

Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para portadoras de la mutación *BRCA1 / 2*: un estudio de cohorte internacional

American Journal of Obstetrics and Gynecology

Volume 225, Issue 1, Julio de 2021 , páginas 51.e1-51.e17

Lieske H. Schrijver, MSc; Antonis C. Antoniou, PhD; Håkan Olsson, PhD; Thea M. Mooij, MSc; Marie-José Roos-Blom, PhD; Leyla Azarang, PhD; Julian Adlard, MSc; Munaza Ahmed, MSc; Daniel Barrowdale, BSc; Rosemarie Davidson, MSc; Alan Donaldson, MSc; Ros Eeles, PhD; D. Gareth Evans, PhD; Debra Frost, ONC; Alex Henderson, MSc; Louise Izatt, PhD; Kai-Ren Ong, MSc; Valérie Bonadona, MSc; Isabelle Coupier, MSc; Laurence Faivre, PhD; Jean-Pierre Fricker, MSc; Paul Gesta, MSc; Klaartje van Engelen, MSc; Agnes Jager, MSc; Fred H. Menko, PhD; Marian J. E. Mourits, PhD; Christian F. Singer, MPH; Yen Y. Tan, PhD; Lenka Foretova, PhD; Marie Navratilova, PhD; Rita K. Schmutzler, MSc; Carolina Ellberg, MSc; Anne-Marie Gerdes, MSc; Trinidad Caldes, MSc; Jacques Simard, PhD; Edith Olah, PhD; Anna Jakubowska, PhD; Johanna Rantala, PhD; Ana Osorio, PhD; John L. Hopper, PhD; Kelly-Anne Phillips, MSc; Roger L. Milne, PhD; Mary Beth Terry, PhD; Catherine Noguès, PhD; Christoph Engel, MSc; Karin Kast, MSc; David E. Goldgar, PhD; Flora E. van Leeuwen, PhD; Douglas F. Easton, PhD; Nadine Andrieu, PhD; Matti A. Rookus, PhD; On behalf of the Epidemiological Study of Familial Breast Cancer, Gene Etude Prospective Sein Ovaire Sein, Hereditary

Fondo

Se ha demostrado que el riesgo de cáncer de ovario en las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* disminuye con la duración más prolongada del uso de anticonceptivos orales. Aunque los efectos del uso de anticonceptivos orales en la población general están bien establecidos (aproximadamente 50% de reducción del riesgo de cáncer de ovario), la reducción estimada del riesgo en las portadoras de mutaciones es mucho menos precisa debido al sesgo potencial y a los tamaños de muestra pequeños. Además, solo unos pocos estudios sobre el uso de anticonceptivos orales han examinado las asociaciones de la duración del uso, el tiempo desde el último uso, la edad de inicio y el año calendario de inicio con el riesgo de cáncer de ovario.

Objetivo

Este estudio tuvo como objetivo investigar con más detalle las asociaciones de varias características del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario, para proporcionar a los proveedores de atención médica y a las portadoras mejores estimaciones de riesgo.

Diseño del estudio

En este estudio retrospectivo internacional, se evaluaron las asociaciones de riesgo de cáncer de ovario utilizando datos de anticonceptivos orales en 3989 portadoras de mutaciones *BRCA1* y 2445 *BRCA2*. Los análisis de regresión de Cox ponderados en función de la edad se estratificaron por estudio y cohorte de nacimiento e incluyeron el diagnóstico de cáncer de mama como una covariable. Para minimizar el sesgo de supervivencia, los análisis se dejaron truncados 5 años antes del cuestionario inicial. Se realizaron análisis separados para cada aspecto del uso de anticonceptivos orales y en un análisis multivariado, incluyendo todos estos aspectos. Además, el análisis de la duración del uso de anticonceptivos orales se estratificó por el uso reciente.

Resultados

Los anticonceptivos orales fueron utilizados con menos frecuencia por portadoras de mutaciones que fueron diagnosticadas con cáncer de ovario (alguna vez uso: 58,6% para *BRCA1* y 53,5% *BRCA2*) que por portadoras no afectadas (alguna vez utilizado: 88,9% para *BRCA1* y 80,7% para *BRCA2*). La mediana de duración del uso fue de 7 años para las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* que desarrollaron cáncer de ovario y de 9 y 8 años para las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* no afectadas con cáncer de ovario, respectivamente. Para *BRCA1* portadoras de mutaciones, los análisis univariados han demostrado que tanto una mayor duración del uso de anticonceptivos orales como el uso más reciente de anticonceptivos orales se asociaron con una reducción en el riesgo de cáncer de ovario. Sin embargo, en análisis multivariados, incluida la duración del uso, la edad al primer uso y el tiempo transcurrido desde el último uso, la duración del uso de anticonceptivos orales resultó ser el factor protector prominente (en comparación con <5 años: 5-9 años [cociente de riesgo, 0,67; Intervalo de confianza del 95%, 0,40-1,12]; > 10 años [índice de riesgo, 0,37; intervalo de confianza del 95%, 0,19-0,73]; tendencia de $p = 0,008$). La asociación inversa entre la duración del uso y el riesgo de cáncer de ovario persistió durante más de 15 años (duración ≥ 10 años; *BRCA1* < 15 años desde el último uso [índice de riesgo, 0,24; Intervalo de confianza del 95%, 0,14-0,43]; *BRCA1* > 15 años desde el último uso [índice de riesgo, 0,56; Intervalo de confianza del 95%, 0,18-0,59]). Los resultados univariados para los portadores de la mutación *BRCA2* fueron similares pero no fueron concluyentes debido al tamaño limitado de la muestra.

Conclusión

Para las portadoras de la mutación *BRCA1*, una mayor duración del uso de anticonceptivos orales se asocia con una mayor reducción del riesgo de cáncer de ovario y la protección es a largo plazo.

¿Por qué se realizó este estudio?

El uso de anticonceptivos orales combinados es un factor protector fuerte para el cáncer de ovario y se ha sugerido como quimioprevención para las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. Los estudios anteriores sobre el uso de anticonceptivos orales tenían un tamaño de muestra limitado y, aparte de la duración del uso, solo unos pocos estudios han examinado las otras características del uso de anticonceptivos orales.

Resultados clave

Para las portadoras de la mutación *BRCA1*, una mayor duración del uso de anticonceptivos orales se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de ovario y la protección es a largo plazo. Los hallazgos para los portadores de la mutación *BRCA2* fueron similares pero menos definitivos dado el tamaño de muestra más pequeño.

¿Qué agrega esto a lo que se conoce?

Hasta la fecha, la mayoría de los estudios han examinado la asociación de la duración del uso de anticonceptivos orales con el riesgo de cáncer de ovario, sin tener en cuenta otras características del uso de anticonceptivos orales. Para los portadores de la mutación *BRCA1*, hemos demostrado que la duración del uso de anticonceptivos orales es de hecho más importante que la antigüedad del uso o la edad de inicio. Además, el fuerte efecto protector del uso prolongado de anticonceptivos orales persiste durante un período prolongado. Los resultados actuales se basan en una muestra relativamente grande de portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* y se corrigen por posibles sesgos de prueba y supervivencia.

Introducción

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* están asociadas con un alto riesgo de por vida de cáncer de ovario. Se ha estimado que el riesgo acumulado promedio de cáncer de ovario hasta la edad de 70 años es del 41% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 33-50) para las portadoras de la mutación *BRCA1* y del 15% (IC del 95%, 10-23) para portadores de mutaciones *BRCA2*.¹

El uso de anticonceptivos orales es un factor protector fuerte (aproximadamente el 50%, con una relación dosis-respuesta observada con la duración del uso) para el cáncer de ovario en la población general y se ha sugerido como quimioprevención para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*.^{2, 3, 4, 5}

Aunque los efectos del uso de anticonceptivos orales en la población general están bien establecidos, la reducción estimada del riesgo en los portadores de mutaciones es mucho menos segura y precisa debido al sesgo potencial y al tamaño pequeño de la muestra. Todos los estudios anteriores fueron retrospectivos y, por lo tanto, susceptibles de sesgo de supervivencia. Solo un estudio, como análisis de sensibilidad, minimizó el posible sesgo de supervivencia al restringir los análisis a años-persona dentro de los 3 años anteriores a la inscripción en el estudio.⁶

Hasta ahora, casi todos los estudios previos de portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* restringieron los análisis al riesgo de cáncer de ovario y la duración del uso de anticonceptivos orales.

Para proporcionar a las portadoras mejores estimaciones de riesgo, queríamos investigar con más detalle la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario. Utilizamos datos retrospectivos del International *BRCA1* / 2 Carrier Cohort Study (IBCCS). Aquí, pudimos ajustarnos mutuamente para múltiples características del uso de anticonceptivos orales para comprender mejor sus asociaciones con el riesgo de cáncer de ovario. Para minimizar el potencial de sesgo de supervivencia, utilizamos un enfoque truncado a la izquierda y realizamos análisis retrospectivos de cohorte completa (es decir, sin truncamiento izquierdo) para compararlos con la literatura.

Materiales y métodos

Grupo de estudio

El IBCCS es un estudio europeo colaborativo de mujeres portadoras de una mutación de la línea germinal patógena o probablemente patógena en *BRCA1* o *BRCA2*. Las mujeres eran elegibles si tenían entre 18 y 80 años de edad en el momento del reclutamiento. Más de dos tercios de los participantes se inscribieron en 1 de los 3 grandes estudios nacionales en curso en el Reino Unido e Irlanda (Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar), Francia (Gene Etude Prospective Sein Ovaire) y los Países Bajos (Hereditario de mama y ovario Cancer Research, Holanda).⁷

Para los análisis actuales, se excluyeron las mujeres con *mutaciones BRCA1* y *BRCA2*. Además, se excluyó a las mujeres nacidas antes de 1920, porque sus años reproductivos precedieron a la disponibilidad de anticonceptivos orales.

Recopilación de datos

Un cuestionario de referencia obtuvo información detallada sobre los factores de riesgo conocidos o sospechados de cáncer de mama y de ovario. Los datos sobre cirugías preventivas y ocurrencia de cáncer se obtuvieron de registros médicos o vínculos con registros de cáncer y patología (75%) o cuestionarios (25%). Los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito y cada estudio fue aprobado por el comité de ética institucional pertinente.

Análisis estadístico

Para estimar las razones de riesgo (HR), se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox dependientes del tiempo con la edad como escala temporal, estratificados por cohorte de nacimiento y estudio. Para

reducir el posible impacto del sesgo de supervivencia, los análisis se dejaron truncados, restringiendo los análisis a personas-años dentro de los 5 años antes de la inscripción en el estudio (edad al inicio del cuestionario). Esto implica que comenzamos el seguimiento 5 años antes del inicio, con mujeres en riesgo de desarrollar cáncer de ovario (por lo que al menos 1 ovario in situ: *BRCA1* [n = 3989] y *BRCA2* [n = 2445]). Para aquellas a las que se les diagnosticó cáncer de ovario durante los siguientes 5 años, la supervivencia media fue de 3,2 años para las portadoras de la mutación *BRCA1* y de 2,9 años para *BRCA2* portadoras de mutaciones, que van de 0 a 5 años. Los años-persona se calcularon hasta el diagnóstico de cáncer de ovario (evento de interés), diagnóstico de otro cáncer (con la excepción de cáncer de mama y cáncer de piel no melanoma), salpingooforectomía para reducir el riesgo (RRSO), pruebas de mutación o valores iniciales completar el cuestionario, lo que ocurra primero. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y debido a que solo se incluyeron años-persona antes de la prueba de ADN, las mujeres no estaban al tanto de su mutación durante las edades, los años-persona, incluidos para el análisis. El diagnóstico de cáncer de mama se incluyó como una covariable dependiente del tiempo. Para corregir el posible sesgo de prueba, los análisis se realizaron utilizando el enfoque de regresión ponderada extendido descrito por Antoniou et al.⁸⁹

Los casos de cáncer se prueban genéticamente con mayor frecuencia en mujeres no afectadas. Por lo tanto, se sobreestima la incidencia de cáncer en una cohorte retrospectiva de portadores de mutaciones y se subestiman las HR estimadas. Para corregir este sesgo de la prueba, los casos de cáncer de ovario y de mama y las mujeres no afectadas se ponderaron de manera diferente para garantizar que las tasas de incidencia específicas por edad implícitas en la cohorte ponderada fueran consistentes con las tasas de incidencia conocidas para las mujeres con *BRCA1* o *BRCA2*. mutación. Las portadoras que desarrollaron cáncer de mama o de ovario estaban infraponderadas (pesos <1) y las portadoras no afectadas estaban sobreponderadas (pesos > 1). En general, las estimaciones de HR no ponderadas estuvieron más cerca del valor nulo que las HR ponderadas, y los IC del 95% son más estrechos. Por ejemplo, para siempre versus nunca usar, los HR no ponderados fueron 0,72 (IC del 95%, 0,58-0,90) para *BRCA1* y 0,80 (IC del 95%, 0,55-1,17) para los portadores de la mutación *BRCA2*, en comparación con los HR ponderados de 51 (IC del 95%, 0,36 a 0,71) y 0,65 (IC del 95%, 0,35 a 1,19) para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*.

El efecto de la agrupación familiar en las estimaciones de precisión se tuvo en cuenta mediante una estimación de varianza robusta. Las pruebas de tendencia se basaron en modelar la media específica de la categoría como una variable continua. Realizamos un análisis separado para la duración del uso, el tiempo desde el último uso y la edad de inicio ("anticonceptivo oral univariado") y un análisis multivariado, que incluyó todos estos aspectos del uso de anticonceptivos orales ("anticonceptivo oral multivariado"). Además, el análisis de la duración del uso de anticonceptivos orales se estratificó por el uso reciente. Todas las características del uso de anticonceptivos orales se consideraron covariables dependientes del tiempo, calculadas para cada año de observación.

Ninguno de los posibles factores de confusión (antecedentes familiares, número de embarazos de paridad y estado menopáusico) cambió los HR para el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario en más del 10% y, por lo tanto, se excluyeron de los modelos finales.

Los análisis de sensibilidad se componían de lo siguiente: (1) análisis estratificados (cohorte de nacimiento, estudio y edad alcanzada), (2) análisis truncados a la izquierda censurados para el diagnóstico de cáncer de mama, (3) imputaciones múltiples para datos de covariables faltantes y (4) múltiples imputaciones con un enfoque de modelo de Cox de efectos aleatorios, donde se consideró el sitio de estudio como un término aleatorio.⁹⁰

Las covariables se imputaron 50 veces en 5 iteraciones. Las covariables se imputaron con imputación multivariante mediante ecuaciones cambiadas, utilizando imputaciones múltiples condicionales que siguen un procedimiento iterativo. Además, realizamos análisis retrospectivos de "cohorte completa", donde el análisis incluyó años-persona desde el nacimiento en lugar de quedar truncado.

Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales y un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Las pruebas de tendencia se basaron en el valor de P para la variable continua según las medias específicas de la categoría de ajuste. Los análisis se realizaron utilizando Stata (versión 13; StataCorp, College Station,

TX), excepto para las imputaciones múltiples y los análisis de sensibilidad de modelos mixtos para los que se utilizó R (versión 4.0.2; R Foundation, Viena, Austria).

Resultados

En los análisis truncados a la izquierda de 3989 portadoras de la mutación *BRCA1*, 346 mujeres (8,7%) fueron diagnosticadas con cáncer de ovario en el momento de la censura ([Tabla 1](#)). Los casos de cáncer de ovario completaron su cuestionario en promedio 1.8 años (rango, 0–5 años) después de su diagnóstico de cáncer de ovario. De las 3642 portadoras de la mutación *BRCA1* (91,3%) que no se vieron afectadas por el cáncer de ovario, el 2,4% fueron censurados a la edad de RRSO. De las 2445 portadoras de la mutación *BRCA2*, 106 mujeres (4,3%) fueron diagnosticadas con cáncer de ovario en el momento de la censura. Los casos de cáncer de ovario *BRCA2* completaron su cuestionario en promedio 2,1 años (rango, 0–5 años) después de su diagnóstico de cáncer de ovario. Del 2339 portadoras de mutaciones *BRCA2* (95,6%) que no se vieron afectadas por el cáncer de ovario, el 1,8% fueron censuradas a la edad de RRSO. Para las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, en comparación con los casos de cáncer de ovario, las mujeres no afectadas por cáncer de ovario eran más jóvenes (*BRCA1*, 40,5 frente a 51,7 años; *BRCA2*, 43,4 frente a 56,9 años) y, por tanto, nacieron más recientemente (año de nacimiento 1952-1980: 81,0% vs 43,4% para *BRCA1* y 76,7% vs 29,3% para *BRCA2*). Una proporción relativamente grande fue diagnosticada con cáncer de mama antes del final del seguimiento (*BRCA1*, 37,9% para las afectadas por cáncer de ovario y 37,9% para las no afectadas por cáncer de ovario; *BRCA2*, 33,0% para las que padecen cáncer de ovario y 37,7% para los que no padecen cáncer de ovario).

Tabla 1 Características de 3989 portadores de mutaciones *BRCA1* y 2445 *BRCA2* en la cohorte IBCCS truncada a la izquierda

- [Abrir tabla en una nueva pestaña](https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S0002-9378%2821%2900038-7) <https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl1&pii=S0002-9378%2821%2900038-7>

Los datos se presentan como número (porcentaje), a menos que se indique lo contrario.

BRCA, cáncer de mama; *CNIO*, Centro Nacional de Cáncer de España; *DKFZ*, Consorcio Alemán para la Investigación Traslacional del Cáncer; *EMBRACE*, Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar; *GC-HBOC*, Consorcio Alemán de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario; *GENEPSO*, Gene Etude Prospectivo Sein Ovaire; *HCSC*, Corporación de Servicios de Atención Médica; *HEBON*, Grupo de Investigación de Cáncer de Ovario y Mama Hereditario, Holanda; *HSP*, púrpura de Henoch-Schönlein; *IBCCS*, Estudio de cohorte internacional de portadores *BRCA1* / 2; *IHCC*, Centro Internacional de Cáncer Hereditario; *HEREDAR*, Equipo internacional de investigación en salud interdisciplinaria sobre susceptibilidad al cáncer de mama; *MODSQUAD*, estudio de modificadores de efectos cuantitativos sobre enfermedades; *MUV*, Universidad Médica de Viena; *NIO*, Instituto Nacional de Oceanografía; *OUIH*, Hospitales de la Universidad de Oxford; *OvCa*, cáncer de ovario; *RRSO*: salpingooforectomía reductora de riesgo; *DE*: desviación estándar.

Schrijver y col. *Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación BRCA1 / 2*. *Soy J Obstet Gynecol* 2021.

A IBCCS es una colaboración de EMBRACE, GENEPSO y "otros" estudios

B Otros estudios incluyen los siguientes: HEBON, MUV, MODSQUAD, GC-HBOC, Lund-BRCA, OUIH, NIO, INHERIT, HCSC, IHCC, CNIO, Stockholm-BRCA, Milán Italia, HSP, DKFZ y Dusseldorf Alemania, Bélgica (el pedido se basa en el número de transportistas incluidos en los análisis).

Los anticonceptivos orales fueron utilizados con menos frecuencia por mujeres que fueron diagnosticadas con cáncer de ovario (alguna vez usaron: 58.6% para *BRCA1* y 53.5% para *BRCA2*) que por portadoras no afectadas (alguna vez usaron: 88.9% para *BRCA1* y 80.7% para *BRCA2*) ([Tabla 2](#)). La mediana de duración del uso fue de 7 años para los casos de cáncer de ovario *BRCA1* y *BRCA2* (rango intercuartílico (IQR): 3-11 años para *BRCA1* y 4-12 años para *BRCA2*) y 9 años (IQR, 5-13 años) y 8 años (IQR, 5–13 años) para las portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* que no se vieron afectadas por cáncer de ovario, respectivamente.

Tabla 2 La asociación de anticonceptivos orales "univariante" entre los aspectos del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario para 3989 portadoras de la mutación *BRCA1* y 2445 *BRCA2*

- [Abrir tabla en una nueva pestaña](https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl3&pii=S0002-9378%2821%2900038-7) <https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl3&pii=S0002-9378%2821%2900038-7>

BRCA, gen del cáncer de mama; *IC*: intervalo de confianza; *EMBRACE*, Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar; *GENEPSO*, Gene Etude Prospectivo Sein Ovaire; *HR*: índice de riesgo; *OvCa*, cáncer de ovario.

Schrijver y col. *Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación BRCA1 / 2*. *Soy J Obstet Gynecol* 2021.

a Ponderado: para tener en cuenta el sobremuestreo de las personas afectadas (cáncer de mama y de ovario)

b Resultados no ponderados: nunca o nunca use: *BRCA1* HR, 0,72; 95 IC%, 0,58-0,90; *BRCA2* HR, 0,80; 95 IC%, 0,55-1,17. Tanto en los análisis ponderados como no ponderados, las mismas características del uso de anticonceptivos orales se asociaron significativamente

c Distribución de variables al final del seguimiento

d Intrínsecamente estratificado en estudio (EMBRACE, GENEPSO, otro) y cohorte de nacimiento (1920-1946, 1947-1954, 1955-1980). Agrupados en membresía familiar

e Intrínsecamente estratificado en el estudio (EMBRACE, otro incluido GENEPSO) y cohorte de nacimiento (1920-1943, 1944-1980). Agrupados en membresía familiar

f Las pruebas de tendencia se basaron en el valor *P* de la media específica de la categoría como una variable continua de las usuarias de anticonceptivos orales.

En los análisis univariados, solo se tuvo en cuenta una característica del uso de anticonceptivos orales por análisis. El uso constante de anticonceptivos orales se asoció con una reducción del riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación *BRCA1* (HR, 0,51; IC del 95%, 0,36–0,71) ([Tabla 2](#)). Para las portadoras de la mutación *BRCA2* , la HR estimada para el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario fue comparable (HR, 0,65; IC del 95%, 0,35-1,19) pero no estadísticamente significativa. Una mayor duración de uso de anticonceptivos orales se asoció con una reducción del riesgo más fuerte para *BRCA1* portadoras de mutaciones (HR, 0,92; IC del 95%, desde 0,88 hasta 0,96; $P_{\text{tendencia}} < 0,001$): HR de 0,79 (IC del 95%, 0,53–1,19), 0,54 (IC del 95%, 0,35–0,85) y 0,32 (IC del 95%, 0,21–0,50) para duraciones de <5 años, 5–9 años y > 10 años, respectivamente. Para los portadores de la mutación *BRCA2* , nuevamente las estimaciones de la HR estaban en la misma dirección, pero las asociaciones no fueron significativas ($tendencia de p = .45$). Tanto para los portadores de mutaciones *BRCA1* como *BRCA2* , se encontró una fuerte protección durante el uso de anticonceptivos orales y dentro de los 10 años de uso de anticonceptivos orales (uso actual y <10 años atrás [*BRCA1* HR, 0,40 (95% CI, 0,22-0,71); *BRCA2* HR , 0,36 (IC del 95%, 0,14-0,92)]; hace 10-19 años [*BRCA1* HR, 0,54 (IC del 95%, 0,36-0,82); *BRCA2* HR, 0,58 (IC del 95%, 0,24-1,42)]; ≥20 años [*BRCA1* HR, 0,61 (IC del 95%, 0,43–0,87); *BRCA2* HR, 0,78 (IC del 95%, 0,40-1,52)]; tendencia [*BRCA1* , $P = .025$; *BRCA2* , $p = 0,26$]). Para las portadoras de la mutación *BRCA1* , la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario no mostró una tendencia clara según la edad al primer uso de anticonceptivos orales (≤19 años [HR, 0,43; IC del 95%, 0,28-0,65]; 20 a 23 años [HR, 0,51; IC del 95%, 0,33 a 0,78]; > 24 años [HR, 0,63; IC del 95%, 0,41 a 0,97]; $tendencia de p = 0,15$). El año calendario del primer uso no modificó la frecuencia cardíaca para su uso para *BRCA1* y *BRCA2* portadores de mutaciones.

La edad al primer uso, la duración del uso y el tiempo transcurrido desde el último uso de anticonceptivos orales están estrechamente relacionados. Por ejemplo, en el momento de la censura, la duración media del uso de anticonceptivos orales fue mayor para las usuarias recientes que para las que dejaron de usar hace mucho tiempo (*BRCA1* : $11 \pm 5,8$ años para las usuarias recientes frente a $5 \pm 3,4$ años para las que dejaron de usar > 20 años atrás). Además, *BRCA1* los portadores de mutaciones utilizaron anticonceptivos orales durante más tiempo cuando habían comenzado a una edad más temprana. Para las edades en que se utilizó el primer anticonceptivo oral ≤19 años o ≥24 años, la duración media del uso fue de 10 (± 5,6) y 7 (± 5,9) años, respectivamente. Por lo tanto, realizamos análisis multivariados, incluida la duración del uso, el tiempo desde el último uso y la edad al primer uso de anticonceptivos orales en el mismo modelo. En este modelo, solo la duración del uso de anticonceptivos orales permaneció asociada de forma independiente con el riesgo de cáncer de ovario (<5 años [referencia, 5-9 años; HR, 0,67; IC del 95%, 0,40-1,12]; ≥10 años [HR, 0,37; IC del 95%, 0,19–0,73]; $P_{\text{tendencia}} = 0,008$) para los portadores de la mutación *BRCA1* . El tamaño de la muestra era demasiado limitado para realizar un análisis multivariado comparable para *BRCA2* portadores de mutaciones.

Los análisis sobre la duración del uso de anticonceptivos orales estratificados por tiempo desde el último uso ([Tabla 3](#)) mostraron que la asociación inversa entre la duración del uso y el riesgo de cáncer de ovario persistió durante un período prolongado (≥15 años). Parecía que la asociación para las usuarias a largo plazo (≥10 años de uso) fue algo más fuerte en los años más recientes (<15 años desde el uso) después del uso de anticonceptivos orales (*BRCA1* : <15 años desde el último uso [HR, 0,24; 95 % IC, 0,14-0,43]; > 15 años desde el último uso [HR, 0,56; 95% IC, 0,18-0,59]); sin embargo, esta interacción no fue estadísticamente significativa. El hallazgo de la edad alcanzada fue consistente con los hallazgos del tiempo transcurrido desde el último uso de anticonceptivos orales. Se observó una asociación inversa significativa con la duración del uso de anticonceptivos orales solo para *BRCA1* portadores de mutaciones menores de 50 años ([Tabla complementaria 1](#)). Sin embargo, la diferencia en los tamaños del efecto no fue significativa.

Tabla 3 Las asociaciones de la duración, la antigüedad y el inicio del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación *BRCA1*

[Abrir tabla en una nueva pestaña](https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl3&pii=S0002-9378%2821%2900038-7) <https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tbl3&pii=S0002-9378%2821%2900038-7>

BRCA , gen del cáncer de mama; *IC* : intervalo de confianza; *EMBRACE* , Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar; *GENEPSO* , Gene Etude Prospective Sein Ovaire; *HR* : índice de riesgo; *OvCa* , cáncer de ovario.

Schrijver y col. Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación BRCA1 / 2. Soy J Obstet Gynecol 2021.

a Distribución de variables al final del seguimiento

b Ponderado: para tener en cuenta el sobremuestreo de las personas afectadas (cáncer de mama y de ovario)

c Intrínsecamente estratificado en estudio (EMBRACE, GENEPSO, otro) y cohorte de nacimiento (1920-1946, 1947-1954, 1955-1980). Agrupados en membresía familiar

d Además: ajustados mutuamente según la duración, el tiempo transcurrido y la edad al inicio del uso de anticonceptivos orales.

e Las pruebas de tendencia se basaron en el valor *P* de la media específica de la categoría como una variable continua de las usuarias de anticonceptivos orales.

Los análisis estratificados por cohorte de nacimiento (univariante, no ponderado) sugirieron que la asociación inversa significativa entre la duración del uso y el riesgo de cáncer de ovario se limitó a las cohortes de nacimiento más recientes (1920-1946 [$P = 0,144$]; 1947-1954 [$P = 0,373$] ; 1955–1980 [$P = 0,009$]; datos no mostrados). El tamaño de la muestra se limitó a examinar si esto podía explicarse por la actualidad del uso.

Los análisis específicos del estudio (univariados, no ponderados, datos no mostrados) han demostrado que para las portadoras de la mutación *BRCA1* , la asociación entre el uso en algún momento y el riesgo de cáncer de ovario fue comparable para todos los estudios (las estimaciones de HR variaron entre 0,43 y 0,82). Para los portadores de la mutación *BRCA2* , el tamaño de la muestra era demasiado limitado para estratificar para el estudio.

En los análisis del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario, incluimos a mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, que trataron el cáncer de mama como una covariable dependiente del tiempo. Para explorar más a fondo el impacto de una posible asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama en estos análisis, censuramos el diagnóstico de cáncer de mama en un análisis de sensibilidad y, por lo tanto, excluimos a las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama. Encontramos una asociación inversa prácticamente idéntica entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario (alguna vez frente a nunca: *BRCA1* HR, 0,47 [IC 95%, 0,32–0,70]; *BRCA2* HR, 0,57 [IC 95%, 0,27–1,19]).

Los resultados de los análisis de sensibilidad de imputación múltiple utilizando el modelo de Cox con efectos fijos o aleatorios coincidieron con nuestros resultados principales para la duración del uso de anticonceptivos orales. Para las portadoras de la mutación *BRCA1*, una mayor duración del uso de anticonceptivos orales se asoció con una reducción del riesgo de cáncer de ovario (resultados principales [CRI, 0,92; $P < 0,001$]; modelo fijo de imputación múltiple [CRI, 0,94; $P < 0,001$]; modelo aleatorio de imputación múltiple [HR, 0,94; $P < 0,001$]). Para los portadores de la mutación *BRCA2*, no se encontró una tendencia significativa para la duración del uso de anticonceptivos orales (resultados principales [HR, 0,97; $P = 0,45$]; modelo fijo de imputación múltiple [HR, 0,98; $P = .33$]; modelo aleatorio de imputación múltiple [HR, 0,98; $P = 0,49$]).

El enfoque de cohorte completo incluyó años-persona desde el nacimiento, agregando 829 portadoras de mutaciones *BRCA1* y 399 *BRCA2*, de las cuales 209 y 68, respectivamente, fueron diagnosticadas con cáncer de ovario. El tiempo promedio entre el diagnóstico de cáncer de ovario y la inscripción fue de 5,4 años (rango, 0 a 36 años) para *BRCA1* y de 5,8 años (rango, 0 a 30 años) para portadoras de la mutación *BRCA2* (el 19% se inscribió > 10 años después del diagnóstico). Para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, los resultados de los análisis de cohortes completos fueron consistentes, pero las asociaciones se atenuaron ligeramente en comparación con las de los análisis truncados a la izquierda ([Tabla complementaria 2](#) y [Tabla complementaria 3](#)).

Discusión

Principales hallazgos

Con base en los datos de 3989 portadoras de la mutación *BRCA1*, encontramos una clara asociación inversa entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario. Mientras que tanto la duración más prolongada como el uso más reciente de anticonceptivos orales mostraron mayores asociaciones inversas con el riesgo de cáncer de ovario, la duración del uso fue el factor protector prominente en los análisis multivariados. La reducción con una mayor duración del uso de anticonceptivos orales todavía estaba presente más de 15 años después de la interrupción. Para los portadores de la mutación *BRCA2* ($n = 2445$), las estimaciones de HR fueron consistentes, pero los IC fueron amplios.

Resultados en el contexto de lo que ya se sabe

Hasta la fecha, 4 estudios retrospectivos han investigado la asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario estratificado por mutación genética.^{4,6,8,11} y solo uno realizó análisis truncados a la izquierda. El estudio de McLaughlin et al.⁶ incluyó un subconjunto de los participantes en Kotsopoulos et al.⁴ y el estudio de Antoniou et al.⁸ incluyó un subconjunto de los transportistas incluidos en este estudio. Para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, 2 estudios independientes^{4, 11} han informado una mayor reducción del riesgo con una mayor duración del uso de anticonceptivos orales, pero estos autores no consideraron otros aspectos del uso de anticonceptivos orales. Kotsopoulos y col.⁴ encontraron fuertes reducciones del riesgo después de períodos cortos de uso para los portadores de la mutación *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1*, 1– <3 años [odds ratio (OR), 0,56; IC del 95%, 0,41–0,75]; *BRCA2*, 3– <5 años [OR, 0,42; IC del 95%, 0,22 a 0,83]). Por el contrario, encontramos reducciones de riesgo modestas, no significativas, durante menos de 5 años de uso (HR, 0,79 [IC del 95%, 0,53–1,19] y 0,87 [IC del 95%, 0,42–1,80], respectivamente). Para los portadores de la mutación *BRCA2*, solo encontramos un riesgo significativamente reducido durante un período de 5 a 9,99 años, pero no hubo evidencia de una tendencia ($P = .45$). Con la excepción del “uso constante” y la “duración del uso”, los aspectos de anticonceptivos orales “edad

al inicio”, “año calendario al inicio” y “tiempo desde el último uso” fueron investigados únicamente por Antoniou et al. un subconjunto de nuestro estudio. El estudio de Antoniou et al. incluyó 2281 portadoras de la mutación *BRCA1*, 201 diagnosticadas con cáncer de ovario y 1038 portadoras de la mutación *BRCA2*, 52 con diagnóstico de cáncer de ovario. En ambos análisis, encontramos una disminución de los riesgos de cáncer de ovario con duraciones más prolongadas o el uso de anticonceptivos orales y el uso más reciente de anticonceptivos orales para las portadoras de la mutación *BRCA1*. Sin embargo, en este estudio, después de un ajuste mutuo de estos aspectos relacionados con el uso de anticonceptivos orales, solo la duración del uso permaneció significativamente asociada con el riesgo de cáncer de ovario. El poder del estudio anterior era demasiado limitado para explorar ajustes mutuos.

En la población general, el uso de anticonceptivos orales se asocia con un riesgo reducido de cáncer de ovario, y la reducción del riesgo de cáncer de ovario es más fuerte para períodos más prolongados de uso de anticonceptivos orales. Además, los riesgos relativos de cáncer de ovario permanecieron bajos durante un período prolongado después de suspender el uso de anticonceptivos orales y solo se atenuaron 20 años después de suspenderlos.¹³

En nuestro análisis *BRCA1* de la duración del uso dentro de las categorías de uso reciente, las reducciones de riesgo asociadas con los anticonceptivos orales persistieron durante un largo período. No se pudo confirmar si la reducción del riesgo atenuada con el tiempo para los portadores de la mutación *BRCA1*, pero no se descartó. Para los portadores de la mutación *BRCA2*, un análisis similar no fue posible debido al pequeño tamaño de la muestra.

Implicaciones clínicas y de investigación

Aunque el uso de anticonceptivos orales podría considerarse un enfoque preventivo para el desarrollo de cáncer de ovario, su uso en portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* debe sopesarse frente a la posible asociación del uso de anticonceptivos orales con un mayor riesgo de cáncer de mama.¹³

Sin embargo, la asociación inversa con el cáncer de ovario es más fuerte que la posible asociación positiva con el riesgo de cáncer de mama. El riesgo acumulado de cáncer de mama es del 43% (IC del 95%, 39-49; *BRCA1*) y del 35% (IC del 95%, 29-41; *BRCA2*) a los 50 años, cuando el cáncer de ovario acumulativo es del 8% (95% CI, 6-12; *BRCA1*) y 0% (95% CI, 0-2; *BRCA2*).¹⁴

En consecuencia, en los años previos a que la incidencia de cáncer de ovario comience a aumentar para las portadoras de mutaciones, es probable que el efecto beneficioso del uso de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de ovario no supere el posible aumento del riesgo del uso de anticonceptivos orales sobre el riesgo de cáncer de mama. Además, en muchos países occidentales hasta la fecha, la mayoría de las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2* (70% -75%) optan por RRSO alrededor de los 40 años, cuando se completa la maternidad;^{15,16} sin embargo, la aceptación de una mastectomía para reducir el riesgo es baja (35% -44%)¹⁶ y varía mucho entre países. Además, se necesitan más investigaciones sobre los efectos absolutos de las asociaciones del uso de anticonceptivos orales con el cáncer de mama y de ovario ponderados con la práctica actual de la cirugía para reducir el riesgo.

Fortalezas y limitaciones

Las limitaciones de los estudios retrospectivos en portadores de la mutación *BRCA1/2* incluyen los posibles sesgos de prueba y supervivencia debido a la inclusión de casos prevalentes. Los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* probados en clínicas no fueron muestreados al azar con respecto a su estado de enfermedad. Generalmente, la primera mujer de la familia a la que se hace la prueba tiene antecedentes personales de cáncer de mama o de ovario. La mayoría de las portadoras fueron seleccionadas de familias de alto riesgo que calificaban para las pruebas genéticas, lo que resultó en una sobremuestra de mujeres con cáncer de mama y de ovario. Para corregir el posible sesgo de las pruebas, utilizamos el enfoque ponderado ampliado desarrollado por Antoniou et al.,¹³ en el que las mujeres se ponderaron diferencialmente según si tenían cáncer de mama u ovario o si no estaban afectadas, para garantizar que las tasas de incidencia específicas por edad implícitas en la cohorte ponderada fueran consistentes con las tasas de incidencia conocidas para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. Debido a que fue imposible obtener cálculos de peso confiables debido al tamaño de la

muestra del subgrupo, los subanálisis de la cohorte de nacimiento y el estudio no fueron ponderados. Sin embargo, los resultados de los análisis no ponderados fueron informativos y dieron una dirección para futuras investigaciones.

El sesgo de supervivencia puede ocurrir si el uso de anticonceptivos orales se asocia con la supervivencia después del diagnóstico de cáncer de ovario. Los estudios en la población general han sugerido que el uso de anticonceptivos orales antes de un diagnóstico de cáncer de ovario se asocia con mejores resultados.^{12,17, 18, 19, 20, 21}

Un metanálisis ha demostrado que la mayor diferencia en la supervivencia se asoció con la duración del uso de anticonceptivos orales de más de 5 años en los últimos 20 años de uso.¹⁹

Sin embargo, faltan estudios de portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*.^{24, 25, 22}

Si el uso de anticonceptivos orales tiene un efecto similar sobre la supervivencia del cáncer de ovario en portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, las estimaciones de HR basadas en estudios retrospectivos estarían sesgadas hacia la hipótesis nula de no asociación. De acuerdo con los resultados de nuestro análisis truncado a la izquierda, las asociaciones entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario fueron algo más fuertes que las asociaciones en los análisis retrospectivos completos para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. Debido a que el pronóstico del cáncer de ovario puede ser malo, un truncamiento izquierdo a los 3 años sería aún mejor. Sin embargo, el número de casos de cáncer de ovario bajaría de 346 a 245 para *BRCA1* y de 106 a 64 para *BRCA2*.

No se dispuso de datos sobre la formulación anticonceptiva oral específica utilizada. Los análisis estratificados por año calendario de inicio del uso de anticonceptivos orales (las estimaciones de HR variaron entre 0,45 y 0,73) ([Tabla 1](#)) y el estudio o país (las estimaciones de HR variaron entre 0,43 y 0,82) mostraron HR comparables entre los estratos, con IC superpuestos.

Un análisis prospectivo basado en casos incidentes de cáncer de ovario después de la prueba de ADN eliminaría, en principio, las pruebas y el sesgo de supervivencia por completo. Sin embargo, estos estudios son un desafío dada la alta absorción de RRSO después de las pruebas genéticas. Esto da como resultado una corta duración de seguimiento prospectivo y una mayor probabilidad de censura informativa.

Conclusiones

Para las portadoras de la mutación *BRCA1*, el uso de anticonceptivos orales se asoció con una reducción del riesgo de cáncer de ovario. El riesgo se redujo más fuertemente con períodos más prolongados de uso de anticonceptivos orales y las reducciones del riesgo persistieron durante un período prolongado. Los hallazgos para los portadores de la mutación *BRCA2* fueron similares, pero el tamaño de la muestra se limitó para llegar a conclusiones definitivas.

Apéndice

Tabla complementaria 1 La asociación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario, según la edad alcanzada para 3989 portadoras de la mutación *BRCA1*

- [Abrir tabla en una nueva pestaña](#)
<https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS1&pii=S0002-9378%2821%2900038-7>

Los datos se presentan como número (porcentaje), a menos que se indique lo contrario.

IC : intervalo de confianza; *EMBRACE*, Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar; *GENEPSO*, Gene Etude Prospectivo Sein Ovaire; *HR*: índice de riesgo; *OvCa*, cáncer de ovario.

Schrijver y col. Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación BRCA1 / 2. Soy J Obstet Gynecol 2021.

a Distribución de variables al final del seguimiento

b Ponderado: para tener en cuenta el sobremuestreo de las personas afectadas (cáncer de mama y de ovario)

c Intrínsecamente estratificado en estudio (EMBRACE, GENEPSO, otro) y cohorte de nacimiento (1920-1946, 1947-1954, 1955-1980). Agrupados en membresía familiar

d Las pruebas de tendencia se basaron en el valor *P* de la media específica de la categoría como variable continua de las usuarias de anticonceptivos orales.

Tabla complementaria 2 Características de los portadores de mutaciones 4818 *BRCA1* y 2844 *BRCA2* en el IBCCS completamente retrospectivo

- [Abrir tabla en una nueva pestaña https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS2&pii=S0002-9378%2821%2900038-7](https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS2&pii=S0002-9378%2821%2900038-7)

Los datos se presentan como número (porcentaje), a menos que se indique lo contrario.

BRCA, cáncer de mama; *CNIO*, Centro Nacional de Cáncer de España; *DKFZ*, Consorcio Alemán para la Investigación Traslacional del Cáncer; *EMBRACE*, Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar; *GC-HBOC*, Consorcio Alemán de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario; *GENEPSO*, Gene Etude Prospectivo Sein Ovaire; *HCSC*, Corporación de Servicios de Atención Médica; *HEBON*, Grupo de Investigación de Cáncer de Ovario y Mama Hereditario, Holanda; *HSP*, púrpura de Henoch-Schönlein; *IBCCS*, Estudio de cohorte internacional de portadores *BRCA1/2*; *IHCC*, Centro Internacional de Cáncer Hereditario; *HEREDAR*, Equipo internacional de investigación en salud interdisciplinaria sobre susceptibilidad al cáncer de mama; *MODSQUAD*, estudio de modificadores de efectos cuantitativos sobre enfermedades; *MUV*, Universidad Médica de Viena; *NIO*, Instituto Nacional de Oceanografía; *OUH*, Hospitales de la Universidad de Oxford; *OvCa*, cáncer de ovario; *RRSO*: salpingooforectomía reductora de riesgo; *DE*: desviación estándar.

Schrijver y col. Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación BRCA1/2. Soy J Obstet Gynecol 2021.

a El IBCCS es una colaboración de EMBRACE, GENEPSO, HEBON y otros estudios

b Otros estudios incluyeron los siguientes: MUV, MODSQUAD, GC-HBOC, Lund-BRCA, OUH, HCSC, INHERIT, NIO, IHCC, CNIO, Estocolmo-BRCA, Milán Italia, HSP, DKFZ y Dusseldorf Alemania, Bélgica (el pedido es basado en el número de portadores incluidos en los análisis).

Tabla complementaria 3 La asociación entre los aspectos del uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de ovario para 4818 portadoras de la mutación *BRCA1* y 2844 *BRCA2* en la cohorte retrospectiva completa

- [Abrir tabla en una nueva pestaña https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS3&pii=S0002-9378%2821%2900038-7](https://www.ajog.org/action/showFullTableHTML?isHtml=true&tableId=tblS3&pii=S0002-9378%2821%2900038-7)

BRCA, cáncer de mama; *IC*: intervalo de confianza; *EMBRACE*, Estudio epidemiológico del cáncer de mama familiar; *GENEPSO*, Gene Etude Prospectivo Sein Ovaire; *HEBON*, Grupo de Investigación de Cáncer de Ovario y Mama Hereditario de los Países Bajos; *HR*: índice de riesgo; *OvCa*, cáncer de ovario.

Schrijver y col. Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación BRCA1/2. Soy J Obstet Gynecol 2021.

a Distribución de variables al final del seguimiento

b Ponderado: para tener en cuenta el sobremuestreo de las personas afectadas (cáncer de mama y de ovario)

c Resultados no ponderados: *BRCA1* HR, 0,91; 95 IC%, 0,77-1,08; *BRCA2* HR, 1,02; 95 IC%, 0,76-1,36. Tanto en los análisis ponderados como no ponderados, las mismas características del uso de anticonceptivos orales se asociaron significativamente

d Intrínsecamente estratificado en estudio (EMBRACE, GENEPSO, HEBON, otros) y cohorte de nacimiento (1920-1941, 1942-1950, 1951-1992). Agrupados en membresía familiar

e Las pruebas de tendencia se basaron en el valor *P* de la media específica de la categoría como una variable continua de las usuarias de anticonceptivos orales.

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Referencias

[1](#)

KB Kuchenbaecker , JL Hopper , DR Barnes , *et al.*

Riesgos de cáncer de mama, ovario y contralateral para portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*

JAMA , 317 (2017) , págs. 2402 - 2416

[2](#)

PA Fasching , MW Beckmann

Hormonas y genética atrapadas en el fuego cruzado de la medicina preventiva

The Lancet Oncol , 8 (2007) , pp. 5 - 6

[3](#)

A. Gadducci , C. Sergiampietri , R. Tana

Alternativas a la cirugía para reducir el riesgo de cáncer de ovario

Ann Oncol , 24 (Supl . 8) (2013) , págs. Viii47 - viii53

[4](#)

J. Kotsopoulos , J. Lubinski , J. Gronwald , *et al.*

Factores que influyen en la ovulación y el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*

Int J Cancer , 137 (2 015) , pp. 1.136 - 1,146

[5](#)

JL Walker , CB Powell , LM Chen , *et al.*

Recomendaciones de la Sociedad de Oncología Ginecológica para la prevención del cáncer de ovario

Cáncer , 121 (2015) , págs. 2108 - 2120

[6](#)

JR McLaughlin , HA Risch , J. Lubinski , *et al.*

Factores de riesgo para la reproducción del cáncer de ovario en portadoras de *mutaciones BRCA1* o *BRCA2* : un estudio de casos y controles

Lancet Oncol , 8 (2007) , págs. 26 - 34

[Artículo](#)[Descargar PDF](#)[Ver registro en Scopus](#)[Google Académico](#)

[7](#)

D. Goldgar , C. Bonnardel , H. Renard , O. Yaqoubi

El estudio de cohorte internacional de portadores *BRCA1/2* : propósito, justificación y diseño del estudio

Breast Cancer Res , 2 (2000) , pág. E010

[8](#)

AC Antoniou , DE Goldgar , N. Andrieu , *et al.*

Un enfoque de cohorte ponderado para analizar los factores que modifican los riesgos de enfermedad en portadores de genes de susceptibilidad de alto riesgo

Genet Epidemiol , 29 (2005) , pp. 1 - 11

[9](#)

AC Antoniou , M. Rookus , N. Andrieu , *et al.*

Factores reproductivos y hormonales, y riesgo de cáncer de ovario para los portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2* : resultados del Estudio de cohorte internacional de portadores *BRCA1/2*

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev , 18 (2009) , págs. 601 - 610

[10](#)

PC Austin

Un tutorial sobre análisis de supervivencia multinivel: métodos, modelos y aplicaciones

Int Stat Rev , 85 (2017) , pp. 185 - 203

[11](#)

J. Gronwald , T. Byrski , T. Huzarski , *et al.*

Influencia de factores seleccionados del estilo de vida sobre el riesgo de cáncer de mama y ovario en portadoras de la mutación *BRCA1* de Polonia

Tratamiento contra el cáncer de mama , 95 (2006) , págs. 105 - 109

[12](#)

Grupo colaborativo de estudios epidemiológicos del cáncer de ovario , V. Beral , R. Doll , C. Hermon , R. Peto , G. Reeves

Cáncer de ovario y anticonceptivos orales: reanálisis colaborativo de datos de 45 estudios epidemiológicos que incluyen 23,257 mujeres con cáncer de ovario y 87,303 controles

Lancet , 371 (2008) , págs. 303 - 314

[13](#)

LH Schrijver , H. Olsson , KA Phillips , *et al.*

Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de mama: análisis retrospectivo y prospectivo de un estudio de cohorte de portadores de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*

JNCI Cancer Spectr , 2 (2018) , pág. pky023

[14](#)

C. Garcia , J. Wendt , L. Lyon , *et al.*

Opciones de gestión de riesgos elegidas por mujeres después de dar positivo por una mutación de *BRCA*

Gynecol Oncol , 132 (2014) , págs. 428 - 433

[15](#)

GN Mannis , JE Fehniger , JS Creasman , VL Jacoby , MS Beattie

Salpingooforectomía para reducir el riesgo y detección del cáncer de ovario en 1077 mujeres después de la prueba de *BRCA*

JAMA Intern Med , 173 (2,013 mil) , pp. 96 - 103

[dieciséis](#)

CM van Driel , Y. Eltahir , J. de Vries , *et al.*

Mastectomía para reducir el riesgo en portadoras de la mutación *BRCA1/2* : factores que influyen en la captación y el momento

Maturitas , 77 (2014) , págs. 180 - 184

[17](#)

A. Jatoi , NR de Foster , KR Kalli , *et al.*

Uso previo de anticonceptivos orales en pacientes con cáncer de ovario: evaluación de asociaciones con la supervivencia general y libre de progresión

BMC Cancer , 15 (2015) , pág. 711

[18](#)

NV Kolomeyevskaya , JB Szender , G. Zirpoli , *et al.*

El uso de anticonceptivos orales y las características reproductivas afectan la supervivencia en pacientes con cáncer de ovario epitelial: un estudio de cohorte

Int J Cancer Gynecol , 25 (2015) , pp. 1 587 - 1,592

[19](#)

EM Poole , MA Merritt , SJ Jordan , *et al.*

Factores de riesgo hormonal y reproductivo del cáncer de ovario epitelial por agresividad tumoral

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev , 22 (2013) , págs. 429 - 437

[20](#)

BM Charlton , JW Rich-Edwards , GA Colditz , *et al.*

Uso de anticonceptivos orales y mortalidad a 36 años de seguimiento en el Nurses 'Health Study: estudio de cohorte prospectivo

BMJ , 349 (2014) , pág. g6356

[21](#)

PC Hannaford , L. Iversen , TV Macfarlane , AM Elliott , V. Angus , AJ Lee

Mortalidad entre las usuarias de píldoras anticonceptivas: evidencia de cohorte del Estudio sobre anticoncepción oral del Royal College of General Practitioners '

BMJ , 340 (2010) , pág. c927

[22](#)

J. Bešević , MJ Gunter , RT Fortner , *et al.*

Factores reproductivos y supervivencia al cáncer de ovario epitelial en el estudio de cohorte EPIC

Br J Cancer , 113 (2,015 mil) , pp. 1 622 - 1631

[23](#)

CM Nagle , CJ Bain , AC Green , PM Webb

La influencia de los factores reproductivos y hormonales en la supervivencia del cáncer de ovario

Int J Gynecol Cancer , 18 (2008) , págs. 407 - 413

[24](#)

L. Yang , A. Klint , M. Lambe , *et al.*

Predictores de la supervivencia del cáncer de ovario: un estudio prospectivo basado en la población en Suecia

Int J Cancer , 123 (2008) , págs. 672 - 679

Los autores no reportan conflicto de intereses.

Este trabajo fue financiado por las subvenciones C12292 / A20861 y C12292 / A11174 de Cancer Research UK .

Este trabajo fue parcialmente financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad de España (SAF2014-57680-R) y el Centro Español de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras. Este trabajo fue parcialmente apoyado por la Cátedra Distinguida Cancelleres en la Cátedra de Ciencias Biomédicas. Beca FPGMX número FISPI05 / 2275 y por la Fundación Mutua Madrileña (FMMA). Parte de este trabajo fue apoyado por los Institutos Canadienses de Investigación en Salud para el programa "Equipo CIHR en Riesgos Familiares de Cáncer de Mama" (número de subvención CRN-87521) y el Ministerio de Desarrollo Económico, Innovación y Comercio de

Exportación (número de subvención PSR-SIIRI -701). El proyecto PERSPECTIVE fue apoyado por el Gobierno de Canadá a través de Genome Canada y los Institutos Canadienses de Investigación en Salud (GPH-129344), el Ministère de l'Économie, de la Science et de l'Innovation du Québec a través de Genome Québec y Quebec Fundación contra el cáncer de mama .

Este estudio fue apoyado por el Centro Alemán de Investigación del Cáncer .

EMBRACE cuenta con el apoyo de las subvenciones de Cancer Research UK C1287 / A10118 y C1287 / A11990. DGE cuenta con el apoyo de una subvención del Instituto Nacional de Investigación en Salud (NIHR) a través del Centro de Investigación Biomédica de Manchester (IS-BRC-1215-20007). Los investigadores de The Institute of Cancer Research y The Royal Marsden NHS Foundation Trust cuentan con el apoyo de una subvención del NIHR a través del Centro de Investigación Biomédica del Instituto de Investigación del Cáncer y la Fundación Royal Marsden NHS Foundation Trust. RE y EB cuentan con el apoyo de una subvención C5047 / A8385 de Cancer Research UK. RE también cuenta con el apoyo de NIHR a través del Centro de Investigación Biomédica del Instituto de Investigación del Cáncer y la Fundación Royal Marsden NHS Foundation Trust. ACA está financiada por las subvenciones de Cancer Research UK C12292 / A20861, C12292 / A11174.

El Consorcio Alemán de Cáncer Hereditario de Ovario y Mama cuenta con el apoyo de German Cancer Aid (número de subvención 110837; RKS). Este trabajo fue apoyado por LIFE - Centro de Investigación de Enfermedades de la Civilización de Leipzig, Universität Leipzig. LIFE está financiado por la Unión Europea, por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional y por el Estado Libre de Sajonia en el marco de la iniciativa de excelencia.

La cohorte nacional francesa, GENEPSO, ha sido apoyada por una subvención de la Fondation de France y por subvenciones de la Ligue Nationale Contre le Cancer y está siendo apoyada por una subvención del Institute National du Cancer como parte del programa europeo ERA-NET en Investigación traslacional del cáncer (TRANSCAN-JTC2012, n2014-008).

La Corporación de Servicios Sanitarios contó con el apoyo de una subvención RD12 / 0036/0006 y 15/00059 del Instituto de Salud Carlos III (España), parcialmente financiada por fondos FEDER de Desarrollo Regional Europeo.

El estudio HEBON cuenta con el apoyo de las subvenciones de la Sociedad Holandesa del Cáncer NKI1998-1854, NKI2004-3088 y NKI2007-3756; la subvención de la Organización de Investigación Científica de los Países Bajos NWO 91109024; las subvenciones Pink Ribbon 110005 y 2014-187.WO76; la subvención de Infraestructura de Investigación de Biobancos y Recursos BioMoleculares NWO 184.021.007 / CP46; y la subvención TRANSCAN JTC 2012 Cancer 12-054.

El Centro Internacional de Cáncer Hereditario recibió el apoyo de la subvención número PBZ_KBN_122 / P05 / 2004 y del Centro Nacional de Investigación y Desarrollo (NCBR) en el marco de la solicitud internacional ERA-NET TRANSCAN JTC 2012 número Cancer 12-054 (número de contrato ERA- NET-TRANSCAN / 07/2014).

MODSQUAD - República Checa, Brno, fue apoyado por MH CZ - DRO (MMCI, 00209805).

El estudio húngaro de cáncer de mama y ovario recibió el apoyo de las becas de investigación húngaras KTIA-OTKA CK-80745 y NKFI OTKA K-112228 y del mecanismo financiero noruego del EEE HU0115 / NA / 2008-3 / ÖP-9.

Los colaboradores de Lund-BRCA cuentan con el apoyo de la Sociedad Sueca del Cáncer , los fondos hospitalarios de Lund y la subvención avanzada ERC-2011-294576 del Consejo Europeo de Investigación . Los colaboradores de Stockholm-BRCA cuentan con el apoyo de la Sociedad Sueca del Cáncer.

Este estudio se presentó como póster en el 7 ° Simposio Internacional de la Fundación de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario y el Programa McGill en Genética del Cáncer, Montreal, Québec, Canadá, del 8 al 11 de mayo de 2018.

Cite este artículo como: Schrijver LH, Antoniou AC, Olsson H, et al. Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer de ovario para las portadoras de la mutación *BRCA1* / 2 : un estudio de cohorte internacional.

Am J Obstet Gynecol 2021; 225: 51.e1-17.

