectos adversos graves, principalmente tromboembolismo. A partir de entonces, la seguridad con el uso de anticonceptivos hormonales exógenos siempre ha tenido gran relevancia y se ha manifestado cierta preocupación del papel de las hormonas en algunos tipos de cáncer y la forma en que podrían contribuir con su evolución y poner en peligro la salud de las mujeres.

Está documentado que los factores reproductivos modulan significativamente el riesgo de ciertas neoplasias. Estudios prospectivos demuestran que la terapia de remplazo en mujeres posmenopáusicas puede incrementar el riesgo de cáncer de mama y ovario, y disminuye el riesgo de cáncer de endometrio.[2]

Los estudios que evaluaron la relación entre los factores de riesgo para cáncer y el uso de anticonceptivos orales combinados fueron contradictorios, porque existen múltiples factores de riesgo que también pueden asociarse con uso de hormonas. Sin embargo, existe evidencia que respalda el conocimiento de los riesgos y beneficios adicionales de los anticonceptivos orales combinados.

Cáncer de mama

Los beneficios y riesgos de los anticonceptivos orales combinados fueron revisados en 1996 por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer. Este grupo concluyó que los hormonales combinados son carcinogénicos para los humanos, pues aumentan el riesgo de cáncer hepatocelular, mama y cervicouterino. Sus estudios reportaron que las mujeres que consumían las combinaciones antiguas, con altas dosis de estrógenos, tenían un riesgo relativo de 1.24, IC95% 1.15-1.33, de padecer cáncer de mama.[3]

El Grupo Colaborativo de Factores Hormonales en Cáncer de mama revisó un metanálisis de 54 estudios en 25 países y demostró que las usuarias de anticonceptivos orales combinados por periodos prolongados tenían un aumento moderado del riesgo relativo (RR), que desaparecía después de 10 años de haber suspendido el tratamiento. Esto podría sugerir el efecto hormonal en lesiones preexistentes o en el diagnóstico temprano en usuarias de anticonceptivos orales combinados. Así mismo, se encontró un incremento del riesgo en mujeres menores de 20 años de edad al inicio del tratamiento con anticonceptivos orales combinados.[4]

De acuerdo con el Estudio de Salud de Enfermeras de Estados Unidos, que incluyó a 3383 pacientes con cáncer de mama, las mujeres al inicio del estudio tenían entre 35 y 55 años de edad y sólo 6% refirió ser usuaria de anticonceptivos orales combinados, 40% haberlos consumido anteriormente y 54% nunca los consumió. Los autores no encontraron aumento del riesgo en usuarias de más de 10 años de tratamiento, ni en el subgrupo de mujeres menores de 45 años o, bien, después de 5 años terapia (**Cuadro 1**).[5]

El estudio de cohorte del Royal College of General Practitioners, en el que incluyeron 46,000 mujeres reclutadas en 1968, no reportó aumento del riesgo de cáncer en las usuarias que consumieron anticonceptivos orales combinados alguna vez en su vida. De estas, 75% eran usuarias de anticonceptivos combinados (50 µg de etinilestradiol) y 63.6% eran menores de 30 años cuando iniciaron el tratamiento.[6]

Cuadro 1. Efecto de los anticonceptivos orales combinados asociados con el riesgo de cáncer de mama

Estudio	n		RR	(IC95%)
	Casos	Controles		
Oxford metanáisis (CGHFBC,1996)	53,297	100,239	Usuaria actual o reciente 1:24	1.15-1.33
Enfermeras (cohorte) Kankinson et al, 1997	3383	-	1:11	0.95-1.32
RCGP(cohorte) Hannaford et al, 2007	46,000		0.98	0.87-1.10
Oxford Family Planning (cohorte) Vessey et al 2006	17,032	-	1.0	0.8-1.1
Womens´s CARE (Marchbanks, et al, 2002)	4575	4682	1.0	0.8-1.1
Women´s Lifestyle and Health (cohorte) Kumble et al, 2002	103,027		Exusuarias 1.0	1.1-1.4
Mayo Clinic (metanálisis) Kablenborn et al, 2006	Pacientes premenopáusicas con cáncer de mama	-	Todas las usuarias 1.19	1.09-1.29

Según el estudio de la Asociación de Planificación Familiar de Oxford, en el que evaluaron a 17,032 mujeres de 25 a 39 años, entre 1968 y 1974, no encontraron aumento del riesgo relativo de cáncer por consumo de anticonceptivos orales combinados.[7]

La investigación de Glerisch y sus colaboradores reportó que el riesgo de cáncer de mama fue moderado, pero significativo entre mujeres que alguna vez consumieron *versus* no usuarias de anticonceptivos orales (RR 1.08; IC 95% 1.00-1.17); además, no encontraron relación entre el periodo de tratamiento y riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, aumentó el riesgo en usuarias recientes de hormonales (menos de 5 años) y disminuyó en quienes dejaron de consumir el tratamiento 10 atrás *versus* mayor riesgo en usuarias y no usuarias.[8]

Los anticonceptivos orales combinados ofrecen protección para cáncer de endometrio y epitelial de ovario.[9,10] El cáncer de mama es la principal neoplasia en mujeres de todo el mundo. Entre los factores de riesgo conocidos se encuentran: antecedente familiar de la enfermedad, aumento de la densidad mamaria, diagnóstico previo de hiperplasia atípica y radiación en tórax; dichos factores aumentan cuatro veces más el riesgo de padecer cáncer y las hormonas endógenas y exógenas en menos de dos veces el riesgo.[11]

El cáncer de mama es una enfermedad hormonodependiente, donde los estrógenos se han identificado como uno de los factores implicados en su evolución. Recientemente se publicaron los datos del estudio de cohorte más grande del mundo, cuyo objetivo fue evaluar los riesgos y beneficios del cáncer a largo plazo en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En el ensayo se incluyeron 23,000 usuarias y 23,000 no usuarias de hormonales combinados, caucásicas, con promedio inicial de edad de 29 años; se analizaron datos como: tabaquismo, paridad y enfermedades médicas. Al comparar las no usuarias *versus* usuarias se observó una reducción del riesgo de cualquier tipo de cáncer en estas últimas RR 0.96 (IC 99%.90-1.03). La neoplasia más común fue la mamaria, cercana a la unidad 1.04 (IC 99% 91-1.17). Así mismo, se observó reducción del riesgo de cáncer colorrectal (RR 0.81; IC99% 0.66- 0.99) de endometrio (RR 0.66; IC99% 0.48- 0.89) y ovario (RR 0.67; IC99% 0.50-0.89) entre usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales combinados. En ambos grupos la incidencia de padecer cualquier tipo

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3851

cáncer se incrementó con la edad. El antecedente de tabaquismo fue mayor en el grupo de menor estrato social. El riesgo de cáncer de mama y de cérvix fue estadísticamente significativo entre usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados (periodo menor de 5 años), incluso desapareció después de suspender el tratamiento entre 5 y 15 años. El estudio concluyó que las mujeres tienen menor riesgo de padecer cáncer si consumen anticonceptivos orales combinados por periodo prolongado, incluso supone un factor protector contra ciertos tipos de cáncer a largo plazo.[12]

Cáncer cervical

De acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), que evaluó la relación entre anticonceptivos orales combinados y cáncer de cérvix, se observó que la infección persistente de uno o más tipos oncogénicos de VPH son necesarios para generar carcinogénesis cervical; las mujeres con diagnóstico de VPH representan el grupo de mayor riesgo de cáncer cérvix y consumo de anticonceptivos combinados. Aunque en las usuarias de anticonceptivos orales combinados aumentó el riesgo de cáncer de cérvix invasor (RR 1.29; IC 0.88-1.91) y cáncer cérvix in situ (RR 2.54; IC 0.95-6.78), este no resultó estadísticamente significativo. Sin embargo, se observó significación estadística al evaluar la relación ente pacientes con VPH y consumo de anticonceptivos orales combinados de 5 a 9 años (RR 2.82; IC 1.46- -5.42) y 10 o más años de tratamiento (RR 4.03; IC 2.09-8.02). La posible asociación entre anticonceptivos orales combinados y VPH puede deberse a que los estrógenos y las progestinas participan en la expresión de ciertos genes de VPH y estimulan la proliferación de células en el cérvix, a través de elementos de respuesta hormonal en el genoma viral y a mecanismos mediados por receptores.[13]

La investigación de Vassey y Painter reportó un incremento del riesgo en usuarias que consumieron anticonceptivos orales combinados entre 49-144 meses (RR 3.9; (IC 1.4-12.3) *versus* 145-240 meses (RR 4.6; IC 1.5 -15.6), lo que sugiere que algunos efectos adversos provocados por los anticonceptivos en pacientes con cáncer cervical pueden persistir después de suspender el tratamiento.[14]

Hannaford y su grupo no encontraron incremento del riesgo de cáncer cervical invasor; sin embargo, observaron un ligero aumento del riesgo en el subgrupo de usuarias de anticonceptivos orales combinados después de 8 años de tratamiento (RR 2.73; IC 1.61-4.61).[6]

Un metanálisis que incluyó 24 estudios, en el que evaluaron a 16,000 *vs* 35,000 mujeres con y sin cáncer de cérvix, respectivamente; además de analizar las variables de regresión logística como: edad, inicio de vida sexual, cantidad de parejas sexuales, paridad, tabaquismo y detección oportuna de cáncer, concluyó que en las usuarias de anticonceptivos orales combinados por más de cinco años aumentó el riesgo relativo de cáncer cervical invasor (RR 1.90; IC 1.69- 2.13), pero disminuyó al suspender su uso después de 10 años; además, en quienes tuvieron 5 o más hijos se incrementó tres veces más el riesgo de cáncer cervical que las mujeres no tuvieron hijos.[15] Con estos hallazgo se recalca que existe una asociación entre infección por VPH oncogénicos y el uso anticonceptivos orales combinados por más de 5 años de tratamiento.

Cáncer de ovario

Entre las posibles causas del cáncer de ovario se encuentra el microtraumatismo de las fibras de ADN de la superficie epitelial de forma repetida durante la ovulación y la constante reparación del epitelio; por tanto, factores como la inhibición de la ovulación que producen los

anticonceptivos orales combinados, el embarazo y la lactancia pueden considerarse factores protectores contra este tipo de cáncer.

Se han postulado la hipótesis de la participación de las hormonas ováricas en este tipo de cáncer, principalmente la progesterona. Estudios experimentales han demostrado que esta hormona regula la expresión del gen P53 supresor del tumor e inhibe la proliferación en cultivos de células epiteliales ováricas e induce apoptosis en líneas celulares de epitelio ovárico humano de pacientes sanas y con cáncer.[16,17]

Un metanálisis publicado en 2008, que evaluó 23,257 mujeres con cáncer de ovario y 87,303 controles, confirmó una reducción significativa del riesgo relativo del cáncer en usuarias de anticonceptivos orales combinados.[19] Así mismo, se demostró el efecto protector en función de la duración del periodo de tratamiento, que al reportar y ajustar posibles factores confusores se encontró una reducción en el riesgo de 20% por cada 5 años de tratamiento.

Al analizar la protección por tipo de cáncer de ovario, resalta la disminución del riesgo en los tipos endometrioide y seroso de 20% y para mucinoso de 12%. No se demostró diferencia estadísticamente significativa, por lo que quizá tienen el mismo efecto protector.[19] Las pacientes con alto riesgo de cáncer de ovario, principalmente con mutación del gen BRCA 1 y 2, tampoco mostraron diferencias en cuanto al consumo de anticonceptivos orales combinados.[20]

Cáncer de endometrio

Durante el día 1 a 5 del ciclo menstrual normal el porcentaje de actividad mitótica en el endometrio permanece baja; posteriormente aumenta de forma rápida y se mantiene estable poco antes del día 19 y después disminuye prácticamente a cero hasta iniciar el siguiente ciclo. De esta forma, la actividad mitótica es mayor cuando los estrógenos no tienen oposición y es baja o nula cuando están expuestos a progesterona. Diversos estudios comprobaron que los anticonceptivos orales combinados secuenciales que contenían estrógenos sin progestina (consumidos en los primeros 14 a 16 días), provocaban dos veces más riesgo de padecer cáncer de endometrio, por lo que se retiraron del mercado.[21,22] Así, el consumo de anticonceptivos combinados con dosis de estrógeno y progestina constantes, por un periodo mínimo de 21 días, reduce 50% el riesgo de cáncer de endometrio.[23]

En 1995 se publicó la primera revisión sistemática que utilizó los criterios del USA Preventive Servicie Task Force para evaluar la asociación entre anticonceptivos orales combinados y cáncer de endometrio.[24] El ensayo incluyó 13 estudios de cohorte, casos y controles; los primeros reportaron un efecto protector significativo y el estudio de Beral y su grupo, efectuado en el Reino Unido, señaló 80% de reducción del riesgo entre usuarias y no usuarias de anticonceptivos orales combinados (RR 0.2 95% IC:0.0-0.7).[25]

En 1991 la OMS clasificó los anticonceptivos orales combinados según la dosis de etinilestradiol, con base en el efecto y dosis de la progestina. De acuerdo con los medicamentos, la dosis alta de etinilestradiol y baja de progestina, incluso las dosis bajas de etinilestradiol y de progestina no modificaron el riesgo (RR 0.59; IC95% 0.26-1.30); sin embargo, al comparar las dosis altas y bajas de progestina, independiente de la dosis de etinilestradiol, se observó una reducción significativa en el riesgo de cáncer de endometrio (RR 0.21; IC95% 0.05-0.89).[26]

El estudio CASH reportó que las dosis altas y bajas de progestinas disminuyeron significativamente el riesgo de cáncer (RR 0.21; IC95%

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3851

0.10-0.43 y RR 0.39; IC95% 0.25-0.60). Además, se encontró que el tratamiento con solo progestinas representó un factor protector en mujeres con IMC >22 (RR 0.3; IC95% 0.11-0.92.[27]

Una revisión sistemática que incluyó 10 estudios de casos y controles, además de la cohorte de Beral y sus colaboradores,[25] reportaron disminución significativa del riesgo de cáncer (RR 0.44; IC 0.33-0.44) después de 4, 8 y 12 años de tratamiento con anticonceptivos orales combinados, respectivamente, ajustado por edad, adiposidad, paridad y terapia hormonal sustitutiva. La tendencia en la reducción del riesgo se incrementó con la duración o periodo de tratamiento de anticonceptivos combinados, que en términos estadísticos fue significativo ($p< 0.0001$). Así mismo, se encontró que después de suspender el tratamiento disminuyó el riesgo de forma persistente por 20 años ($p = 0.011$).[28]

De acuerdo con la evidencia demostrada en estudios de casos y controles, y de cohorte por largo tiempo, se observó una reducción del riesgo de cáncer de endometrio de casi 50% en las usuarias de anticonceptivos orales combinados.

Algunas investigaciones reportan que la protección que ofrece este tipo de anticonceptivos permanece 20 años después de haber suspendido el tratamiento; por tanto, el consumo prolongado se asocia con aumento de dicho efecto protector. Su efecto benéfico es independiente de la combinación de los anticonceptivos orales; no obstante, la indicación de progestinas parece ser mejor.

CONCLUSIONES

Aunque la mayor parte de los estudios no concluyen si el consumo de anticonceptivos orales combinados aumenta el riesgo de cáncer de mama, que varía de RR 1-1.24 a 5 años, se ha observado disminución de esta cifra después de 10 años de haber suspendido el tratamiento. A pesar de ello, es importante recalcar que existen factores individuales que incrementan cuatro veces más el riesgo de cáncer, además de factores adicionales, como la participación de hormonas endógenas y exógenas que aumentan dos veces más el riesgo. El riesgo de cáncer de cérvix se incrementa por la asociación con VPH, principalmente con los subtipos oncogénicos, y con el periodo de tratamiento (mayor de 5 años). Sin embargo, los anticonceptivos orales combinados pueden disminuir el riesgo de cáncer de endometrio y ovario en las usuarias, además de reducir la morbilidad y mortalidad por este tipo de neoplasias tan agresivas y que desafortunadamente su diagnóstico suele establecerse en estadios avanzados. Por ello es necesario conocer los riesgos y beneficios de los anticonceptivos orales combinados, con la intención de informar a las usuarias y tomar decisiones adecuadas.

REFERENCIAS

1. Marks LV. Sexual chemistry: a history of contraception pill. London: Yale University Press; 2001. https://doi.org/10.1080/03612759.2001.10525981
2. Anderson GL, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women´s Health Initiative randomized trial. JAMA 2003;290:1739-1748. https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1739
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Combined estrogen-progestogen contraceptives and combined estrogen-progestogen menopausal therapy. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;91:1-528.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996;347:1713-1727
5. Hankinson SE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). Cancer Causes Control 1997;8:65-72.
6. Hannaford PC, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner´s oral contraception study. BMJ 2007;335:651. https://doi.org/10.1136/bmj.39289.649410.55

7. Vassey M, et al. Oral contraceptive use and cáncer. Findings in large cohort study 1968-2004. Br J Cancer 2006;95:385-389. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603260
8. Glerisch JM, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal and endometrial cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22(11):1931-1943. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
9. Cancer and Steroid Hormone Study of the Center for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral contraceptive use. N Engl J Med 1987;316:650-6055.
10. Kelsey JL, et al. A Case-control study of cancer of the endometrium. Am J Epidemiol 1982;116:333-342. https://doi.org/10.1056/NEJM198703123161102
11. Cumminas SR, et al. Prevention of breast cancer in postmenopausal women: approaches to estimating and reducing risk. J Natl Cancer Inst 2009;101:384-398. https://doi.org/10.1093/jnci/djp018.
12. Iversen L, et al. Lifetime cáncer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners´ Oral Contraceptive Study. Am J Obstet Gynecol 2017;216:580.e2-.e9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.002.
13. Moreno V, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cáncer in woman with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case control study. Lancet 2002;359:1085-1092. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08150-3
14. Vassey M, et al. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study Br. J Med 2006;95:385-389. https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603260
15. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factor: Collaborative reanalysis of individual data on 16563 women with cervical carcinoma and 33542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiology studies. Int Cancer 2006;119:1108-1124.
16. Murdoch WJ, et al. Steroid hormonal regulation of proliferative, p53 tumor suppressor, and apoptotic responses of sheep ovarian epithelial cells. Mol Cell Endocrinol 2002;186:61-67.
17. Bu SZ, et al. Progesterone induces apoptosis and up regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. Cancer 1997;79:1944-1950.
18. Syed V, et al. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. Oncogene 2003;22:6883-6890. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206828
19. Beral V, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data form epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. Lancet 2008;371:303-3014. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60167-1.
20. McLaughlin JR, et al, Reproductive risk factors for ovarian cáncer in carriers of BRCA1 or BRCA 2 mutations: a case-control study. Lancet Oncol 2007;8:26-34. https://doi.org/10.1016/S1470-2045(06)70983-4
21. Weiss NS, et al. Incidence of endometrial cancer in relation to use of oral contraceptives. N Engl J Med 1980;302:551-554. 10.1056/NEJM198003063021004
22. Henderson BE, et al. The epidemiology of endometrial cancer in young women. Br J Cancer 1983;47:749-756.
23. Kaufman DG, et al. Decreased risk of endometrial cáncer among oral-contraceptive users. Neu Engl J Med 1980;303:1045-1047. https://doi.org/
24. 10.1056/NEJM198010303031807
25. Grimes DA, et al. Primary prevention of gynecologic cancers. Am J Obstet Gynecol 1995;172:227-235.
26. Beral V, et al. Oral contraceptive use and malignancies of the genital tract. Results from the Royal College of General Practitioners 'Oral Contraceptive Study. Lancet. 1988;2(8624):1331-5.
27. Depot-medroxyprogesterone acetate (DMPA) and risk of endometrial cáncer. The WHO Collaborative Study of Neoplastic and Steroid Contraceptives. Int J Cancer 1991;49:186-190.
28. Maxwell GL, et al. Progestin and estrogen potency of combination oral contraceptives and endometrial cancer risk. Gynecol Oncol 2006;103:535-540. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.03.046
29. Schlesselman JJ. Risk of endometrial cáncer in relation to use of combined oral contraceptives. A practitioner´s guide to meta analysis. Human Reprod 1997;12:1851-1863.

https://doi.org/10.24245/gom.v88iSupl1.3851