

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Carmen Aisha Butrón Hidalgo Laura Nieto Pascual	Daniel María Lubián López y Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara	22/06/2021
		Fecha revisión

PROTOCOLO SAGO DEL MANEJO DE LA MENOPAUSIA SINTOMÁTICA EN LA PACIENTE ONCOLÓGICA

INDICE

1. Tratamiento de la menopausia sintomática en la superviviente al cáncer de mama.
 - 1.1. Tratamiento de la sintomatología vasomotora en la superviviente al cáncer de mama
 - 1.1.1.- Modificaciones en el estilo de vida.
 - 1.1.2.- Terapias no-farmacológicas.
 - 1.1.3.- Terapia hormonal
 - 1.1.4.- Terapias farmacológicas no hormonales.
 - 1.1.5.- Terapias “naturales”
 - 1.2.- Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) en la superviviente al cáncer de mama
2. -Tratamiento de la menopausia sintomática en la superviviente a otros cánceres (ginecológicos y no ginecológicos)
 - 2.1- Manejo de la sintomatología climatérica en la superviviente a otros cánceres (Ginecológicos y no ginecológicos).
 - 2.1.1.- Modificaciones en el estilo de vida.
 - 2.1.2.- Tratamiento de la sintomatología vasomotora en la superviviente a otros cánceres ginecológicos.
 - 2.1.3.- Tratamiento de la sintomatología vasomotora en la superviviente a otros cánceres no ginecológicos.
 - 2.2.- Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) en la superviviente a otros cánceres (ginecológicos y no ginecológicos)

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Se define como superviviente de cáncer (SVC) a cualquier persona con cáncer, a partir del momento del diagnóstico. Las mujeres SVC, cada vez más numerosas, sufren especialmente los síntomas de la menopausia de manera más frecuente, más intensa y más duradera que la que se observa en las mujeres sanas con menopausia natural. Muchas, se encuentran en la etapa de la peri o postmenopausia, aunque también hay pacientes más jóvenes que, secundariamente a su tratamiento oncológico (quirúrgico, quimioterápico o radioterápico), pueden sufrir una menopausia temprana. En el caso de estas mujeres más jóvenes, el inicio abrupto se traduce en mayor riesgo de disfunción sexual, sobreañadido al mayor riesgo de osteopenia, osteoporosis y fracturas osteoporóticas.

El seguimiento de las pacientes oncológicas se centra en la vigilancia de la recurrencia del cáncer, y en la mayoría de las ocasiones no se valoran adecuadamente los síntomas de una menopausia iatrogénica, así como su impacto negativo en la calidad de vida en el seguimiento a largo plazo.

Con estas premisas, nos situamos en un escenario complejo y controvertido, puesto que actualmente continúa habiendo mucha incertidumbre sobre el uso de Terapia Hormonal de la Menopausia (THM), ya que la mayoría de la evidencia disponible se centra en mujeres sanas y los datos disponibles sobre pacientes oncológicas son limitados.

Después de la publicación del estudio WHI (Women Health Initiative) y el Million Women Study, el uso de la terapia hormonal de la menopausia (THM) se redujo drásticamente debido a la relación encontrada entre su uso y el cáncer de mama. Aunque se sabe que la THM es el tratamiento más eficaz para el síndrome climatérico, es razonable pensar que esté contraindicada en tumores hormonodependientes. En tumores no hormonodependientes o en caso de insuficiencia ovárica prematura por los tratamientos por ejemplo en tumores hematopoyéticos, sería mala praxis sin embargo no administrarla.

La certeza de las evidencias disponibles actuales sobre el uso de THM en pacientes oncológicas es baja, por lo que la toma de decisiones en estas pacientes resulta complicada. Las recomendaciones de las principales sociedades científicas en el momento actual se basan en el tipo de tumor y su expresión de receptores de hormonas esteroideas.

Por tanto, si la decisión de administrar THM en mujeres sin cáncer, ya es a veces complicada de por sí, la decisión de administrarla o no en pacientes oncológicas se convierte en una valoración

altamente compleja y en ocasiones controvertida. Esperamos que la siguiente guía resumida os ayude a la hora de abordar la menopausia en las pacientes oncológicas.

1. TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA SINTOMÁTICA EN LA SUPERVIVIENTE AL CÁNCER DE MAMA

La mejoras en la detección y el tratamiento del cáncer de mama femenino en los países desarrollados ha logrado altas tasas de supervivencia en las últimas dos décadas (90% de supervivencia a los cinco años).

Las supervivientes de cáncer de mama (SVCM) pueden sufrir un estado hipoestrogénico más intenso por ser: 1) Mujeres jóvenes premenopáusicas que han entrado en la menopausia debido a la quimioterapia; 2) Mujeres peri y postmenopáusicas que estaban usando la terapia hormonal que la interrumpen tras su diagnóstico y 3) Mujeres con CM-RE (+), a las que el tratamiento endocrino adyuvante (Tamoxifeno (TMX) o inhibidores de la aromatasa (IA), durante al menos 5-10 años) induce la aparición de síntomas vasomotores o genitourinarios.

Este estado hipoestrogénico puede conducir a síntomas climatéricos que afecten de manera importante a su calidad de vida. Al inicio, la supresión estrogénica produce fundamentalmente la aparición de sofocos y sudoraciones, y en fases más avanzadas problemas relacionados con el síndrome genitourinario de la menopausia (SGM).

El SGM es aún más prevalente en las supervivientes de cáncer de mama sobre la población general (más del 70%). Las mujeres posmenopáusicas tratadas con IA pueden experimentar una forma grave, con tasas significativamente más altas de sequedad vaginal comparado con las usuarias de TMX (Ensayo clínico ATAC). Entre las SVCM entre 50 y 59 años que ya no reciben terapia, el 72,8% informó síntomas vasomotores (VMS) y el 80,8% síntomas sexuales, y, entre usuarias de hormonoterapia adyuvante, Lubián y Butrón (2020) encuentran una alta prevalencia de inactividad sexual (47,6%).

1.1. Tratamiento de la sintomatología vasomotora en la superviviente al cáncer de mama (SVCM).

1.1.1.- Modificaciones en el estilo de vida.

Pueden ser una manera eficaz de aliviar los síntomas vasomotores. Datos observacionales sugieren que el ejercicio, la prevención de la obesidad, y la disminución del consumo de alcohol tras el diagnóstico se asocian con menor tasa de sofocos y con un menor riesgo de recurrencia y mortalidad en estas pacientes.

La obesidad se asocia con una menor supervivencia del CM. Aunque las mujeres obesas tienen mayores niveles endógenos de estrona circulante (por la conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido adiposo), las mujeres con mayor IMC son más propensas a tener sofocos.

La temperatura central del cuerpo debe mantenerse baja. Se recomienda el uso de ropa de algodón y evitar las conductas que puedan aumentar la temperatura corporal: bebidas calientes, comidas picantes y el consumo de alcohol.

1.1.2.- Terapias no-farmacológicas.

Existen terapias complementarias, aunque descritas en escasos estudios, con pocos casos y con calidad baja.

- La hipnosis parece ser prometedora en el alivio sintomático de estas pacientes, con mejoría tras cinco sesiones.
- La acupuntura ha mostrado resultados poco prometedores
- Las Técnicas de relajación cognitivo-conductuales de relajación controlada, han mostrado en general resultados positivos en la reducción de los sofocos al disminuir la activación fisiológica y el estrés. El yoga, encontró un moderado alivio de las sofocaciones, así como de otros síntomas frecuentes (dolores articulares, fatiga, insomnio...).
- El loqueo del ganglio estrellado ha mostrado buenos resultados sobre los sofocos y los trastornos del sueño. Se desconoce su mecanismo de acción.

1.1.3.- Terapia hormonal

La mayoría de los protocolos clínicos desaconsejan formalmente el empleo de tratamientos hormonales en estas pacientes, aunque éstos podrían considerarse de manera individualizada y excepcional en casos muy sintomáticos, rebeldes a otros tratamientos, con factores pronósticos favorables (tumores en estadios precoces, RE (-), intervalo libre de enfermedad prolongado), y siempre con información exhaustiva a la paciente acerca de los beneficios y los posibles riesgos. En estos casos, el momento de inicio, la duración del tratamiento y la dosis a emplear deben ajustarse a las necesidades, de modo que se minimicen los riesgos.

Estrógenos

Las evidencias disponibles son de calidad limitadas y más bien escasas. Aunque son muchos los estudios observacionales no aleatorizados en los que no se aprecia empeoramiento del pronóstico

(recidivas o mortalidad) en el grupo de tratamiento, o incluso se describen mejores resultados respecto al control, la ausencia de aleatorización en teoría introduce sesgos de selección muy importantes que pueden condicionar la validez de las conclusiones. Los ensayos clínicos HABITS y Stockolm trial fueron prematuramente finalizados en 2003, y el análisis de los datos conjuntos de ambos estudios confirmó un discreto incremento del riesgo, estadísticamente significativo.

Por lo tanto, y en términos generales, no se recomienda el uso de terapias estrogénicas para controlar los síntomas en estas mujeres.

Tibolona

La tibolona ha demostrado reducir los síntomas vasomotores con prevención de las fracturas óseas y con un efecto modesto para los síntomas de la disfunción sexual.

El ensayo LIBERATE, diseñado para comparar la eficacia y seguridad de la tibolona vs placebo para los síntomas vasomotores en supervivientes de cáncer de mama, evidenció tras un seguimiento medio de tres años, un aumento significativo de la recurrencia de CM. Ello llevó a la detención prematura del estudio.

En base a estos datos, el uso de tibolona está contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

Gestágenos

Inhiben la secreción de gonadotrofinas endógenas y aumentan la actividad de péptidos opioides del hipotálamo. Altas dosis (comparado con las que se utilizan en la THM) parecen ser eficaces para los sofocos y sin incrementar el riesgo de CM. Sin embargo, no se dispone de datos acerca de la seguridad de su uso a largo plazo en estas pacientes.

1.1.4.- Terapias farmacológicas NO hormonales.

Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), así como anticonvulsivantes como la gabapentina y pregabalina, alivian los síntomas de inestabilidad vasomotora y son una de nuestras primeras opciones en las mujeres que no pueden tomar estrógenos. Un alto porcentaje de pacientes oncológicas presentan sintomatología depresiva, el tratamiento farmacológico de ésta es eficaz para mejorar la

sintomatología vasomotora, percibiendo las pacientes el alivio de esos síntomas de manera más precoz y con menor dosis que la requerida para el tratamiento antidepresivo.

Otras terapias de acción central el bellergal, la clonidina, la metildopa y el verapamilo, han mostrado resultados inconsistentes y sus efectos secundarios (nauseas, fatiga, sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia e insomnio) hacen que no se recomienden para el tratamiento de los sofocos. Otros preparados como Vitamina E, Veralipride, Bellergal® y Metildopa están actualmente en desuso, bien por sus efectos adversos o por su baja eficacia.

A la hora de prescribir estos fármacos, hay que tener en cuenta que existe una interacción significativa entre el tamoxifeno y algunos ISRS debido a que éstos inhiben el CYP2D6, una enzima del citocromo P450 que convierte el profármaco tamoxifeno a su metabolitos activo, pudiendo por tanto disminuir la eficacia del tamoxifeno y aumentar por tanto la mortalidad por cáncer de mama (Tabla 1).

- Los ISRS que han mostrado mayor eficacia en la reducción de los sofocos son la paroxetina y el escitalopram. El citalopram, es un fármaco es bien tolerado, y aunque parece ser menos efectivo contra los sofocos, ha mostrado un beneficio adicional el sueño, el humor y el disfrute de la vida. La sertratina no ha evidenciado eficacia.

- Los ISRN venlafaxina y desvenlafaxina han mostrado eficacia para los sofocos. Sin embargo, el uso de la Desvelafaxina no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Tanto los ISRS y los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN) pueden ir acompañados de efectos secundarios no deseados, como la disminución de la libido y el aumento de peso.

- El anticonvulsivante gabapentina en dosificación de 300 mg tres veces al día o a una dosis de 300 a 600 mg al acostarse, es muy útil para el alivio de la sudoración nocturna y trastornos del sueño. Este último régimen minimiza los efectos secundarios de la gabapentina encontradas durante el día.

Tabla 1. Terapia farmacológica no hormonal para el tratamiento de sintomatología vasomotora en pacientes con cáncer de mama.

		Efectivo contra sofocos y % efectividad	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Características importantes	Recomendado su uso junto tamoxifeno
ISRS	Fluoxetina	Sí	20mg/día	20mg/día	-Inhibición potente de CYP2D6 - Frecuentes efectos secundarios	NO
	Paroxetina	Sí (40-65%)	10mg/día	10-20mg/día	- Inhibición potente de CYP2D6	NO
	Sertralina	NO			-Inhibición débil de CYP2D6	NO
	Citalopram	Sí	10mg/día	10-20mg/día	- Inhibición débil de CYP2D6	NO
	Escitalopram	Sí (47%)	10mg/día	10-20mg/día		NO
IRSN	Venlafaxina	Sí (25%)	37,5 mg/día en 1º semana	75mg/día	-Inhibición muy débil de CYP2D6	Sí
	Desvenlafaxina	Sí	50mg/día durante 3 días	10mg/día	-Inhibición muy débil de CYP2D6	Sí
Anticonvulsivos	Gabapentina	Sí	300mg/día	300mg/8h	-Experiencia previa sugiere que no inhibe CYP2D6	Sí
	Pregabalina	Sí	50mg/día	75mg/12h	- Experiencia previa sugiere que no inhibe CYP2D6	Sí

Tabla de elaboración propia. Tabla 1.- Terapia farmacológica no hormonal para el tratamiento de sintomatología vasomotora en pacientes con cáncer de mama.

1.1.5.- Terapias “naturales” Isoflavonas.

El mecanismo de acción fundamental de las isoflavonas reside en su alta afinidad por los RE beta, siendo muy baja su afinidad por los RE alfa. La soja, al actuar sobre dichos RE, podría desencadenar el crecimiento de los tumores de mama, aunque se ha sugerido que las isoflavonas actuarían como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMs), bloqueando la acción de los estrógenos más potentes en cualquier célula del CM.

Los escasos ECAs realizados en SVCM son de corta duración, con una proporción variable de mujeres en tratamiento con TMX, y en ningún caso han demostrado eficacia para la sintomatología vasomotora.

En usuarias de TMX, las isoflavonas pueden ejercer un antagonismo competitivo y por tanto disminuir la acción del TMX por lo que se debe tener prudencia en su uso en estas circunstancias. En usuarias de IA solamente hay un estudio sobre humanos que sugiere una acción sinérgica entre éste y las isoflavonas.

En todo caso, las evidencias disponibles hasta la fecha son escasas, y se requiere de otros ECAs prospectivos antes de hacer recomendaciones en relación a la administración de isoflavonas en SVCM.

Cimicifuga racemosa

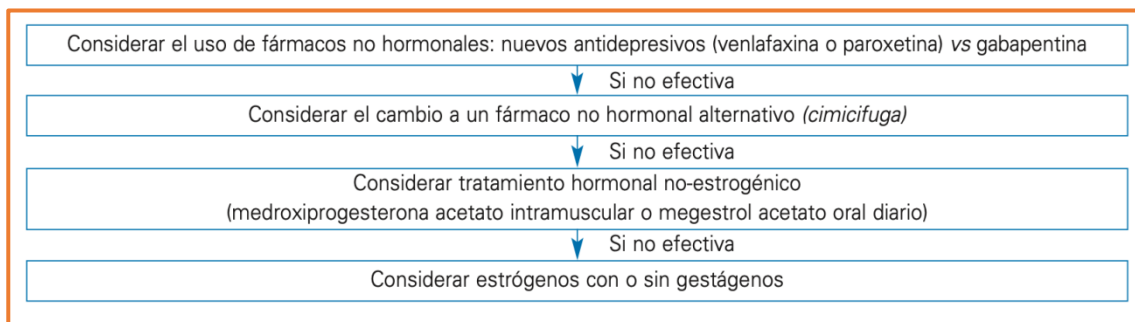
Los ECAS en SVCM muestran resultados variables en cuanto al alivio de los síntomas vasomotores. Productos purificados sin contaminantes estrogénicos han demostrado que no producen ningún aumento de la densidad mamaria ni estimulación del endometrio. Algunos estudios sugieren un efecto terapéutico de la CR, incluyendo la prolongación del tiempo hasta la recurrencia de cáncer. En laboratorio, se ha demostrado que CR puede disminuir la formación local de estrógenos en el tejido mamario in vitro, con aumento de la actividad apoptótica.

Su mecanismo de acción no es sobre los RE (alfa ni beta), sino mediante una acción moduladora de neurotransmisores como la serotonina y la dopamina, por ello podría ser utilizada con seguridad en pacientes usuarias de TMX.

En cuanto a su interacción con los tratamientos antineoplásicos, se han encontrado in vivo interacciones positivas con la doxorubicina y docetaxel, neutras con 4-hidroxi-ciclofosfamida y la radioterapia, y negativas en el caso del cisplatino.

A modo de resumen, las opciones de tratamiento para los sofocos SVCM pueden observarse en la tabla 2.

Tabla 2. Algoritmo de tratamiento para los sofocos en mujeres con historia de cáncer de mama



Fuente: Menoguía mujer sintomática con cáncer de mama. AEEM. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.

1.2. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) en la superviviente al cáncer de mama (SVCM).

Hidratantes y lubricantes vaginales

Es el tratamiento de primera línea, especialmente en tumores hormonodependientes, pudiendo utilizarse solos o en combinación con otros tratamientos. Debemos recomendar el uso de lubricantes acuosos, evitando los basados en silicona o aceites.

Estrógenos locales (TEL)

De acuerdo con las recomendaciones actuales de la North American Menopause Society, se acepta su uso a dosis baja si no hay mejoría usando tratamientos no hormonales en las SVCM con SGM. Debe administrarse la dosis efectiva más baja, comenzando con la llamada "dosis ultrabaja", que ha demostrado ser eficaz en mujeres posmenopáusicas sanas. Sin embargo, la Sociedad Estadounidense del Cáncer/Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica desaconsejan el uso de estrógenos vaginales, incluso a dosis bajas, en SVCM que reciben IA.

Los resultados de los estudios observacionales son tranquilizadores, al menos cuando se administra estrógeno vaginal al mismo tiempo que TMX. Por lo tanto, los estrógenos vaginales pueden ser apropiados para mujeres con síntomas urogenitales graves que usan TMX, porque la interacción competitiva con el receptor de estrógenos evita que las elevaciones leves de estradiol sérico aumenten el riesgo de CM.

En los tumores receptores hormonales negativos (ER-/PR-), la North American Menopause Society, en 2013, apoya que se puede prescribir estrógeno vaginales tópicos.

Por tanto, la evidencia científica actual nos indica tener precaución en SVCM, especialmente en tumores hormonodependientes; necesitando más datos para poder hacer una recomendación a estas pacientes. En casos de SGM grave que afecte a la calidad de vida y sea refractario a tratamientos no hormonales, puede considerarse el uso de TEL con las siguientes recomendaciones:

- Durante un tiempo limitado
- Con la dosis más baja posible
- Tras informar a la paciente de los posibles riesgos y beneficios del tratamiento
- Con el consentimiento de la paciente y de su oncólogo

Parece que el estriol sería el más indicado, porque no se puede transformar en estradiol o estrona, y existen formulaciones de muy baja dosis. En mujeres en tratamiento con IA no existe consenso a la hora de recomendar la TEL.

DHEA vaginal (Prasterona®)

Es una prohormona esteroide con la capacidad de transformarse en testosterona y estradiol, aprobada para el tratamiento de SGM. Su ficha técnica incluye una advertencia contra su uso en SVCM, por lo que hasta la fecha, está contraindicada.

Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM)

EL ospemnifeno puede mejorar el SGM, pero actualmente no hay datos en mujeres SVCM. Debido a que en los estudios de seguridad no aumentó el riesgo de cáncer de mama, su uso solo está contraindicado en mujeres con sospecha actual de CM o en tratamiento adyuvante. Está indicado una vez completado el tratamiento de CM.

Testosterona a nivel vaginal

Parece desencadenar una activación de los receptores de estrógenos y andrógenos de las capas del epitelio vaginal, sin activar los receptores de estrógenos en otros tejidos debido a la falta de aromatasas a este nivel. El uso clínico de las terapias vaginales con testosterona es limitado porque no hay formulaciones de testosterona local (o sistémica) actualmente disponibles que estén aprobadas por la FDA para su administración a mujeres.

Láser vaginal

Ni el láser CO2 fraccional ni el láser de erbio-YAG, han sido autorizados ni aprobados por la FDA para el tratamiento del SGM. Sin embargo, en mujeres con CM o con alto riesgo de CM, el láser es una opción que evita las intervenciones hormonales, una ventaja potencial sobre las terapias farmacológicas.

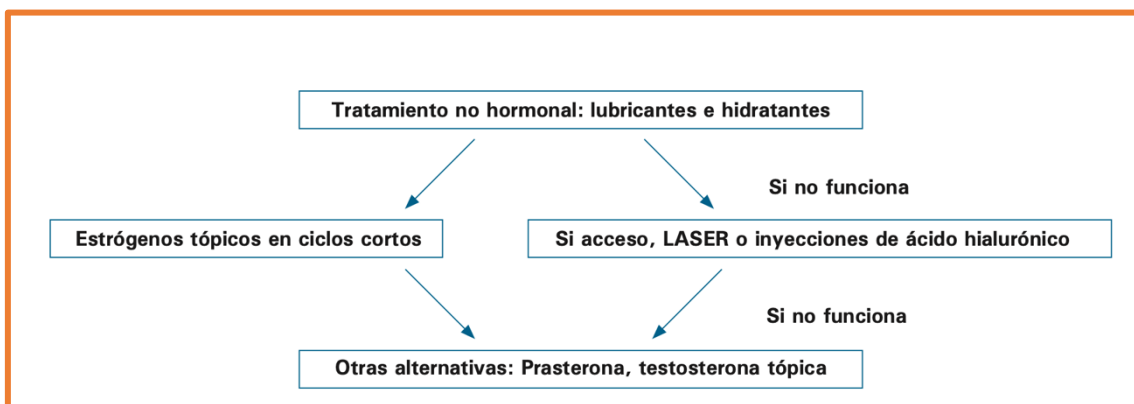
Sin embargo, se necesitan ECAs adicionales de gran tamaño para determinar los beneficios, los riesgos y la rentabilidad de la terapia con láser para la AVV en mujeres sanas y en SVCM.

Ácido hialurónico inyectable

No incrementa los niveles de estrógenos séricos, por lo que no hay contraindicación para su uso en mujeres SVCM.

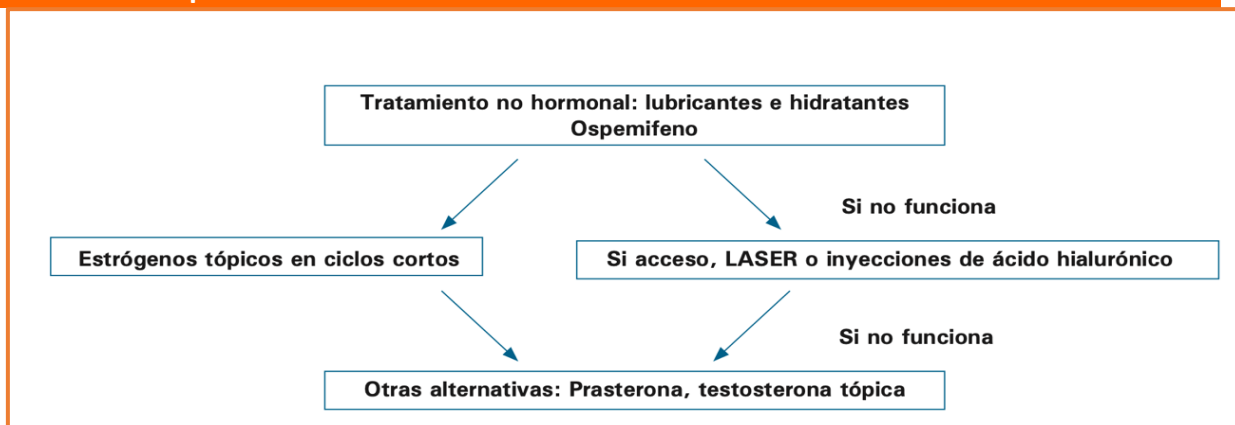
A modo de resumen, las opciones de tratamiento del SGM en SVCM pueden observarse en las tablas 3 y 4.

Tabla 3. Algoritmo para el tratamiento del SGM en pacientes en tratamiento para CM



Fuente: Menoguía Síndrome Genitourinario de la Menopausia.. AEEM. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia

Tabla 4. Algoritmo para el tratamiento del SGM en pacientes que han finalizado tratamiento para CM



Fuente: *Menoguía Síndrome Genitourinario de la Menopausia. AEEM*

2. TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA SINTOMÁTICA EN LA SUPERVIVIENTE A OTROS CÁNCERES (GINECOLÓGICOS Y NO GINECOLÓGICOS).

2.1 Manejo de la sintomatología climatérica en la superviviente a otros cánceres (Ginecológicos y no ginecológicos)

2.1.1.- Modificaciones en el estilo de vida.

Debemos recomendar un estilo de vida saludable a todas las mujeres, especialmente a aquellas con procesos oncológicos y que están en menopausia, ya que está demostrado que además de mejorar la sintomatología menopáusica, mejora su salud en general. Las recomendaciones son las mismas que en el apartado de cáncer de mama.

-Realizar una dieta saludable, disminuyendo la ingesta de alimentos grasos y aumentando los alimentos vegetales, así como lácteos, pescados azules y verduras de hoja verde para intentar lograr el correcto aporte de Calcio y vitamina D.

-Evitar el sobrepeso y la obesidad.

-Realizar ejercicio físico moderado con regularidad.

-No fumar, puesto que el tabaco se asocia con el déficit de estrógenos, contribuyendo así al empeoramiento de la sintomatología vasomotora y del SGM.

-Mantener la actividad sexual o masturbación.

-Establecer unos buenos hábitos de sueño.

2.1.2. Tratamiento de la sintomatología vasomotora en la superviviente a otros cánceres ginecológicos.

Para aquellas mujeres en las que la THM esté contraindicada, debemos valorar el uso de opciones terapéuticas no hormonales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o serotonina-noradrenalina (ISRS/IRSN). (Véase de nuevo Tabla 1)

Basándonos en la bibliografía actual disponible y las recomendaciones de las principales sociedades científicas, planteamos las posibles indicaciones y contraindicaciones de THM en mujeres con cánceres ginecológicos diferentes al de mama (Tabla 2). Debemos tener en cuenta que, si planteamos THM en los casos en los que no está contraindicado, debe ser siempre después de completar el tratamiento adyuvante en estas pacientes.

Cáncer de ovario

Debido al origen diverso de los tumores de ovario, resulta casi imposible establecer unas pautas generales en cuanto al uso de THM. El 90% de las neoplasias ováricas provienen de tumores epiteliales de ovario, y la existencia de estudios y metanálisis en estas pacientes indican que la THM no solo no aumenta la recurrencia de enfermedad, sino que mejora la calidad de vida en estas mujeres.

En cuanto a tumores menos prevalentes, la bibliografía disponible en la actualidad es insuficiente, si bien las principales sociedades afirman que el tratamiento con THM después de tumores de células germinales no conlleva un riesgo adicional de recurrencia.

En el caso de cáncer de ovario tipo endometriode, podría considerarse intentar evitar la THM por la sensibilidad de este al estrógeno. Los tumores de la célula de la granulosa y del estroma de los cordones sexuales se consideran hormonodependientes, por lo que en el tumor ovárico del estroma se recomienda evitar la TH. En los carcinomas serosos de bajo grado en estadio avanzados, también debe evitarse la TH.

Cáncer de endometrio

El 60-70% de los cánceres de endometrio que se diagnostican son tipo I, sensibles a estrógenos, y por ello lo que cabría esperar a priori en estos casos una alta tasa de recurrencia del cáncer después del inicio de la TH. Sin embargo, los metanálisis realizados indican que las tasas de recurrencia y supervivencia libre de enfermedad fueron mejores en las mujeres que recibieron THM (añadiendo gestágenos) que en las que no la recibieron. En estos estudios se incluían solo pacientes en estadios iniciales del cáncer de endometrio, por lo que con la evidencia disponible, las principales sociedades científicas se muestran a favor del uso de la TH en los casos de estadios iniciales, mientras que en estadios más avanzados sería preferible el uso de terapias no hormonales.

En el caso de los cánceres de endometrio de alto grado, se recomienda evitar la TH.

En el caso de los sarcomas uterinos, debe evitarse la TH en los sarcomas del estroma endometrial, puesto que se considera estrógeno-dependiente. En el caso de los carcinosarcomas y adenosarcomas podría plantearse el uso de THS, mientras que en el caso de los leiomiomas es más controvertido puesto que no hay datos suficientes.

Cáncer de cérvix

El carcinoma escamoso de cérvix, no hormonodependiente, es el cáncer de cérvix más frecuente. En este caso, aunque en la cirugía radical se preserven los ovarios, la radioterapia frecuentemente puede hacer que la mujer requiera el uso de THM, que en este caso no estaría contraindicada según las recomendaciones de las principales sociedades científicas.

El adenocarcinoma de cérvix, sí depende del estímulo estrogénico, pudiendo sobreexpresar receptores de estrógeno y progesterona. Sin embargo, se ha demostrado que esta sobreexpresión no tiene importancia pronóstica, por lo que el uso de THM tampoco estaría contraindicada.

Es importante señalar que, en los casos en los que el tratamiento haya sido exclusivamente quimiorradioterápico, se debe administrar un régimen combinado de estrógeno y progesterona.

Cáncer de vulva y vagina

La gran mayoría de mujeres que los padecen son postmenopáusicas en el momento del diagnóstico. El tipo histológico más frecuente es el tipo escamoso, mientras que los adenocarcinomas son más raros.

Según las principales sociedades científicas, la THM estaría indicada en el caso de los carcinomas de células escamosas. No hay datos para la toma de decisiones en los adenocarcinomas.

Tabla 5. THM en mujeres sintomáticas con antecedente de cáncer ginecológico diferente al de mama.

THM no contraindicada	THM no contraindicada pero con matices	THM Contraindicada
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma escamoso de cérvix -Ovario epitelial de bajo grado -Endometrio de bajo grado - Carcinosarcoma de endometrio -Adenosarcoma -Escamoso de vulva y vagina 	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma de cérvix* - Ovario células germinales** -Leiomiomas** -Adenocarcinoma de vulva y vagina** 	<ul style="list-style-type: none"> -Ovario endometriode -Ovario cordones sexuales-estroma -Ovario seroso de bajo grado en estadio avanzado -Endometrio de bajo riesgo. Estadio avanzado -Endometrio de alto grado

Tabla de elaboración propia.

* Pueden sobreexpresar recetores de E y P, pero se ha demostrado que esta sobreexpresión no tiene importancia pronóstica.

** La bibliografía actual es inconsistente o no hay datos suficientes

2.1.3. Tratamiento de la sintomatología vasomotora en la superviviente a otros cánceres no ginecológicos.

Al igual que sucede con los cánceres ginecológicos diferentes al de mama, la evidencia científica disponible es limitada, por lo que las recomendaciones se basan en la opinión de las principales sociedades científicas.

Cáncer colorrectal

El uso de THM se ha asociado con un menor riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal y mortalidad por otras causas en las mujeres supervivientes de cáncer colorrectal. Sin embargo, aunque no existe evidencia disponible para asegurar que la THM reduzca el riesgo de recidiva o progresión del cáncer colorrectal, podemos considerar que la THM estaría indicada en mujeres con síntomas climatéricos, así como en los casos de menopausia prematura.

Cáncer de pulmón

Los resultados de los estudios observacionales disponibles indican resultados contradictorios, y por tanto, la recomendación actual es no administrar THM.

Melanoma maligno

Se ha observado que las supervivientes usuarias de THM presentan mayor supervivencia. Aunque los datos disponibles son insuficientes para realizar una recomendación basada en la evidencia, parece seguro usar THM en el tratamiento del melanoma localizado y evitar el uso de TH en mujeres con melanoma metastásico.

Cánceres hematológicos

Las mujeres que se someten a un trasplante de células madre por neoplasias hematológicas tienen una probabilidad superior al 90% de desarrollar una insuficiencia ovárica secundaria al tratamiento. Los estudios disponibles no encontraron un aumento de recurrencia de enfermedad neoplásica hematológica o exceso de mortalidad entre las usuarias de THM. Por tanto, aunque la evidencia disponible es escasa, se debe considerar el uso de THM.

Tabla 6. THM en mujeres sintomáticas con antecedente de cáncer no ginecológico .

THM no contraindicada	THM no contraindicada pero con matices	THM Contraindicada
- Colorrectal -Hematológico -Tiroides -Hígado - Riñón	- Melanoma maligno* - Gástrico - Vejiga	-Pulmón -Melanoma metastásico - Meningioma

* Datos disponibles insuficientes / Fuente:Tabla de elaboración propia.

2.2. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) en la superviviente a otros cánceres (ginecológicos y no ginecológicos)

De igual modo que en la sintomatología vasomotora, un estilo de vida saludable puede aportar beneficios y mejoría de la sintomatología genitourinaria. Además, debemos informar a las mujeres de que mantener la actividad sexual mejora la vascularización local y contribuye a disminuir los síntomas del SGM.

El tratamiento más efectivo del SGM es el tratamiento farmacológico, bien sea con estrógenos locales, prasterona u ospemifeno. Sin embargo, en mujeres con procesos oncológicos, sobre todo hormonodependientes, el tratamiento de primera línea deben ser los hidratantes y lubricantes vaginales, los cuales pueden utilizarse solos o en combinación con otros tratamientos. Debemos recomendar el uso de lubricantes acuosos, evitando los basados en silicona o aceites.

En los casos de SGM grave refractario a tratamiento no hormonal y que afecte a la calidad de vida, puede considerarse el uso de estrógenos locales siempre que sea durante un tiempo limitado, con la dosis más baja posible, tras informar a la mujer de los posibles riesgos y beneficios, y tras obtener el consentimiento de la paciente y de su oncólogo. El uso de ospemifeno podría valorarse en caso de tumores no hormono-dependientes.

BIBLIOGRAFIA

- Allué Creus J; Beltrán Montalban E; Castelo-Branco i Flores C et al. Mujer sintomática con cáncer de mama, MenoGuía AEEM. Primera edición 2012. ISBN(e): ISBN: 978-84-940319-4-6.
- Alshiek J, Garcia B, Minassian V, Iglesia CB, Clark A, Sokol ER, Murphy M, Malik SA, Tran A, Shobeiri SA. Vaginal Energy-Based Devices. Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2020 May;26(5):287-298. doi: 10.1097/SPV.0000000000000872. PMID: 32324684.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016 Apr;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872610.
- Baquedano L, Sánchez S, Aznar T, Cancelo MJ, Escribano JJ, González S, Iglesias E, Jaimes J, Manubens M, Puy J, Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Palacios S. Síndrome genitourinario de la menopausia, MenoGuía AEEM. Primera edición 2020. ISBN(e): 978-84-338-6694-3
- Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. Lancet.

2002 Jun 22;359(9324):2131-9. doi: 10.1016/s0140-6736(02)09088-8. Erratum in: Lancet 2002 Nov 9;360(9344):1520. PMID: 12090977.

-Cai B, Simon J, Villa P, Biglia N, et al. No increase in incidence or risk of recurrence of breast cancer in ospemifene-treated patients with vulvovaginal atrophy (VVA). *Maturitas* 2020 Dec;142:38-44. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.021.

- Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146(2):427-435. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.06.013. Epub 2017 Jun 16. PMID: 28625396.

- Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*. 2020 Jan;26(1):63-78. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30617760; PMCID: PMC7109141.

- Di Donato V, Palaia I, D'Aniello D, Musacchio L, Santangelo G, Di Mauro F, Di Pinto A, Musella A, Fischetti M, Tomao F, Perniola G, Benedetti Panici P. Does Hormone Replacement Therapy Impact the Prognosis in Endometrial Cancer Survivors? A Systematic Review. *Oncology*. 2020;98(4):195-201. doi: 10.1159/000505427. Epub 2020 Feb 7. PMID: 32036368.

-Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas*. 2019 Mar;121:86-92. doi: 10.1016/j.maturitas.2018.11.016. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30509753.

- Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 15;5(5):CD008830. doi: 10.1002/14651858.CD008830.pub3. PMID: 29763969; PMCID: PMC6494585.

- Elective female genital cosmetic surgery.ACOG Committee Opinion No.795. *American College of Obstetricians and Gynecologists.Obstet Gynecol* 2020; 135:e36-42.

-Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer--is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet*. 2004 Feb 7;363(9407):453-5. doi: 10.1016/S0140-6736(04)15493-7. PMID: 14962527.

-Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, Jassem J, Dobaczewska D, Fjosne HE, Peralta O, Arriagada R, Holmqvist M, Maenpaa J; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Apr 2;100(7):475-82. doi: 10.1093/jnci/djn058. Epub 2008 Mar 25. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2008 May 7;100(9):685. Maenpaa, Johanna [corrected to Maenpaa, Johanna]. PMID: 18364505.

- Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas*. 2015 Dec;82(4):342-5. doi: 10.1016/j.maturitas.2015.08.001. Epub 2015 Aug 12. PMID: 26323234.
- Jang YC, Huang HL, Leung CY. Association of hormone replacement therapy with mortality in colorectal cancer survivor: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019 Dec 9;19(1):1199. doi: 10.1186/s12885-019-6428-0. PMID: 31818262; PMCID: PMC6902524.
- Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, Llana P, Munnamy M, Sosa M, Roca B, Tomás J, Guinot M, Mendoza N, Pellicer A, Sánchez Borrego R. *Menopausia Precoz. MenoGuía AEEM*. Primera edición: Mayo 2014. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2014. ISBN: 978-84-940319-9-1.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, Vassilopoulou-Sellin R, Yip CH, Egberts J, Mol-Arts M, Mulder R, van Os S, Beckmann MW; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2009 Feb;10(2):135-46. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70341-3. Epub 2009 Jan 23. PMID: 19167925.
- King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A. Hormone replacement therapy and women with premature menopause--a cancer survivorship issue. *Eur J Cancer*. 2011 Jul;47(11):1623-32. doi: 10.1016/j.ejca.2011.04.007. Epub 2011 May 9. PMID: 21561765.
- Kuhle CL, Kapoor E, Sood R, Thielen JM, Jatoi A, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in cancer survivors: A narrative review of the literature. *Maturitas*. 2016 Oct;92:86-96. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.07.018. Epub 2016 Jul 27. PMID: 27621244.
- Liu Y, Ma L, Yang X, Bie J, Li D, Sun C, Zhang J, Meng Y, Lin J. Menopausal Hormone Replacement Therapy and the Risk of Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Dec 3;10:801. doi: 10.3389/fendo.2019.00801. PMID: 31849838; PMCID: PMC6902084.
- Le Ray I, Dell'Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormone-treated patients: a nested case-control study. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Sep;135(2):603-9. doi: 10.1007/s10549-012-2198-y. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22903687
- Lubián López D, M, Butrón Hinojo C, A, Sánchez-Prieto M, Mendoza N, Sánchez-Borrego R. Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Breast Cancer on Adjuvant Aromatase Inhibitor Therapy. *Breast Care* 2020. doi: 10.1159/000510079
- Mension E, Alonso I, Castelo-Branco C. Genitourinary Syndrome of Menopause: Current Treatment Options in Breast Cancer Survivors - Systematic Review. *Maturitas*. 2021 Jan;143:47-58. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.08.010. Epub 2020 Aug 20. PMID: 33308636.

- Naumova I, Castelo-Branco C. Current treatment options for postmenopausal vaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2018 Jul 31;10:387-395. doi: 10.2147/IJWH.S158913. PMID: 30104904; PMCID: PMC6074805
- Nieto Pascual L, Iglesias Bravo E.M., Cuerva González M.J. Manual Básico de Menopausia. Grupo de Jóvenes Expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Primera edición 2020. ISBN: 978-84-7867-742-9.
- O'Donnell RL, Clement KM, Edmondson RJ. Hormone replacement therapy after treatment for a gynaecological malignancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Feb;28(1):32-41. doi: 10.1097/GCO.000000000000238. PMID: 26626038.
- O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2001 May 16;93(10):754-62. doi: 10.1093/jnci/93.10.754. PMID: 11353785.
- Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2016 Mar;23(3):335-42. doi: 10.1097/GME.0000000000000508. PMID: 26308232.
- Ponzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P. Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer*. 2005 Nov;41(17):2673-81. doi: 10.1016/j.ejca.2005.07.015. Epub 2005 Oct 18. PMID: 16239103.
- Portman DJ, Gass ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063-8. doi: 10.1097/GME.0000000000000329. PMID: 25160739..
- Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, Terranova C. European Menopause and Andropause Society (EMAS) and International Gynecologic Cancer Society (IGCS) position statement on managing the menopause after gynecological cancer: focus on menopausal symptoms and osteoporosis. *Maturitas*. 2020 Apr;134:56-61. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.01.005. Epub 2020 Feb 11. PMID: 32059825.
- Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, Henry KS, Mackey HT, Cowens-Alvarado RL, Cannady RS, Pratt-Chapman ML, Edge SB, Jacobs LA, Hurria A, Marks LB, LaMonte SJ, Warner E, Lyman GH, Ganz PA. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *CA Cancer J Clin*. 2016 Jan-Feb;66(1):43-73. doi: 10.3322/caac.21319. Epub 2015 Dec 7. PMID: 26641959.

- Saeai N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 28;1(1):CD012559. doi:10.1002/14651858.CD012559.pub2. PMID: 31989588; PMCID: PMC7027384.
- Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2014 Jun;50(9):1628-37. doi: 10.1016/j.ejca.2014.03.006. Epub 2014 Mar 28. PMID: 24685478.
- Sturdee DW, Panay N; International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric.* 2010 Dec;13(6):509-22. doi: 10.3109/13697137.2010.522875. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20883118.
- Symer MM, Wong NZ, Abelson JS, Milsom JW, Yeo HL. Hormone Replacement Therapy and Colorectal Cancer Incidence and Mortality in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *Clin Colorectal Cancer.* 2018 Jun;17(2):e281-e288. doi: 10.1016/j.clcc.2018.01.003. Epub 2018 Jan 12. PMID: 29398422.
- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017 Jul;24(7):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921. PMID: 28650869
- von Schoultz E, Rutqvist LE; Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Apr 6;97(7):533-5. doi: 10.1093/jnci/dji071. PMID: 15812079.