

Trabajo Fin de Grado

Anticonceptivos hormonales combinados
y cáncer de ovario

Combined hormonal contraceptives
and ovarian cancer

Autor/es

María del Mar García Andreu

Director/es

José Vicente González Navarro

Índice

1. Portada	
2. Índice paginado	pág.: 2
3. Resumen, material y métodos, palabras clave	pág.: 3
4. Abstract, material and methods, key words	pág.: 4
5. Introducción	pág.: 5
a. Anticonceptivos hormonales combinados	pág.: 5
b. Efectos adversos de los anticonceptivos hormonales combinados	pág.: 7
c. Efectos beneficiosos no contraceptivos	pág.: 9
d. Epidemiología del cáncer de ovario	pág.: 10
e. Etiopatogenia del cáncer de ovario	pág.: 11
i. Teoría de la ovulación incesante	pág.: 12
ii. Teoría de las gonadotropinas	pág.: 14
iii. Teoría del efecto de la progesterona	pág.: 15
iv. Teoría del origen tubárico de los tumores serosos	pág.: 15
f. Tipos de cáncer de ovario	pág.: 17
i. Tumores epiteliales	pág.: 17
ii. Tumores de los cordones sexuales-estroma	pág.: 17
iii. Tumores de células germinales	pág.: 18
iv. Tumores metastásicos en el ovario	pág.: 18
v. Tumores de malignidad intermedia o borderline	pág.: 18
g. Cáncer de ovario familiar	pág.: 19
h. Diagnóstico y cribado del cáncer de ovario	pág.: 20
i. Pronóstico del cáncer de ovario	pág.: 20
6. Discusión	pág.: 21
a. Hallazgos principales	pág.: 21
b. El factor tiempo en el efecto protector	pág.: 22
i. Duración del uso	pág.: 22
ii. Edad de comienzo	pág.: 23
iii. Tiempo desde último uso	pág.: 25
c. Tipos histológicos	pág.: 27
d. Formulaciones del anticonceptivo	pág.: 28
i. Dosis de estrógeno	pág.: 28
ii. Dosis de gestágenos	pág.: 29
e. Cáncer de ovario familiar	pág.: 30
f. Endometriosis	pág.: 31
g. Mujeres postmenopáusicas	pág.: 31
h. Teorías sobre el mecanismo	pág.: 32
i. Prevención del cáncer de ovario	pág.: 35
7. Conclusiones	pág.: 37
8. Bibliografía	pág.: 38
9. Anexo	pág.: 43

Resumen

La anticoncepción hormonal combinada es un método anticonceptivo altamente eficaz que actualmente sigue usándose poco a pesar de su seguridad y los beneficios que puede aportar a la salud de las mujeres más allá de evitar embarazos. Uno de estos efectos beneficiosos es la disminución del riesgo de cáncer de ovario. El cáncer de ovario es el sexto cáncer más frecuente en las mujeres pero en cuanto a mortalidad por cáncer se coloca el quinto siendo el primero de los cánceres ginecológicos. Aunque los tratamientos han mejorado sigue detectándose con frecuencia en estadios demasiado avanzados. Las estrategias de cribado actuales no han demostrado influir en la mortalidad si se aplican a la población general por lo que prevenir la enfermedad es importante.

Este trabajo es una revisión bibliográfica que pretende reunir y actualizar la información disponible sobre el efecto de la anticoncepción hormonal combinada en el desarrollo del cáncer de ovario, ya que se ha observado que en las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales combinados aparecen menos cánceres de ovario.

Se incluyen aspectos como la incidencia y mortalidad por cáncer de ovario en las mujeres usuarias de anticonceptivos, factores que afectan a la magnitud del efecto protector como son la duración del uso, el tiempo transcurrido desde el último consumo, la edad de inicio, los tipos histológicos, la postmenopausia, las composiciones de los anticonceptivos, y también el efecto en mujeres con un mayor riesgo por endometriosis o por mutaciones genéticas.

Se discuten los distintos mecanismos propuestos por los cuales los anticonceptivos hormonales combinados pueden interferir en el proceso de carcinogénesis de los tumores del ovario, concretamente la inhibición de la ovulación incesante, la disminución de los niveles de gonadotropinas y el efecto de la progesterona o de los progestágenos sintéticos, así como la disminución del riesgo de los tumores serosos de alto grado de origen tubárico.

Material y Métodos

Búsqueda bibliográfica en las bases de datos Pubmed y Alcorze y revisión sistemática de artículos científicos en inglés y español sin restricción de fecha. Se revisaron los abstracts de los artículos con las palabras “oral contraceptives”, “combined hormonal contraceptives”, “ovarian cancer” y “prevention”, y en los casos necesarios los artículos completos, teniéndose en cuenta finalmente todos los artículos que incluían información sobre la anticoncepción hormonal combinada y el cáncer de ovario y eliminando el resto.

Palabras clave

Anticonceptivos hormonales combinados. Cáncer de ovario. Estrógenos. Progestágenos.

Abstract

Combined hormonal contraceptives are a highly effective contraceptive method little used today despite their safety and the benefits it can bring to women's health apart from preventing pregnancy. One of these benefits is the reduction of ovarian cancer risk. Ovarian cancer is the sixth most common cancer in women but in cancer mortality is the fifth and the first of the gynecologic tumors. Although the treatment has improved, ovarian cancer is often detected in advanced stages and nowadays the screening strategies do not have influence in mortality so preventing the disease is really important.

This work is a bibliographic review that aims to collect and update the information available on the effect of combined hormonal contraception in the development of ovarian cancer because it has been observed that in women who use combined hormonal contraceptives appear less ovarian cancers.

We include aspects such as incidence and mortality from ovarian cancer in women who use contraceptives, factors affecting the magnitude of the protective effect such as duration of use, time since the last consumption, the age at first use, histologic types, postmenopause, compositions of contraceptives, and also the effect in women with increased risk due to endometriosis or genetic mutations.

We discuss the different mechanisms proposed by which combined hormonal contraceptives may interfere in the process of ovarian carcinogenesis, in particular the inhibition of incessant ovulation, the reduction in gonadotropins levels and the effect of progesterone or synthetic progestins as well as the reduction in the risk of high-grade serous tumors that arise from tubal epithelium.

Material and methods

Bibliographic search in PubMed and Alcorze databases and systematic review of scientific articles in English and Spanish without date restriction. Abstracts of the articles with the words "oral contraceptives", "combined hormonal contraceptives", "ovarian cancer" and "prevention" were reviewed and the full articles when it was necessary. Finally all the articles that included information about combined hormonal contraception and ovarian cancer were taken into account, and the rest were removed.

Key words

Combined hormonal contraceptives. Ovarian cancer. Estrogen. Progestogen

Introducción

Los anticonceptivos hormonales combinados son un método muy eficaz y seguro de anticoncepción que a pesar de que fueron introducidos hace décadas siguen teniendo un uso bajo en la población debido al miedo que hay al uso de hormonas y a la creencia de que pueden ser malos para la salud e incluso provocar cáncer, y sin embargo, son pocas las mujeres que conocen los beneficios que este tipo de anticoncepción puede aportar a la salud.

Según la encuesta sobre el uso de anticonceptivos llevada a cabo por la Sociedad Española de Contracepción en 2014 a mujeres de entre 14 y 50 años, un 16,2% utilizaban la píldora como método anticonceptivo, un 3,2% el anillo vaginal, y un 1,3% el parche transdérmico, es decir, sólo un 20,7% de las mujeres utiliza la anticoncepción hormonal combinada y es más frecuente en el rango de edad de entre 20 y 30 años. El preservativo sigue siendo el método más frecuentemente empleado en un 31,3% de las mujeres. En esta encuesta al preguntar a las mujeres sobre los motivos que les llevan a elegir un método u otro un 6,9% reconocían que basaban su elección en el miedo al efecto de las hormonas.¹

Desde el punto de vista médico debemos asesorar con objetividad y datos actualizados sobre los riesgos que conocemos, pero también sobre los importantes beneficios que se ha observado que derivan de su uso. Por ello este trabajo analiza el efecto protector que se ha observado que los anticonceptivos suponen para el cáncer de ovario con el objetivo de hacer una actualización de lo que se sabe hoy en día y de cómo puede utilizarse en prevención.

Hace años que se observó en los estudios epidemiológicos sobre el cáncer de ovario que las mujeres con una historia de consumo de anticonceptivos hormonales combinados tenían menos incidencia de cáncer de ovario y por ello se empezó a estudiar esta relación y los mecanismos que pueden intervenir en ella.

Anticonceptivos hormonales combinados

El efecto de los anticonceptivos hormonales combinados consiste en inhibir la ovulación con la administración diaria de un estrógeno y un gestágeno. A lo largo de los años se han desarrollado anticonceptivos con distintas composiciones, dosis y vías de administración, los métodos disponibles actualmente son las píldoras orales, el parche transdérmico y el anillo vaginal.

Los estrógenos que se suelen emplear son el etinilestradiol y el estradiol (estrógeno natural). Se ha observado que la dosis de estrógeno se relaciona con la presencia de efectos adversos

por lo que a lo largo de los años se ha intentado ir reduciendo la dosis hasta la mínima necesaria para conseguir un efecto anticonceptivo eficaz con la menor tasa de efectos adversos.

Hay una gran variedad de gestágenos que se emplean en combinación con los estrógenos es este tipo de anticonceptivos. Es el gestágeno el que a través del bloqueo de la hormona luteo estimulante (LH) tiene el mayor efecto anticonceptivo. A lo largo de los años también se han ido buscando gestágenos más seguros para disminuir los efectos adversos de estos fármacos.

Actualmente las píldoras disponibles llevan entre 15µg y 35µg de etinilestradiol combinado con uno de los gestágenos disponibles. Las formas de administración parenteral, que actualmente son el parche transdérmico y el anillo vaginal, consiguen el efecto terapéutico con dosis menores a las necesarias en la administración por vía oral ya que evitan la absorción gastrointestinal y el efecto de primer paso hepático. Cada parche transdérmico (EVRA) contiene 600µg de etinilestradiol y 6 mg de norelgestromina que va liberando diariamente a una media de unos 35µg de etinilestradiol y 150µg de norelgestromina. Actualmente hay otro parche comercializado (LISVY) cuya composición es 0,55 mg de etinilestradiol con 2,1 mg de gestodeno que va liberando a un ritmo de 13µg de etinilestradiol y 60µg de gestodeno cada día. En el caso del anillo vaginal libera unos 15µg de estrógeno y 120µg de etonogestrel diarios².

La eficacia de estos métodos anticonceptivos es muy alta en condiciones ideales de uso, pero en la realidad se producen olvidos o no se usan de forma adecuada y por ello puede haber fallos y embarazos. La eficacia se mide con el número de embarazos que aparecen entre las mujeres que usan el anticonceptivo en un año. Las cifras varían entre el uso ideal y el uso real en las mujeres de la población. Para los tres métodos se ha hallado un porcentaje de embarazos no planificados de 0.3% si su uso es perfecto y de 8% con el uso real de las mujeres de la población (tabla 1).³

Tabla 1. Porcentaje de embarazos no planificados que aparecen en las mujeres que usan un determinado método anticonceptivo en un año.

Método anticonceptivo	% de mujeres con embarazo no planificado dentro del primer año de uso	
	Uso perfecto	Uso real
Píldora	0.3%	8%
Parche transdérmico	0.3%	8%
Anillo vaginal	0.3%	8%

Aunque en general los anticonceptivos hormonales combinados son seguros y pueden ser utilizados sin miedo por las mujeres, hay ciertos estilos de vida o problemas médicos que pueden hacer que la decisión de tomarlos suponga un riesgo para la salud. Para toda mujer que desee consumirlos es importante hacer una buena historia clínica en especial sobre los antecedentes personales y familiares y específicamente tener en cuenta factores de riesgo cardiovascular y de enfermedad tromboembólica.

Efectos adversos de los anticonceptivos

Los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales combinados pueden clasificarse según su gravedad y repercusión para la salud en mayores y menores. Los efectos adversos mayores aunque son más graves son menos frecuentes, y los efectos adversos menores son de menor gravedad pero se observan con mayor frecuencia en las mujeres que toman estos anticonceptivos.

Entre los efectos adversos mayores se encuentra la enfermedad tromboembólica venosa, el riesgo de infarto o de ictus, y el riesgo de cáncer.

En cuanto a la enfermedad tromboembólica venosa, las mujeres en edad reproductiva que toman anticonceptivos tienen aproximadamente el doble de riesgo que las mujeres que no los toman, pero en números absolutos este riesgo no es muy grande y los investigadores señalan que condiciones fisiológicas en la mujer como son el embarazo y el postparto inmediato aumentan más el riesgo de tromboembolismo que los propios anticonceptivos hormonales⁴. Es un riesgo que se debe tener en cuenta sobre todo si se suma a otros factores de riesgo pero no contraindica su uso en mujeres jóvenes y sanas en las que los beneficios superan los riesgos.

De la cardiopatía isquémica se sabe que los anticonceptivos con dosis estrogénicas menores a 50µg no aumentan el riesgo de infarto agudo de miocardio en mujeres menores de 35 años sin otros factores de riesgo para sufrir infarto. Sin embargo, sí que pueden aumentar el riesgo en mujeres mayores de 35 que tengan un factor de riesgo independiente para cardiopatía isquémica, como por ejemplo el tabaquismo o hipertensión arterial. Es por esto que no se recomienda su uso en mujeres fumadoras de más de 35 años de edad.²

En la enfermedad cerebrovascular los anticonceptivos aumentan ligeramente el riesgo de ictus pero en mujeres sanas sin otros factores de riesgo la incidencia es tan baja que el aumento del riesgo casi no se evidencia. Sin embargo sí que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que además de tomar los anticonceptivos sean mayores de 35, fumadoras o tengan hipertensión arterial. Hay que señalar que a su vez pueden aumentar ligeramente las cifras de tensión arterial.² También se desaconseja su uso en mujeres con migraña con aura ya

que se ha observado una relación entre la migraña con aura y el ictus isquémico que es mayor en mujeres que en hombres y aún más en consumidoras de anticonceptivos hormonales combinados.⁵

Sobre los anticonceptivos y el aumento del riesgo de cáncer se ha estudiado la relación con el cáncer de mama y de cérvix.

Se cree que los anticonceptivos pueden aumentar el riesgo de cáncer de mama ya que algunos estudios así lo han confirmado, pero hay que señalar que esta asociación no es constante en todos los estudios que analizan la relación. Esta inconsistencia en los datos puede llevar a pensar que aunque exista asociación será débil y el incremento del riesgo será ligero. En todo caso padecer un cáncer de mama es una contraindicación absoluta para el uso de anticonceptivos. Los resultados de un antiguo meta-análisis concluían que hay un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama con la toma de anticonceptivos, pero que el aumento de riesgo es pequeño y que tras 10 años sin tomarlos el riesgo es igual que en las mujeres que nunca los tomaron.⁶

Aunque aumente el riesgo de tener un diagnóstico de cáncer de mama no se ha observado aumento de la mortalidad por esta causa.⁷ Posteriormente se han publicado estudios que no han confirmado esta asociación, como es el caso del estudio de una cohorte británica que no encontró diferencias en cuanto al cáncer de mama entre las consumidoras de anticonceptivos y las que nunca los habían tomado.⁸

En el caso del cáncer de cérvix los estudios confirman un aumento del riesgo y que parece ser mayor conforme mayor es el tiempo en el que se están consumiendo, concretamente el riesgo parece aumentar más a partir de 5 años o más de uso. A su vez se ha observado que disminuye tras su abandono y a los diez años del cese vuelve a ser el mismo que el de las mujeres que nunca los tomaron.⁹ No se conoce el mecanismo por el que ocurre ni si pueden actuar como cofactor del virus del papiloma humano. A pesar de esta evidencia se sigue considerando que los beneficios de su uso superan los riesgos, pero las mujeres deben ser informadas de este hecho y del resto de factores de riesgo importantes así como de los programas de screening disponibles para este tipo de cáncer.

Otros efectos secundarios que son atribuidos al uso de anticonceptivos y que son considerados menores son la tensión mamaria, cefalea, náuseas, sangrados inesperados sobre todo al inicio del tratamiento y en ocasiones también tras un uso prolongado, cambios de humor, aunque es difícil estudiarlos y asociarlos al uso de los anticonceptivos y aumento de peso entre otros,

aunque hay que señalar que el aumento de peso es un efecto secundario muy discutido¹ y que casi no aparece con las formulaciones más modernas.

Efectos beneficiosos no contraceptivos

A pesar de los efectos negativos ya mencionados se han observado también importantes efectos beneficiosos derivados del uso de estos fármacos aparte del ya conocido efecto contraceptivo. La evidencia indica que la toma de este tipo de anticonceptivos no aumenta la mortalidad en las mujeres⁵, de hecho, incluso hay estudios que han encontrado una reducción de la mortalidad general en las mujeres que los han tomado alguna vez.¹⁰

Los anticonceptivos hormonales ayudan a mejorar varios trastornos relacionados con el ciclo menstrual como son la dismenorrea o la menorragia, la dismenorrea puede mejorar gracias a la supresión de la ovulación y la menorragia gracias a la atrofia endometrial que producen. También se ha observado que mejoran los síntomas asociados al síndrome premenstrual.²

Pueden mejorar el dolor asociado a la endometriosis ya que provocan la atrofia del endometrio tanto eutópico como ectópico, aunque en ocasiones es más eficaz utilizarlos con una pauta continua en lugar de cíclica.

Otro de los beneficios observados es la reducción de la severidad de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias producidas por el acné¹¹, por ello hoy en día algunos anticonceptivos hormonales son una de las herramientas utilizadas para el tratamiento de los casos severos de acné en mujeres de edad joven sin contraindicaciones para su uso.

En cuanto al efecto protector de los anticonceptivos hormonales combinados para distintos tipos de cáncer, hoy en día existe evidencia de que el uso de los mismos disminuye el riesgo de cáncer colorrectal, cáncer de endometrio y cáncer de ovario.

En cuanto al cáncer colorrectal, los datos que aporta un meta-análisis indican que el riesgo relativo es menor para las mujeres que los han tomado tanto para el cáncer de colon como para el de recto, y aunque no se han observado diferencias en cuanto a la duración del uso de los anticonceptivos, sí se ha observado que la protección es mayor cuanto más reciente es el consumo.¹²

En el caso de los cánceres ginecológicos de endometrio y de ovario se ha observado reducción tanto de del riesgo de desarrollarlos como de la mortalidad por ambos. La reducción del riesgo es mayor cuanto mayor es la duración del uso del anticonceptivo, y aunque se sabe que al dejarlos disminuye este efecto beneficioso, se ha observado que incluso varias décadas

después de haberlos dejado el riesgo continúa siendo menor en las mujeres que los tomaron que en las que nunca los han tomado.⁵

Ya que hay datos que señalan que los anticonceptivos hormonales combinados aumentan el riesgo de cáncer de mama y cérvix, pero que disminuyen el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colorectal, para ver el efecto que su uso tiene en la incidencia de cáncer en la población se hizo en Australia un estudio para determinar el total de cánceres provocados y el total de cánceres prevenidos por el uso de este tipo de anticoncepción. La conclusión obtenida fue que una pequeña proporción de tumores de mama y de cérvix aparecieron durante ese año y no habrían aparecido sin el consumo de estos anticonceptivos, pero que a su vez una mayor proporción de tumores de ovario y de endometrio se evitaron y habrían aparecido si no hubiese consumo de anticonceptivos. El número de cánceres atribuidos a los anticonceptivos en Australia en 2010 entre las mujeres menores de 50 años fue de 157, 105 de mama y 52 de cérvix, pero por otra parte el estudio sugería que sin el efecto de los anticonceptivos se habrían observado 1,032 casos más de cáncer de endometrio y 308 casos más de cáncer de ovario.¹³ Por lo que valorando en conjunto los beneficios superan a los riesgos.

Epidemiología del cáncer de ovario

Para valorar la magnitud del efecto de los anticonceptivos en la incidencia cáncer de ovario y en la salud pública es importante conocer la epidemiología del cáncer de ovario.

El cáncer de ovario es una neoplasia importante más que por su incidencia por su mortalidad, ya que es la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres de los países desarrollados.¹⁴ De las neoplasias ginecológicas es la que posee una mayor cifra de mortalidad y esto se debe en parte a la dificultad para su diagnóstico precoz y a que aún no se dispone de un sistema de cribado adecuado. Se sabe que es muy importante el diagnóstico precoz para mejorar la tasa de mortalidad ya que la supervivencia a cinco años en los casos que se diagnostican en un estadio avanzado es del 20-30%¹⁵, mientras que en el pequeño porcentaje de ocasiones en que se diagnostica en fase precoz no diseminada la tasa de supervivencia a cinco años aumenta hasta un 90%¹⁶. Por desgracia, en torno a dos tercios de las pacientes que se diagnostican se detectan en estado avanzado.

El cáncer de ovario es el sexto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres¹⁴ y se ha observado que es más frecuente entre las mujeres europeas y estadounidenses que entre las del este asiático. En Estados Unidos la incidencia es de 14.9 casos por cada 100.000 mujeres/año con una mortalidad de entre 7.8 y 8.6 muertes por cada 100.000 mujeres/año. En España la incidencia es del 9.9 por cada 100.000 mujeres/año, con una mortalidad de 3 por

cada 100.000 mujeres/año, estos datos son similares a los obtenidos en otros países del norte de Europa. Sin embargo, países asiáticos como India y Japón tienen las tasas de incidencia más bajas del mundo, en India un 4.6 por cada 100.000 mujeres/año y en Japón un 2.7 por cada 100.000 mujeres/año.²

La incidencia del cáncer de ovario aumenta a partir de la quinta y sexta década de la vida. La edad media de diagnóstico está en torno a los 60 años, y la incidencia va aumentando hasta un pico máximo entre los 80 y 84 años. Según datos del National Cancer Institute de Estados Unidos la incidencia en mujeres menores de 65 años es de 7.6 casos nuevos por cada 100.000 mujeres/año mientras que en mujeres mayores de 65 es de 46.6 por 100.000 mujeres/año.² Igualmente, la mortalidad del cáncer de ovario aumenta con la edad, hace años que se observó que la media de supervivencia en menores de 65 años con cáncer de ovario era mayor de 4 años, mientras que la media de supervivencia en mujeres mayores de 65 años era de unos 24 meses.¹⁷ Es decir, el cáncer de ovario es más frecuente entre las mujeres de mayor edad y a su vez la mortalidad es mayor en este grupo, con un pico máximo de incidencia y mortalidad en el intervalo de edad que va de los 80 a los 84 años, donde se ha registrado una tasa de mortalidad de 55.8 muertes por cada 100.000 mujeres/año.²

Etiopatogenia del cáncer de ovario

No existe una causa única conocida para el cáncer de ovario, su etiología es multifactorial, resultado de la acumulación de mutaciones genéticas que provocan una transformación maligna del epitelio de superficie del ovario en la mayoría de los casos.

Se han estudiado varios factores epidemiológicos asociados a la aparición de cáncer de ovario como son nuliparidad, esterilidad primaria, endometriosis¹⁵, edad de menopausia más tardía, edad de menarquia más precoz, antecedentes familiares de cáncer de mama u ovario, índice de masa corporal y tabaquismo¹⁶, encontrándose distintas asociaciones más o menos significativas. Aunque la endometriosis es un proceso benigno se ha visto que las mujeres que la sufren tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario¹⁸ sobre todo de las variedades de células claras y endometrioides, se cree que las alteraciones genéticas e histológicas que se ven en la endometriosis puedan explicar que en algunos casos sea precursora de tumores en el ovario. Los antecedentes familiares son uno de los factores de riesgo más importante que confirma que dentro de la etiología multifactorial del cáncer de ovario uno de los factores es el genético. El efecto de la obesidad o del índice de masa corporal también ha sido discutido pero un meta-análisis de 2015 sobre el tema encontró un aumento de riesgo en las mujeres premenopáusicas con mayor peso, especialmente en la obesidad severa; en las mujeres

postmenopaúsicas no se ha observado que aumente el riesgo.¹⁹ En cuanto al tabaco, parece que el efecto depende de los tipos histológicos y aunque sí se ha observado que aumenta el riesgo de los mucinosos y de los serosos de malignidad borderline, no se ha confirmado el efecto para el resto de tipos histológicos.²⁰

Por otra parte, también se han estudiado una serie de factores que se asocian con un menor riesgo de cáncer de ovario como periodos de lactancia, multiparidad, anticoncepción oral y otros como la histerectomía y ovariectomía unilateral¹⁶ o la ligadura tubárica². En cuanto a la paridad, se ha observado que la disminución del riesgo depende del número total de meses de gestación, por lo que incluso embarazos que no lleguen a término suponen una reducción del riesgo. El mecanismo por el que la ligadura tubárica supone un factor protector es desconocido pero apoya la teoría de que algunos tumores de ovario o de peritoneo en realidad tienen el origen en la porción distal de la trompa. La histerectomía en mujeres en las que se ha conservado al menos un ovario ha demostrado disminuir el riesgo de cáncer de ovario hasta en un 22% pero esta protección parece ir disminuyendo con el tiempo.²

Teoría de la ovulación incesante

Ya hace muchos años que se maneja esta hipótesis que fue propuesta por Fathalla en 1971.²¹ En 1979 en *The Lancet* se publicaba un estudio de casos y controles que encontró que el mayor número de nacidos vivos, de embarazos y el uso de anticonceptivos hormonales combinados interpretados en conjunto como periodos de anovulación disminuía el riesgo de cáncer de ovario y en contrapartida, un mayor tiempo de ovulaciones interpretado como el tiempo desde la menarquia hasta la menopausia restando los periodos de anovulación aumentaban el riesgo de cáncer de ovario.²²

Esta teoría se basa en que en cada ovulación la ruptura del folículo ovárico para liberar el ovocito y el líquido folicular es un proceso que provoca microtraumatismos sobre el epitelio de la superficie del ovario y que incluye un proceso inflamatorio mediado por prostaglandinas. Esto supone un daño periódico para la superficie del ovario y por el efecto acumulativo de estos pequeños daños en el ADN y una disfunción en su reparación se puede desarrollar la neoplasia.

Se ha confirmado en parte esta hipótesis ya que se ha podido corroborar el efecto protector de los embarazos y los anovulatorios y el efecto favorecedor de condiciones como la esterilidad o la nuliparidad, pero por otra parte, enfermedades que provocan anovulación

crónica como el Síndrome del ovario poliquístico no se ha observado que tengan un efecto protector.

El mecanismo patogénico ha sido estudiado y se cree que proceso se llevaría a cabo a través de la formación de un quiste de inclusión que atraparía parte del epitelio ovárico dentro del estroma y que después comenzaría a proliferar de forma descontrolada por la acción de diferentes tipos de moléculas reguladoras, sobre todo factores de crecimiento, aunque este proceso no ha sido claramente definido.²

La ovulación incesante explica hallazgos epidemiológicos que se han observado a lo largo del tiempo como que los anticonceptivos que son anovulatorios disminuyen la incidencia de cáncer de ovario, y también los embarazos y los periodos de lactancia que son periodos de anovulación fisiológica de la mujer. Sin embargo, en realidad un embarazo evita muy pocas ovulaciones pero se ha visto que es un factor protector mucho más fuerte que solo eso, por lo que debe haber más factores implicados.

Al conocer mejor el proceso de la ovulación, se ha podido observar que es la ruptura del folículo lo que provoca la reacción inflamatoria mediada por prostaglandinas y el posible daño asociado al DNA que si no es reparado puede provocar un proceso de carcinogénesis. De este hallazgo ha surgido la idea de inhibir la ovulación a este nivel sin recurrir a compuestos hormonales. Lo que se está intentando es conseguir que el folículo maduro no se rompa y no libere el ovocito, pero el proceso de luteinización y la producción hormonal se mantenga como en un ciclo normal. Lo que se ha observado es que el pico de LH provoca la expresión del gen de la prostaglandina sintasa 2 que codifica una enzima sin la cual no puede haber ruptura folicular. La idea es actuar sobre esta enzima para que no haya ruptura folicular y por tanto no se produzca la ovulación pero sin influir en el eje hormonal y en la producción de hormonas.²³

Aunque esta teoría explica parte de la etiopatogenia del cáncer de ovario no excluye la posibilidad de que otras teorías como las hormonales también influyan en el desarrollo del cáncer, ya sea por disminuir los niveles de gonadotropinas o por el efecto directo de las hormonas administradas.

Teoría de las gonadotropinas

Esta hipótesis es también muy defendida y afirma que el exceso de gonadotropinas es la causa de la transformación maligna de las células del ovario ya que supone un exceso de estimulación para el tejido ovárico.

El hipotálamo produce la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que estimula en la hipófisis la producción y liberación de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona lúteo estimulante (LH) que son las responsables de estimular los ovarios para el proceso de la ovulación. Se cree que pueda haber genes relacionados con esta vía hormonal y la acción de las hormonas que sean los responsables de la agregación familiar de algunos cánceres de ovario, aún no se han identificado con exactitud, pero se han obtenido algunos resultados prometedores.

Como ya hemos comentado se cree que el inicio del desarrollo de las neoplasias sea la formación de quistes de inclusión de epitelio en el estroma ovárico que posteriormente sufran un problema de diferenciación, proliferación y transformación maligna estimulados por distintas señales, una de estas señales podría ser el exceso de gonadotropinas que a su vez provoca exceso de estrógenos.

Las gonadotropinas pueden estar elevadas por distintos motivos como la alteración de la retroalimentación de la vía hormonal desde hipotálamo e hipófisis, insuficiencia ovárica primaria o algunos fármacos.

Esta teoría es apoyada por el hecho observado de que el cáncer de ovario es más frecuente después de la menopausia que es una etapa de hipogonadismo hipergonadotropo y explica que los anticonceptivos combinados disminuyan su riesgo ya que éstos disminuyen significativamente los niveles de gonadotropinas. Pero, sin embargo, no explica que el riesgo de cáncer sea menor durante periodos de lactancia a pesar de que la FSH esté aumentada²⁴, y tampoco que otras terapias hormonales como las usadas en mujeres postmenopáusicas que también reducen los niveles de gonadotropinas no disminuyan el cáncer de ovario e incluso se estudie si pueden aumentarlo.

En 2001 un estudio quiso analizar el efecto de la FSH y de la LH directamente sobre células humanas de la superficie del ovario y obtuvo como resultado que en los cultivos expuestos a FSH disminuía la proliferación celular sobre todo en las células obtenidas de mujeres postmenopáusicas y la LH no tuvo ningún efecto significativo. El resultado de este estudio

contradice la hipótesis de las gonadotropinas como factor en la etiología del cáncer ya que si verdaderamente la FSH inhibe la proliferación celular no aumenta el riesgo de cáncer.²⁵

Teoría de la progesterona

Otra hormona que parece tener mucha importancia en el desarrollo del cáncer de ovario es la progesterona. Ha sido bastante estudiada y se ha visto que puede inhibir la proliferación de células del ovario, inducir la apoptosis de las mismas ya sean normales o malignas y regular la expresión del gen supresor tumoral p53.

En el estudio de la progesterona se ha visto que inhibe la proliferación basal y la proliferación estimulada por estradiol en células de ovario de oveja cultivadas.²⁶ En estudios sobre células de ovario humanas malignas tratadas con progesterona in vitro, se observó una inhibición de la proliferación celular y un aumento de la tasa de apoptosis desde el 3% de células para los cultivos no expuestos a progesterona hasta un 50% para los que se trataron con progesterona. También se observó que en estos cultivos expuestos a la progesterona aumentó la expresión del gen p53.²⁷ Otros estudios además de examinar el efecto sobre células malignas han incluido células normales y también han confirmado la inducción de la apoptosis en ellas.²⁸

Al ser la progesterona un factor protector del cáncer, esta podría ser una de las causas de que en la menopausia con niveles menores de hormonas sexuales como la progesterona aumente la incidencia del cáncer de ovario y de que con el uso de anticonceptivos sea el progestágeno de los mismos el que provoque la apoptosis de las células evitando su progresión maligna.²⁴ Se explica también que el embarazo suponga un factor protector ya que durante el mismo los niveles de progesterona son más elevados.

Teoría de los tumores de ovario originados en la Trompa de Falopio

Recientemente se ha observado que el origen de algunos tumores epiteliales serosos de ovario y de peritoneo en realidad puede estar en la porción distal de la trompa de Falopio. Los indicios que han hecho sospechar este origen son que por ejemplo al analizar las piezas de salpingoovariectomía obtenidas de mujeres a las que se les había realizado esta cirugía por tener un alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario se encontraba hasta en un 5% de ellas algún tipo de lesión cancerosa de tipo seroso en la porción distal de la trompa y en otros casos distintos tipos de alteraciones precancerosas. Otro factor que hace pensar en este origen, es que para los tumores serosos de alto grado casi nunca se ha identificado una lesión precancerosa en el ovario. Además, cuando se examina la trompa de mujeres que tienen un

carcinoma seroso de ovario, ésta está afectada en el 71% de los casos y cuando se analizan las alteraciones genéticas del tumor coinciden con las de la trompa.²⁹ Por eso se piensa que los quistes de inclusión que pueden dar origen a los tumores serosos pueden ser tanto de epitelio de la superficie del ovario como de células alteradas de la trompa o de sus fimbrias implantadas en el ovario.

Se cree que la teoría de la ovulación incesante puede explicar parte de este fenómeno entre otras cosas por la cercanía de las fimbrias de la trompa y el ovario en el momento de la ovulación y porque el líquido folicular rico en citoquinas inflamatorias va a bañar tanto la superficie del ovario como el interior de la trompa por donde pasará el ovocito. Por tanto, el daño que favorece la aparición de tumores de ovario afecta tanto al ovario como a la trompa por cercanía y puede justificar que las células de la trompa también sufran alteraciones.²³

Hasta hace poco el mecanismo por el que la ligadura tubárica supone un factor protector para el cáncer de ovario era desconocido. Ahora se postula que esta teoría lo pueda explicar, ya que una esterilización tubárica por escisión o por cauterización afecta a la distancia entre la trompa y el ovario en el momento de la ovulación en el que la trompa sufriría el daño, por lo que la porción distal de la trompa parece estar menos expuesta al líquido folicular y al proceso inflamatorio que tiene lugar.²³

La Sociedad de Ginecología Oncológica americana en julio de 2015 publicó una actualización de las recomendaciones para prevenir el cáncer de ovario en las cuales ya tenían muy en cuenta la importancia de la trompa de Falopio como posible origen de tumores de alto grado²⁹, lo cual cambia la estrategia preventiva ya que en algunos casos la salpinguectomía podría ser suficiente para reducir el riesgo de cáncer y se podría conservar uno o los dos ovarios para mantener la función ovárica y evitar así los problemas derivados de la doble ooforectomía.

Todas las teorías explican parte del desarrollo de los tumores de ovario y parte de los factores epidemiológicos que se han ido encontrando a lo largo de los años, pero ninguna explica por sí sola como ocurre el proceso. Lo más probable es que las distintas teorías se combinen entre sí y factores que aún hoy se desconocen terminen de explicar cómo se llega a desarrollar el cáncer de ovario. Seguir estudiando la etiopatogenia del cáncer de ovario es muy importante pues una vez se sepa cómo se desarrolla se puede avanzar más en cómo prevenirlo más específicamente.

Tipos de cáncer de ovario

La clasificación de los tumores de ovario es compleja porque el ovario tiene la capacidad de dar lugar a tumores histológicamente muy diferentes. La clasificación más aceptada es la realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la International Society of Gynecological Pathologists (ISGYP) que se resumen en la tabla 1 del anexo.²⁻³⁰

En general la mayoría de los tumores de ovario se pueden clasificar según su origen histológico en tres grupos: tumores del epitelio de superficie, tumores de los cordones sexuales-estroma y tumores de células germinales.

Tumores epiteliales (benignos, borderline y malignos)

Los tumores epiteliales son el 30% de todos los tumores ováricos. El 60% son benignos, el 25% son malignos y en torno a un 15% son de bajo potencial maligno y sin evidencia histológica de invasión por lo que son considerados tumores de malignidad borderline.²

Según la histología dentro de los tumores epiteliales vamos a haber tumores serosos, mucinosos y endometrioides. Los serosos y mucinosos derivan del epitelio celómico superficial del ovario, mientras que los endometrioides tienen un origen idéntico al de la mucosa endometrial con glándulas tubulares. Hay otros tipos de tumores epiteliales como los de células claras, células transicionales, células escamosas y los epiteliales mixtos epitelial-estromal, así como el carcinoma indiferenciado.³⁰

Aparte de la clasificación histológica tradicional, se ha desarrollado una nueva clasificación que divide los tumores epiteliales en base a comportamiento clínico y etiopatogenia a nivel molecular en dos grupos, tipo I y tipo II. Los de tipo I son menos frecuentes, suelen ser estadios menos avanzados y por tanto menos agresivos y suelen tener una lesión precursora. Incluyen tumores serosos de bajo grado, tumores endometrioides de bajo grado, tumores de células claras y tumores mucinosos, y parecen estar relacionados con procesos de inflamación, ovulación incesante y la endometriosis. Los de tipo II son los más frecuentes y agresivos, y al menos algunos parecen tener su origen en la evolución neoplásica de células tubáricas. Incluyen los tumores serosos de alto grado que son los más frecuentes de este grupo, los endometrioides de alto grado y otros como los carcinomas indiferenciados o los carcinosarcomas.²⁹

Tumores de los cordones sexuales-estroma

Suponen el 5% del total de tumores del ovario y un 7% de los tumores malignos del ovario. Surgen del estroma gonadal o de los cordones sexuales, y dado que las gónadas embriológicas tienen potencial masculino y femenino pueden provocar tumores de los dos tipos de origen. El

más frecuente es el tumor de células de la granulosa, pero también se incluyen otros como los del grupo tecoma-fibroma, de células de Sertoli y de Leydig, y otros menos frecuentes como los tumores de los cordones sexuales con túbulos anulares, el ginandroblastoma y los tumores de células esteroideas.²

Algunos tumores de este origen pueden ser hormonalmente funcionantes, por ejemplo los tumores de células de la granulosa que suelen ser estrogénicos o los tumores de las células de Sertoli-Leydig que pueden ser androgénicos.³⁰

Tumores de células germinales

Suponen el 20% de los tumores ováricos y en el 95% de los casos son benignos. Lo más frecuente es que se trate del teratoma quístico benigno o quiste dermoide. En el caso de los tumores de células germinales malignos suponen un 5% de todos los tumores malignos del ovario. Algunos de estos tumores se relacionan con marcadores tumorales como la gonadotropina coriónica humana (HCG), la alfafetoproteína (AFP), el CA125 y la lactato deshidrogenasa (LDH).²

Los teratomas pueden ser de varios tipos, el teratoma inmaduro se caracteriza porque el tejido que lo compone es más similar a los tejidos fetales o embrionarios que a los de un adulto; los teratomas maduros tienen tejidos de diferentes orígenes embrionarios y son benignos en la mayoría de los casos; los teratomas monodérmicos especializados presentan un único tipo de tejido especializado, en el caso del estruma ovárico se trata de tejido tiroideo y en el caso del carcinoide de epitelio intestinal.

Además de los teratomas también son tumores de células germinales el disgerminoma, el tumor del seno endodérmico o saco vitelino, el coriocarcinoma, el carcinoma embrionario, el poliembrioma y el tumor de células germinales mixto.

Tumores metastásicos en el ovario

El 5% de los tumores que aparecen en ovario son metástasis de tumores primarios de otros orígenes, frecuentemente son de útero, ovario contralateral o peritoneo y de la mama o el tracto gastrointestinal como es el caso del tumor de Krukemberg que es una metástasis en ovario de un tumor primario habitualmente gástrico que contiene células en anillo de sello mucosecretoras.²

Tumores de malignidad intermedia o borderline

De cualquier origen histológico pueden surgir tumores borderline o de malignidad intermedia, es importante señalar que son tipos de tumores con características propias y no estadios

localizados, precoces o intermedios que evolucionan a mayor malignidad. Tampoco son tumores benignos, se diferencian en que tienen un aumento de la actividad mitótica y atipia celular pero no hay evidencia de invasión estromal y en ocasiones pueden metastatizar, cosa que por definición no es así en los tumores benignos.²

Cáncer de ovario familiar

Entre un 5% y un 10% de los casos de cáncer de ovario tienen una predisposición genética. En el cáncer de ovario se ha observado una evidente agregación familiar y, de hecho, la presencia de antecedentes familiares es uno de los principales factores de riesgo para sufrirlo. La herencia más frecuentemente es autosómica dominante con penetrancia variable. El cáncer de ovario hereditario puede observarse de manera esporádica en una familia o bien en el contexto de dos síndromes bien definidos y estudiados, el Síndrome de Lynch tipo II, también conocido como Síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico, y el Síndrome de cáncer de mama y ovario.

En las mujeres que sufren este tipo de cáncer con componente hereditario se ha observado que la media de edad al diagnóstico es de unos 10 años antes que en el resto de la población y que con cada generación el cáncer aparece a una edad menor.²

El Síndrome de Lynch II, es una forma de cáncer familiar en el que se observa cáncer de colon o endometrio en tres o más familiares de primer grado y que además tienen más riesgo de sufrir otros tumores entre los que se incluyen el de ovario, otros del tracto gastrointestinal y del tracto urológico alto. La frecuencia del cáncer de ovario en este síndrome es muy variable y se estima que supone solo un 5% de todos los casos de cáncer de ovario familiar. Los genes implicados en la aparición del síndrome de Lynch son en la mayoría de los casos el MSH2 y el MLH1, aunque también se han descrito otros como el PMS2 o el MSH6. A una mujer que tenga una mutación en uno de estos genes asociados al síndrome de Lynch se le asocia un riesgo de cáncer de ovario durante su vida de entre un 9% y un 12%, siendo mucho más alto el riesgo de padecer cáncer de endometrio (40-60%).²

El Síndrome de cáncer de mama y ovario es el más frecuente ya que llega a suponer un 90% de los casos de cáncer de ovario familiar que se diagnostican. Se sabe que se relaciona con las mutaciones del BRCA1 hasta en un 90% de los casos, y en menor medida del BRCA2. Estos genes se consideran genes de supresión tumoral implicados en el crecimiento y proliferación celular a través de interacción con mecanismos de reparación del ADN. Las portadoras de la mutación en el gen BRCA1 tienen un riesgo del 80% de sufrir cáncer de mama y de un 40% de sufrir cáncer de ovario durante su vida, mientras que las mujeres portadoras de la mutación en

el gen BRCA2 tienen en torno al mismo riesgo para el cáncer de mama pero menor para el cáncer de ovario, aproximadamente un 20%.² Por ejemplo, en la población Holandesa se observó un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de ovario hasta los 85 años en la población general de 1.5%, mientras que en las mujeres que tenían una de las mutaciones era entre un 39% y un 58.9% para el BRCA1 y entre un 11% y un 34.5% para el BRCA2.³¹

El hecho de que no se disponga actualmente de un método adecuado de detección precoz del cáncer para estas mujeres con riesgo aumentado hace que sea más necesario encontrar métodos de prevención.

Diagnóstico y cribado

Los métodos de cribado disponibles para la detección del cáncer de ovario en mujeres asintomáticas a día de hoy no son del todo ideales. Lo más recomendado actualmente es combinar los marcadores tumorales, en concreto el CA 125 con la ecografía transvaginal para las mujeres que tienen un mayor riesgo de sufrir cáncer de ovario.

El CA125 por si solo puede ayudar a la detección precoz pero no ha demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de ovario al utilizarse como único método de cribado.

En el caso de la ecografía transvaginal presenta una sensibilidad y especificidad muy altas pero el valor predictivo positivo es muy bajo, (en parte por la baja incidencia de la enfermedad), por lo que muchas mujeres con ecografías sospechosas son sometidas a procedimientos quirúrgicos o pruebas cruentas cuando no tienen la enfermedad.

Es por todo esto que actualmente se emplea la determinación de CA125 y la ecografía combinadas para mejorar los resultados del cribado, pero no ha demostrado disminuir la mortalidad en mujeres sin historia de cáncer familiar por lo que no se puede recomendar como cribado universal para toda la población.²

Pronóstico

Lo más importante en el pronóstico de un cáncer de ovario es el estadio en el que se encuentra la enfermedad y su grado de extensión según la clasificación de la FIGO (tabla 2 del anexo). Los tumores en estadio inicial tienen unas cifras de supervivencia mayores que los tumores avanzados. Otros factores a tener en cuenta son el grado de diferenciación tumoral, el tipo histológico y la edad de la paciente, y en el caso de los tumores avanzados también se debe considerar el estado general, la ascitis y la respuesta al tratamiento recibido.²

Discusión

Hace años que se conoce y se estudia el efecto protector de los anticonceptivos en el cáncer de ovario, pero para conocer el beneficio real que puede suponer para la salud de la población y su posible aplicación preventiva hay que valorar tanto la magnitud y características de esta disminución del riesgo, como los efectos adversos que puedan derivar de su uso. Hay numerosos factores que influyen en este efecto como son el patrón de consumo de los anticonceptivos, la duración, la composición, la edad, otros factores reproductivos de la mujer o factores relacionados con el cáncer de ovario como los distintos tipos histológicos o las mujeres con un mayor riesgo.

El consumo de anticonceptivos hormonales combinados disminuye la incidencia del cáncer de ovario, de tal manera que si comparamos la incidencia en mujeres que alguna vez los han tomado a lo largo de su vida con la incidencia en mujeres que nunca los han consumido se obtiene una Odds Ratio de 0.73 (IC 95% 0.66-0.81)³² lo cual demuestra una reducción significativa en el grupo de las tomadoras.

La mortalidad por cáncer de ovario también se ve reducida con el uso de estos anticonceptivos. Un meta-análisis llevado a cabo en 2013 incluyó tres estudios sobre este tema de los cuales dos eran grandes estudios de cohortes en la población que hallaron una reducción significativa de la mortalidad comparándola de nuevo entre mujeres que habían usado alguna vez anticonceptivos y mujeres que nunca los habían usado. El tercer estudio incluido en el meta-análisis era una cohorte de mujeres con cáncer de ovario por lo que el número de mujeres incluidas era mucho menor y sus hallazgos en cuanto a mortalidad comparando los dos grupos no fueron significativos.³²

Estudiando también la supervivencia general y la supervivencia libre de enfermedad, en 2015 se publicó un estudio de una cohorte de mujeres con cáncer de ovario analizando su consumo previo o no de anticonceptivos. Al calcular la supervivencia y ajustar por factores de confusión, (como la edad de las mujeres o la enfermedad residual tras la cirugía), no encontró diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres que habían tomado anticonceptivos previamente a lo largo de su vida y las que no con un Hazard Ratio de 0.82 (IC 95%; 0.66-1.03). Pero en el caso de la supervivencia libre de enfermedad se encontró un beneficio significativo en las mujeres consumidoras de anticonceptivos con Hazard Ratio de 0.78 (IC 95%; 0.64-0.96).³³

El meta-análisis de 2013 calculó unas cifras de reducción absoluta del riesgo de cáncer de ovario atribuible al consumo de anticonceptivos de un 0.54% y número necesario a tratar

(NNT) de 185, es decir, según este estudio, es necesario que 185 mujeres tomen anticonceptivos para prevenir un caso de cáncer de ovario.³²

En 2008 Beral llevó a cabo un importante meta-análisis donde indicaban que de cada 100 mujeres que no toman anticonceptivos 1.2 son diagnosticadas de cáncer de ovario y 0.7 muere por esa causa, mientras que en las mujeres que han tomado anticonceptivos durante 10 años 0.8 de cada 100 sufren cáncer y 0.5 de cada 100 mueren por esa causa. Con estas cifras y otros resultados afirmó que por cada 5000 mujeres/año que toman anticonceptivos se previenen dos cánceres de ovario y una muerte por esta causa, y estimó que en aquellas fechas los anticonceptivos ya habían prevenido unos 200.000 cánceres de ovario y unas 100.000 muertes por este cáncer y que la cifra iría aumentando con los años.³⁴

El factor tiempo en el efecto protector

El dato más importante que más influye en la magnitud del efecto protector es la duración del uso de los anticonceptivos hormonales. También influye el tiempo que hace que se dejaron de consumir y hay discrepancia sobre si la edad de la mujer al comienzo del tratamiento influye en la magnitud del efecto protector. Otros factores temporales estudiados como la edad de la mujer al dejar los anticonceptivos o si la mujer comenzó a tomarlos antes o después del nacimiento del primer hijo no parecen tener ninguna relación con el efecto de los anticonceptivos en el cáncer de ovario.

Duración del uso

La relación entre la duración del consumo de anticonceptivos y la reducción de la incidencia de cáncer es muy significativa. Se han llegado a obtener datos de una reducción de más del 50% entre las mujeres que los han usado durante más de 10 años, el meta-análisis de Beral obtuvo una reducción del riesgo a la mitad para las mujeres que los habían tomado unos 15 años.³⁴

El meta-análisis de Havrilesky publicado en 2013 incluyó 10 estudios de casos y controles y 5 de cohortes y obtuvo los resultados expuestos en la tabla 2. Conforme mayor es la duración del tratamiento más disminuye el riesgo de desarrollar un cáncer de ovario. A pesar de que los datos obtenidos en este estudio para el grupo de duración inferior a un año no fuesen estadísticamente significativos se cree que no hay un tiempo mínimo de consumo a partir del cual se empieza a ver el efecto protector, sino que este efecto comienza en el momento en el que comienza el uso del fármaco.

Tabla 2. Odds Ratios según la duración del uso.

Duración del uso	OR (IC 95%)	P
Nunca (Referencia)	1	
De 0 a 1 años	0.91 (0.78- 1.07)	0.250
De 1 a 5 años	0.77 (0.66-0.89)	0.001
De 5 a 10 años	0.65 (0.55-0.77)	<0.001
Más de 10 años	0.43 (0.37-0.51)	<0.001

Havrilesky. OCPs as Primary Prevention for Ovarian Cancer. Obstet Gynecol 2013.

En algunos estudios, al ver la tendencia del riesgo de cáncer de ovario a disminuir con cada incremento del tiempo de uso y asumiendo una tendencia lineal en la reducción del riesgo, se ha llegado a calcular que por cada año de uso el riesgo disminuía sobre un 7% (Odd Ratio 0.93, IC 95% 0.90–0.96)³⁵, otros han obtenido que por cada 5 años de uso el riesgo relativo disminuye en torno a un 20% (IC 95% 18-23% p<0.0001)³⁴.

Edad de comienzo

Al analizar las diferencias en la incidencia de cáncer de ovario según la edad de comienzo de la toma de los anticonceptivos aparece el problema de que las mujeres que antes comenzasen el consumo tienen más posibilidades de estar más tiempo consumiéndolos que las que empezaron más tarde, por lo que no es fácil saber si la reducción de la incidencia observada entre las que empezaron antes se debe al hecho de que empezaron antes o al hecho de que los han tomado más tiempo.

En el caso del meta-análisis de Beral no hubo diferencias según la edad de inicio. Se analizó cómo la edad de inicio afectaba a la disminución del riesgo según la duración del uso, (que ya hemos señalado que es importante tener en cuenta), y no se encontraron diferencias para las distintas edades. Se comparó el porcentaje de reducción de riesgo por cada 5 años de uso en los distintos grupos de edad, y los porcentajes obtenidos fueron estadísticamente muy similares (tabla 3).³⁴

Tabla 3. Porcentaje de disminución en el riesgo de cáncer de ovario por cada 5 años de consumo de anticonceptivos hormonales combinados según la edad de inicio de los mismos.

Edad de comienzo	Porcentaje de reducción del riesgo para 5 años de uso
Menor de 20 años	24.6 (IC 95%; 17.0-31.6)
Entre los 20 y los 24 años	19.6 (IC 95%; 14.4-24.5)
Entre los 25 y los 29 años	20.4 (IC 95%; 14.3-26.0)
A los 30 años o más	17.6 (IC 95%; 11.6-23.2)

Beral. 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

Por otro lado, en 2001 al analizar por separado la magnitud de la reducción del riesgo por cada año de consumo en dos grupos, el de las que empezaron siendo menores de 25 años y el de las que empezaron con 25 o más, se observó que la reducción de riesgo de cáncer que por cada año de tratamiento es mayor en las mujeres que empezaron la anticoncepción antes de los 25, por lo que la menor edad de comienzo influiría positivamente en la reducción del riesgo.³⁵ En 2002 en la International Journal of Cancer se publicó un artículo en el que los resultados también apuntaban a una mayor disminución del riesgo en las mujeres que habían comenzado la anticoncepción con menos de 25 años, en comparación con las que la habían comenzado de 26 a 34 años y a las que lo habían hecho con más de 35.³⁶

Los estudios de los últimos años también encuentran una relación relativamente fuerte entre la menor edad de comienzo y la menor incidencia de cáncer de ovario como los mostrados en la tabla 4.³² Pero a muchos de estos estudios se les critica que no ajustan los datos según la duración del tratamiento y como ya hemos dicho, no se puede saber si es un factor de confusión en los resultados.

Tabla 4. Odds Ratio de la incidencia de cáncer de ovario según la edad de comienzo de consumo de anticonceptivos.

Edad de comienzo	Odds Ratio (IC 95%)	P
Con menos de 20 años	0.63 (0.45-0.89)	0.018
De 20 a 24 años	0.71 (0.51-0.99)	0.044
De 25 a 30 años	0.67 (0.46-0.99)	0.045
Más de 30 años	0.89 (0.60-1.32)	0.489

Havrilesky. OCPs as Primary Prevention for Ovarian Cancer. Obstet Gynecol 2013.

Tiempo desde último uso

Uno de los hechos importantes observados en cuanto al efecto protector de los anticonceptivos para el cáncer de ovario es que tras abandonarlos permanece en el tiempo, e incluso varios estudios han confirmado que tras 20 o 30 años sin tomarlos sigue observándose un riesgo menor en las mujeres que los tomaron comparado con las que no los tomaron. También es evidente que este efecto protector aunque sigue presente tras muchos años del abandono, va disminuyendo progresivamente con el paso del tiempo.

Este es un hecho importante a tener en cuenta dada la epidemiología del cáncer de ovario que lo habitual es que se presente a una edad media de unos 60 años y con un pico de incidencia entre las mujeres de 80 y 84 años, mientras que el uso de anticonceptivos, por su principal finalidad de prevenir embarazos se lleva a cabo en edades más jóvenes. Por ejemplo, en el meta-análisis de Beral las mujeres que habían tomado anticonceptivos y desarrollaron cáncer de ovario fueron diagnosticadas una media de 18.6 años tras el cese de los mismos.³⁴ Gracias a que el efecto protector se mantiene en el tiempo durante años se puede evitar el desarrollo de tumores de ovario a edades más avanzadas aunque no se estén tomando en ese momento.

En el meta-análisis de Havrilesky de 2013 se obtuvieron datos en los que se observa que el riesgo de cáncer de ovario es menor en las mujeres que tomaron anticonceptivos hace menos de 10 años en comparación con las que nunca los tomaron con una Odds Ratio de 0.41 (0.34-0.50). Si comparamos las mujeres que los tomaron hace más de 10 años pero menos de 20 con las mujeres que nunca los han tomado la Odds Ratio es de 0.65 (0.56-0.74). Pero en el caso de este estudio, al analizar las mujeres que tomaron los anticonceptivos hace más de 20 y de 30 años ya no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre ellas y las que nunca los tomaron como puede verse en la tabla 5.³² Otros estudios coinciden en encontrar valores significativos de reducción del riesgo hasta transcurridos 20 años del cese de los anticonceptivos, y en que los valores de riesgo relativo para más de 20 años a pesar de ser inferiores a la unidad no han llegado a ser estadísticamente significativos (riesgo relativo 0.6 con un IC 95% 0.3-1.0³⁷) por lo que no pudieron demostrar que el efecto persistiera tantos años. Pero, algún estudio sí que encuentra un débil efecto protector aún transcurridos más de 20 años (Odds Ratio 0.52, IC 95% 0.28–0.96³⁵), y el estudio de Beral incluso tras 30 años³⁴.

Tabla 5. Odds Ratios según el tiempo desde el último uso³²

Tiempo transcurrido desde el último uso	OR (IC 95%)	P
De 0 a 10 años	0.41 (0.34-0.50)	<0.001
De 10 a 20 años	0.65 (0.56-0.74)	<0.001
De 20 a 30 años	0.92 (0.76-1.12)	0.369
Más de 30 años	0.79 (0.58-1.12)	0.104

Havrilesky. OCPs as Primary Prevention for Ovarian Cancer. Obstet Gynecol 2013.

Hay consenso en que la magnitud del efecto protector y de la reducción de la incidencia de cáncer es mayor conforme menos tiempo haya pasado desde el uso de los anticonceptivos, pero también se sabe que es más importante y tiene más influencia la duración del uso que el tiempo transcurrido desde el último uso.

Para valorar si las mujeres con uso más reciente tienen un menor riesgo por haberlos tomado más tiempo en vez de por haber sido más reciente el uso, Beral analizó el porcentaje de reducción del riesgo por cada 5 años de duración en los distintos grupos con los resultados de la tabla 6. Las mujeres que habían dejado de tomar anticonceptivos hace 10 años o menos, por cada 5 años de duración de tratamiento disminuía el riesgo un 29%; para las mujeres que los habían dejado hacía más de 10 años pero menos de 20, cada 5 años de consumo disminuía el riesgo un 19%; y para las mujeres que los habían dejado hace entre 20 y 30 años la reducción por cada 5 años de toma era solo del 15%.³⁴ Estos datos indican que para una duración de uso igual (5 años) las mujeres cuyo consumo era más reciente tenían un menor riesgo de cáncer, por lo tanto se confirma que el tiempo transcurrido desde el último uso es un factor que se relaciona inversamente con el efecto protector, a más tiempo desde el último uso, menos reducción del riesgo.³⁴

Tabla 6. Riesgo Relativo de cáncer de ovario en tomadoras y no tomadoras de anticonceptivos según tiempo transcurrido desde el cese de uso y duración del uso.

Tiempo desde uso	Tomadoras	Duración			Disminución del riesgo cada 5 años de uso (IC 95%)
		Menos de 5 años	De 5 a 9 años	10 años o más	
Actualmente o los 10 años previos	0.57; IC 99% (0.50-0.64)	0.88; IC 99% (0.75-1.04)	0.52; IC 99% (0.43-0.64)	0.39; IC 99% (0.33-0.47)	28.9; (23.0-34.3)
Último uso hace 10-19 años	0.67; IC 99% (0.62-0.73)	0.85; IC 99% (0.75-0.97)	0.62; IC 99% (0.53-0.73)	0.51; IC 99% (0.44-0.59)	19.4; (14.2-24.2)
Último uso hace 20-29 años	0.76; IC 99% (0.71-0.81)	0.81; IC 99% (0.74-0.89)	0.69; IC 99% (0.60-0.78)	0.60; IC 99% (0.51-0.72)	15.1; (8.5-21.2)
Último uso hace 30 años o más	0.86; IC 99% (0.76-0.97)	0.83; IC 99% (0.73-0.95)	Datos insuficientes	Datos insuficientes	Datos insuficientes

Beral. 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

Tipos histológicos

Al analizar el efecto de los anticonceptivos según los tipos histológicos de tumores de ovario se han observado diferencias en el caso de los tumores mucinosos. En general en los demás tipos la reducción del riesgo es similar.

En los diferentes estudios se ha confirmado que existe el efecto protector de los anticonceptivos para los distintos tipos histológicos, serosos, mucinosos, endometriode y otros tipos, pero se ha observado alguna diferencia en el caso de los mucinosos como que la protección es más débil o que el incremento de la duración de consumo no parezca afectar a la incidencia del cáncer que se mantiene en las mismas cifras aunque aumenten los años de consumo.³⁸

Beral et al. publicaron que la reducción del riesgo con la toma de 5 años de anticonceptivo en los tumores epiteliales y no epiteliales era similar, pero dentro de los epiteliales había diferencias. Para el tipo mucinoso la reducción encontrada fue del 4%, mientras que para el resto de tipos de tumores epiteliales no mucinosos la reducción fue de en torno a un 20% sin diferencias significativas entre ellos (tabla 7).³⁴

Tabla 7. Porcentaje de reducción del riesgo de cáncer de ovario por cada 5 años de uso de anticonceptivos según tipos histológicos.

Tipos histológicos	Porcentaje de reducción del riesgo (SE)
Epiteliales	
Seroso	20.9 (2.7)
Mucinoso	4.0 (4.7)
Endometriode	27.1 (4.8)
Células claras	21.3 (7.3)
Otros	20.8 (3.9)
No epiteliales	19.7 (10.8)

Beral. 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

Otra diferencia que merece ser destacada es la que se ha estudiado que aparece entre el efecto para tumores de malignidad borderline y tumores invasivos ya que son varios los estudios que no han encontrado una reducción significativa del riesgo de sufrir tumores borderline con la toma de anticonceptivos. Otros estudios sí que señalan una tendencia a la reducción del riesgo aunque en ocasiones no estadísticamente significativa debido a intervalos

de confianza muy amplios en parte por el escaso número de casos de malignidad borderline recogidos en los estudios. Por lo tanto, sí que parece que hay evidencias que indican que los anticonceptivos disminuyen la incidencia de tumores de ovario de malignidad intermedia, pero es más débil y menos significativa que la observada para los tumores invasivos.

Formulaciones del anticonceptivo

Al analizar las variaciones según las formulaciones de los distintos anticonceptivos la tarea se complica en parte debido a la gran variación que ha habido a lo largo de los años, y en parte debido a que cada estudio que se hace establece unos criterios distintos. Algunos estudios comparan solo dosis de estrógenos, otros comparan dosis de estrógenos y dosis de gestágenos y además cada estudio pone unas cifras para definir altas dosis y bajas dosis, por lo que uniformizar los datos no es fácil.

Otro hecho a tener en cuenta es que muchas mujeres no han tomado siempre el mismo anticonceptivo, sino que a lo largo de sus etapas de consumo de anticonceptivos han ido variando y las formulaciones han sido distintas, por lo que aunque en el momento del estudio se incluyan en un grupo concreto puede que años atrás estuviesen consumiendo compuestos con mayores dosis y el efecto observado puede estar afectado por esto. Hay estudios que intentan incluir mujeres que solo hayan tomado un tipo de anticonceptivo con una formulación determinada el tiempo que hayan estado consumiéndolos, pero estos estudios tienen un menor número de mujeres y por tanto obtienen resultados menos significativos. Además, las mujeres con frecuencia recuerdan que han tomado anticonceptivos y cuando, pero si se les interroga por los compuestos es más difícil que lo recuerden.

Dosis de estrógeno

Al analizar el riesgo de cáncer de ovario según la dosificación de estrógeno se obtienen los siguientes datos que se pueden ver en la tabla 8: para las formas con menos de 35µg la Odds Ratio es de 0.86 (95% IC 0.77-0.94), para aquellas con entre 35 y 50 µg la Odds Ratio es de 0.91 (95% IC 0.83–1.00), y para las que tienen más de 50µg de estrógeno la Odds Ratio es de 0.95 (95% CI 5 0.91–0.99).³⁵ Por lo que para todos los rangos de dosificación se observa un efecto protector para el cáncer de ovario.

Tabla 8. Riesgo de cáncer de ovario según dosificación de estrógenos de los anticonceptivos combinados.

Dosis de estrógeno	Odds Ratio
Menos de 35 µg	0.86 (95% IC 0.77-0.94)
De 35 a 50 µg	0.91 (95% IC 0.83–1.00)
Más de 50 µg	0.95 (95% CI 5 0.91–0.99)

Si comparamos directamente el efecto de las formulaciones de altas dosis de estrógenos como las de los anticonceptivos más antiguos que habitualmente llevaban 50µg de etinilestradiol, con las formulaciones que contienen dosis más bajas como las de la actualidad de entre 20µg y 35µg, no se observan diferencias significativas en la incidencia del cáncer de ovario, con una Odds Ratio de 1.25 (IC 95% 0.95-1.64).³²

Se ha confirmado, que los anticonceptivos actuales aunque han ido reduciendo la dosis de estrógeno que llevan no han perdido la eficacia en la protección del cáncer de ovario ya que obtienen datos de reducción del riesgo muy similares. De hecho, incluso algún estudio ha obtenido una relación inversa entre el promedio diario de etinilestradiol tomado y la magnitud de la reducción del riesgo, es decir, que con dosis menores se reduce más el riesgo.^{35,39} Sin embargo, no hay que perder de vista que dado que el cáncer de ovario se da frecuentemente a partir de las décadas quinta y sexta de la vida, el efecto a largo plazo de las nuevas formulaciones introducidas en los últimos 20 años y consumidas por mujeres jóvenes en edad fértil no ha podido ser observado todavía.

Dosis de gestágeno

En el caso de las diferentes dosis de géstageno también resulta complicado establecer el límite entre altas y bajas dosis, pero los diferentes estudios que han analizado la incidencia de cáncer de ovario en mujeres que tomaron anticonceptivos con altas dosis de gestágenos y la incidencia en mujeres que los tomaron de bajas dosis de gestágenos no han encontrado diferencias significativas, Odds Ratio 0.86 (IC 95% 0.60-1.21).³²

Un estudio comparó compuestos con más de 50µg de estrógeno combinados con progestinas de alta potencia con compuestos con menos de 50µg de estrógeno y progestinas de baja potencia y obtuvo una protección idéntica en los dos grupos. Para el grupo de altas dosis comparado con mujeres que no tomaban una Odds Ratio de 0.5 (IC 95% 0.3-0.6) y para los compuestos de bajas dosis una Odds Ratio igual de 0.5 (IC 95% 0.3, 0.7).⁴⁰ Con el paso del tiempo las dosis han ido siendo cada vez más bajas por lo que nuevos estudios han comparado mujeres que nunca han usado anticonceptivos y mujeres que han utilizado los más recientes con menos de 35µg de etinilestradiol y menos de 0.3 mg de norgestrel y se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer de ovario con Odds Ratio de 0.19 (IC 95% 0.05-0.75).³⁹

Por tanto no parece que la dosis de gestágeno influya en el efecto protector y se ha confirmado que las formulaciones más recientes con dosis más bajas también tienen ese efecto beneficioso, pero al igual que con las nuevas dosis de estrógenos, las nuevas dosis y los gestágenos más modernos no han tenido tiempo de demostrar todavía sus efectos a largo plazo en las mujeres que los han consumido porque esas mujeres todavía no han llegado a la edad en la que el cáncer de ovario tiene mayor incidencia.

Cáncer de ovario familiar

Para las mujeres que tienen un mayor riesgo de padecer cáncer de ovario por tener antecedentes familiares o por ser portadoras de mutaciones genéticas sobre todo del Síndrome de cáncer de mama y ovario pero también del Síndrome de Lynch II, es necesario encontrar un sistema de detección precoz de la enfermedad, pero como en muchos casos al realizar pruebas complementarias periódicas la elevada tasa de falsos positivos lleva a intervenciones cruentas no necesarias y las estrategias disponibles no han demostrado disminuir la mortalidad por cáncer de ovario, es aún más importante desarrollar estrategias de prevención que funcionen también para las mujeres que tienen este mayor riesgo.²

Dado que el 90% de los casos de cáncer de ovario familiar se deben al Síndrome de cáncer de mama y ovario se ha estudiado si los anticonceptivos hormonales disminuyen el riesgo también en estas mujeres para ver si pueden suponer una opción preventiva.

Se ha confirmado que los anticonceptivos hormonales combinados disminuyen el riesgo de cáncer de ovario también en las mujeres portadoras de BRCA1 y BRCA2. En los estudios con mayor número de mujeres ha sido posible analizar el efecto en cada uno de los genes por separado obteniéndose datos muy similares, es decir, el efecto de los anticonceptivos protege a las mujeres con mutación del BRCA1 que los toman con una Odds Ratio de 0.56 (IC 95% 0.45-0.71) en comparación con las que no los toman, y de forma similar protege a las portadoras de BRCA2 que los toman con una Odds Ratio de 0.39 (0.23-0.66) en comparación con las que no los toman.⁴¹ Además, en cuanto a la duración del tratamiento, el beneficio máximo se observó en mujeres que los tomaron al menos cinco años en el caso de BRCA1 y para las portadoras de BRCA2 el mayor efecto protector se observó con tres años o más de consumo.⁴² Otros estudios en este tipo de mujeres han confirmado una reducción del riesgo del 36% por cada 10 años más de uso.²⁹

Endometriosis

Se ha observado que las mujeres con endometriosis desarrollan cáncer de ovario con mayor frecuencia que las que no tienen endometriosis. Aunque algunos estudios no han confirmado esta relación se cree que las diferencias entre los estudios se pueden deber a las diferencias en los criterios de diagnóstico, ya que se observó que cuanto más estrictos fuesen los criterios utilizados para diagnosticar la endometriosis, la prevalencia de endometriosis era más baja, pero el riesgo de cáncer de ovario en estas pacientes bien diagnosticadas era mucho mayor.⁴³ Por tanto parece que los estudios que han utilizado criterios de diagnóstico más laxos al incluir a las mujeres hayan tenido resultados de una asociación más débil entre el cáncer de ovario y la endometriosis.

Si pensamos que los anticonceptivos son uno de los tratamientos empleados para la endometriosis ya que atrofian el tejido endometrial tanto eutópico como ectópico y por tanto mejoran la enfermedad es lógico que a su vez disminuyan el riesgo de cáncer de ovario que provoca la enfermedad.

Al estudiar si es cierta esta reducción del riesgo de cáncer de ovario provocada por los anticonceptivos en las mujeres con endometriosis, se comprobó el efecto protector y se obtuvieron datos de una importante reducción con el uso durante más de 10 años con Odds Ratio de 0.21 (IC 95% 0.08-0.58)¹⁸ por lo que el uso de anticonceptivos durante largos periodos de tiempo puede valorarse como prevención del cáncer de ovario en este grupo de mujeres.

Mujeres postmenopáusicas

Es importante conocer si en las mujeres postmenopáusicas los anticonceptivos combinados aportan el mismo nivel de protección ya que tanto la edad como la postmenopausia se asocian a incidencia más alta de cáncer de ovario.

En algunos estudios al comparar mujeres pre y postmenopáusicas se confirmó el efecto protector de los anticonceptivos en las mujeres premenopáusicas pero no se halló relación alguna del uso, la duración, edad de inicio ni de cese de toma de los mismos y la disminución del riesgo de cáncer en las postmenopáusicas.⁴⁴

Sin embargo, lo que parece más acertado es lo que se ha observado en otros estudios como el meta-análisis de Beral, que lo que encontró es que los anticonceptivos también disminuyen el riesgo de cáncer de ovario en las mujeres postmenopáusicas pero este efecto es menor que en las premenopáusicas, aunque también señaló que lo normal es que las mujeres

postmenopáusicas dejasen de tomar los anticonceptivos hace más tiempo que las premenopáusicas y como ya hemos visto este puede ser un factor de confusión de los resultados.³⁴

Teorías sobre el mecanismo

Ovulación incesante

La teoría de la ovulación incesante explica tanto el proceso de formación de un cáncer de ovario como el por qué los anticonceptivos hormonales combinados que tienen un efecto anovulatorio suponen un factor protector para el desarrollo de este cáncer.

Cada ovulación supone un daño para el ovario que en ocasiones al no poder repararse se va acumulando y provoca que comience a desarrollarse el tumor. Los anticonceptivos hormonales combinados por su mecanismo de actuación inhiben la ovulación evitando este proceso desde el inicio. Los anticonceptivos combinan un estrógeno y un gestágeno que actúan sobre la regulación del eje hormonal disminuyendo los niveles de gonadotropinas y concretamente el gestágeno evita el pico de LH que en condiciones normales permite la ovulación. De esta forma al inhibir la LH no se produce la ovulación, desaparece el daño sobre el ovario y se evita el proceso de carcinogénesis.

Al confirmar que los periodos de inhibición de la ovulación disminuyen el riesgo de cáncer de ovario se está estudiando cómo interrumpir la ovulación incesante por otros métodos no hormonales para las mujeres que no necesiten, no deseen o no puedan tomar anticonceptivos hormonales pero que quieran o esté indicado en ellas disminuir el riesgo de cáncer de ovario.⁴⁵

Esta teoría puede explicar por qué los anticonceptivos disminuyen el riesgo de cáncer de ovario pero no explica el proceso de forma completa, ya que por ejemplo se ha visto que hay efecto protector incluso con periodos de toma de anticonceptivos muy cortos en los que solo se han evitado unas pocas ovulaciones. Por ello se cree que otras teorías como las hormonales están también implicadas.

El efecto de las gonadotropinas

Los niveles altos de gonadotropinas han sido señalados como causa del cáncer de ovario por estimular excesivamente el tejido ovárico. Más concretamente se cree que las gonadotropinas, sobre todo a niveles elevados, pueden suponer un estímulo para las células de los quistes de inclusión de epitelio ovárico que se consideran el inicio del proceso de carcinogénesis, estos quistes requieren de señales de proliferación que los estimulen a desarrollarse descontroladamente y las gonadotropinas podrían ser una de ellas.

Los anticonceptivos hormonales combinados actúan ejerciendo una retroalimentación negativa en el hipotálamo que altera la secreción pulsátil de GnRH lo cual a su vez inhibe la liberación de FSH y de LH para evitar el proceso de ovulación. Aunque los anticonceptivos actúan a este nivel con el objetivo de inhibir la ovulación, el hecho es que también consiguen mantener los niveles de gonadotropinas más bajos que en los ciclos normales de las mujeres que no toman anticonceptivos y esta diferencia, según esta teoría, es la que provoca la disminución de la incidencia de cáncer de ovario en las mujeres con historia de consumo de anticonceptivos.

Esta teoría aporta información al proceso de carcinogénesis del ovario pero tampoco lo explica por completo por lo que se piensa que debe haber más factores implicados en el desarrollo de los tumores ováricos.

El efecto de la progesterona

Se sabe que la progesterona tiene un papel muy importante en el ovario para evitar el desarrollo de tumores, ya que puede evitar que las células proliferen descontroladamente y puede provocar la apoptosis de las células ováricas lo cual podría suponer una especie de limpieza de las células dañadas que podrían haber dado lugar a tumores.

Aunque estaba demostrado el efecto de la progesterona sobre los cultivos de células de ovario de todo tipo, había que comprobar si el progestágeno de los anticonceptivos produce el mismo efecto y por tanto ver si es una de las causas del efecto protector sobre el cáncer de ovario ya que los niveles de progestágenos son mayores con la toma de anticonceptivos que con los ciclos normales de una mujer. Para ello se hizo un estudio con macacos que comparaba cuatro grupos, uno que no tomaba hormonas, otro que tomaba anticonceptivos hormonales combinados, otro que tomaba solo el componente estrogénico y otro que tomaba solo el progestágeno y tras la ovariectomía se analizó el porcentaje de apoptosis resultando un aumento bastante significativo en los grupos de anticonceptivo combinado y de progestágeno solo.⁴⁶ A la vista de estos datos se concluye que el progestágeno de los anticonceptivos hormonales combinados puede inducir la apoptosis de las células del epitelio ovárico y que de esta manera se eliminan las células que tienen un daño no reparado en su ADN evitando así la proliferación de células dañadas.

Esta teoría se suma a las anteriores y es compatible con ellas ayudando a esclarecer el mecanismo por el cual los anticonceptivos disminuyen el riesgo de cáncer de ovario.

Tumores de ovario originados en la Trompa de Falopio

Últimamente se ha estudiado si los tumores serosos de alto grado del ovario tienen su origen en realidad en las células de la porción distal de la trompa y también se está estudiando como los anticonceptivos hormonales combinados pueden interferir en el desarrollo de este tipo de tumores.

Para ver si los anticonceptivos pueden interferir en este proceso de formación de tumores ováricos desde la porción distal de la trompa se ha realizado un estudio que ha analizado el número y tipo histológico, (para saber si provenían de la superficie del ovario o de la trompa), de quistes de inclusión hallados en mujeres sometidas a histerectomía y/o salpingooforectomía uni o bilateral, comparando las que tomaron anticonceptivos más de 5 años con las que no tomaron o tomaron menos de 5 años. Los resultados fueron una media de 1.27 quistes en el grupo de las que tomaron más de 5 años y 3.23 en el otro grupo (con $p = 0.0001$). En cuanto al tipo histológico, el número de quistes con epitelio plano fue similar en ambos grupos, pero el número de quistes revestidos con epitelio de la trompa fue diferente, con 0.65 de media en el grupo de consumo más de 5 años y 2.65 en el grupo de menos de 5 años y no tomadoras ($p=0.0001$).⁴⁷ Por tanto, este estudio concluye que el número de quistes de inclusión es menor entre las consumidoras de anticonceptivos combinados, sobre todo los quistes con células de origen tubárico y añade además que probablemente la progesterona de los anticonceptivos es la que interrumpe la secuencia por la cual estas células crecen exageradamente y dan lugar a la neoplasia.

Tabla 8. Media de quistes de inclusión según consumo de anticonceptivos y tipo de epitelio del quiste.

Grupo	Media de quistes (%)	Media de quistes con epitelio plano (%)	Media de quistes con epitelio tubárico (%)
Anticonceptivos >5años	1.27	0.63	0.65
Anticonceptivos <5 años y no tomadoras	3.23	0.94	2.65
Valor de la P	0.0001	0.11	0.0001

DastranjTabrizi A, et al. Impact and mechanistic role of oral contraceptive pills on the number and epithelial type of ovarian cortical inclusion cysts; a clinicopathology and immunohistochemical study. *Diagn Pathol*. 2016.

Sobre cómo el efecto del progestágeno de los anticonceptivos protege de este tipo de cáncer originado en la trompa, se ha postulado que la proliferación celular en la zona distal de la trompa y las fimbrias se produce casi exclusivamente en la fase folicular ya que pocos días después de la ovulación no hay casi signos de proliferación, por lo que los anticonceptivos

podrían reducir la proliferación al “imitar” la fase lútea del ciclo en la que los niveles de progesterona son más altos.⁴⁸

Independientemente del efecto de la progesterona, también se cree que la teoría de la ovulación incesante puede explicar parte de este fenómeno. Como se piensa que el daño al que está expuesto el ovario en la ovulación también puede afectar a la trompa por la cercanía de las dos estructuras en ese momento, los anticonceptivos al inhibir la ovulación evitan el daño tanto al ovario como a la porción distal de la trompa y reducen así el riesgo de formación de tumores en ambas localizaciones.²³

Como todas las teorías explican parcialmente el mecanismo por el cual los anticonceptivos hormonales combinados disminuyen el riesgo de cáncer de ovario pero ninguna lo explica de forma completa, es lógico pensar que todas ellas participan en mayor o menor medida en el mecanismo real y que pueda haber algún otro factor que se desconozca hoy día.

Prevención del cáncer de ovario

Tras numerosos estudios sobre anticoncepción hormonal combinada y cáncer de ovario está claro que estos anticonceptivos son un método de prevención muy válido que supone un recurso más en la lucha contra el cáncer de ovario.

Mujeres sin riesgo aumentado

En mujeres que no tienen un riesgo aumentado y que no necesiten o deseen tomar anticonceptivos por otro motivo, no se recomienda el uso de anticonceptivos solo para prevenir el cáncer de ovario. Para las mujeres que no tengan un riesgo aumentado, pero deseen utilizar un método anticonceptivo eficaz y que no tengan contraindicación para su uso, se puede ofrecer este tipo de anticoncepción con la ventaja de que si acepta tomarlos estaremos actuando también sobre su riesgo de cáncer de ovario que se verá disminuido.

Mujeres con riesgo aumentado

En el caso de las mujeres que tienen un riesgo aumentado, ya sea por factores reproductivos de riesgo o por antecedentes familiares la toma de anticonceptivos se acepta como método de prevención del cáncer de ovario pero ya que hay otras estrategias preventivas, hay que saber cuándo es mejor cada una de ellas.

Si la mujer que tiene un riesgo mayor de sufrir cáncer de ovario, necesita o desea un método anticonceptivo, elegir este tipo de anticonceptivos nos aporta la prevención que estamos buscando. En el caso de las mujeres que no necesitan un método anticonceptivo por el momento no se les indica que los tomen solo para reducir el riesgo de cáncer, pero de igual manera se pueden beneficiar de la supresión de la ovulación durante algunos periodos de su

vida, por eso se investigan nuevas formas de inhibir la ovulación sin recurrir a compuestos hormonales, que eviten la ruptura del folículo y la liberación del ovocito sin alterar el funcionamiento hormonal normal y evitando por tanto los efectos secundarios de los anticonceptivos.

Mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2

Hay cierta discrepancia en utilizar los anticonceptivos como prevención del cáncer en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 sobre todo por el posible aumento del riesgo del cáncer de mama. Dado que las mujeres con estas mutaciones tienen de por sí mayor riesgo de mama que de ovario no estaría bien disminuir el riesgo de cáncer de ovario con un tratamiento que puede aumentar aún más el de cáncer de mama. Para esclarecer esta polémica un meta-análisis de mujeres portadoras de estas mutaciones BRCA1 y BRCA2 con cáncer de mama y cáncer de ovario analizó las relaciones entre el consumo de anticonceptivos modernos en las mujeres portadoras y la incidencia de estos cánceres. Los resultados obtenidos fueron una reducción del riesgo de cáncer de ovario en las mujeres que consumen anticonceptivos hormonales combinados [Riesgo Relativo 0.50 (IC 95%; 0.33-0.75)], pero ninguna asociación fue hallada con el cáncer de mama [Riesgo Relativo 1.13 (IC 95%; 0.88-1.45)].²⁹ Por este motivo y basándose en estos datos la Sociedad de Ginecología Oncológica americana propone el uso de anticonceptivos hormonales combinados como una de las opciones para la prevención del cáncer de ovario en las mujeres que tienen un riesgo elevado.²⁹

Otra estrategia de prevención que se está llevando a cabo en las mujeres con mutaciones BRCA es la salpingoovariectomía sobre los 40 años o cuando la mujer decida que no desea tener más familia, los resultados observados son de una reducción del riesgo de cáncer de ovario que puede llegar hasta el 90% y también se observa una reducción asociada del cáncer de mama de entre un 40% y 70%. En las mujeres con mutaciones asociadas al Síndrome de Lynch la estrategia preventiva que se recomienda es la histerectomía total con salpingoovariectomía bilateral en mujeres que se operan por un cáncer de colon o en las portadoras de mutaciones de riesgo que no desean tener más familia.²

Para las mujeres portadoras de mutaciones responsables del cáncer de ovario familiar a las cuales se les recomienda la salpingooforectomía o la histerectomía con doble salpingooforectomía, pero que no desean este tipo de cirugía o que no tienen el deseo genésico cumplido y por tanto van a retrasarla, la toma de anticonceptivos puede ser una alternativa razonable durante el tiempo en el que no estén buscando un embarazo.

Conclusiones

- 1- Los anticonceptivos hormonales combinados disminuyen el riesgo de sufrir cáncer de ovario y la mortalidad por cáncer de ovario.
- 2- La reducción del riesgo es mayor cuanto más tiempo se hayan estado utilizando los anticonceptivos.
- 3- El inicio del consumo a una edad más joven puede aumentar la disminución del riesgo.
- 4- El efecto protector disminuye con los años por lo que es mayor cuanto más reciente sea el consumo, pero aunque se vaya atenuando, se mantiene incluso 20 y 30 años tras el abandono.
- 5- Los anticonceptivos hormonales combinados disminuyen el riesgo de todos los tipos histológicos de cáncer de ovario. La protección es más débil para los tumores mucinosos y para los de malignidad intermedia o borderline.
- 6- Las formulaciones modernas con dosis de hormonas menores y más seguras también han demostrado disminuir el riesgo de cáncer de ovario.
- 7- En las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 los anticonceptivos hormonales combinados han demostrado reducir el riesgo de cáncer de ovario.
- 8- El riesgo de cáncer de ovario también disminuye con la toma de anticonceptivos combinados en las mujeres con endometriosis y en las mujeres postmenopáusicas aunque en estas últimas el efecto es más débil.
- 9- La inhibición de la ovulación incesante, la reducción de los niveles de gonadotropinas y el efecto de los progestágenos de los anticonceptivos explican en parte el efecto protector que ejercen sobre el ovario.
- 10- Los anticonceptivos hormonales combinados pueden reducir el riesgo de desarrollar tumores serosos de alto grado de origen túbárico por varios mecanismos.
- 11- Estos anticonceptivos son una herramienta más para la prevención del cáncer de ovario pero aún hay que precisar a qué mujeres deben recomendarse.

Bibliografía

1. Sociedad Española de contracepción [Sede Web] Observatorio de Anticoncepción, Salud Sexual y Reproductiva de la SEC;2014[cited 2016 May 22]. *Encuesta de Anticoncepción*. Disponible en: http://sec.es/descargas/EN_AnticoncepcionSEC2014.pdf
2. González Merlo J, González Bosquet J, González Bosquet E. Ginecología. 9ª ed. Ámsterdam ; Barcelona ; Madrid [etc.]: Elsevier Masson; 2014. 645 p.
3. Trussell J. Contraceptive efficacy. En: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D. *Contraceptive technology: nineteenth revised edition*. New York NY: Ardent Media. 2007
4. Reid RL, Westhoff C, Mansour D, de Vries C, Verhaeghe J, Boschitsch E, et al. Oral contraceptives and venous thromboembolism consensus opinion from an international workshop held in Berlin, Germany in December 2009. *The Journal Of Family Planning And Reproductive Health Care / Faculty Of Family Planning & Reproductive Health Care, Royal College Of Obstetricians & Gynaecologists*. 2010 Jul;36(3):117–22.
5. Schurks M, Rist PM, Bigal ME, Buring JE, Lipton RB, Kurth T. Migraine and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2009 [Citado 18 de abril 2016];339. Disponible en: <http://search.proquest.com.roble.unizar.es:9090/docview/1778066739/abstract/6174394/EEE1C41D1PQ/1>
6. 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 (London, England)*. 1996 Jun 22;347(9017):1713–27.
7. Faculty of Sexual and Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit. *Combined hormonal Contraception Guidance*. 2011 (Actualización octubre 2016). [Citado 17 de Abril 2016] Disponible en: <http://www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceCombinedHormonalContraception.pdf>
8. Hannaford P, Selvaraj S, Elliott A, Angus V, Iversen L, Lee A. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioners' oral contraception study. *BMJ-BRITISH MEDICAL JOURNAL*. 2007 Sep 29;335(7621):651–4A.
9. 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. *The Lancet*. 2007 Nov;370(9599):1609–21.
10. Hannaford PC, Iversen L, Macfarlane TV, Elliott AM, Angus V, Lee AJ. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General

- Practitioners' Oral Contraception Study. *BMJ : British Medical Journal* [Internet]. 2010 [Citado 23 Abril 2016];340. Disponible en: <http://search.proquest.com.roble.unizar.es:9090/docview/1778063162/abstract/E5C8A48001CF4B4BPQ/1>
11. Arowojolu AO. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, editors. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012 Jun 11;(7).
 12. Bosetti C, Bravi F, Negri E, Vecchia CL. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Sep 1;15(5):489–98.
 13. Jordan SJ, Wilson LF, Nagle CM, Green AC, Olsen CM, Bain CJ, et al. Cancers in Australia in 2010 attributable to and prevented by the use of combined oral contraceptives. 2015;
 14. González-Martín A. El cáncer ginecológico. *Arbor*. 2015 Jun 30;191(773):a237.
 15. Beckmann CRB, Magri Ruiz B, Jiménez González D, Balandra Ortiz JI, American College of Obstetricians and Gynecologists, editors. *Obstetricia y ginecología*. 7^a ed. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Wolters Kluwer Health; 2015. 511 p.
 16. Li K, Hüsing A, Fortner RT, Tjønneland A, Hansen L, Dossus L, et al. An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. *Br J Cancer*. 2015 Mar 31;112(7):1257–65.
 17. Baldwin LA, Huang B, Miller RW, Tucker T, Goodrich ST, Podzielinski I, et al. Ten-Year Relative Survival for Epithelial Ovarian Cancer: *Obstetrics & Gynecology*. 2012 Sep;120(3):612–8.
 18. Modugno F, Ness RB, Allen GO, Schildkraut JM, Davis FG, Goodman MT. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:733–740.
 19. Liu Z, Zhang T-T, Zhao J-J, Qi S-F, Du P, Liu D-W, et al. The association between overweight, obesity and ovarian cancer: a meta-analysis. *Japanese Journal Of Clinical Oncology*. 2015 Dec;45(12):1107–15.
 20. Faber MT, Kjær SK, Dehlendorff C, Chang-Claude J, Andersen KK, Høgdall E, et al. Cigarette smoking and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 21 case-control studies. *Cancer Causes Control*. 2013 Mar 2;24(5):989–1004.
 21. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971; 2(7716):163.
 22. Casagrande JT, Pike MC, Ross RK, Louie EW, Roy S, Henderson BE. "INCESSANT OVULATION" AND OVARIAN CANCER. *The Lancet*. 1979 Jul 28;314(8135):170–3.

23. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer – a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis Obgyn.* 2013;5(4):292–7.
24. Cibula D, Gompel A, Mueck AO, La Vecchia C, Hannaford PC, Skouby SO, et al. Hormonal Contraception and Risk of Cancer. 2010; *Human Reproduction Update.* 2010 12;16(6):631–50.
25. Ivarsson K, Sundfeldt K, Brannstrom M, Hellberg P, Janson PO. Diverse effects of FSH and LH on proliferation of human ovarian Surface epithelial cells. *Hum Reprod* 2001;16:18–23
26. Murdoch WJ, Van Kirk EA. Steroid hormonal regulation of proliferative, p53 tumor suppressor, and apoptotic responses of sheep ovarian surface epithelial cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002;186:61–67
27. Bu SZ, Yin DL, Ren XH, Jiang LZ, Wu ZJ, Gao QR, Pei G. Progesterone induces apoptosis and up-regulation of p53 expression in human ovarian carcinoma cell lines. *Cancer* 1997;79:1944–1950.
28. Syed V, Ho SM. Progesterone-induced apoptosis in immortalized normal and malignant human ovarian surface epithelial cells involves enhanced expression of FasL. *Oncogene* 2003;22:6883–6890.
29. Walker JL, Powell CB, Chen L-M, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* 2015 Jul 1;121(13):2108–20.
30. Martin-Francisco, C., Lailla, J. M., & Bajo, J. M. (2009). Patología tumoral del ovario, clasificación y terminología de los tumores de ovario, histogénesis y anatomía. *Fundamentos de Ginecología.* Editorial Panamericana España, 421-433.
31. Teixeira N, Mourits MJE, Vos JR, Kolk DM van der, Jansen L, Oosterwijk JC, et al. Ovarian cancer in BRCA1/2 mutation carriers: The impact of mutation position and family history on the cancer risk. *Maturitas.* 2015 Oct;82(2):197–202.
32. Havrilesky L j., Moorman P g., Lowery W j., Gierisch J m., Coeytaux R r., Urrutia R p., et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology.* 2013 05;
33. Jatoi A, Kalli K r., Foster N r., Vierkant R a., Larson M c., Goode E l., et al. Prior oral contraceptive use in ovarian cancer patients: Assessing associations with overall and progression-free survival. *BMC Cancer.* 2015 15;15(1).
34. Beral V, Doll R, Hermon C, et al: 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* 371:303-314, 2008.
35. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: Protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer.* 2001 Nov 20;95(6):370–4.

36. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. 2002;
37. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer*. 2006 Jul 4;95(3):385–9.
38. Soegaard M, Jensen A, Hogdall E, Christensen L, Hogdall C, Blaakaer J, Kjaer SK. Different risk factor profiles for mucinous and nonmucinous ovarian cancer: results from the Danish MALOVA study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:1160–1166.
39. Lurie G, Thompson P, McDuffie KE, Carney ME, Terada KY, Goodman MT. Association of estrogen and progestin potency of oral contraceptives with ovarian carcinoma risk. *Obstet Gynecol* 2007; 109:597–607.
40. Ness RB, Grisso JA, Klapper J, Schlesselman JJ, Silberzweig S, Vergona R, Morgan M, Wheeler JE. Risk of ovarian cancer in relation to estrogen and progestin dose and use characteristics of oral contraceptives. SHARE Study Group. *Steroid Hormones and Reproductions*. *Am J Epidemiol* 2000;152:233–241.
41. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, Moller P, Ghadirian P, Lynch H, Karlan B, Fishman D, Rosen B, Neuhausen SL et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case–control study. *Lancet Oncol* 2007;8:26–34.
42. Kotsopoulos J, Lubinski J, Gronwald J, Cybulski C, Demsky R, Neuhausen SL, et al. Factors influencing ovulation and the risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *International Journal of Cancer*. 2015;(5):1136.
43. Lee W-L, Chang W-H, Wang K-C, Guo C-Y, Chou Y-J, Huang N, et al. The Risk of Epithelial Ovarian Cancer of Women With Endometriosis May be Varied Greatly if Diagnostic Criteria Are Different. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Oct 2 [Citado 16 de Mayo 2016];94(39). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616839/>
44. Moorman PG, Calingaert B, Palmieri RT, Iversen ES, Bentley RC, Halabi S, Berchuck A, Schildkraut JM. Hormonal risk factors for ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008; 167:1059–1069.
45. Fathalla MF. Non-hormonal interruption of incessant ovulation as a potential approach for ovarian cancer prevention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Mar;132(3):356–8.
46. Rodriguez GC, Walmer DK, Cline M, Krigman H, Lessey BA, Whitaker RS, Dodge R, Hughes CL. Effect of progestin on the ovarian epithelium of macaques: cancer prevention through apoptosis? *J Soc Gynecol Investig* 1998;5:271–276
47. DastranjTabrizi A, MostafaGharabaghi P, SheikhzadehHesari F, Sadeghi L, Zamanvandi S, Sarbakhsh P, et al. Impact and mechanistic role of oral contraceptive

- pills on the number and epithelial type of ovarian cortical inclusion cysts; a clinicopathology and immunohistochemical study. *Diagn Pathol*. 2016;11(1):30.
48. National Cancer Institute (NCI). Why do Oral Contraceptives Prevent of Ovarian Cancer? 2014;
 49. Vessey M, Yeates D, Flynn S. Original research article: Factors affecting mortality in a large cohort study with special reference to oral contraceptive use. *Contraception*. 2010 Jan 1;82:221–9.
 50. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Kaaks R, Bakken K, et al. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes & Control*. 2011;(8):1075.

ANEXO

Tabla 1. Clasificación histológica de los tumores ováricos

Tumores del epitelio de superficie-estroma
1- Tumores serosos <ul style="list-style-type: none">a. Benignos: cistoadenoma serosob. Malignidad borderline: cistoadenoma de malignidad borderlinec. Malignos: adenocarcinoma, cistoadenocarcinoma seroso
2- Tumores mucinosos, tipo endocervical y tipo intersticial <ul style="list-style-type: none">a. Benignos: cistoadenoma mucinosob. Malignidad borderline: tumor quístico mucinoso borderlinec. Malignos: cistoadenocarcinoma mucinoso
3- Tumores endometrioides <ul style="list-style-type: none">a. Benignos: cistoadenomas, adenofibromas y cistoadenofibromasb. Malignidad borderline: tumores quístico, adenofibromas y cistoadenofibromas de malignidad borderline.c. Malignos: adenocarcinomas, cistoadenocarcinomas, adenocarcinofrimas,
4- Tumores epiteliales-estromales mixtos: adenosarcoma, tumor mesodérmico mixto (carcinosarcoma)
5- Tumores de células claras <ul style="list-style-type: none">a. Benignos: cistoadenomas, adenofibromas, cistoadenofibromasb. Malignidad borderline: tumor quístico, adenofibromas, cistoadenofibromas de bajo potencial malignoc. Malignos: adenocarcinomas, cistoadenocarcinomas, adenocarcinofibromas,
6- Tumores de células transicionales <ul style="list-style-type: none">a. Tumor de Brennerb. Tumor de Brenner de malignidad borderlinec. Tumor de Brenner malignod. Carcinoma de células transicionales tipo no Brenner
7- Tumores de células escamosas
8- Carcinoma indiferenciado
Tumores de los cordones sexuales-estroma
1- Tumores de células de la granulosa-estroma <ul style="list-style-type: none">a. Tumor de células de la granulosa: tipo adulto y tipo juvenilb. Tumor del grupo tecoma-fibroma: tumor de células tecales (típico y luteinizado), fibroma tecocelular
2- Tumores de células de Sertoli-estroma (androblastomas) <ul style="list-style-type: none">a. Tumor de células de Sertolib. Tumor de células de Sertoli-Leydigc. Tumor de células de Leydig
3- Tumor de los cordones sexuales con túbulos anulares
4- Ginandroblastoma
5- Tumores de células esteroideas (lipídicas)

Tumores de células germinales

1- Teratoma

a. Inmaduro

b. Maduros

i. Teratoma sólido maligno

ii. Teratoma quístico benigno o quiste dermoide

c. Monodérmicos especializados

i. Estroma ovárico

ii. Tumor carcinoide

2- Disgerminoma

3- Tumor del seno endodérmico o saco vitelino

4- Coriocarcinoma

5- Carcinoma embrionario

6- Poliembrioma

7- Tumor de células germinales mixto

Tumores secundarios metastásicos

Tabla 2. Estadios del cáncer de ovario de la FIGO

Estadio I	Limitado a los ovarios.
Ia	Limitado en un ovario, sin ascitis, sin afectar la superficie externa del ovario, con la cápsula íntegra.
Ib	Limitado a los dos ovarios, sin ascitis, sin afectar la superficie externa del ovario, con la cápsula íntegra.
Ic	Limitado a uno o a los dos ovarios con: tumor que afecta a la superficie de uno o los dos ovarios con cápsula rota o afectada y/o ascitis o lavados peritoneales con células malignas.
Estadio II	Tumor que afecta a uno o dos ovarios con extensión a la pelvis.
IIa	Extensión y/o metástasis al útero y/o a las trompas.
IIb	Extensión a otros tejidos pélvicos.
IIc	Extensión al útero y/o trompas y/o otros tejidos pélvicos con: tumor que afecta a la superficie de uno o los dos ovarios con cápsula rota o afectada y/o ascitis o lavados peritoneales con células malignas.
Estadio III	Presencia de implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o afectación de ganglios retroperitoneales o inguinales; metástasis superficiales hepáticas; extensión a intestino delgado o epiplón confirmada histológicamente.
IIIa	Tumor macroscópicamente limitado a la pelvis con implantes microscópicos en el peritoneo abdominal. Ganglios negativos.
IIIb	Tumor en uno o los dos ovarios con implantes en peritoneo abdominal menores de 2cm. Ganglios negativos.
IIIc	Implantes en el peritoneo abdominal mayores de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.
Estadio IV	Presencia de metástasis a distancia; metástasis hepáticas parenquimatosas; si hay derrame pleural la citología debe ser positiva.