



**TRABAJO DE FINAL DE GRADO
GRADO EN MEDICINA
Universitat Jaume I (2015-2021)**

**GUÍA DE TRATAMIENTO
COMPLEMENTARIO PARA LA
MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA EN
PACIENTES SUPERVIVIENTES DE
CÁNCER GINECOLÓGICO**

AUTORA: NATALIA PALAO ROMERO

DIRECTORA: MARÍA TERESA CLIMENT MARTÍ

Servicio de Ginecología del H. General de Castellón

FECHA DE LECTURA: Mayo 2021



ÍNDICE

Hoja de autorización del tutor	1
Resumen	2
Extended summary	4
1. INTRODUCCIÓN: visibilidad del problema	6
2. METODOLOGÍA	
2.1. Diseño y criterios de selección	12
2.2. Estrategia de búsqueda	14
2.3. Extracción de datos	17
2.4. Análisis de la calidad metodológica	18
2.5. Resultados	20
2.6. Proceso de validación de la guía	28
2.7. Independencia editorial	28
3. MENOPAUSIA:	
3.1. Tipos de tratamientos:	
- Síntomas vasomotores	29
- Síndrome genito – urinario	32
o Láser vaginal	36
3.2. Opciones no farmacológicas	36
4. RECOMENDACIONES SEGÚN EL TIPO DE TUMOR	
4.1. Cáncer de endometrio	
▪ Epidemiología	40
▪ Tratamiento oncológico (tipo I y II)	43
▪ Evidencia científica sobre THS	47
• Administración local	50
4.2. Sarcoma uterino (leiomiosarcoma).	
• Epidemiología	50
• Tratamiento oncológico	51
• Evidencia científica sobre THS	51
4.3. Cáncer de ovario	
▪ Epidemiología	52
▪ Tratamiento oncológico	53
▪ Evidencia científica sobre THS	
• Cáncer epitelial de ovario	55
• Células germinales/Cordones sexuales	56
• Borderline de ovario	56
4.4. Cáncer de cérvix	
• Epidemiología	58
• Tratamiento oncológico	59
• Evidencia científica sobre THS	61
4.5. Cáncer de vulva y vagina	
• Epidemiología	65
• Tratamiento oncológico	65
• Evidencia científica sobre THS	66
4.6. Cáncer hereditario	
• BRCA	67
• Sdr. De Lynch	67
Bibliografía y Anexos	69

HOJA DE AUTORIZACIÓN DEL TUTOR



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

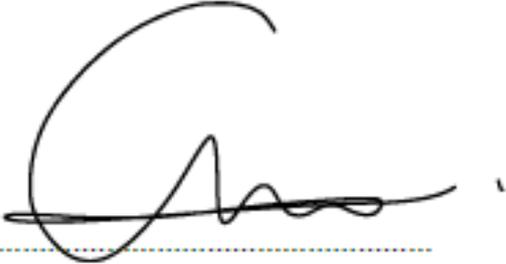
TÍTULO del TFG: GUÍA DE TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO PARA LA MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES SUPERVIVIENTES DE CÁNCER GINECOLÓGICO

ALUMNO/A: NATALIA PALAO ROMERO

DNI: [54014496P]

PROFESOR/A TUTOR/A: MARIA TERESA CLIMENT MARTI

Fdo (Tutor/a):





RESUMEN

Introducción: en la actualidad el cáncer ginecológico es una patología con alta prevalencia a nivel mundial. Las pacientes diagnosticadas han de someterse a cirugía y/o tratamientos de quimioterapia y radioterapia, los cuales pueden provocar una menopausia precoz. **Objetivos:** la finalidad de esta revisión es evaluar la efectividad y la seguridad de los tratamientos complementarios dirigidos a paliar los síntomas menopáusicos, especialmente de la terapia hormonal sustitutiva (THS), y establecer recomendaciones basadas en la evidencia científica para cada tipo de tumor; con el objetivo de orientar a los profesionales en la toma de decisiones y así mejorar la calidad de vida de las pacientes supervivientes de cáncer ginecológico. **Metodología:** la revisión incluye 11 estudios, principalmente guías clínicas y revisiones sistemáticas basadas en ensayos clínicos aleatorizados (ECAs), reclutados a partir de una búsqueda estructurada de Pubmed y Cochrane. Para la síntesis de los resultados se elaboró una tabla resumen en la que se compararon los diferentes estudios, que evalúan la efectividad y seguridad de las terapias complementarias y la calidad de vida, analizándose además la calidad metodológica de cada publicación. **Resultados:** En todos los estudios evaluados se obtuvieron mejores puntuaciones en los cuestionarios de calidad de vida en los grupos tratados con THS comparado con los grupos control después de un seguimiento de meses a años con el tratamiento. Además, en algunos de ellos se vio aumentada la supervivencia global a los 5 años y disminuyó el riesgo de recurrencias tras el tratamiento con THS, mientras que en el resto no hubo diferencias significativas. **Conclusión:** debido a la heterogeneidad de los tumores ginecológicos, el tratamiento complementario debe ser individualizado según la estirpe tumoral, el estadio y el perfil de cada paciente. Debido a la existencia de importantes sesgos metodológicos, no se puede concluir de manera evidente que la THS sea una opción segura en todos los casos de menopausia, puesto que las pacientes reclutadas en los estudios presentaban en su mayoría estadios iniciales de la enfermedad.

Palabras clave: Menopausia, cáncer ginecológico, terapia hormonal sustitutiva.



ABSTRACT

Introduction: gynecological cancer is currently a highly prevalent pathology worldwide. Diagnosed patients have to undergo surgery and / or chemotherapy and radiotherapy treatments, which can cause early menopause. **Objectives:** the purpose of this review is to evaluate the effectiveness and safety of complementary treatments aimed at alleviating menopausal symptoms, especially hormone replacement therapy (HRT), and to establish recommendations based on scientific evidence for each type of tumor; in order to guide professionals in decision-making and thus improve the quality of life of gynecological cancer survivors. **Methodology:** the review includes 11 studies, mainly clinical guidelines and systematic reviews based on randomized clinical trials (RCTs), recruited from a structured search of Pubmed and Cochrane. For the synthesis of the results, a summary table was prepared in which the different studies were compared, which evaluate the effectiveness and safety of complementary therapies and the quality of life, also analyzing the methodological quality of each publication. **Results:** In all the evaluated studies, better scores were obtained in the quality of life questionnaires in the groups treated with HRT compared to the control groups after a follow-up of months to years with the treatment. Furthermore, in some of them the overall survival at 5 years was increased and the risk of recurrence after treatment with HRT decreased, while in the rest there were no significant differences. **Conclusion:** due to the heterogeneity of gynecological tumors, the complementary treatment must be individualized according to the tumor lineage, the stage and the profile of each patient. Due to the existence of important methodological biases, it cannot be clearly concluded that HRT is a safe option in all cases of menopause, since the patients recruited in the studies mostly had early stages of the disease.

Key words: Menopause, gynecological cancer, hormone replacement therapy.



EXTENDED SUMMARY

Introduction

Menopause is retrospectively defined as the complete cessation of menstruation for at least twelve months. The state of menopause is characterized by a significant drop in the number of oocytes due to follicular atresia, leading to the decrease and eventual cessation of estrogen and progesterone production in the ovaries. It occurs at an average age of 51 years. However, in gynecologic cancer survivors, early menopause may occur due to surgery (bilateral adnexectomy) and cancer treatments (chemotherapy and / or radiation therapy). This sudden menopause leads to more disabling symptoms, reducing the quality of life of patients. Currently, there are treatments such as hormone replacement therapy (HRT), which help alleviate the symptoms of iatrogenic menopause, reducing its frequency and intensity. Nevertheless, the indication of HRT treatment is a controversial issue, due to the possible carcinogenic risk (breast cancer, endometrium) and the appearance of recurrences of the initial disease. That is why a review of the available evidence is necessary to establish recommendations according to the type of tumor, stage and, especially, attending to the needs of each patient.

Objectives

1. To determine the effects of early menopause in gynecological cancer survivors.
2. Establish indications about which menopausal women should receive complementary treatment.
3. Clarify the available scientific evidence on the types of complementary treatments that can increase the quality of life in these patients.
4. Establish recommendations for hormone replacement therapy according to the type of tumor.

Methods

According to the methodology used, a search was carried out in PubMed and the Cochrane Library, focused on randomized clinical trials, meta-analyzes and clinical practice guidelines that evaluated the effectiveness and safety of the different possible complementary treatments in menopausal women. The selection of these articles followed a specific criterion of inclusion or exclusion previously established. Afterwards, a descriptive analysis of the different papers was carried out and presented in a summary chart, consisting of different sub-parts: author; number of patients; loses; kinds of studies; objectives; results; and bias and conclusion. In addition, a methodological



assessment of all the studies included in the revision was carried out, according to the Manual Cochrane 5.1.0., in order to determine the risk of bias. Otherwise, the GRADE system was used for classifying the quality of scientific evidence. To establish the results, the measures used were different quality of life questionnaires, such as the FACT-G / FACT-O, PROMIS or SISAQOL. Outcomes were also measured based on 5-year overall survival, as well as disease recurrences.

Results

The patients were divided into those who received HRT and patients who did not receive or received placebo. The sample size for the groups that received hormone replacement therapy, varies from 44 patients to 900 patients, while in the control group, it varies from 40 patients to 1100. All the tests showed significant differences in quality of life, some of them also improved survival and risk of recurrence, while in others there were no differences at these levels. The risk of bias with such a limited sample is considerable and may not be representative when extrapolated to the population. In addition, only women in early stages of oncological disease were included in the studies (selection bias), so there is currently no scientific evidence of the use of HRT in advanced stages or in type II endometrial cancer, as this is less frequent and more serious and also more characteristic of older women (although both types I and II are diagnosed mainly in postmenopausal women). Likewise, the follow-up of the patients who were treated with HRT was in most cases insufficient, so we would be facing a high risk of bias, since a long period of time is necessary to be able to see possible recurrences of the disease as well as its potential carcinogenic risk.

Conclusions and discussion

HRT has been shown to be effective in reducing the frequency and intensity of menopausal symptoms, thus improving the quality of life of gynecological cancer survivors. However, we should not treat all menopausal women. Due to the heterogeneity of gynecological tumors, complementary treatment must be individualized according to the cell line, the tumor stage and the profile of each patient. Since the existence of important methodological biases has been detected, it cannot be clearly concluded that HRT is a safe option in all cases of early menopause, since the patients recruited in the studies mostly had initial tumor stages according to the FIGO classification. In the event of contraindications to HRT, other complementary treatments should be proposed.



1. INTRODUCCIÓN: visibilidad del problema

La menopausia se define retrospectivamente como el cese completo de la menstruación durante al menos doce meses. El estado de la menopausia se caracteriza por una caída significativa en el número de ovocitos debido a la atresia folicular, lo que lleva a la disminución y eventual cese de la producción de estrógenos y progesterona en los ovarios. Se produce a una edad media de 51 años (1).

A lo largo de los años, la visión y los conocimientos sobre la menopausia han ido evolucionando. En 1940, en EEUU, Wilson planteaba la posibilidad de desarrollar estrógenos conjugados provenientes de la orina de las yeguas preñadas y así mejorar la vida de todas las mujeres (2). Al comenzar a evidenciarse los efectos a corto plazo sobre la calidad de vida de la mujer, se utilizó sin ninguna discriminación.

En 1970 se publicaron estudios sobre la posibilidad de riesgo de hiperplasia uterina y cáncer endometrial (2). En dicho momento se descubrió que cuando se asocia un progestágeno permite revertir el riesgo de hiperplasia uterina y cáncer endometrial. El empleo de estrógenos junto con gestágeno dio origen al concepto de terapia de reemplazo hormonal combinada o más conocida como terapia de reemplazo hormonal o terapia hormonal sustitutiva (THS). Se evidenció que cuanto más alta la dosis de progestina menor era el riesgo de desarrollar patología endometrial(2). Sin embargo, se documentó, que al aumentar la dosis aumentaba proporcionalmente el riesgo cardiovascular, produciendo un efecto antagónico al estrógeno como cardioprotector (2).

Más tarde, en 1990, se publicaron dos estudios prospectivos, aleatorios, doble ciego y controlado con placebo que revolucionaron lo que se conocía de la THS, estos fueron el *“Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study”* (HERS I y HERS II) (2). Así como el *“Women’s Health Initiative”* (WHI) (2), en estos no se demostró ningún tipo de beneficio de la THS en relación con la enfermedad cardiovascular, además se demostró un riesgo importante en el desarrollo del cáncer de mama (2) y mayor incidencia de eventos cerebrovasculares en mujeres que iniciaron la THS en el climaterio tardío, por lo que se dejaron progresivamente de utilizar.

Actualmente, se ha demostrado que las consecuencias de la menopausia incluyen efectos adversos tanto a corto como a largo plazo sobre la salud y la calidad de vida, por lo que existen tratamientos complementarios para paliar dichos efectos.



Los síntomas menopáusicos más destacados son:

- Síntomas vasomotores
 - Ocurren en el 75% de las mujeres menopáusicas (1).
 - Fisiopatología desconocida, pero puede deberse a una termorregulación disfuncional y una vasodilatación periférica inadecuada (1).
 - Puede ocurrir varias veces al día e interrumpir el ciclo del sueño. Por lo general, cesa en 5 años, pero una minoría de mujeres experimenta síntomas con una edad mayor a los 70 años (1).
 - Agravados por el tabaco.

- Síndrome genito-urinario
 - Se produce por desestrogenación. Contribuye a la atrofia vulvovaginal y se asocia con una reducción de la elasticidad y grosor epitelial de la vagina.
 - Más del 50% de las mujeres que refieren síntomas de atrofia los califican como moderados o severos (3).
 - La mayoría no se tratan por desconocimiento o insatisfacción con tratamientos actuales (3).
 - Síntomas asociados: Apareunia, dispareunia, picor genital, ardor, sangrado o secreción. También se manifiestan síntomas genitourinarios como son la urgencia, la disuria y la predisposición a tener más infecciones del tracto urinario (ITUs) (3).
 - Agravado por el tabaco.

- Osteoporosis
 - Caracterizado por reducción de la masa ósea y desorganización de la microarquitectura ósea.
 - Desequilibrio en el metabolismo óseo que favorece el aumento de la resorción ósea (actividad osteoclástica) en relación con la formación ósea (actividad osteoblástica) (1).
 - Riesgo significativamente mayor de fracturas óseas (las fracturas vertebrales son las más comunes) (1).
 - Las áreas más prominentes de pérdida ósea son la columna, las caderas y las muñecas (1).



- Alteraciones del estado anímico
 - En parte como resultado de la disminución de los opioides endógenos inducidos por los estrógenos.
 - Las alteraciones del sueño también ocurren y se ven empeoradas por los sofocos nocturnos.
 - Pueden estar implicadas otras disfunciones de neurotransmisores, como la señalización de la dopamina y la serotonina (1).

La menopausia precoz presenta una disminución de la calidad de vida notable. El inicio de la menopausia iatrogénica (por anexectomía bilateral) después del tratamiento del cáncer ginecológico suele ser más repentino y severo que la menopausia fisiológica, y muchas pacientes experimentan problemas de adaptación (1). Además, el estrés de un diagnóstico de cáncer puede exacerbar la gravedad de los síntomas de la menopausia (1).

En estas pacientes, la menopausia inducida puede conducir a resultados adversos para la salud; enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y deterioro cognitivo, siendo la enfermedad coronaria la principal causa de muerte en estas pacientes (4).

Es importante destacar además otros síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida de las pacientes; como son los sofocos, que son los síntomas más frecuentes, seguidos del insomnio, la sequedad vaginal y la dispareunia (5).

Sin embargo, no por ello debemos tratar a todas las pacientes menopáusicas. Se debe clarificar cuándo una mujer es apta para tratamiento con THS. Para ello, debe cumplir varios requisitos, entre los que destaca: mujeres menores de 60 años, menos de 10 años de haber iniciado la menopausia y sin contraindicaciones (2). Entre las contraindicaciones absolutas clásicamente se encuentran:

- Sangrado vaginal anormal no diagnosticado
- Cáncer de mama conocido, sospechado o antecedentes personales del mismo
- Neoplasia conocida o sospechada dependiente de estrógenos
- Trombosis venosa profunda activa, embolia pulmonar o antecedentes de estos padecimientos
- Enfermedad tromboembolia arterial (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular)
- Alteraciones o patologías hepáticas



Al identificar a las pacientes susceptibles de tratamiento y tratarlas, se consigue un incremento en años de vida ajustado por calidad (QALY) por encima de un periodo de 5 a 30 años en mujeres que iniciaron tratamiento en una menopausia temprana comparada con quienes no utilizaron ninguna terapia. No se requiere un aumento de las mamografías ni de las citologías cervicales en mujeres usuarias de la terapia (2).

No obstante, cuando consulte una paciente con síntomas únicamente a nivel local, como lo es la atrofia vulvovaginal a causa de deficiencia estrogénica, se debe escoger una terapia tópica; esta puede presentar absorción sistémica en cantidades en las que no se requiere adjuntar un progestágeno ya que no logra estimular el endometrio (2).

En las pacientes oncológicas, el uso de THS debe ser individualizado para cada paciente y dependerá de (6):

- Las características oncológicas generales y de su terapia anterior o actual (el órgano afectado, tipo histológico, características oncológicas moleculares, grado y estadio del tumor, tratamiento aplicado, estadio de remisión, tiempo de supervivencia desde el tratamiento)(6)
- Las especificaciones de la THS (tipo de compuesto estrogénico y progestágeno, dosis, régimen de combinación fija secuencial o continua, vía de administración, duración...) (6)
- Las características endocrinas oncológicamente relevantes del tumor: estado del receptor hormonal, efecto de las hormonas femeninas en el tejido o en el tumor (6).

En todo el mundo, se estima que se diagnostican alrededor de 1,3 millones de nuevos casos de cáncer ginecológico cada año (7). Los tratamientos incluyen histerectomía con o sin salpingooforectomía bilateral, radioterapia y quimioterapia. Tal y como ha sido comentado anteriormente, estos pueden resultar en la pérdida de la función ovárica y, en mujeres menores de 45 años, provocar una menopausia precoz (7).

Incluso entre las supervivientes de cáncer jóvenes cuyos ovarios están completamente preservados o se conservan parcialmente en la cirugía, la función ovárica puede verse comprometida por el tratamiento con radiación o quimioterapia. La radiación parece ser incluso más tóxica para los ovarios que la quimioterapia, con efectos dosis-dependientes. Los estudios sobre infertilidad sugieren que una dosis de radiación de 2



Gray (Gy) en los ovarios producirá daño letal en la mitad de las poblaciones de ovocitos y que dosis de ≥ 6 Gy pueden causar hipogonadismo irreversible (1).

Conforme se incrementa la edad de la paciente, se incrementa la susceptibilidad de los ovarios a los efectos de la radiación, como lo demuestra la amenorrea y los niveles elevados de hormona gonadotropina en las pacientes tratadas (1).

Del mismo modo, la mayoría de los fármacos quimioterapéuticos citotóxicos afectan a las células en división activa y provocan la destrucción de los ovocitos (1).

Los estudios de pacientes infantiles tratados por linfoma han demostrado una tasa de insuficiencia ovárica del 10% después del uso de ciclofosfamida y procarbazona (1). Existe una enorme variabilidad en el tiempo hasta la recuperación de la función ovárica y el regreso de la menstruación después de la quimioterapia (1).

Los factores de riesgo significativos de insuficiencia ovárica son: la edad avanzada, la exposición concomitante a la radiación y el uso de agentes alquilantes (especialmente ciclofosfamida y cisplatino) (1).

También se verán afectadas por esta problemática aquellas pacientes con una predisposición genética en cuyo caso está indicada la realización de una cirugía profiláctica; como son las portadoras de la mutación BRCA 1 y 2, y las diagnosticadas de Síndrome de Lynch (1).

Varios estudios observacionales y metanálisis han demostrado que la salpingooforectomía de reducción de riesgo (RRSO) reduce el riesgo de cáncer de ovario, de las trompas de Falopio y de mama en portadores de mutaciones del gen BRCA y mejora la supervivencia global (1).

La mayoría de las portadoras son premenopáusicas en el momento de la intervención, por lo que están en riesgo de un deterioro significativo en la calidad de vida asociado con la menopausia iatrogénica. Una encuesta reciente de pacientes portadoras de mutación BRCA 1 y 2 que se habían sometido a RRSO revelaron síntomas vasomotores graves y una disminución en el funcionamiento sexual (1).

Los portadores de la mutación BRCA que se someten a RRSO pueden optar por un curso de THS postoperatorio, pero existe preocupación por un potencial riesgo para desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, las dosis típicas prescritas de estrógeno (\pm progesterona) son considerablemente más bajas que los niveles de hormonas fisiológicas en las mujeres premenopáusicas (1).



Una consideración importante en las portadoras de mutaciones BRCA es que la mayoría de los cánceres de mama que se desarrollan son receptores hormonales negativos, lo que proporciona una justificación adicional para la consideración de THS a base de estrógenos (1).

Por lo que respecta al Síndrome de Lynch, las mujeres con este síndrome tienen un riesgo de por vida del 40% al 60% de desarrollar cáncer de endometrio y un riesgo de por vida del 12% de cáncer de ovario. Uno de cada seis cánceres de endometrio relacionados con síndrome de Lynch se dan en mujeres menores de 40 años (1).

La edad de aparición de cáncer ginecológico en pacientes con mutaciones en línea germinal asociadas a síndrome de Lynch es aproximadamente de dos décadas antes que la observada en los cánceres esporádicos y a menudo se recomiendan las cirugías profilácticas para reducir el riesgo. Schmeler y col. demostraron que la histerectomía profiláctica y la salpingooforectomía bilateral son eficaces para prevenir los cánceres de endometrio y ovario en pacientes con síndrome de Lynch (1).

El papel de las hormonas en la génesis del cáncer en las portadoras de estas mutaciones aún no está bien aclarado. Por ejemplo, la proliferación celular inducida por estrógenos puede conducir a una regulación positiva de la vía de reparación de errores mismatch repair (MMR), que puede ser protectora contra las neoplasias malignas en pacientes con síndrome de Lynch (1). Sin embargo, también se ha observado que el estrógeno puede inducir la desregulación de MMR y la inestabilidad de microsatélites a través de mutaciones o metilación de proteínas clave de la vía de MMR (1).



2. METODOLOGÍA

Objetivos:

El objetivo del presente estudio es evaluar la efectividad y la seguridad de los tratamientos complementarios dirigidos a paliar los síntomas menopáusicos, especialmente de la terapia hormonal sustitutiva, y establecer recomendaciones basadas en la evidencia científica para cada tipo de tumor; con la finalidad de orientar a los profesionales en la toma de decisiones y así aumentar la calidad de vida de las pacientes supervivientes de cáncer ginecológico.

2.1. DISEÑO Y CRITERIOS DE SELECCIÓN

En primer lugar, se estableció la pregunta de investigación en base al esquema “PICO”:

- ➔ POBLACIÓN (P). La población a la que va dirigida, especificando grupos de edad, sexo, estadios de la enfermedad, comorbilidad, nivel de riesgo, etc.
- ➔ INTERVENCIÓN (I). La intervención que se va a evaluar que incluye dispositivo, procedimiento, prueba diagnóstica, exposición, factor pronóstico, factor de riesgo, agente etiológico, etc.
- ➔ COMPARADOR (C). La intervención con la que se quiere comparar.
- ➔ OUTCOMES (O). Las variables de resultado o desenlaces de interés, considerando los clínicamente relevantes

Así pues, mi pregunta de investigación es “Guía de tratamiento complementario para la mejora de la calidad de vida en pacientes supervivientes de cáncer ginecológico”. A partir de esta se establecerá una estrategia de búsqueda para clarificar nuestro objetivo principal: cuáles son las recomendaciones de terapia hormonal sustitutiva según el tipo de tumor.

La población son las pacientes supervivientes de cáncer ginecológico. Las intervenciones a las que se han sometido durante su enfermedad oncológica (cirugía, quimioterapia o radioterapia) provocan una menopausia precoz con una sintomatología intensa que en muchos casos conlleva un empeoramiento de la calidad de vida.



Se quiere comparar la calidad de vida de una paciente con estos síntomas que no toma ningún tipo de tratamiento con aquellas que reciben un tratamiento complementario posterior a la enfermedad oncológica, principalmente de terapia hormonal sustitutiva (THS). El objetivo del estudio es clarificar la evidencia que existe sobre el uso de la THS en los distintos tipos de tumores ginecológicos y establecer recomendaciones a partir de esta con el fin de orientar a los profesionales y, por tanto, de mejorar la asistencia y la calidad de vida de estas pacientes. El aumento de la calidad de vida se medirá en “QALYs” y estará condicionado por la reducción en la intensidad y frecuencia de los síntomas menopáusicos. También se determinará el perfil de seguridad de la THS, motivo por el cual en muchas ocasiones se contraindican estos tratamientos; riesgo de cáncer de endometrio, cáncer de mama, recurrencias...

P	Patient problem/Population	Gynecological cancer survivors (iatrogenic menopause)
I	Intervention	Hormone Replacement Therapy (HRT) and other complementary treatments
C	Comparison (if there is one)	No treatment vs. HRT
O	Outcome(s)	Increase in quality of life, decrease in symptoms, possible recurrences or risk of cancer...

No obstante, se plantean otras preguntas de investigación secundarias:

1. ¿Cuáles son los efectos de la menopausia precoz en las pacientes supervivientes de cáncer ginecológico?
2. ¿Debemos tratar a todas las mujeres menopáusicas?
3. ¿Qué tipos de tratamientos complementarios pueden aumentar la calidad de vida en dichas pacientes?

Una vez establecidas la pregunta de investigación principal y las secundarias, el siguiente paso es buscar un equipo de trabajo. En este caso, debido a que estamos ante un Trabajo de Final de Grado, el equipo está formado únicamente por la alumna Natalia Palao Romero tutorizada por la Dra. Climent.

A continuación, se ha realizado una revisión sistemática de la literatura y evidencia científica actual sobre los posibles tratamientos complementarios para aumentar la

calidad de vida en pacientes supervivientes de cáncer ginecológico. Los criterios de inclusión y exclusión empleados se encuentran definidos en la **Tabla 1**.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
Artículos en Castellano e Inglés	Menopausia fisiológica
Revisiones sistemáticas, Ensayos clínicos aleatorizados, Guías de Práctica Clínica, Protocolos Asistenciales	Pacientes con cáncer de mama
Estudios publicados a partir del año 2015 salvo escasez de literatura o relevancia especial del estudio	Pacientes <18 años
Menopausia precoz (supervivientes de cáncer ginecológico)	Estudios en cultivos celulares
Histerectomía, salpingo-ooforectomía, quimioterapia, radioterapia	
Terapia hormonal sustitutiva, prasterona, ospemifeno, otros tratamientos complementarios	
Estudios en mujeres	

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

2.2. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La primera búsqueda a través de la base de datos de MEDLINE, vía PUBMED, con la introducción de los términos MESH “Menopause AND (Hormone Replacement Therapy OR Estrogen Replacement Therapy)” se encontraron 15412 artículos. Estos artículos tenían una fecha de publicación comprendida entre el 1949 y el 2021. Como uno de nuestros criterios de inclusión era evidencia reciente, a poder ser publicada mínimo en el 2015, este fue el siguiente filtro aplicado. De esta forma nos quedamos con 1955 artículos. Algunos de los síntomas más característicos de la menopausia y que más disminuyen la calidad de vida de las pacientes son los sofocos y la dispareunia. Esto nos llevó a realizar una búsqueda secundaria enfocada a posibles tratamientos específicos para paliar estos síntomas.



En este segundo registro, los términos MESH utilizados fueron y “Menopause AND (Hot Flushes/therapy OR Dyspareunia)” con lo que se redujo a 2431 artículos. Al filtrar por fecha de publicación, nos quedamos con 754 artículos. Tras estas dos búsquedas, decidimos combinar todos los términos de manera que realizando la búsqueda con “(Menopause AND (Hot Flushes/therapy OR Dyspareunia)) AND (hormone replacement therapy)” filtrada desde el 2015 conseguimos un total de 190 artículos. Tras este segundo registro, realizamos un tercero para hacer una búsqueda dirigida a nuestra población, las pacientes supervivientes de cáncer ginecológico, mediante el término MESH “Genital Neoplasms”. De esta forma, combinando los diferentes términos de cada registro se realizó una búsqueda definitiva con “(Menopause AND (Hot Flushes/therapy OR Dyspareunia)) AND (hormone replacement therapy)) AND (Genital Neoplasms)”, consiguiendo un total de 24 artículos.

Una vez definidos de manera más clara los términos MESH y el tema específico a estudio, a estos 24 artículos se aplicaron diferentes filtros de búsqueda, según los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, y que a continuación se explican de manera más detallada. Se aplicó el filtro de “Estudios realizados en humanos” y “Mujeres” manteniéndose el número en 24 artículos publicados desde 1986. Tras filtrar por cronología, a partir de 2015, se obtuvieron un total de 12 artículos. A estos 12, se revisaron sus respectivos títulos y abstracts, para poder asegurarnos de que cumplían con los criterios de inclusión y, en caso necesario, poder también descartar aquellos que no los cumplían o que presentaban cualquiera de los criterios de exclusión. Durante este cribado, se concluyó que había 10 estudios de elevada evidencia científica (ensayos clínicos, revisiones sistemáticas o meta-análisis), los dos restantes se descartaron por ser de un grado de evidencia menor pero fueron utilizados para establecer el marco teórico del trabajo. Sin embargo, finalmente se añadió a la revisión un estudio del 2011 por ser de especial relevancia a pesar de no cumplir criterios cronológicos. Así pues, finalmente nos quedamos con 11 artículos. Además, se amplió la búsqueda a las últimas guías clínicas de ginecología oncológica de cada tipo de tumor, concretamente se utilizaron las guías de la *Sociedad Española de Ginecología Oncológica* (SEGO). Estas guías fueron utilizadas para establecer un marco conceptual en cuanto a los tratamientos puramente oncológicos, pero no formaron parte de la evidencia sobre las recomendaciones de THS según el tipo de tumor.

Los términos de búsqueda incluyeron: menopausia, terapia hormonal sustitutiva, síntomas vasomotores, dispareunia, atrofia vulvovaginal, neoplasias genitales, supervivientes de cáncer, histerectomía, terapias complementarias. Se utilizaron otras



revisiones publicadas para identificar en la bibliografía los estudios primarios sobre la terapia hormonal sustitutiva, sobre la menopausia precoz y sobre la correlación entre ambos y complementar así la búsqueda bibliográfica. En el **Diagrama 1** se puede apreciar de forma gráfica las secuencias del proceso de búsqueda realizado.

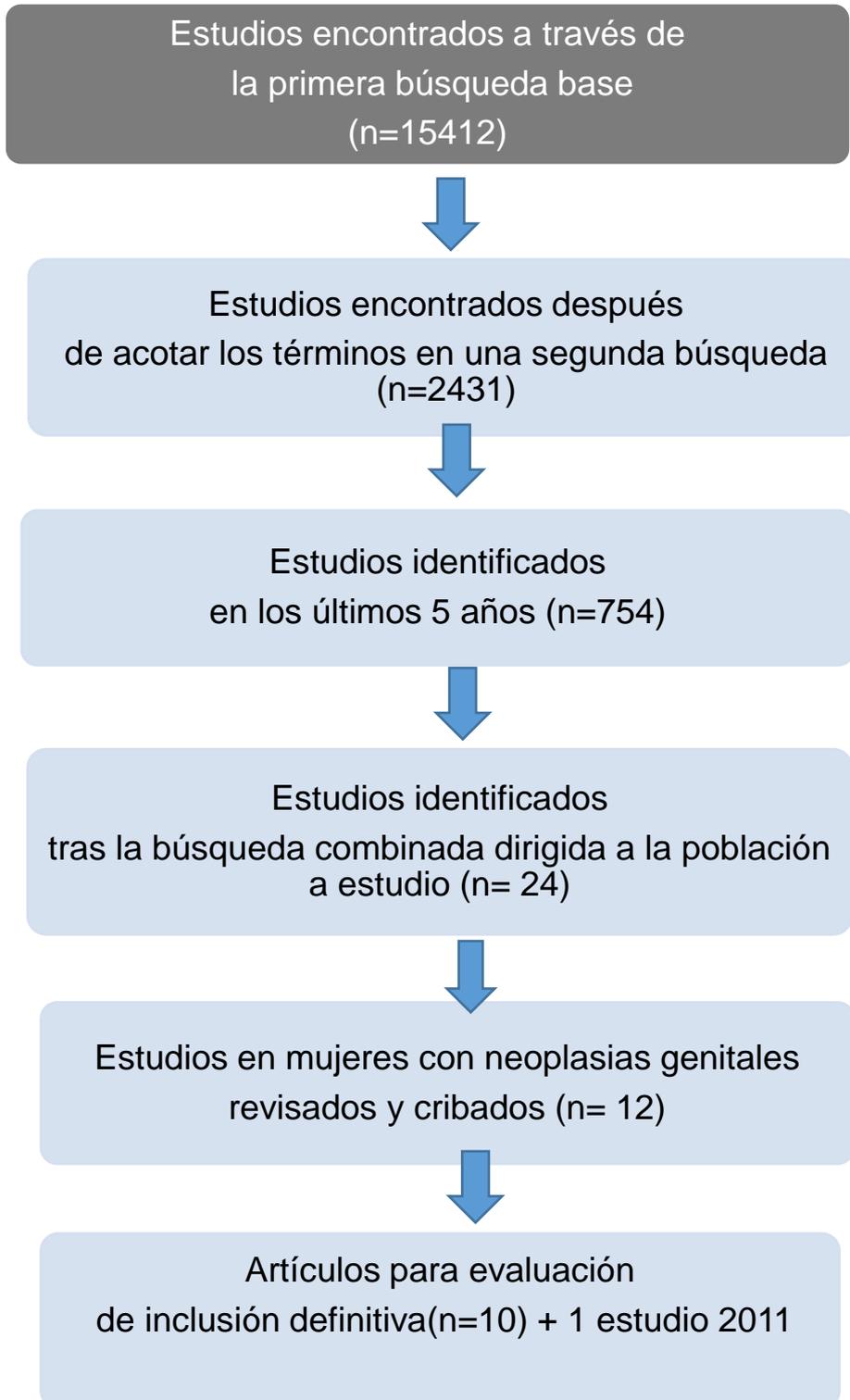


Diagrama 1. Resumen de la estrategia utilizada en la búsqueda, cribado y selección de los artículos.



2.3. EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la extracción de la información se diseñó una tabla para la simplificación de todos y cada uno de los datos y características de los distintos estudios y plasmarlos de manera descriptiva. Esta tabla está compuesta por diferentes apartados que se han comentado detenidamente:

- Autor, fecha, país: autor principal, fecha de publicación y país dónde se ha realizado el estudio.
- N° de pacientes: número de pacientes con los que se empieza el estudio y que han recibido cada intervención, la experimental (THS) y con la que se quiere comparar, ya sea placebo u otra medida terapéutica.
- Pérdida: número de pacientes que no han completado el estudio, ya sea por muerte, por imposibilidad de seguimiento o por imposibilidad de completar el tratamiento por efectos secundarios.
- Tipo de estudio: tipo de estudio según la clasificación del Manual de Epidemiología y Salud pública para grados en ciencias de la salud.
- Nivel de evidencia: nivel de evidencia científica según el tipo de estudio realizado.
- Objetivos: objetivo y pregunta de investigación de cada uno de los distintos estudios incluidos.
- Medidas de resultados: cómo se han medido las distintas variables cualitativas para poder transformarlas en variables cuantitativas y así comparar los resultados entre los distintos ensayos (cuestionarios de calidad de vida).
- Tiempo de seguimiento: tiempo en meses o años, durante los cuales se ha hecho seguimiento del paciente mediante las medidas de resultados utilizadas.
- Resultados: síntesis de manera descriptiva de los resultados obtenidos en las diferentes escalas en cada uno de los ensayos clínicos, independientemente si algunos de los ensayos clínicos han realizado más o menos seguimiento.
- Riesgo de sesgo: se evalúa la validez interna del estudio, es decir, el riesgo de errores sistemáticos cometidos en cada uno de los estudios.
- Conclusión: conclusión de cada estudio.



2.4. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA. ANÁLISIS Y SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Se evaluó la calidad metodológica de cada uno de los estudios basándonos en el Manual Cochrane 5.1.0. / Parte 2: Métodos generales para las revisiones Cochrane, para determinar el riesgo de sesgo de los estudios (8). Dicho manual, establece diferentes apartados o tipos de sesgo que hay que evaluar, estos son: generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección), ocultación de la asignación (sesgo de selección), cegamiento de los participantes (sesgo de realización), cegamiento del personal (sesgo de realización), cegamiento de los resultados (sesgo de detección) y manejo de los datos incompletos (sesgo de atricción). Los estudios fueron posteriormente considerados o clasificados globalmente en: riesgo bajo de sesgo si todos los apartados habían sido puntuados con bajo riesgo, riesgo moderado de sesgo si solo 1 o 2 de los apartados habían sido puntuados con alto riesgo y, por último, estudios con riesgo alto de sesgo aquellos en que tenían más de 2 apartados con puntuación de alto riesgo.

Los artículos definitivos de nuestra revisión fueron expuestos en tablas proporcionando información objetiva, clara y concisa acerca de la metodología, resultados y conclusiones de cada estudio, así como del riesgo de sesgo comentado.

Además, se evaluó cada estudio mediante el sistema GRADE (9) el cual permite clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de recomendación de manera explícita, sistemática, transparente y pragmática. Este sistema muestra una clara separación entre el grado de evidencia y la fuerza de las recomendaciones. El nivel de evidencia alto muestra que los efectos deseados de una intervención son claramente beneficiosos (o claramente no beneficiosos), merecen una recomendación fuerte. Cuando no hay certeza de las ventajas y desventajas de una intervención (por evidencia de baja calidad o falta de claridad en el balance de efectos adversos y beneficiosos) la recomendación debe ser débil.

El sistema GRADE clasifica la calidad de la evidencia en 4 niveles: alta, moderada, baja y muy baja. El significado de calidad alta, moderada, baja o muy baja se presenta en la siguiente tabla:

Nivel de evidencia GRADE	Significado
Alto	Estamos relativamente seguros de que el efecto real de la intervención se encuentra cerca de nuestra estimación
Moderado	El efecto real de la intervención probablemente se encuentra cerca de nuestra estimación, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Bajo	El efecto real de la intervención puede ser sustancialmente diferente de nuestra estimación
Muy bajo	Es probable que el efecto real de la intervención sea sustancialmente diferente de nuestra estimación

Tabla 2. (9)

Los niveles de evidencia se han determinado no sólo en base a la solidez del diseño del estudio sino también de la solidez de los resultados finales. Además, para establecer todas las recomendaciones se han tenido en cuenta otras características como: efectos adversos y morbimortalidad del factor objeto de estudio, nivel de confianza estadística, intervalos de tiempo y duración de la observación, así como el número de participantes en el ensayo.

De esta forma, las recomendaciones que se establecen en esta guía de práctica clínica son en función de evidencia de alta calidad, con el objetivo de actuar en beneficio de las pacientes.

	Recomendaciones fuertes	Recomendaciones débiles
Significado	La alternativa recomendada puede ser seguida con todos o casi todos los pacientes. Una conversación detallada con el paciente o una revisión cuidadosa de la evidencia que fundamenta la recomendación pudiera no ser necesaria	Si bien la alternativa recomendada es apropiada para la mayoría de los pacientes, la decisión debiera ser individualizada, idealmente mediante un enfoque de decisiones compartidas
Probablemente apropiadas cuando:		
Calidad de la evidencia	Se cumplen TODAS estas condiciones Alta o moderada (o baja o muy baja en circunstancias excepcionales)	Se cumple ALGUNA de estas condiciones Baja o muy baja
Balance de beneficios y riesgos	Una alternativa es claramente superior	El balance de beneficios y riesgos es cercano
Valores y preferencias de los pacientes	Todos o casi todos los pacientes informados toman la misma decisión	Existe variabilidad o incertidumbre respecto de lo que decidirán pacientes informados
Consideraciones de recursos	El costo de la intervención está plenamente justificado	El costo de la intervención pudiera no estar justificado en algunas circunstancias

Tabla 3. (9)

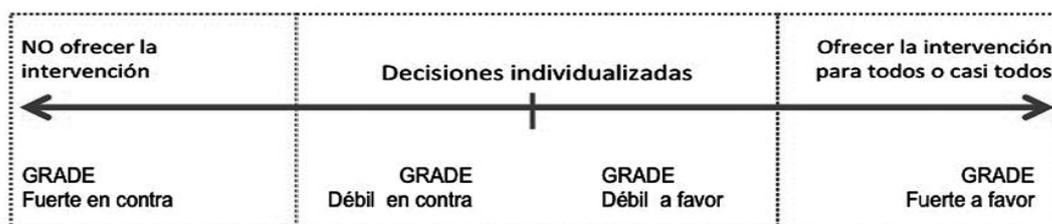


Diagrama 2. (9)



2.5. RESULTADOS

Estudios y muestra

En total, se han incluido en la revisión, 11 artículos por ser de la mayor evidencia científica disponible. Se trata de revisiones sistemáticas basadas en ensayos clínicos aleatorizados y guías de práctica clínica, publicados entre los años 2015 y 2020 (a excepción de un estudio del 2011). Las características y detalles de la búsqueda, así como el proceso de selección, están detallados en el apartado de metodología y resumidos en los diagramas de flujo.

Las pacientes se distribuyeron en aquellas que recibieron THS y pacientes que no la recibieron o recibieron placebo. El tamaño de la muestra para los grupos que recibieron terapia hormonal sustitutiva, varía desde 44 pacientes a 900 pacientes, mientras que en el grupo control, varía desde 40 pacientes hasta 1100. El riesgo de sesgo con una muestra tan limitada es considerable y puede no ser representativa cuando se extrapole a la población. Además, únicamente se incluyeron en los estudios mujeres en estadios iniciales de la enfermedad oncológica (sesgo de selección), por lo que actualmente no hay evidencia científica del uso de THS en estadios avanzados ni en cáncer de endometrio tipo II, por ser este menos frecuente y de mayor gravedad y además más característico de mujeres con mayor edad (aunque tanto el tipo I como el II son diagnosticados principalmente en mujeres posmenopáusicas). Asimismo, el seguimiento de las pacientes que fueron tratadas con THS fue en la mayoría de casos insuficiente, por lo que estaríamos ante un elevado riesgo de sesgo, debido a que es necesario un largo período de tiempo para poder ver posibles recurrencias de la enfermedad y el posible impacto en la supervivencia global de las pacientes.

Medidas de resultado

La calidad de vida podría definirse según Gotay et. al como un estado de bienestar que está determinado por dos principales componentes: la capacidad de realizar las actividades diarias, lo cual impacta de manera directa en la satisfacción del paciente a nivel físico, psicológico y social; y el nivel de funcionalidad y control de la enfermedad, así como de los síntomas relacionados con el tratamiento. La combinación de los efectos secundarios producidos por la quimioterapia y/o radioterapia influyen en la esfera emocional del paciente y provocan dificultades a nivel social, económico y sexual, debido a una pérdida de funcionalidad. Todos estos ítems han de tenerse en cuenta a



la hora de valorar cualquier tratamiento médico, pues contribuyen en el concepto de calidad de vida o también conocido como “*Health Related Quality of Life*” (HRQOL)(10).

Debido a la dificultad para valorar la percepción de calidad de vida, se han validado una serie de cuestionarios de HRQOL. En pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario, se mide la HRQOL mediante el cuestionario *Functional Assesment of Cancer Therapy-Ovarian* (FACT-O). Este cuestionario incluye los 27 ítems del cuestionario general utilizado para pacientes con cáncer (FACT-G versión 4, incluido en **Anexos**) e incluye 12 cuestiones específicas para las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario. Estos ítems valoran la esfera física, social, emocional y la funcionalidad de la paciente. Una puntuación alta está asociada con una mejor HRQOL (10).

Otro ejemplo es el cuestionario *Patient-Reported Outcomes Measurement Information System* (PROMIS). Los resultados se pueden agrupar en categorías basadas en la duración de supervivencia con una HRQOL mayor o inferior (10).

A pesar de la validación de estos cuestionarios, el análisis de la calidad de vida sigue suponiendo un reto a la hora de establecer variables que sean comparables entre diferentes ensayos clínicos. Para ello, se creó la iniciativa *Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data* (SISAQOL), un consorcio dirigido por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), cuyo objetivo es establecer recomendaciones sobre cómo estandarizar el análisis de la HRQOL en ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con cáncer (11).

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Tipo de cáncer ginecológico	Estadio tumoral	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgos	Conclusión	THS?
Rees et al. 2020 Reino Unido	-CC: 124 adc + 139 scc + 137 controles.	No constan.	Endometrio, sarcoma uterino, ovario y cérvix.	I-II CE	Revisión sistemática con homogeneidad y metaanálisis de ensayos clínicos.	IA	Proporcionar un enfoque individualizado de los síntomas de la menopausia. Prevención y tratamiento de la osteoporosis.	Recurrencias y supervivencia general.	No.	En mujeres sin histerectomía se recomienda oposición a estrógenos. Los receptores de estrógeno se expresan en un 39% de los adenocarcinomas cervicales.	Alto. De selección (I-II CE) No hay seguimiento.	No hay evidencia que contraindique la THS en tumores no hormono-dependientes (cérvix, vulva y vagina).	+
Sinno et al. 2020 EE.UU	-1236 pacientes con CE -130 pacientes con CO -120 pacientes con CC	No constan.	Endometrio (CE), ovario (CO) y cérvix (CC). BRCA y Sd. Lynch II.	I-II CE	Guía de práctica clínica. Ensayo clínico aleatorizado con brazo placebo (ECA) en CE y CO. Estudio prospectivo en CC.	IA	Clarificar el uso de THS en supervivientes de cáncer ginecológico y en aquellas mujeres con una predisposición genética.	Recurrencias y supervivencia general.	-35,7 meses en CE. -19 años en CO. -5 años en CC.	-CE: 14 (2,3%) recurrencias, vs. 12 de 618 (1,9%) en el grupo de placebo -CO y CC: THS no tuvo un impacto significativo en recurrencias ni en la supervivencia general a 5 a.	Modera- do. De selección. Segui- miento corto en CE.	El riesgo-beneficio de la THS es favorable en CC y CE en estadios iniciales, y en BRCA. No se recomienda en estadios avanzados de CE, sarcoma uterino ni en CO seroso de bajo grado.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Tipo de cáncer ginecológico	Estadio tumoral	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgos	Conclusión	THS?
Di Donato et al. 2020 Italia	-75 THS vs 75 sin THS. -44 THS vs 99 sin THS.	No constan.	Endometrio.	I-II CE	Revisión sistemática. La mayoría estudios retrospectivos (casos y controles anidados en cohorte)	III	.Evaluar el impacto de la THS en el pronóstico de las mujeres supervivientes de cáncer ginecológico.	Recurrencias y supervivencia general. QALYs.	6 - 15 meses.	No hay diferencia significativa en el riesgo de recurrencia en CE estadios iniciales.	Modera- do. De selec- ción (I-II CE) Segui- miento corto.	Riesgo- beneficio favorable. Aumento en QALYs.	+
Cho et al. 2019 Corea	5667, de las cuales 847 THS.	No constan.	Endometrio.	I-II CE	Retrospectivo.	III	Verificar los efectos de la THS en las recurrencias de CE.	Recurrencias y supervivencia general.	47,5 ± 14,0 meses	La tasa de recurrencia fue del 7,8%, ligeramente inferior a las comunicadas anteriormente (del 10 al 15%). Puede deberse al corto seguimiento.	Alto. De selec- ción. Segui- miento corto. No datos sobre adhere ncia terapé utica.	THS no aumentó recurrencias en CE. No hubo diferencias entre tipos de THS.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Tipo de cáncer ginecológico	Estadio tumoral	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgos	Conclusión	THS?
Biglia et al. 2015 Italia	CE: 47 THS vs 99 controles.	No constan.	Endometrio, ovario y cérvix.	I-II CE	Revisión sistemática. Retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados.	IB	Realizar revisión de la bibliografía sobre el uso de THS en supervivientes de cáncer ginecológico.	Recurrencias y supervivencia general. Aumento en QALYs.	26 meses.	Recurrencia más baja (2,1% vs. 14,9% del grupo placebo) y significativamente más supervivencia libre de enfermedad.	Moderado. De selección (I-II CE) Seguimiento corto. n (baja)	El riesgo-beneficio es favorable, ya que la THS ha demostrado aumentar la calidad de vida y no aumentar las recurrencias.	+
Deli et al. 2019 Hungría	CO: 900 THS vs 1100 controles.	No constan.	Endometrio (CE), ovario (CO) y cérvix (CC), sarcoma uterino, vulva y vagina.	I-II CE	Revisión sistemática con homogeneidad y metaanálisis de ensayos clínicos.	IA	Determinar en qué tipos de tumor la THS proporciona un riesgo-beneficio favorable.	Recurrencias y supervivencia general.	De 42 meses a 19 años.	THS (E+P) tiene un efecto protector contra las recurrencias, la terapia con estrógeno solo no muestra este efecto. THS es recomendable en aquellos tumores no hormonodependientes así como en estadios iniciales de CE, leiomiomas y en CO epitelial.	Moderado. De selección (I-II CE)	El riesgo-beneficio es favorable, ya que la THS ha demostrado aumentar la calidad de vida e incluso aumentar la supervivencia de forma significativa.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Tipo de cáncer ginecológico	Estadio tumoral	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgos	Conclusión	THS?
Kuhle et al. 2016 EE.UU	CC: 80 THS vs 40 controles.	No constan.	Endometrio, ovario, cérvix.	I-II CE	Revisión sistemática. Estudios retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados.	IB	Determinar qué tipo de tumores pueden beneficiarse de un THS.	Recurrencias y supervivencia general. QALYs.	5 años.	No hubo diferencias significativas en el riesgo de recurrencia o la supervivencia entre los grupos después de cinco años.	Moderado. De selección (I-II CE) Escasa muestra (n baja)	No debe tratarse a todas las mujeres menopáusicas. Debe estar individualizado según sintomatología, tipo de cáncer y estadio.	+
Morice et al. 2018 Francia	No se especifica en los estudios de THS.	No constan.	Ovario (no epitelial)	No consta.	Guía de práctica clínica.	IA	Establecer recomendaciones en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con CO no epitelial (incluyendo THS).	Intensidad y frecuencia de síntomas menopáusicos y cuestionarios de calidad de vida.	10,2 años.	Las pacientes que han sido tratadas con THS refieren una mayor calidad de vida gracias a una disminución de los síntomas de la menopausia.	Alto. No hay ensayos sobre THS en CO de c.germi- nales y cordón sexual.	Se recomienda THS en CO de c. germinales y cordón sexual. Evitar THS en tumores de la granulosa, de c. de Leydig y de c. de Sertoli.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Tipo de cáncer ginecológico	Estadio tumoral	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgos	Conclusión	THS?
Del Carmen et al. 2017 EE.UU	-CO: 59 THS vs 66 placebo. -CO mt: 1521 mujeres (451 THS vs. 1070 no THS)	No constan.	Endometrio, sarcoma uterino, ovario, cérvix, vulva y vagina.	I-II CE	Revisión sistemática. Mayoría estudios observacionales (prospectivos y retrospectivos).	III	Definir los riesgos y el perfil de seguridad de la THS en determinados tipos de tumores, así como los posibles beneficios.	Recurrencias y supervivencia general.	CO: 48 meses	Se demostró una reducción significativa en la mortalidad de CO en aquellas mujeres tratadas con THS.	Alto. De selección (I-II CE) y de recuerdo. Seguimiento corto. n baja.	Mujeres supervivientes de CC, CO, cáncer de vulva y vagina pueden beneficiarse de THS, así como CE en estadios iniciales.	+
Bourdel et al. 2020 Francia	No consta.	No constan.	Cáncer de ovario borderline.	Iniciales y avanzados.	Guía de práctica clínica.	IA	Establecer recomendaciones en el manejo quirúrgico, seguimiento y tratamiento del tumor de ovario borderline (BOT), incluyendo THS.	Recurrencias y supervivencia general.	No consta.	La literatura muestra una tendencia de la THS a reducir el riesgo de BOT serosos y un impacto menos marcado o neutro sobre el riesgo de BOT mucinosos.	Moderado. Falta de más ECAs.	Se recomienda THS en BOT seroso siempre que no existan criterios histológicos de gravedad, así como en BOT mucinoso por no ser hormono-dependiente.	+

Autor, Fecha, País	Nº de pacientes	Pérdidas	Tipo de cáncer ginecológico	Estadio tumoral	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Objetivos	Medidas de resultados	Tiempo de seguimiento	Resultados	Riesgo de sesgos	Conclusión	THS?
Ibeanu et al. 2011 EE.UU	16608 mujeres con THS en el estudio WHI	No constan.	Endometrio, ovario y cérvix. Sd. Lynch II y BRCA.	Iniciales	Revisión sistemática. Estudios observacionales prospectivos y ECAs.	IB	Destacar los beneficios y los riesgos de la THS y otros tratamientos complementarios en las supervivientes de cáncer ginecológico.	ACV Ca. mama Enfermedad coronaria TVP Fractura de cadera CCR Demencia Enf. vesícula Mortalidad	De 25 a 150 meses. Media de 35,7 meses.	No hubo diferencias en las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular o cualquier cáncer, en mujeres que usaron THS vs. placebo	Modera- do. De selec- ción (I-II CE). Se	La THS no tuvo efectos adversos sobre el resultado oncológico en las supervivientes de cáncer ginecológico y mejoró su calidad de vida.	+

2.6. PROCESO DE VALIDACIÓN DE LA GUÍA

La guía de práctica clínica que se recoge a continuación, así como la metodología por la que se ha llevado a cabo, se expondrán de forma pública en el Servicio de Ginecología del Hospital General Universitario de Castellón. Los responsables de este servicio serán los encargados de su validación.

2.7. INDEPENDENCIA EDITORIAL

Para la realización de esta guía sobre tratamientos complementarios en supervivientes de cáncer ginecológico no ha existido ninguna entidad financiadora ni ningún tipo de financiamiento externo. No ha existido conflicto de intereses en la formulación de las recomendaciones realizadas.

"Complementary treatment guidelines for increasing the quality of life in gynecological cancer survivors"
Study Design: Clinical practice guide
<p>Exposures: Hormone replacement therapy, ospemifene, prasterone, other supportive treatments (phytoestrogens, yoga...)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment intervention: supplementation, dietary intervention, capsules/tablets and all kind of phytoestrogen interventions
<ul style="list-style-type: none"> ● Outcomes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Overall survival at 5 years ○ Prognosis/recurrences ○ Improvement of menopausal symptoms (decrease in intensity and frequency): <p>Sexual dysfunction: vulvovaginal atrophy, vaginal dryness, dyspareunia</p> <p>Genitourinary symptoms: urgency, dysuria, predisposition to have more UTIs</p> <p>Vasomotor symptoms: hot flushes, insomnia</p> <p>Osteoporosis: fractures, backache</p> <p>Psychological symptoms: anxiety, depression</p>
<p>Inclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Studies conducted among postmenopausal women (gynecological cancer survivors). 2. Studies reporting associations of hormone replacement therapy with the outcomes outlined above. 3. Articles in Spanish and English. 4. Minimum publication date of 2015. 5. Systematic review and meta-analysis. 6. Clinical guides.
<p>Exclusion criteria:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Physiological menopause 2. Breast cancer 3. Patients <18 years 4. Cell culture studies



3. MENOPAUSIA

3.1. TIPOS DE TRATAMIENTO

Las opciones de tratamiento actuales incluyen terapia hormonal sustitutiva (THS), moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM) como ospemifeno, compuestos de estrógenos vaginales (cremas, anillos, tabletas) y terapias sin estrógenos; dehidroepiandrosterona intravaginal, lubricantes y humectantes. También se utilizan fármacos como los antidepresivos, anticolinérgicos o los anticonvulsivantes; así como opciones no farmacológicas como el ejercicio físico, la pérdida de peso, la meditación o los fitoestrógenos (3).

Los tratamientos que implican hormonas dan desconfianza y los no hormonales solo proporcionan un alivio temporal. Las terapias con estrógenos tienen efectos diferenciales en los tejidos corporales, con una acción beneficiosa sobre los tejidos vaginales y los huesos pero potenciales efectos adversos sobre el endometrio (compuesto con solo estrógeno), así como el sistema cardiovascular y la mama (3).

3.1.1. SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los síntomas vasomotores son el principal motivo por el que las mujeres menopáusicas consultan. En un estudio poblacional prospectivo, la duración media de los sofocos fue de 10,2 años, con una mayor prevalencia de estos síntomas en mujeres obesas y afroamericanas (4).

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Según datos de varios ensayos clínicos aleatorizados, la estrategia más eficaz para controlar los síntomas vasomotores de la menopausia es la terapia con estrógenos. Se observa una eficacia comparable entre los sistemas de administración de estrógenos orales y transdérmicos, con eficacia proporcional a la dosis de estrógenos administrada (4).

En pacientes con cáncer ginecológico, que se han sometido a una histerectomía total y no tienen diagnóstico de tumor con receptores positivos para estrógenos y progesterona, se recomienda la dosis mínima eficaz durante el mínimo tiempo necesario



de tratamiento con estrógenos para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. A las pacientes con cáncer ginecológico con útero intacto, incluidas aquellas que se han sometido a radioterapia pélvica, se les debe ofrecer el curso más corto y la dosis más baja de terapia hormonal combinada de estrógeno y progesterona (4).

ANTICOLINÉRGICOS

La oxibutinina, generalmente empleada para la incontinencia urinaria debida a la vejiga hiperactiva, es un tratamiento eficaz para los sofocos, tanto en mujeres sanas como en supervivientes de cáncer ginecológico (12).

El mecanismo de acción de la oxibutinina para reducir los síntomas vasomotores todavía no se conoce bien. Como agente antimuscarínico, la oxibutinina provoca la relajación del músculo liso y tiene especificidad para los receptores M1 y M3, que se encuentran en el cerebro, la vejiga y los vasos pequeños (13).

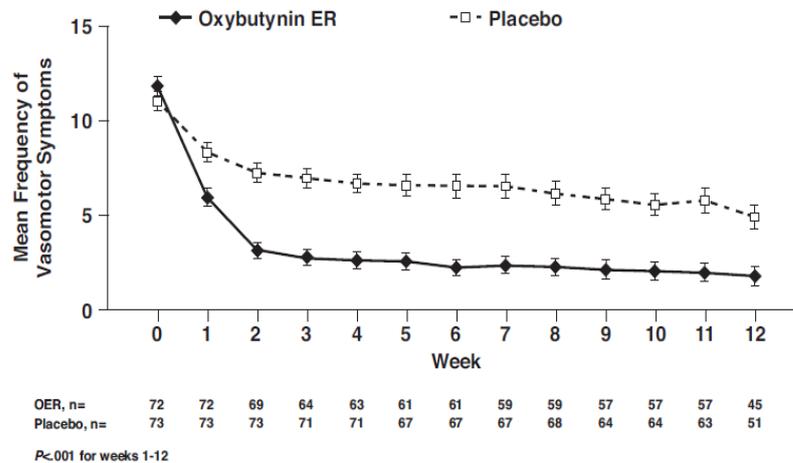


FIG. 1. Mean (\pm standard error) daily frequency of moderate-to-severe vasomotor symptoms based on observed data. The difference between oxybutynin ER and placebo after baseline was significant at each week ($P < 0.001$).

Figura 1. Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD, Ackerman R, Aqua K, Drosman S, et al. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: A randomized clinical trial. Menopause. 2016;23(11):1214–21. (13)

No obstante, se han observado propiedades adicionales de los anticolinérgicos en la supresión de la liberación de la hormona luteinizante (LH) y la inhibición de la vasodilatación de las arterias pequeñas, lo cual podría explicar algunos de los efectos observados. Chiodera y col. demostraron que la secreción de LH y FSH está mediada en parte por una vía muscarínica y que los agentes antimuscarínicos pueden inhibir la



secreción gonadotrópica. Si las gonadotropinas juegan un papel en la regulación de la temperatura, es posible que la oxibutinina ejerza su efecto a través de esta vía. También es posible un efecto periférico a través de constricción de vasos pequeños (13).

ANTIDEPRESIVOS

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRS e IRSN) actúan rápidamente, con una disminución de los síntomas vasomotores después de 2 semanas de tratamiento (12). Entre los ISRS y los IRSN; paroxetina, citalopram y escitalopram tienen los mejores perfiles de seguridad. Los efectos secundarios notificados con más frecuencia son náuseas, astenia, mareos, xerostomía, estreñimiento y disfunción sexual. Los IRSN pueden aumentar la presión arterial; por lo tanto, esta variable debe ser monitorizada en todos los pacientes (12).

ANTICONVULSIVANTES

La pregabalina (150 a 300 mg/día) es eficaz para el alivio de los síntomas vasomotores pero está menos estudiada que la gabapentina. La gabapentina, en cambio, aunque está bien estudiada tiene más efectos secundarios. Esto se explica porque tienen diferente mecanismo de acción. La gabapentina no posee afinidad por ninguno de los receptores GABAA o GABAB, ni altera el metabolismo de GABA. No se une a los receptores de otros neurotransmisores del cerebro y no interactúa con los canales de sodio. En cambio, la pregabalina se une a una subunidad auxiliar (proteína $\alpha 2$ -d) de los canales de calcio dependientes del voltaje en el Sistema Nervioso Central (5).

Así pues, en un estudio de 115 supervivientes de cánceres ginecológicos que utilizaron 900 mg / día de gabapentina, el 28,3% de las pacientes nunca iniciaron el tratamiento y otro 28% de ellos interrumpió el tratamiento debido a los efectos secundarios. Estos efectos secundarios son muy numerosos, pero, en el caso que nos abarca, cabe destacar la hipertrofia mamaria, la ginecomastia y la disfunción sexual (como cambios en la libido, trastornos de la eyaculación y anorgasmia) (5).

Respecto a su perfil de seguridad según la *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)*, se ha descrito un potencial efecto teratogénico y carcinogénico. Durante 2 años se administró gabapentina en la dieta a ratones a dosis de 200, 600, y 2.000 mg/kg/día y a ratas a dosis de 250, 1.000, y 2.000 mg/kg/día. Se



observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores de las células acinares pancreáticas solo en las ratas macho tratadas con la dosis más alta (5).

3.1.2. SÍNDROME GENITOURINARIO

La incidencia de síndrome genitourinario en la población con cáncer ginecológico no está bien establecida. En un estudio de 72 mujeres con cáncer de endometrio en estadio inicial, tratadas quirúrgicamente y que no requirieron terapia adyuvante, el 89% de las pacientes informaron de disfunción sexual (4).

TERAPIA DE ESTRÓGENOS VAGINAL

Se trata de una terapia indicada para controlar el síndrome genitourinario moderado o grave. El estrógeno vaginal de dosis baja incluye regímenes con ≤ 50 mcg de estradiol o $\leq 0,3$ mg de estrógenos conjugados / $\leq 0,5$ g de crema, y pueden ser más eficaces en el tratamiento del síndrome genitourinario que la terapia sistémica (4).

En un metanálisis que incluyó 58 estudios, el alivio de los síntomas del síndrome genitourinario informado por las pacientes fue significativamente mayor entre las pacientes tratadas con terapia vaginal con estrógenos que entre las tratadas con estrógenos sistémicos. Las preparaciones de estrógenos vaginales están disponibles como estrógenos conjugados (crema) y estradiol (crema, tableta y anillo) (4).

En una revisión de 19 ensayos aleatorios que incluyeron a más de 4000 mujeres, se documentó que todos los sistemas de administración (cremas, tabletas y anillos) tenían una eficacia similar en el tratamiento del síndrome genitourinario (4).

En un estudio prospectivo que incluyó a 1472 mujeres con cáncer de mama, 69 de ellas fueron tratadas con terapia vaginal con estrógenos durante un tiempo promedio de 12 meses (rango de 6 a 60 meses), no se observó un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer de mama. El estudio no informó tasas de recurrencia por estadio tumoral o estado del receptor hormonal (4).

OSPEMIFENO

El ospemifeno es el único agonista de los receptores de estrógenos oral aprobado por la "Food and Drug Administration" (FDA) para el tratamiento de la dispareunia moderada



a grave como un síntoma de atrofia vulvovaginal (VVA) debido a la menopausia (3). Se trata de un modulador selectivo del receptor de estrógeno que, junto con su metabolito principal, se une a los receptores de estrógeno, activando vías estrogénicas en algunos tejidos (agonismo) y bloqueándolas en otros tejidos (antagonismo). Esto quiere decir que se mantiene la seguridad a nivel endometrial (14). Ayuda a regenerar las células y, de este modo, restaurar de forma natural la humedad de la vagina. Actualmente ha sido aprobado también, tanto en Europa como en América del Norte, para la sequedad vaginal en mujeres no candidatas a las terapias con estrógenos locales (3). Estas mujeres no candidatas podrían ser aquellas que toman inhibidores de la aromatasa. No hay estudios con resultados significativos sobre la seguridad de los estrógenos vaginales en pacientes que toman inhibidores de aromatasa (IA) como letrozol, anastrozol o exemestano (4).

El ospemifeno es significativamente más eficaz que el placebo en todos los análisis de eficacia estudiados (estudios en ratas ovariectomizadas) (3):

- Se demuestra mediante el estudio histológico un aumento del espesor y mucificación de la vagina, así como del peso uterino tras la administración de ospemifeno (3).
- Además del cambio histológico, disminuye el pH vaginal en comparación con el placebo, protegiendo de posibles infecciones (3).
- Colectivamente las mujeres tratadas con ospemifeno refieren una mejoría de la sintomatología desde el inicio hasta la semana 12 (3).
- En la mama los resultados sugieren que el ospemifeno contrarresta el estradiol pero mantiene la funcionalidad de los receptores de andrógenos y sus efectos en el tejido mamario (no aumento de reproducción celular) (3).
- Ospemifeno inhibe el aumento de osteoclastos y otros parámetros de resorción ósea, disminuyendo de este modo el porcentaje de superficie erosionada (3).

Los resultados indican que las mujeres que recibieron ospemifeno 60 mg / día tuvieron como resultado una mejoría en la sequedad vaginal en comparación con el placebo. El análisis a las 12 semanas mostró una tasa significativamente mayor de respondedoras con ospemifeno que con placebo (31,5% frente a 6,0%; $p < 0,0001$) (3). En la figura 2 se pueden observar de manera representativa los resultados con ospemifeno y con placebo.

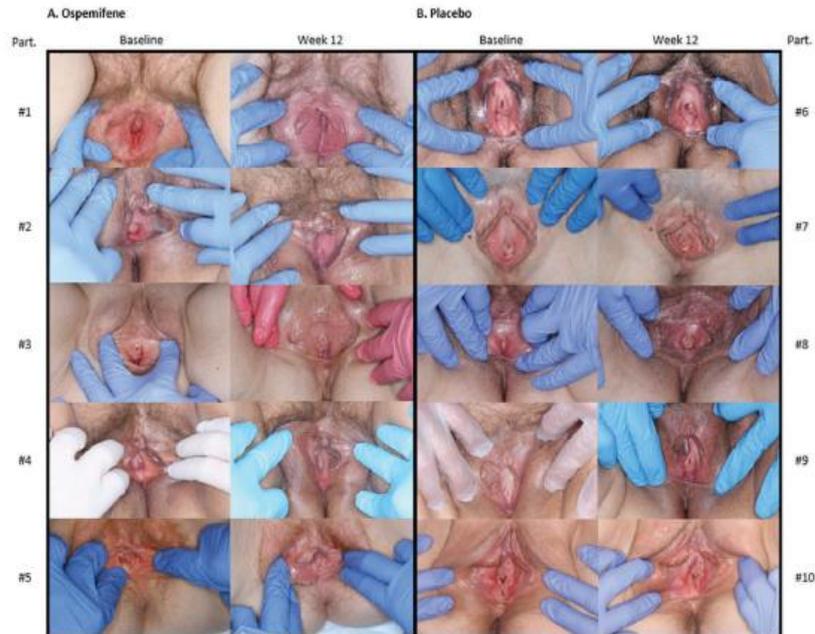


Figure 2. Representative vulvar and vestibular photographs for the Vulvar Imaging Assessment Scale (VIAS) of participants before and after ospemifene (on the left; A) and before and after placebo (on the right; B) for 12 weeks. Images from baseline to week 12 for participants randomized to ospemifene (A) show a greater amount of pink vestibular tissue with reduced pallor and reduced erythema, as well as less protrusion of the urethral glans tissue and less introital stenosis. Participant 1 also had an increase in the labia minora tissue. All images from baseline to week 12 of placebo-treated patients on the right (B) show no improvement or worsening of the vestibular pallor and erythema, protrusion of the urethral glans tissue, and introital stenosis; none had an increase in the labia minora tissue. Part., Participants. Reprinted with permission from Goldstein et al 2019 [55].

Figura 2. Archer DF, Simon JA, Portman DJ, Goldstein SR, Goldstein I. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. Expert Rev Endocrinol Metab. 2019 Sep 3;14(5):301–14. (3)

Respecto al perfil de bioseguridad evaluado por los efectos adversos, un estudio de análisis de datos combinados para mujeres posmenopáusicas obtuvo resultados concluyentes que demuestran que el ospemifeno 60 mg una vez al día se tolera bien y no tiene un impacto perjudicial sobre las enfermedades cardiovasculares o tromboembólicas, manteniendo también un perfil de seguridad uterina en población seleccionada (15).

PRASTERONA

Se ha aprobado la dehidroepiandrosterona (DHEA), prasterona vaginal, por la FDA para el tratamiento de la dispareunia resultante del síndrome genitourinario. La prasterona actúa mediando la aromatización de androstenediona y testosterona a estrona y estradiol (4). Fisiopatológicamente, su utilidad radica en que los andrógenos intervienen en la regulación de las vías vaginal y vestibular, en la lubricación, la actividad del músculo liso y sangre; y también son capaces de inducir mucificación vaginal en ausencia de estrógenos (16). En la [figura 3](#), puede observarse el metabolismo de DHEA.

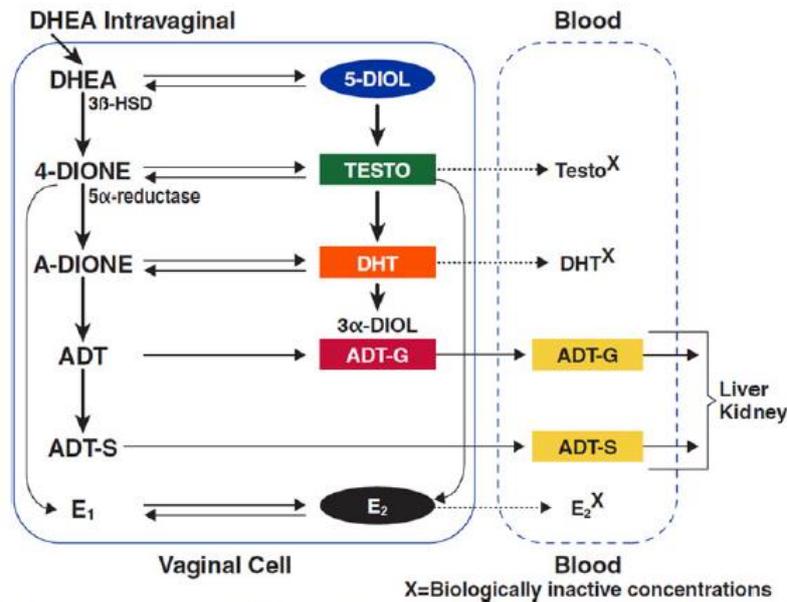


Figure 1. Metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA) after its uptake in vaginal cells¹. 4-DIONE, androstenedione; A-dione, 5 α -androstane-3,17-dione; ADT, androsterone; ADT-G, androsterone glucuronide; ADT-S, androsterone sulfate; 3 α -DIOL, 3 α -androstane-3,17-diol; 3 β -HSD, 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase; DHT, dihydrotestosterone; E₁, estrone; E₂, estradiol; Testo, testosterone.

Figura 3. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. Climacteric

En cuanto al modo de administración, la prasterona se administra como un óvulo vaginal una vez al día antes de acostarse. Está contraindicada en presencia de genitales anormales y en mujeres posmenopáusicas con sangrado genital recurrente. La prasterona no ha sido estudiada en cáncer de mama (16).

La seguridad endometrial de la prasterona intravaginal ha sido examinada en tres Fase 3, multicéntricos, controlados con ensayos con placebo y un ensayo de seguridad de estudio abierto a largo plazo. En total, se obtuvieron biopsias endometriales de 722 mujeres de edad 40-75 años que fueron tratadas con prasterona (0,25%, 0,50%, o 1,0%) durante 12 a 52 semanas. Se observó que en 668 de estas mujeres el endometrio resultó totalmente atrófico o inactivo. En el resto no hubo proliferación ni hiperplasia observada (16).

La prasterona se asoció con una reducción significativa de la dispareunia moderada a grave en comparación con placebo: 1,27 (0,40 unidades de puntuación de gravedad sobre placebo, 46%; p = 0,013) y 1,42 (0,36 unidades de puntuación de gravedad sobre placebo, 34%; p <0,0002) (16). El examen histopatológico después de la aplicación de DHEA (30 mg) dos veces al día en piel de ratas ovariectomizadas durante 1, 3 o 6 meses mostró proliferación y mucificación del epitelio vaginal y reversión completa de los signos de atrofia vaginal (aumento de DHEA, DHEA-S y androstenediol en suero; mientras que la testosterona sérica, estradiol, estrona y dihidrotestosterona permanecieron por debajo de los niveles detectables) (16).



3.1.2.1. LÁSER VAGINAL

Varios estudios recientes en mujeres sanas han sugerido que el tratamiento con láser vaginal puede ser eficaz para la dispareunia y la atrofia vaginal (5). En septiembre de 2014, el láser de CO2 SmartXide2 de la empresa italiana DEKA, junto con un láser de CO2 de la empresa estadounidense Cynosure, fueron aprobados por la FDA (17).

Se trata de un láser de CO2 fraccional termoablativo para el tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal sintomática. Esta aplicación ha sido probada por Salvatore et al. en muestras vaginales ex vivo de mujeres posmenopáusicas (17). Estos investigadores observaron una remodelación tisular sin dañar el tejido circundante, después de la aplicación de tecnología láser de CO2 fraccional. Un estudio piloto posterior demostró la eficacia del láser de CO2 fraccional microablativo en el tratamiento del síndrome genitourinario, y se informó de una mejora significativa a las 12 semanas de seguimiento (17).

Esta técnica parece una opción factible en mejorar la salud vaginal en mujeres posmenopáusicas. Salvatore et al. también informaron que las mujeres tratadas notaron una mejoría en los síntomas vulvovaginales (17). Además, la calidad de vida y la función sexual de las mujeres, medidas mediante los cuestionarios SF-12 y FSFI, mejoraron significativamente con respecto al valor inicial a las 12 semanas. Zerbini ha publicado pruebas histológicas de la restauración de la estructura de la mucosa vaginal después del tratamiento con láser de dióxido de carbono (CO2) fraccionado, y los resultados se atribuyeron a la longitud de onda, el pulso de perfil y la amplitud del pulso utilizados (17).

3.1.3. OPCIONES NO FARMACOLÓGICAS

En el contexto del cáncer ginecológico, se determina que la frecuencia de uso de tratamientos complementarios (CAM) varía entre el 40,3% y 94,7%. El uso de según qué tipos de CAM varía según la región geográfica y en función de la edad de la paciente, siendo más frecuente su uso en pacientes jóvenes (18). Se recomienda una buena comunicación médico-paciente, utilizando un lenguaje claro y conciso para que los pacientes obtengan información adecuada y confiable sobre CAM y eviten prácticas que puedan perjudicar la eficacia de otros tratamientos médicos.



En un estudio realizado en Tailandia, se entrevistaron a 100 pacientes entre 21 y 69 años (media = 50,12) con distintos tipos de cáncer ginecológico. Las tres formas más comunes de CAM utilizadas por las pacientes fueron; la oración (62/67, 92,5%), seguida de las medicinas a base de hierbas (27/67, 40,3%) y los ejercicios (25/67, 37,3%), lo cual es una muestra de lo diferentes que pueden llegar a ser los tipos de medicinas alternativas utilizadas en las distintas áreas geográficas (19).

PÉRDIDA DE PESO

En pacientes obesas la incidencia de cáncer hormonodependiente es mayor. Fisiopatológicamente, esto se explica por la aromatización a nivel de la grasa periférica de los andrógenos en estrona. Por ello, es frecuente ver que estas pacientes presentan menor sintomatología asociada al déficit de estrógenos (20).

Sin embargo, los datos del ensayo “Women's Health Initiative” WHI en mujeres sanas muestran que la pérdida de peso determina una reducción de los sofocos (12). El *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN) también mostró asociaciones significativas entre la grasa corporal y síntomas vasomotores. Además, dos estudios de intervención recientes demostró que la pérdida de peso puede mejorar los sofocos de mujeres de mediana edad obesas o con sobrepeso (21).

Del mismo modo, en un estudio de McTiernan et al. se examinó si un programa de ejercicio de intensidad moderada de 12 meses puede cambiar los niveles de andrógenos séricos en mujeres menopáusicas con riesgo de desarrollar cáncer hormonodependiente. Entre las mujeres que perdieron más del 2% de grasa corporal, tanto la testosterona (T) como el porcentaje de testosterona libre (FT) cayeron un 10 y un 12%, respectivamente, después de 12 meses de intervención. Por el contrario, en los controles hubo una disminución de 1,6 y 8,0% ($p = 0,02$ y $0,03$, respectivamente) (20).

YOGA

Se evalúa el efecto del yoga, tai chi y qigong en mujeres peri y postmenopáusicas respecto al posible beneficio en los síntomas vasomotores. El yoga tuvo beneficios de pequeños a moderados en la reducción de la gravedad de los sofocos y síntomas



psicológicos, pero no demostró ningún impacto en la calidad de vida (22). Los eventos adversos fueron raros y no fueron informados en la mayor parte de las ocasiones.

Se necesitan estudios para evaluar la eficacia del yoga como tratamiento coadyuvante, ya que la terapia hormonal sustitutiva puede no resolver todos los síntomas vasomotores o psicológicos relacionados con la menopausia. Hacer estudios de seguimiento a largo plazo podría demostrar la mejora de la calidad de vida en estas pacientes.

FITOESTRÓGENOS

Dentro de la CAM, los fitoestrógenos (isoflavonas, lignanos y cumestranos) son los más utilizados (18). Intervenciones individuales de fitoestrógenos como soja dietética e isoflavonas suplementarias se asociaron con una mejoría en los sofocos diarios. Varios remedios a base de fitoestrógenos se asociaron con una disminución general de la frecuencia de síntomas vasomotores (23).

Este metanálisis de ensayos clínicos sugiere que compuestos y suplementos de fitoestrógenos específicos se asociaron con reducciones modestas en la frecuencia de sofocos y sequedad vaginal, pero sin una reducción significativa de los sudores nocturnos (23).

El ensayo demostró que la combinación de 60 mg de isoflavonas y los lignanos tuvo una reducción significativa en los sofocos en comparación con placebo (24). El presente estudio también confirma la eficacia de los fitoestrógenos combinados, no solo a través del alivio significativo de los sofocos en 75,1% de las mujeres después de 8 semanas de tratamiento, sino también a través de una reducción significativa de la frecuencia e intensidad de los sofocos (24).

Se comparó el uso de fitoestrógenos con THS. Para ello, se utilizaron ratas ovariectomizadas. Los fitoestrógenos aumentaron la alopregnanolona y niveles de bendorfina en el cerebro (niveles comparables a los de ratas ovariectomizadas tratadas con estradiol). Hubo una reducción significativa de los efectos psicológicos, somáticos y sexuales relacionados. Los síntomas se evaluaron mediante el índice de Kupperman y se observó una disminución en la puntuación tanto en fitoestrógenos como en THS durante 12 meses; los fitoestrógenos produjeron un alivio significativo en los sofocos y otros síntomas de la menopausia en las primeras 4 semanas de tratamiento, y esta tendencia se mantuvo después de 8 semanas de tratamiento (24).



Excepto por sus efectos sobre los sofocos, las isoflavonas no mejoran otros síntomas de la menopausia; como psicológicos, somáticos y síntomas sexuales. El aceite de onagra, cohosh negro y el ginseng tampoco han demostrado ser eficaces (25). Sin embargo, se realizó un estudio para determinar la eficacia de aceite de onagra sobre los síntomas psicológicos de la mujer durante la menopausia. Se hizo un grupo caso que recibió aceite de onagra durante 8 semanas y un grupo control que no la recibió. Los síntomas se aliviaron significativamente en la intervención grupo, en comparación con la diferencia de medias del grupo de control: 3,44 (intervalo de confianza del 95% de la diferencia: 4,01 a 1,20) ($P < 0,01$) (26)

Los extractos de polen purificados (EPP) han demostrado su eficacia clínica en el tratamiento de los síntomas vasomotores y el insomnio mediante un estudio doble ciego controlado con placebo con 64 mujeres sintomáticas posmenopáusicas. Se observó una reducción de los síntomas del 65%, en comparación con el 38% en el grupo de placebo ($p < 0,006$). También mostró efectos positivos en otros aspectos relacionados con la calidad de vida (síntomas como mareos, cambios de humor y cansancio, que suelen acompañar a los síntomas vasomotores) (12).

4. RECOMENDACIONES SEGÚN EL TIPO DE TUMOR

4.1. CÁNCER DE ENDOMETRIO

- Epidemiología y factores de riesgo

Según la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM), el cáncer de útero a nivel global es la 7ª neoplasia más frecuente en mujeres a nivel global y la 2ª neoplasia ginecológica tras el cáncer de cérvix. Se calcula que en 2018 se diagnosticaron unos 382.000 nuevos casos (8.4 casos/100.000 mujeres) y se registraron casi 90.000 muertes (1.8/100.000 mujeres) (27).

En países desarrollados es el cáncer ginecológico más frecuente. Las tasas de incidencia en estos países representan 14.7 casos/100.000 mujeres con una mortalidad de 2.3/100.000 mujeres (27).

En España el cáncer de endometrio es la 4ª neoplasia más frecuente en mujeres con 6784 nuevos casos en 2018, aproximadamente con una incidencia de 13.7 casos/100.000 mujeres/año y una mortalidad de 3.6 casos/100.000 mujeres/año (27).

El principal factor de riesgo es la exposición a estrógenos endógenos y exógenos asociados con obesidad, diabetes, menarquia temprana, nuliparidad, anovulación crónica, menopausia de inicio tardío, edad avanzada (≥ 55 años) y uso de tamoxifeno (28).

La relación entre la diabetes y el cáncer de endometrio es controvertida. De los cuatro estudios de cohortes en los que se hicieron ajustes para el índice de masa corporal (IMC), una asociación independiente entre el cáncer de endometrio y la diabetes se observó en sólo uno de ellos (28). No obstante, según la *Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* (SEGO) la diabetes se considera un factor de riesgo para cáncer de endometrio (CE). Probablemente esta asociación se debe a que el CE se relaciona con la aromatización periférica de los andrógenos a nivel de la grasa, generando un ambiente hiperestrogénico. La obesidad, a su vez, se relaciona con el síndrome metabólico, y este con la diabetes (29).



Se sabe que en pacientes con hiperestrogenismo secundario a anovulación crónica, el consumo de anticonceptivos hormonales y el uso de gestagénos en forma depot o de liberación continua local con DIU de levonorgestrel ejercen una función protectora sobre el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio (29).

- Patogénesis y clasificaciones histológicas/moleculares

Tipo I y II

El cáncer de endometrio presenta receptores para estrógenos en el 90% de los casos (tipo I) e independiente a estrógenos en sólo el 10% (tipo II, la mayoría comúnmente carcinoma papilar seroso) (6).

- Tipo I: Es el subtipo más común y representa aproximadamente el 90% de los casos. Típicamente tiene histología endometriode, es positivo para receptores de estrógeno y progesterona (6).
- Tipo II: Generalmente carece de receptores hormonales. Aunque ambos tipos son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas, el tipo II ocurre con mayor frecuencia en estas. La histología más frecuente es la papilar serosa y es de grado más alto y agresivo. (6).

	Type I	Type II
Associated clinical features	Metabolic syndrome: obesity, hyperlipidaemia, hyperglycaemia, and increased oestrogen concentrations	None
Grade	Low	High
Hormone receptor expression	Positive	Negative
Histology	Endometrioid	Non-endometrioid (serous, clear-cell carcinoma)
Genomic stability	Diploid, frequent microsatellite instability (40%)	Aneuploid
TP53 mutation	No	Yes
Prognosis	Good (overall survival 85% at 5 years)	Poor (overall survival 55% at 5 years)

Table 1: Dualistic classification of endometrial cancers, by Bokhman subtype

Tabla 1. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016;387(10023):1094–108.



Actualmente, el cáncer de endometrio se clasifica según distintos tipos moleculares y características genómicas (*tabla 2*) (28).

	Endometrioid	Serous	Carcinosarcoma	Clear cell
Bokhman subtype	I	II	II	II
TP53 mutation	Rare	>90%	60-90%	35%
PI3K alterations	PTEN mutation (75-85%) PIK3CA mutation (50-60%) PIK3R1 mutation (40-50%)	PTEN mutation (11%) PIK3CA amplification (45%) PIK3CA mutation (35%) PIK3R1 mutation (12%)	PTEN mutation (19%) PIK3CA mutation (35%) PIK3CA amplification (14%)	PTEN loss (80%) PIK3CA mutation (18%)
KRAS mutation	20-30%	3%	17%	0%
ERBB alterations	None	ERBB2 amplification (25-30%)	ERBB2 amplification (13-20%) ERBB3 amplification or mutation (13%)	ERBB2 mutation (12%) ERBB2 amplification (16%)
FGFR amplification or mutation	FGFR2 mutation (12%)	FGFR2 mutation (5%) Frequent FGFR1 and FGFR3 amplification	FGFR3 amplification (20%)	..
Wnt/ β -catenin	CTNNB1 mutation (25%)	CTNNB1 mutation (3%)
Other	ARID1A mutation (35-40%)	PPP2R1A mutation (20%) FBXW7 mutation (20% of undifferentiated endometrial carcinoma) LRPB1 deletion Frequent amplifications in MYC, CCNE1, and SOX17	PPP2R1A mutation (28%) FBXW7 mutation (35-40%) ARID1A mutation (25%) CCNE1 amplification (42%) SOX17 amplification (25%)	ARID1A (25%) TERT promoter mutations

Table 2: Molecular classification of endometrial cancers, by histology

Tabla 2. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016;387(10023):1094-108.

El cáncer de endometrio de células claras se asemeja a su homólogo de células claras de ovario, con mutaciones inactivadoras en el gen ARID1A de remodelación de la cromatina en 20 a 40% de los casos y expresión universal del factor nuclear de hepatocitos 1β (28).

En el cáncer de endometrio endometriode y seroso se han identificado cuatro subgrupos moleculares distintos: POLE ultramutado, inestabilidad de microsatélites hipermutada, número de copias-bajo microsatélite estable y número de copias-alto tipo seroso. Muestran alteraciones moleculares asociadas a mayor grado tumoral, así como TP53 y número de copias somáticas, pero tasas de mutación decrecientes (*tabla A*). La categoría ultramutada de POLE, la cual ha sido recientemente identificada, es el subgrupo más pequeño. Define un subconjunto único que se caracteriza por mutaciones en el dominio de exonucleasa de POLE, alta carga de mutación y un pronóstico excelente. El 60% de los cánceres de endometrio ultramutados POLE son lesiones endometrioides de alto grado y el 35% alberga mutaciones de TP53 (28).

A	POLE ultramutated	MSI hypermutated	Copy-number low, MSS	Copy-number high, serous-like
Mutation load				
Somatic copy number alterations load				
Histology	Endometrioid	Endometrioid	Endometrioid	Serous and endometrioid
Grade				
PI3K alterations				
KRAS mutation				
TP53 mutation	35%	5%	1%	>90%
Prognosis	Excellent	Intermediate	Intermediate	Poor

Tabla 3. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. Lancet. 2016;387(10023):1094–108.

Aproximadamente del 30 al 40% de los cánceres de endometrio endometriode muestran pérdida de proteínas reparadoras de errores de emparejamiento del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2); en casos esporádicos. En el síndrome de Lynch, el cáncer de endometrio o digestivo originado en estas pacientes puede ser causado por mutaciones en cualquiera de los genes de reparación de errores de apareamiento del ADN (28).

- **Tratamiento oncológico**

La estadificación del cáncer de endometrio es quirúrgica, y ésta se realizará según las normas de estadificación FIGO 2009 (*Anexos*) (29).

→ Cáncer de endometrio tipo I

El tratamiento del cáncer de endometrio de tipo I está basado en la cirugía (29).

La base del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio es la histerectomía total con doble anexectomía (29). La histerectomía y la anexectomía se pueden realizar con técnicas mínimamente invasivas (laparoscopia o cirugía asistida por robot), por vía vaginal o laparotómica. La seguridad de la laparoscopia se ha demostrado en ensayos clínicos aleatorizados y se asocia con estancias hospitalarias más cortas y menos complicaciones postoperatorias que la laparotomía (6).



La afectación ganglionar en pacientes con adenocarcinoma endometriode (Tipo I) iniciales se da en el 14% de las mismas, y sólo afecta a la región aorto-cava de forma exclusiva en menos de un 3% de los casos. La linfadenectomía se realiza con fines de estadificación y permite clasificar las pacientes en grupos de riesgo para poder decidir el tratamiento adyuvante adecuado en cada caso. La linfadenectomía carece de valor terapéutico en estadios iniciales, pero en estadios avanzados hay estudios que demuestran que la realización de una linfadenectomía aortocava puede tener impacto sobre la supervivencia de las pacientes. La decisión de realizar una linfadenectomía puede hacerse en base los hallazgos preoperatorios del estudio de extensión o en el estudio intraoperatorio de la pieza de histerectomía, siempre evaluando el nivel de infiltración miometrial y grado tumoral. Dicho de otra manera, el riesgo de afectación ganglionar depende de estos factores (29).

El cáncer de endometrio de bajo riesgo se puede diagnosticar solo después de estudio anatomo-patológico. Cuando se dispone de esta información, se pueden utilizar varios criterios para predecir el riesgo de metástasis en los ganglios pélvicos y orientar al médico en cuanto a si es necesaria una cirugía de reestadificación. Las decisiones de regresar al quirófano para una cirugía secundaria generalmente se basan en factores uterinos, y las comorbilidades y la edad de la paciente (28).

Se han revisado exhaustivamente las alternativas a la histerectomía primaria en mujeres que desean preservar su fertilidad, ya que cada vez más mujeres jóvenes son diagnosticadas de cáncer de endometrio (CE). El uso de progestágenos parece ofrecer muy buenos resultados en el tratamiento del CE en estadio inicial (6).

La mortalidad asociada con el tratamiento conservador del CE es extremadamente baja a pesar de que la tasa de recurrencia es muy alta. Se considera un riesgo-beneficio aceptable (6).

Alrededor del 55% de las pacientes con cáncer de endometrio son de bajo riesgo con estadios confinados al útero de bajo grado por lo que se tratan con cirugía únicamente, con una supervivencia global a los 5 años superior al 95% (28).

La radioterapia (RT) tiene efecto sobre el control local y regional de la enfermedad, estando indicada para los casos de intermedio y alto riesgo de recidiva, teniendo impacto sobre el periodo libre de enfermedad pero no sobre la supervivencia global en los estadios iniciales (29). 540 pacientes con cáncer de endometrio en estadio clínico I que recibieron braquiterapia vaginal después de la cirugía fueron luego asignadas al azar a *External beam radiation therapy* (EBRT) u observación. Aunque las tasas de



recaída vaginal y pélvica fueron significativamente más bajas en el grupo EBRT que en el grupo de observación, las tasas de supervivencia fueron similares (28). El metanálisis Cochrane no mostró una ventaja de supervivencia de la EBRT adyuvante para el cáncer de endometrio en estadio I de alto riesgo, pero los metanálisis de este subgrupo no tenían el poder estadístico suficiente y también incluían mujeres de riesgo alto-intermedio. Sobre la base de estos ensayos, el uso de radioterapia se restringió a pacientes con características de riesgo intermedio - alto (28). Así pues, su uso en los casos de bajo riesgo se recomienda restringirla en función de factores pronósticos para conservar una herramienta terapéutica efectiva en los casos de recidiva loco-regional (29).

La indicación de radioterapia en el adenocarcinoma de endometrio viene dada atendiendo fundamentalmente a la profundidad de la invasión miometrial, el grado de diferenciación tumoral y la idoneidad de la cirugía. Además hay que considerar otros factores de riesgo menores (edad > 60 años, presencia de invasión del espacio linfvascular, tamaño tumoral mayor de 20 mm, afectación del tercio inferior del útero) como condicionantes del tipo de RT adyuvante postquirúrgica (29).

Por lo que respecta al tratamiento quimioterápico, los fármacos más activos son: Doxorubicina, Platino y Paclitaxel. Dos estudios randomizados demostraron que la combinación de Doxorubicina-Cisplatino era superior a la monoterapia con doxorubicina en términos de índice de respuestas y supervivencia libre de progresión (SLP) por lo que se ha considerado el tratamiento estándar durante los últimos años (29).

El uso de quimioterapia adyuvante puede considerarse en aquellos casos de cáncer de endometrio en estadios iniciales con factores de alto riesgo de recidiva. No obstante, la combinación secuencial, de radioterapia y quimioterapia, en pacientes en estadios iniciales con factores de alto riesgo de recidiva, parece ser superior (29). La quimioterapia adyuvante versus la radioterapia de haz externo (RHE) pélvica sola se comparó en tres ensayos aleatorizados. En el ensayo GOG-249, en el que se comparó braquiterapia vaginal seguida de tres ciclos de carboplatino-paclitaxel con RHE pélvica en 601 pacientes con cáncer de endometrio en estadio I o II con factores de riesgo alto-intermedio o alto, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global ni libre de enfermedad, pero sí una disminución significativa en la



incidencia de metástasis a distancia y mejoría en supervivencia libre de enfermedad y global en pacientes de riesgo alto-intermedio (28).

En estadios avanzados, la quimioterapia basada en cisplatino-doxorrubicina demostró un aumento de un 25% en supervivencia global respecto a la radioterapia abdominal total, pero con una alta tasa de recidivas por lo que se recomienda siga considerándose el uso de radioterapia pélvica y aorto-cava secuencial posterior (29).

→ Cáncer de endometrio tipo II

Los subtipos histológicos seroso, de células claras y los carcinosarcomas son por definición lesiones de alto grado, con riesgo de diseminación a distancia incluso en estadios iniciales. Por ello se recomienda una estadificación completa que incluirá, además de los pasos indicados en el cáncer de endometrio de tipo I, omentectomía y biopsias peritoneales en todos los estadios de la enfermedad. Se recomienda el abordaje mínimo invasivo como de elección en pacientes sin sospecha de carcinomatosis (29).

Los tumores serosos y células claras demuestran una historia natural con alto riesgo de recidiva local y a distancia por lo que son tributarios de quimioterapia adyuvante. Sólo ante un estadio IA, sin infiltración miometrial y con estadificación quirúrgica completa y negativa, podría obviarse el uso de quimioterapia adyuvante (carboplatino-paclitaxel) (29).

Resulta recomendable asociar radioterapia tras la quimioterapia en los siguientes casos:

- BT exclusiva: en Estadio IA con afectación limitada al endometrio y sin enfermedad residual (29).
- RTE y BT: en el resto de estadios I y II, así como en los estadios III y IV con una cirugía óptima sin resto tumoral o mínimo. La RT abdominal total frente a la QT tiene un bajo nivel de recomendación (29).
- En estadios avanzados (III-IV) con una cirugía subóptima o resto importante, la RT únicamente tendrá un papel paliativo (29).



- Evidencia científica de los tratamientos complementarios
 - Terapia hormonal sustitutiva (THS)

La posición de la *European Menopause and Andropause Society* (EMAS) y la *International Gynecologic Cancer Society* (IGCS) es que las mujeres con bajo grado y estadio inicial pueden beneficiarse de estrógenos sistémicos o tópicos. Sin embargo, la terapia hormonal sustitutiva puede estimular el crecimiento tumoral en pacientes con enfermedad más avanzada o tumores en estadios iniciales de alto riesgo. Con respecto a la hiperplasia endometrial atípica, se podría considerar la terapia hormonal sustitutiva en mujeres que se han sometido a histerectomía. A las mujeres que se han sometido a una histerectomía se les administra estrógeno solo. Por el contrario, en mujeres con útero intacto, se agregan progestágenos y/o modulador selectivo del receptor de estrógenos (bazedoxifeno) para limitar el aumento del riesgo de hiperplasia y carcinoma de endometrio que ocurre con el estrógeno sin oposición. También puede usarse tibolona, que es un sintético compuesto esteroide con acciones estrogénicas, progestágenas y androgénicas (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (7).

La *Sociedad de Ginecología Oncológica* (SGO) realizó un ensayo clínico doble ciego, de forma prospectiva, aleatorizada y controlada con 1236 pacientes con estadio I-II. Los cánceres de endometrio se siguieron durante una mediana de 35,7 meses después de ser tratados con histerectomía y ooforectomía bilateral. De los 618 asignados a la terapia sistémica con estrógenos (TE), 14 (2,3%) desarrollaron recurrencia de la enfermedad, en comparación con 12 de 618 (1,9%) en el grupo de placebo. Un meta-análisis que incluyó este ensayo, además de 5 estudios observacionales, demostró que no había ningún aumento significativo en el riesgo de recurrencia de cáncer de endometrio (CE) entre los supervivientes que recibieron THS (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (30).

Por tanto, basándonos en la evidencia disponible, el uso de THS en pacientes con cáncer de endometrio en estadio inicial (I-II) es razonable. Por contra, no hay datos que respalden el uso de hormonas en estadios avanzados del CE (etapa III-IV) y, por lo tanto, en estos casos la THS no está recomendada (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra) (30).

Por lo que respecta al impacto en el pronóstico de las supervivientes de cáncer de endometrio, una revisión sistemática sugiere que el uso de THS no aumenta el riesgo



de recurrencia en mujeres con CE en estadio I y / o II (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor), aunque se basan principalmente en retrospectivos o estudios controlados por cohortes sujetos a una variedad de sesgos. Por ejemplo, podemos detectar que el sesgo de selección estuvo presente ya que la THS se prescribió solo a pacientes de bajo riesgo y jóvenes (31).

Finalmente, se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de recurrencia de CE con el uso de THS (progesterona más estrógeno o estrógeno solo) en la fase postoperatoria dentro de los 6 meses desde el momento de la cirugía de endometrio. Los beneficios para la salud así como el impacto positivo en la calidad de vida, parecen superar la hipótesis de un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor). No obstante, se necesitan más estudios multicéntricos aleatorizados (31).

Se han publicado varios estudios retrospectivos que comparan el uso de THS con la no utilización, y ninguno ha demostrado un aumento de la recurrencia o la mortalidad con la prescripción de THS. Sin embargo, el estudio de Cho et al. tuvo varias limitaciones (la mayoría de los pacientes inscritos tenían adenocarcinomas endometrioides bien diferenciados, el 95% de los pacientes tenían lesiones en estadio I) y la tasa absoluta de recurrencia fue baja (7,8%). Las razones de este resultado incluyen el período de seguimiento relativamente corto ($47,5 \pm 14,0$ meses) y la exclusión de los pacientes en estadio avanzado que no se sometieron a cirugía. El tipo más común de THS fue la tibolona (32%), seguida de la progesterona (30%), el estrógeno (22%) y el estrógeno más progesterona (16%). Aunque no hubo diferencia en la recurrencia de CE según el tipo de THS en este estudio, las prescripciones de estrógenos solos deben evitarse en pacientes con CE avanzada, de acuerdo con las guías de *North American Menopause Society* (NAMS) (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (32).

Un metanálisis basado en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) y cinco estudios observacionales sugirió que la THS no aumenta el riesgo de recurrencia en mujeres con CE en estadio I / II de la FIGO. Además, un reciente estudio retrospectivo de casos y controles coreano ha informado que la THS postoperatoria con drospirenona / estradiol no aumentó la recurrencia o la mortalidad en los supervivientes de EC en estadio I / II (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (32).

En el estudio de Creasman et al., 47 pacientes con CE en estadio I usaron estrógeno conjugado por vía oral o vaginal durante una mediana de 26 meses. Se demostró una



tasa de recurrencia más baja (2,1% frente al 14,9% del grupo placebo) y significativamente más supervivencia libre de enfermedad (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (5).

En el estudio de casos y controles de Lee et al. se compararon a 44 sobrevivientes de CE en estadio I que usaban estrógenos orales con o sin combinación progestágeno con 99 controles. No se observó recurrencia en el grupo de THS, mientras que el 8% de los pacientes en el grupo de control recayó (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Sin embargo, hubo sesgo de selección, ya que solo se prescribió THS a pacientes de bajo riesgo (estadio IA, IB grado 1 o 2) mientras que el 37% de los controles tenían enfermedad de alto riesgo (5).

En el ensayo controlado aleatorio prospectivo (ECA) del *Grupo de Ginecología Oncológica* (GOG) participaron 1236 mujeres tratadas por adenocarcinoma de endometrio asignadas al azar a estrógenos sin oposición o placebo. La mayoría de los pacientes incluidos tenían CE endometriode bien diferenciado; 91% tenía menos del 50% de invasión del miometrio. No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (5).

La mayoría de los estudios sobre THS han sido realizados en CE tipo I (33). Los estudios han encontrado consistentemente que la tasa de recurrencia y la supervivencia libre de enfermedad no fueron peores en las pacientes tratadas con THS. Además, en la mayoría de casos, se encontró que eran incluso mejores en los grupos de THS que grupos sin THS (6). No se pueden encontrar estudios específicos sobre THS en supervivientes de cáncer de endometrio tipo II agresivo e independiente de estrógenos, pero como no son sensibles al estrógeno, se piensa que el uso de THS no es más peligroso (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor) (6).

Un gran estudio de cohorte reciente que incluyó mujeres sin histerectomía no mostró mayor riesgo de cáncer de endometrio tipo I con la combinación continua de estrógenos y progestágenos, y tibolona. Hubo una asociación más débil con el uso de THS con el cáncer de endometrio tipo II, coherente con lo que se conoce sobre este tipo de tumor. Sin embargo, la terapia combinada continua de estrógenos y progestágenos se asoció con una disminución del riesgo de cáncer de endometrio tipo II (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (33).



- Terapias de administración local

Varios estudios recientes en mujeres sanas han sugerido que el tratamiento con láser puede ser eficaz para la dispareunia y la atrofia vaginal (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (5).

- Otros tratamientos complementarios

Para los síntomas vasomotores, los tratamientos más eficaces son los ISRS y ISRN (la mayoría de los estudios realizados en supervivientes de cáncer de mama). Los bifosfonatos y el modulador selectivo del receptor de estrógenos (SERM) raloxifeno pueden ser buenas alternativas para la protección ósea. La modificación del estilo de vida, como la dieta y el ejercicio físico, puede considerarse para la protección cardiovascular (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (5)

4.2. SARCOMA UTERINO: Leiomioma.

- Epidemiología y factores de riesgo

Los sarcomas uterinos son tumores raros, que representan hasta un 4% de los tumores uterinos. Su pronóstico es malo y existen pocos estudios prospectivos de su tratamiento y respuestas clínicas. El leiomioma del útero (uLMS) es el subtipo más común, con una incidencia de 0.64 por 100.000 mujeres (34).

Por lo general, la incidencia global de los sarcomas aumenta con la edad y alcanza su punto máximo en la séptima década de la vida. En contraste, el uLMS ocurre desde la tercera década hasta la vejez, pero es más común en el grupo de edad perimenopáusicas: la quinta década de la vida (34).

La mayoría de los pacientes no tienen factores predisponentes claros para el desarrollo de uLMS. Los pacientes con retinoblastoma hereditario tienen un riesgo acumulativo del 13,1% de desarrollar LMS. De manera similar, los pacientes con mutaciones hereditarias de TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) tienen riesgo de desarrollar sarcomas, incluido



uLMS. En un estudio de pacientes con síndrome de Li-Fraumeni, del 7% al 8% desarrollaron LMS a una edad promedio de 44 años (34).

La exposición a la radiación también aumenta el riesgo de desarrollar sarcomas, incluido el uLMS. Mientras que el uso de tamoxifeno está más estrechamente asociado con un mayor riesgo de carcinomas de endometrio, existen informes de uLMS asociados con la exposición al tamoxifeno (34).

- Tratamiento oncológico

Los leiomiomas tienen bajo riesgo de enfermedad ganglionar oculta. Sin embargo, desde un 15% a 30% de los pacientes con bajo grado pueden presentar metástasis ganglionares. El tratamiento estándar es la histerectomía. La salpingooforectomía bilateral es razonable en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas. No hay datos que indiquen que la ooforectomía mejore la supervivencia en estas pacientes (34). En un estudio de 1396 pacientes con leiomioma, entre 341 pacientes con 50 años, con enfermedad en estadio I-II, la ooforectomía no tuvo un impacto en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años (4).

La radiación pélvica adyuvante no se recomienda para pacientes con uLMS en estadio I de la FIGO. Un ensayo prospectivo aleatorizado demostró que no existe mejoría en las tasas de recurrencia local ni en los resultados en sarcomas uterinos (34).

- Evidencia científica de los tratamientos complementarios

Los sarcomas uterinos pueden ser hormonodependientes y, por lo tanto, se deben realizar pruebas del receptor de progesterona para guiar decisiones sobre si usar THS o un tratamiento no hormonal (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (7).

De este modo, podemos clasificarlos como:

- Sarcomas del estroma endometrial: sobreexpresan estrógenos y receptores de progesterona. Por tanto, debe evitarse la THS en estos tumores (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte en contra) (6).
- Adenosarcomas: la THS puede ser usada (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor) (6).



- Leiomiomas: a menudo sobreexpresan estrógenos y receptores de progesterona, la extirpación de los ovarios durante la histerectomía no mejoró la supervivencia global a 5 años. Esto puede indicar que el leiomioma no es sensible a las hormonas y se puede administrar THS (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor) (6).

4.3. CÁNCER DE OVARIO

- Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de ovario es la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. Esto es debido, a que la mayoría de las pacientes (70-80%) se diagnostican en una etapa avanzada de la enfermedad. Al igual que el cáncer de endometrio, es más frecuente en países industrializados (4).

El subtipo histológico más frecuente es el cáncer de ovario epitelial, el cual representa aproximadamente el 90% de las neoplasias malignas de ovario. La edad media de diagnóstico del cáncer de ovario epitelial es de 63 años. Un número significativo de mujeres con cáncer de ovario epitelial son premenopáusicas en el momento del diagnóstico inicial (4).

Los tumores de células germinales representan aproximadamente el 5% de las neoplasias malignas de ovario y afectan principalmente a mujeres jóvenes de 10 a 30 años (4).

Los tumores del estroma del cordón sexual representan el 1,2% de todas las neoplasias malignas de ovario. La edad promedio en el momento del diagnóstico es de 50 años, con un 57% de estos pacientes entre los 30 y 59 años y el 12% de los pacientes diagnosticados antes de los 30 años (4).

Los tumores de bajo potencial maligno representan aproximadamente el 15% de las neoplasias de ovario y, a menudo, afectan a mujeres premenopáusicas. Aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados con tumores de bajo potencial maligno tienen menos de 40 años (4).

Los factores de riesgo de cáncer de ovario epitelial (COE) incluyen el número de ovulaciones de por vida (ausencia de embarazo, edad temprana de la menarquia y edad



tardía en la menopausia), antecedentes familiares de COE, tabaquismo, afecciones ginecológicas benignas (incluida la endometriosis, síndrome de ovario poliquístico y enfermedad inflamatoria pélvica) (35).

- Patogénesis y alteraciones moleculares

El cáncer de ovario seroso de alto grado (HGSOC) se caracteriza por la ganancia de mutaciones de función en TP53, alteraciones del número de copias somáticas de alta frecuencia y duplicaciones del genoma completo. HGSOC se asocia con una prevalencia más baja, pero recurrentes mutaciones somáticas en NF1, BRCA1, BRCA2, RB1 y CDK12 74 en alrededor del 5-8% de los tumores (35).

La mutación de TP53 desencadena múltiples procesos mutacionales secuenciales que conducen a la patogénesis de un tumor genómicamente complejo por su baja frecuencia de mutaciones oncogénicas. Estas alteraciones pueden evolucionar con el tiempo y la exposición a diferentes líneas de tratamiento y aumentan el riesgo de desarrollar resistencias terapéuticas (35).

- Tratamiento oncológico

En el tratamiento inicial del cáncer epitelial de ovario, los únicos factores independientes relacionados con la supervivencia que mantienen relevancia estadística, son el tamaño del tumor residual tras la cirugía y la quimiosensibilidad a platino (29)

Se denomina cirugía citorreductora o cirugía de debulking al conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen por objetivo reseca el tumor visible (29) Como se ha comentado anteriormente, el cáncer de ovario suele diagnosticarse en estadios avanzados. Las guías clínicas seleccionan a las pacientes con enfermedad en estadio IIIC y IV de la FIGO para cirugía primaria *debulking* (PDS) o quimioterapia neoadyuvante (NACT) seguida de cirugía de intervalo *debulking* (IDS). El algoritmo y la guía se basan en el ensayo aleatorizado EORTC 55971, que muestra que los pacientes con enfermedad en estadio IIIC y metástasis pequeñas (<5 cm) tuvieron una mejor supervivencia general con PDS mientras que las pacientes con enfermedad en estadio IV tuvieron una mejor supervivencia con NACT (35). No obstante, si presenta una metástasis a distancia que



no compromete la vida en los próximos 6 meses y a nivel abdominal la enfermedad es resecable; se indica la cirugía (29)

En el momento de la cirugía, toda la enfermedad visible o palpable debe extirparse. Durante décadas, se ha defendido el papel de una linfadenectomía pélvica y paraaórtica completa en el cáncer de ovario epitelial (COE) avanzado. El ensayo AGO-OVAR, ha demostrado que la linfadenectomía pélvica y paraaórtica sistemática en pacientes con COE avanzado con resección completa intraabdominal y ganglios linfáticos clínicamente negativos no mejora la supervivencia global o libre de progresión (SLP) (35).

En pacientes con enfermedad de bajo grado en estadio IA que optan por la cirugía de conservación de la fertilidad, el útero y el ovario contralateral pueden dejarse en su lugar hasta que se revise la anatomía patológica de los tejidos extraídos. La selección de pacientes para la preservación de la fertilidad requiere una consideración muy cuidadosa de los riesgos y beneficios. La probabilidad de curación es alta para las mujeres con enfermedad en estadio IA. No obstante, la posible enfermedad residual y el riesgo de recurrencia se asocian con una baja probabilidad de curación. Por ello, se recomienda reservar esta opción para mujeres con enfermedad en estadio IA bien diferenciada o de bajo grado (35).

La quimioterapia neoadyuvante basada en la combinación de platino-paclitaxel es una alternativa en las pacientes no subsidiarias de cirugía óptima y su validez ha sido soportada con un estudio fase III (EORTC/NCIC). Tras 3 ciclos de platino-paclitaxel trisemanal las enfermas son sometidas a cirugía, completando los 3 ciclos de quimioterapia restantes tras la misma. En este estudio la quimioterapia neoadyuvante mejoró significativamente la tasa de citorreducción óptima pero no encontró diferencias significativas en supervivencia (29)

Por lo que respecta al tratamiento adyuvante, las pacientes de bajo riesgo, estadios IA-IB grado I y una correcta cirugía de estadificación, no requieren tratamiento adyuvante, ya que la supervivencia a largo plazo en estos casos es superior al 90%. No obstante, Para el grupo de alto riesgo: estadio IA-IB mal diferenciados; los estadios IC y II o cualquier estadio con histología de células claras, el alto riesgo de recidiva (20-30%) y el resultado de algunos estudios randomizados justifica el tratamiento con quimioterapia adyuvante (29)

El tratamiento sistémico primario resulta preceptivo en el cáncer de ovario avanzado, recomendándose de primera elección la asociación de paclitaxel con carboplatino. Se



prefiere esta combinación a la de paclitaxel-cisplatino por su menor toxicidad. Datos recientes permiten incluir también la asociación de carboplatino-docetaxel como una alternativa en el caso de riesgo de toxicidad a paclitaxel (29) Dos ensayos aleatorizados, GOG21842 e ICON7, mostraron un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP), pero no de la supervivencia global con la adición del inhibidor de la angiogénesis bevacizumab (dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular), a paclitaxel cada 3 semanas y carboplatino seguido de bevacizumab de mantenimiento (35).

Existen estudios aleatorizados que demuestran que el tratamiento con quimioterapia intraperitoneal aumenta la supervivencia en pacientes con cirugía óptima (tumor residual <1 cm). Sin embargo, la toxicidad asociada a esta vía de administración dificulta su implantación como tratamiento estándar (29)

- Evidencia científica de los tratamientos complementarios

La terapia hormonal sustitutiva es una opción para estas pacientes. Se recomienda ofrecer un ciclo de THS a las mujeres sintomáticas con cáncer de ovario epitelial (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Se debe tener precaución en mujeres con tumores que expresan estrógenos / progesterona (1).

Los estudios publicados sobre el uso de THS después del tratamiento con anticonceptivos orales no muestran una influencia negativa en el pronóstico de la enfermedad y sí una gran mejora en la calidad de vida. No obstante, cada tipo histológico de cáncer de ovario (seroso de alto grado, endometriode, de células claras, mucinoso y carcinoma seroso de bajo grado) es una enfermedad distinta, con diferentes factores de riesgo, respuesta hormonal y pronóstico. En particular, el cáncer de ovario endometriode es sensible al estrógeno, y, por ello, la enfermedad residual después del tratamiento podría ser estimulada por la terapia hormonal sustitutiva (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte en contra) (5).

No se han demostrado efectos adversos con el uso de THS después del diagnóstico y tratamiento (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). Los estudios retrospectivos no han encontrado un impacto significativo de la THS en pacientes libres de enfermedad y supervivencia promedio (33):

- Un ensayo controlado aleatorizado que incluyó a 31 mujeres que recibieron THS después de la cirugía en comparación con 44 controles no demostró diferencias

significativas entre los grupos en la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general después de un seguimiento medio de 31 meses (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (33).

- En un ensayo controlado aleatorizado se incluyó a 150 pacientes de 19 centros, las cuales fueron asignadas a THS o no THS (control). Los resultados revelaron mejoras en la supervivencia general y libre de enfermedad en el grupo de THS después de una mediana de seguimiento de hasta 19 años (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). La mediana de duración del uso de THS, sin embargo, fue baja, de 1,14 años (33).

- o **Carcinoma epitelial de ovario**

En un estudio de mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial y aleatorizado a terapia hormonal o no terapia hormonal durante 5 años, la supervivencia general mejoró significativamente en pacientes con terapia hormonal (HR, 0,63; IC del 95%, 0,44 a 0,90; $p = 0,011$). De manera similar, la supervivencia sin recaídas fue mejor para este grupo de pacientes (HR, 0,67; IC del 95%, 0,47 a 0,97; $p = 0,032$) (4).

De forma prospectiva, aleatorizada, se realizó un estudio de 59 pacientes con cáncer de ovario epitelial, tratadas con estrógenos conjugados y 66 pacientes expuestas a placebo, con un mínimo de 48 meses de seguimiento, el resultado fue que no hubo diferencias significativas en la supervivencia global entre los dos grupos. Para las 150 mujeres con tumores de bajo potencial maligno que participaron en este estudio, ni el uso de la terapia hormonal previa ni posterior al diagnóstico afectó la supervivencia general (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (4).

En un metaanálisis de seis estudios, 1521 mujeres (451 recibiendo terapia hormonal y 1070 no expuestas a terapia hormonal). Se demostró una reducción significativa en las muertes relacionadas con el cáncer de ovario en mujeres en terapia hormonal (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (4).



- **Células germinales/Cordones sexuales**

Suelen ser pacientes jóvenes en las que se preserva la fertilidad. No hay evidencia que sugiera que estas mujeres jóvenes no deben usar THS (7). Aunque, no hay ningún ensayo que evalúe el uso de THS en pacientes con cáncer de ovario de células germinales. Generalmente se considera que la THS se puede utilizar de forma segura (nivel de evidencia bajo, recomendación débil a favor) (36).

En el caso concreto de los subtipos de tumores de los cordones sexuales como el tumor de células de la granulosa de ovario y otros cánceres malignos como el tumor de células de Sertoli y el tumor de células de Leydig, hay evidencia que sugiere que son dependientes de hormonas y por tanto se recomienda evitar THS (nivel de evidencia bajo, recomendación débil en contra) (36).

- **Borderline de ovario**

Se cree que los tumores de ovario limítrofes (BOT) son responsables de 10-20% de todos los tumores epiteliales de ovario. Su particularidad es que ocurren en promedio 10 años antes y tienen un mejor pronóstico que los carcinomas de ovario. La supervivencia a los 5 años es del 95% y del 90% a los 10 (37).

Hay escasez de datos, pero no sería descabellado considerar THS si ausencia de enfermedad residual (7). No obstante, en un estudio prospectivo que incluyó a 150 mujeres con tumor borderline, la THS (estrógeno solo o estrógeno y progesterona) no tuvo un impacto significativo en la supervivencia general a 5 años (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (30).

Los dos principales tipos histológicos de los BOT son serosos y mucinosos:

- Borderline seroso

En general, los datos de la literatura muestran una tendencia hacia un mayor riesgo de BOT seroso asociado con el uso de terapia de reemplazo hormonal (THS), particularmente para uso prolongado. El impacto del tipo de THS varía según los estudios, aunque no existen suficientes datos hasta la fecha para considerar que el impacto es diferente entre THS con estrógenos solos o con progesterona. Ante un caso de BOT seroso, se podrá recomendar THS siempre y cuando no existan criterios histológicos de gravedad (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (37).

- Borderline mucinoso

En mujeres menores de 45 años de edad con BOT mucinoso, dado el beneficio de la THS sobre los riesgos cardiovasculares y óseos, y la ausencia de sensibilidad hormonal de los BOT mucinosos, se recomienda proponer THS (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (37).

En mujeres mayores de 45 años, no hay razón para contraindicar el uso de THS (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (37).

4.4. CÁNCER DE CÉRVIX

- Epidemiología y factores de riesgo

Según datos de la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM), el cáncer de cérvix es la 4^o neoplasia más frecuente en mujeres a nivel mundial. Se calcula que en 2018 se diagnosticaron unos 570.000 nuevos casos, suponiendo un 6.6% de los cánceres en mujeres y se registraron un total de 311.365 muertes. Las tasas de incidencia más altas se producen en América Central y del Sur, en el África subsahariana y en el sudeste asiático (38).

Se calcula que el 85-90% de las muertes tuvieron lugar en los países subdesarrollados, siendo la tasa de mortalidad 18 veces mayor en los países de ingresos bajos o medios respecto a los países ricos. Por el contrario, la citología líquida en combinación con el tratamiento en las primeras fases de la enfermedad ha disminuido hasta un 70% el porcentaje de muertes en los países desarrollados (38).

En España el cáncer de cérvix es la 11^a neoplasia más frecuente en mujeres con 1656 nuevos casos en 2018, aproximadamente con una incidencia de 10.8 casos/100.000 mujeres / año y una mortalidad de 3.6 casos/100.000 mujeres / año (38).

La infección crónica por subtipos oncogénicos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) causa casi todos los casos de cáncer de cuello uterino y, por lo tanto, los factores de riesgo son los asociados con la adquisición de la infección por VPH y la respuesta inmune alterada. Estos factores de riesgo incluyen: edad temprana de inicio sexual, múltiples parejas sexuales o una pareja sexual de alto riesgo, inmunosupresión,



antecedentes de infecciones de transmisión sexual, antecedentes de displasia vulvar o vaginal relacionada con el VPH, falta de asistencia para la detección en los países con programas de detección de cáncer de cuello uterino establecidos (lo que supone aproximadamente dos tercios de los cánceres de cuello uterino en esos países) (39).

Además, se ha demostrado en un estudio de cohortes de más de 300 000 mujeres realizado por *la European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*, que el humo del tabaco es un factor de riesgo importante para desarrollar cáncer de cuello uterino. El grado de tabaquismo, la duración y la cantidad fumada se asociaron con el doble de riesgo de displasia de alto grado y carcinoma. Es importante destacar que el abandono del hábito de fumar se asoció con una doble reducción del riesgo (39).

- **Tratamiento oncológico**

El objetivo principal en la planificación del tratamiento del cáncer de cérvix es evitar la suma de tratamientos, debido al aumento de morbilidad producido al asociar el tratamiento quirúrgico con el tratamiento radioterápico (40).

En estadios precoces sin factores de mal pronóstico la cirugía y la radioterapia ofrecen resultados similares. Sin embargo, la cirugía presenta algunas ventajas como la conservación de la función ovárica, el mantenimiento de una vagina más funcional y la facilitación del conocimiento de los factores pronóstico anatomopatológicos (40).

Dependiendo del estadio, la cirugía es más o menos agresiva. En tumores en estadio I y menos de dos centímetros y mujeres jóvenes que no han cumplido su deseo gestacional, se extirpa el cérvix con el tejido parametrial adyacente (traquelectomía), pero se conserva el cuerpo uterino. Finalmente, se realizará una histerectomía radical en aquellos tumores menores de 4 cm y que no tengan invasión parametrial. (extirpación del útero, los parametrios o ligamentos que unen el útero a la pared pélvica (margen de seguridad), los ganglios linfáticos (linfadenectomía pélvica radical), ovarios y trompas. El tratamiento del cáncer de cérvix mediante abordaje mínimamente invasivo está contraindicado. En pacientes con tumores iniciales, y en casos seleccionados, se realiza una biopsia selectiva del ganglio centinela con el fin de realizar una cirugía lo más conservadora posible (39). Actualmente se recomienda biopsia de ganglio centinela a



todas las pacientes combinada con linfadenectomía pélvica para incrementar la tasa de detección. El ganglio centinela aislado sólo se plantea en estadio IA1 y IA2 (40).

En estadios localmente avanzados, el tratamiento de elección es la asociación radioterapia-quimioterapia y braquiterapia, con finalidad radical (40).

En el metanálisis de Soo-Nyung Kim et al., la histerectomía adyuvante (HA) después de la quimioterapia y radioterapia concomitante (CCRT) en pacientes con cáncer de cérvix localmente avanzado (LACC) no tuvo ningún beneficio en términos de supervivencia, en comparación con la ausencia de HA después de la CCRT. Este patrón se observó consistentemente en los análisis de subgrupos de diseño del estudio, tipo de radiación, respuesta después de CCRT y tipo de histerectomía, aunque la HA se asoció con una menor tasa de recurrencia (41). La HA después de la radioterapia se ha utilizado basándose en el concepto de que puede mejorar el control local y afectar positivamente la supervivencia en pacientes con LACC. En el ensayo GOG-71, 256 pacientes LACC tratados con radiación sin quimioterapia concomitante fueron asignados al azar a HA después de radiación (n = 132) o radiación solamente (n = 124). No hubo diferencia en la supervivencia entre los dos grupos, aunque la tasa de recaída local a los 5 años fue menor en el grupo HA (14% frente a 27%) (41).

En la actualidad, el tratamiento estándar para LACC es la CCRT basada en platino, ya que la CCRT ofrece una mejora en la supervivencia general, así como un control local y a distancia (41).

La asociación de la quimioterapia al tratamiento radioterápico demuestra su efectividad en las siguientes indicaciones:

1. Tratamiento de los estadios iniciales (IB-IIA) con criterios de alto riesgo de recidiva postcirugía (40).
2. Tratamiento de la enfermedad localmente avanzada (IIB-IVA). Muestra una mejoría en la supervivencia del 50% frente a la radioterapia sola (40).
3. Recurrencias y enfermedad metastásica (tratamiento paliativo) (40).
4. Quimioterapia adyuvante después de la quimioradioterapia en casos de alto riesgo de recurrencia (40).



5. Quimioterapia neoadyuvante (controvertido). Aún no se dispone de datos de un ensayo clínico aleatorizado que compare este enfoque seguido de la cirugía con la quimiorradiación concurrente (40).

- Evidencia científica de los tratamientos complementarios

La terapia hormonal sustitutiva es una opción para estas pacientes. Actualmente no hay datos que sugieran que el cáncer de cuello uterino está relacionado con hormonas o que el pronóstico se vea empeorado en pacientes tratadas con THS (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (1).

Aunque no es tan eficaz como la THS en el tratamiento de los síntomas vasomotores; los ISRS y los agonistas adrenérgicos alfa-2 son razonables alternativas (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (1).

- Carcinoma de células escamosas (80-90%): no es dependiente de estrógenos. La THS en forma de estrógenos solos o estrógenos más progesterona (E + P) combinada resultó ventajosa para las pacientes (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). En el grupo de THS, la recurrencia fue del 20% y la supervivencia general a 5 años del 80%, mientras que en el grupo de control se encontró que eran 32% y 65%, respectivamente (6).
- Adenocarcinoma de cuello uterino (10-20%): su comportamiento biológico se asemeja al cáncer de endometrio. Elegir un régimen combinado de estrógenos y progestágenos si la paciente tiene útero (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (6).

No hay evidencia que contraindique THS. Sin embargo, los receptores de estrógeno se expresan en un 39% de los adenocarcinomas cervicales, aunque su expresión no se correlaciona con parámetros clínico-patológicos y no influye en la supervivencia global y libre de enfermedad. Tampoco influye en carcinoma de células escamosas de cuello uterino. En mujeres que han sido tratadas con radioterapia, en lugar de histerectomía, para cáncer de cuello uterino, se indica tratamiento combinado de estrógenos y progestágenos para prevenir la estimulación del endometrio residual (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (7).



En un estudio prospectivo de 120 mujeres en estadio I-II tratadas quirúrgicamente o con radiación, no hubo diferencias en las tasas de recurrencia o la supervivencia general en pacientes que reciben THS (solo estrógenos o E + P) frente a placebo después del seguimiento de 5 o más años. La combinación de estrógeno y progestágeno (progestina o progesterona), o la combinación de estrógeno conjugado con el inhibidor selectivo de la recaptación de estrógenos (bazedoxifeno) debe usarse para mujeres tratadas por quimioterapia primaria y radiación sin histerectomía así como con tejido endometrial (se ha demostrado que el tejido persiste a pesar de la radiación). En conclusión, la THS es segura en mujeres con cáncer de cuello uterino y debe ofrecerse a las pacientes con cáncer con menopausia inducida radioterapia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (30).

Un estudio que examinó a 80 mujeres en estadio I o II que usaron THS después del tratamiento en comparación con 40 controles encontrados reveló que no hubo diferencias significativas en el riesgo de recurrencia o la supervivencia entre los grupos después de cinco años. Además, el grupo THS tuvo un mejor control de los síntomas climatéricos y alivio de los síntomas provocados por la radioterapia (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (33).

- **Cáncer de endocérvix.**

El adenocarcinoma endocervical invasivo (ECA) es menos común que el carcinoma escamoso de cérvix y representa aproximadamente el 25% de las neoplasias malignas cervicales; sin embargo, su prevalencia está aumentando, particularmente entre las mujeres jóvenes en los países desarrollados, incluso en aquellas con programas de detección funcionales. Hay que tener en cuenta que un estudio negativo del cérvix mediante colposcopia y citología, en una paciente con síntomas sin justificación, no excluyen una lesión endocervical. La mayoría de las ECA están relacionadas con el VPH. Los subtipos de HPV 18, 16 y 45 son igualmente prevalentes, aunque algunos estudios epidemiológicos sugieren que el subtipo de HPV 18 es el más común. Sin embargo, a diferencia de los carcinomas escamosos de cérvix invasivos, un porcentaje importante de los ECA (10-15%) no están relacionados con el VPH (42).

En el caso de adenocarcinoma microinvasivo, es excepcional hacer el diagnóstico en una biopsia. De cualquier forma se requiere el espécimen de conización, procedimiento de extirpación electroquirúrgica con asa (LEEP) o traquelectomía para establecer la



dimensión y profundidad de la infiltración y si hay o no compromiso de los márgenes (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (42).

En adenocarcinoma invasivo, la conducta varía dependiendo de su estadio. En los estadios I y IA puede intentarse una traquelectomía, en especial cuando se requiere preservar la capacidad reproductiva (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor). El estudio del espécimen mediante corte congelado ha dado resultados promisorios, en manos de observadores con experiencia (42).

En el resto de los estadios (enfermedad invasiva) la indicación es una histerectomía con o sin ooforectomía dependiendo de cada caso y de los protocolos empleados por el cirujano. Debe tenerse presente que la metástasis ovárica es una posibilidad real a tener en cuenta. La linfadenectomía pélvica es ineludible. La radioterapia neoadyuvante suele indicarse en cáncer escamoso, pero está cuestionada en adenocarcinoma del cérvix por su escasa respuesta. En el curso del posoperatorio y dependiendo de si se cumplen las condiciones para su indicación, principalmente metástasis en ganglios linfáticos pélvicos, se usa quimioterapia adyuvante o radioquimioterapia. Esta última consiste en una opción terapéutica que se aplica antes de la cirugía en tumores grandes. En algunas ocasiones la reducción es total y no hace falta practicar cirugía (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (42).

- Transposición ovárica.

Se trata de un procedimiento que se utiliza para ayudar a mantener la fertilidad de una mujer al prevenir el daño a los ovarios durante la administración de radioterapia. Antes de comenzar la radioterapia, uno o ambos ovarios, y las trompas de Falopio se separan del útero y se unen a la pared del abdomen lejos del lugar que recibirá la radiación (43).

La transposición ovárica se puede realizar mediante diferentes técnicas quirúrgicas, que incluyen laparotomía y laparoscopia. La transposición ovárica laparoscópica es la técnica quirúrgica preferida descrita en la literatura, debido a que se asocia con una recuperación más rápida y menos dolor postoperatorio. Se ha informado que esta técnica tiene una tasa de éxito del 88,6% para la preservación de la función ovárica, como se documenta al medir los niveles de gonadotropina después del tratamiento del cáncer (43).



Sin embargo, la preservación ovárica presenta unas contraindicaciones relativas (44):

- Estadio FIGO > IB1.
- Presencia de metástasis ganglionares.
- Invasión del istmo o del cuerpo uterino.
- Histología no escamosa.
- Invasión > 1/3 del estroma.
- Presencia de invasión linfovascular.

Debido a que estos factores incrementan el riesgo de metástasis ovárica, si se realiza la transposición ovárica en una posición cefálica a la cresta ilíaca, este queda excluido del volumen de radiación, aunque no de manera completa. Teniendo en cuenta que las pacientes que se podrían beneficiar de la transposición ovárica son aquellas que en el estudio anatomopatológico tendrían factores de riesgo que condicionarían la necesidad de radioterapia adyuvante y, por tanto, incrementarían el riesgo de afectación ovárica (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte en contra) (44).

Cabe destacar que solo el 15% de las pacientes sometidas a transposición ovárica tratadas con radioterapia posterior se benefician de este procedimiento, a pesar de que el ovario esté fuera del volumen de radiación, y más del 20% de las pacientes sometidas a transposición ovárica que no han recibido radiación presentan fallo ovárico (44).

Como efecto secundario de esta transposición, más del 25% de las pacientes desarrollarán quistes ováricos dolorosos con una probabilidad tres veces superior a las pacientes no sometidas a este procedimiento (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte en contra) (44).

En definitiva, el riesgo de fallo ovárico precoz, quistes dolorosos y enfermedad residual supera a los beneficios potenciales de la transposición ovárica. Por tanto, si la enferma presenta factores de riesgo que condicionan posibilidad de radioterapia posterior es preferible que los ovarios se encuentren en el volumen de radiación y tratar a estas pacientes con terapia hormonal sustitutiva (nivel de evidencia alto, recomendación fuerte a favor) (44).



4.5. CÁNCER DE VULVA Y VAGINA

- Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de vulva representa el 5% de todos los cánceres que surgen del tracto genital femenino. Aunque la edad media de diagnóstico es de 65 años, los datos muestran que esta edad puede estar disminuyendo. La explicación probable puede ser un aumento de la incidencia del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres jóvenes, con un mayor riesgo de diagnóstico de cáncer de vulva invasivo. Se estima que el 90% de los cánceres de vulva son de histología escamosa y no dependientes de estrógenos (4).

Los cánceres vaginales representan aproximadamente el 3% de todas las neoplasias malignas que surgen del tracto genital femenino. La mayoría de los cánceres vaginales son de histología escamosa y surgen en mujeres posmenopáusicas (4).

- Tratamiento oncológico

En la actualidad, la base del tratamiento quirúrgico es la escisión de la lesión con criterio de radicalidad, es decir con un margen macroscópico de un mínimo de 10 mm (sin tensar la piel de alrededor del tumor) y escisión en profundidad hasta la fascia inferior del diafragma urogenital, la fascia profunda del muslo o el periostio del pubis. Está demostrado que en caso de márgenes inferiores a 8 mm en el estudio anatómo-patológico (pieza fijada), el riesgo de recurrencia aumenta. La cirugía no se considerará tratamiento de elección cuando la escisión requiera una exéresis de uretra o ano con colocación de estomas (45).

Las áreas ganglionares inguinales constituyen el primer escalón de drenaje linfático de la vulva y, por tanto, son las áreas de estudio obligatorio dentro del tratamiento quirúrgico. Se ha señalado que omitir la extirpación completa de los ganglios linfáticos cuando no se observan metástasis en los ganglios centinela reduce claramente las complicaciones postoperatorias y no empeora el pronóstico, contribuyendo así a una mejoría postoperatoria y aumento en la calidad de vida. La tasa de recaída es baja cuando el objetivo de la cirugía se restringe a tumores que son clínicamente negativos para metástasis y están localizados en la vulva (46).



El tratamiento radioterápico está básicamente centrado en irradiación externa mediante energías generadas por aceleradores lineales. En algunas ocasiones podría estar indicada la aplicación de una técnica de braquiterapia. Su primera indicación es como terapia adyuvante a la cirugía, en función de los hallazgos del estudio anatomopatológico, aunque se utilizará como primera terapia en los casos de contraindicación quirúrgica (45).

El cáncer de vulva que requiere la realización de estomas se indica tratamiento con quimiorradioterapia con intención radical, considerándose la exenteración en casos seleccionados, pero sobre todo en pacientes irradiadas que han recidivado. La reducción de la calidad de vida y las complicaciones son frecuentes (46).

- Evidencia científica de los tratamientos complementarios

La mayoría son carcinomas de células escamosas, y se comportan de manera similar al cáncer de cuello uterino de células escamosas, en lo que respecta a la insensibilidad hormonal (6). Por tanto, la THS no está contraindicada (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor).

No obstante, aunque son mucho más raros, otros tipos histológicos posibles son: melanoma, sarcoma, adenocarcinoma y otros subtipos histológicos de cáncer de vagina (4):

- Adenocarcinoma vaginal (de células claras): más comúnmente se desarrolla después de la exposición intrauterina a dietilestilbestrol (6). Los adenocarcinomas de vagina representan casi todos los cánceres vaginales diagnosticados en mujeres menores de 20 años (4).

La edad media de diagnóstico de los cánceres vaginales de células claras, que se observa con mayor frecuencia en pacientes expuestas a dietilestilbestrol en el útero, es de 19 años. En comparación con las mujeres no expuestas, las pacientes expuestas a dietilestilbestrol en el útero tienen un riesgo 40 veces mayor de desarrollar adenocarcinoma de células claras de la vagina y el cuello uterino. En un estudio de 3844 mujeres a las que se les prescribió dietilestilbestrol durante el embarazo, en comparación con un grupo de 3716 controles no expuestos, se observó un pequeño aumento en el riesgo de cáncer



de mama en el grupo expuesto a dietilestilbestrol (RR 1,27; IC del 95%: 1,07-1,520) (4).

- Adenocarcinoma vulvar: puede desarrollarse a partir de las glándulas de Bartolino (6).

Estas formas de adenocarcinoma son demasiado raras y su relación a la THS no está bien determinada, por lo que no hay una recomendación clara (nivel de evidencia moderado, recomendación débil en contra) (6).

4.6. CÁNCER HEREDITARIO

4.6.1. BRCA

- ➔ En portadoras de la mutación BRCA que se han sometido a RRSO ± histerectomía sin antecedentes personales de cáncer de mama u otras contraindicaciones absolutas para el uso de THS, y que experimentan síntomas menopáusicos significativos, es razonable ofrecer tratamiento con THS (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte a favor) (1).
- ➔ En portadoras de la mutación BRCA con antecedentes personales de cáncer de mama hormonodependiente, se debe evitar la THS (nivel de evidencia moderado, recomendación fuerte en contra). Las alternativas no hormonales deben ser de primera línea en el tratamiento de los síntomas de la menopausia (1).

4.6.2. SÍNDROME DE LYNCH

Existen dos subtipos. En el síndrome de Lynch tipo I, está aumentado únicamente el riesgo de presentar cáncer de colon y de recto, mientras que el síndrome de Lynch tipo II se asocian además con otros tumores (endometrio, ovarios, intestino delgado, uréter; y en menor proporción pelvis renal) (1).



Actualmente no hay datos publicados que indiquen el uso de THS entre mujeres con síndrome de Lynch II. Es razonable considerar THS en mujeres jóvenes sintomáticas que se han sometido a histerectomía y salpingooforectomía bilateral con menopausia iatrogénica posterior contraindicada (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor) (1).

Además, desde la perspectiva del riesgo de cáncer de colon que también tienen estas pacientes, dado que en el estudio WHI se demostró que la terapia con estrógenos reduce el riesgo de cáncer de colon, es posible (aunque no probado) que la terapia de reemplazo con estrógenos también pueda reducir el riesgo de cáncer de colon en este subgrupo de mujeres (nivel de evidencia moderado, recomendación débil a favor). (1).



Bibliografía

1. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: Why not? *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2011;122(2):447–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.012>
2. Villanea CF. Terapia de reemplazo hormonal: ventana de oportunidad. *Revista Medica Sinergia* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Feb 9];4(1):14–22. Available from: <http://revistamedicasinergia.comURL:http://revistamedicasinergia.com>
3. Archer DF, Simon JA, Portman DJ, Goldstein SR, Goldstein I. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2019 Sep 3 [cited 2021 Feb 9];14(5):301–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31526199/>
4. del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2017;146(2):427–35. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.013>
5. Biglia N, Bounous VE, Sgro LG, D'Alonzo M, Gallo M. Treatment of climacteric symptoms in survivors of gynaecological cancer. *Maturitas* [Internet]. 2015;82(3):296–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.07.006>
6. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature [Internet]. Vol. 26, *Pathology and Oncology Research*. Springer; 2020 [cited 2021 Feb 9]. p. 63–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30617760/>
7. Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plotti F, Simoncini T, et al. 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* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2021 Feb 9];134:56–61. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005>
8. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011]* [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.
9. Neumann I, Pantoja T, Peñaloza B, Cifuentes L, Rada G. The GRADE system: A change in the way of assessing the quality of evidence and the strength of recommendations. *Revista medica de Chile*. 2014;142(5):630–5.
10. Grzankowski KS, Carney M. Quality of life in ovarian cancer. *Cancer Control*. 2011;18(1):52–8.
11. Bottomley A, Pe M, Sloan J, Basch E, Bonnetain F, Calvert M, et al. Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: a start in setting international standards. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2016;17(11):e510–4. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30510-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30510-1)

12. Biglia N, Bounous VE, de Seta F, Lello S, Nappi RE, Paoletti AM. Non-hormonal strategies for managing menopausal symptoms in cancer survivors: An update. *Ecancermedicalscience*. 2019;13:1–15.
13. Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD, Ackerman R, Aqua K, Drosman S, et al. Extended-release oxybutynin therapy for vasomotor symptoms in women: A randomized clinical trial. *Menopause*. 2016;23(11):1214–21.
14. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: Results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause*. 2015;22(1):36–43.
15. di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D’oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, et al. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* [Internet]. 2019;121(November):93–100. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.017>
16. Portman DJ, Goldstein SR, Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric* [Internet]. 2019;22(1):65–72. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1535583>
17. Hutchinson-Colas J, Segal S. Genitourinary syndrome of menopause and the use of laser therapy. *Maturitas* [Internet]. 2015;82(4):342–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.08.001>
18. Akpunar D, Bebis H, Yavan T. Use of complementary and alternative medicine in patients with gynecologic cancer: A systematic review. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(17):7847–52.
19. Supoken A, Chaisrisawatsuk T, Chumworathayi B. Proportion of gynecologic cancer patients using complementary and alternative medicine. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2009;10(5):779–82.
20. Pasquali R, Oriolo C. Obesity and Androgens in Women. *Frontiers of Hormone Research*. 2019;53:120–34.
21. Koo S, Ahn Y, Lim JY, Cho J, Park HY. Obesity associates with vasomotor symptoms in postmenopause but with physical symptoms in perimenopause: a cross-sectional study. *BMC women’s health*. 2017;17(1):126.
22. Shepherd-Banigan M, Goldstein KM, Coeytaux RR, McDuffie JR, Goode AP, Kosinski AS, et al. Improving vasomotor symptoms; psychological symptoms; and health-related quality of life in peri- or post-menopausal women through yoga: An umbrella systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. 2017;34(June):156–64.
23. Franco OH, Chowdhury R, Troup J, Voortman T, Kunutsor S, Kavousi M, et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: A systematic review and meta-analysis. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016;315(23):2554–63.
24. Chen FP, Chang CJ, Chao AS, Huang HY, Huang JP, Wu MH, et al. Efficacy of Femarelle for the treatment of climacteric syndrome in postmenopausal women: An open label

- trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* [Internet]. 2016;55(3):336–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tjog.2016.04.008>
25. Gartoulla P, Davis SR, Worsley R, Bell RJ. Use of complementary and alternative medicines for menopausal symptoms in Australian women aged 40–65 years. *Medical Journal of Australia*. 2015;203(3):146–53.
 26. Sharif SN, Darsareh F. Impact of evening primrose oil consumption on psychological symptoms of postmenopausal women: a randomized double-blinded placebo-controlled clinical trial. *Menopause*. 2020;27(2):194–8.
 27. Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/endometrio?start=1>
 28. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *The Lancet* [Internet]. 2016;387(10023):1094–108. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00130-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00130-0)
 29. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario [Internet]. 2016;40
 30. Sinno AK, Pinkerton J, Febbraro T, Jones N, Khanna N, Temkin S, et al. Hormone therapy (HT) in women with gynecologic cancers and in women at high risk for developing a gynecologic cancer: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement: This practice statement has been endorsed by The North American Meno. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2020;157(2):303–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.01.035>
 31. di Donato V, Palaia I, D’Aniello D, Musacchio L, Santangelo G, di Mauro F, et al. Does Hormone Replacement Therapy Impact the Prognosis in Endometrial Cancer Survivors? A Systematic Review. *Oncology (Switzerland)*. 2020;98(4):195–201.
 32. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors: A nationwide study using the Korean Health Insurance review and assessment service database. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2019;30(4):1–10.
 33. 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* [Internet]. 2016;92:86–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.07.018>
 34. George S, Hensley ML, Ray-coquard I. Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. 2018;36(2):144–51.
 35. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *The Lancet* [Internet]. 2019;393(10177):1240–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2)
 36. Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, Colombo N, et al. Non-epithelial ovarian cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-

- up. ESMO Guidelines Committee [Internet]. 2018;29(October):iv1–18. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy001>
37. Bourdel N, Huchon C, Abdel C, Azaïs H, Bolze P, Brun J, et al. ScienceDirect Borderline ovarian tumors : French guidelines from the CNGOF . Part 2 . Surgical management , follow-up , hormone replacement therapy , fertility management and preservation. 2020;23.
 38. Cáncer de cervix - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix?start=1>
 39. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. The Lancet [Internet]. 2019;393(10167):169–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32470-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32470-X)
 40. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Oncoguía SEGO: Cáncer de Cuello Uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario [Internet]. 2018;13. Available from: https://seor.es/wp-content/uploads/2019/10/Cancer_cervix_2018_5.pdf
 41. Shim SH, Kim SN, Chae SH, Kim JE, Lee SJ. Impact of adjuvant hysterectomy on prognosis in patients with locally advanced cervical cancer treated with concurrent chemoradiotherapy: A meta-analysis. Journal of Gynecologic Oncology. 2018;29(2):1–18.
 42. Grases P. Adenocarcinoma del cuello uterino y sus lesiones preinvasivas. Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela [Internet]. 2010 [cited 2021 Mar 19];70(2):112–5. Available from: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000200007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 43. Arian SE, Goodman L, Flyckt RL, Falcone T. Ovarian transposition: a surgical option for fertility preservation. Fertility and Sterility [Internet]. 2017;107(4):e15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.01.010>
 44. Rob L, Skapa P, Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. The Lancet Oncology [Internet]. 2011;12(2):192–200. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70084-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70084-X)
 45. Obstetricia SE de G y. Guía de Asistencia Práctica Oncología SEGO: Cáncer Escamoso Invasor de Vulva. Progresos de Obstetricia y Ginecología. 2017;60(2):176–96.
 46. Saito T, Tabata T, Ikushima H, Yanai H, Tashiro H, Niikura H, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. Vol. 23, International Journal of Clinical Oncology. Springer Japan; 2018. 201–234.

ANEXOS

Escala FACT-G

Rodee con un círculo la respuesta que mejor defina su situación														
Bienestar físico		Nada	Un poco	Moderad.	Bastante	Mucho								
1	Me falta energía	0	1	2	3	4								
2	Tengo náuseas	0	1	2	3	4								
3	Me cuesta atender a mi familia	0	1	2	3	4								
4	Tengo dolor	0	1	2	3	4								
5	Me molestan los efectos 2os del tratamiento	0	1	2	3	4								
6	Me suelo sentir enfermo	0	1	2	3	4								
7	Tengo que pasar tiempo en cama	0	1	2	3	4								
8	¿Cuánto afecta el bienestar físico a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Bienestar social y familiar		Nada	Un poco	Moderad.	Bastante	Mucho								
9	Me noto alejado de mis amigos	0	1	2	3	4								
10	Mi familia me apoya	0	1	2	3	4								
11	Me ayudan mis amigos y vecinos	0	1	2	3	4								
12	Mi familia ha aceptado la enfermedad	0	1	2	3	4								
13	En casa no se habla de mi enfermedad	0	1	2	3	4								
14	Me siento próximo a mi cónyuge (si procede)	0	1	2	3	4								
15	Estoy satisfecho con mi vida sexual (si procede)	0	1	2	3	4								
16	¿Cuántos afecta el bienestar social y familiar a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Relación con el médico		Nada	Un poco	Moderad.	Bastante	Mucho								
17	Confío en mi médico	0	1	2	3	4								
18	Mi médico se ofrece a contestar a mis preguntas	0	1	2	3	4								
19	¿Cuánto afecta la relación con el médico a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Bienestar emocional		Nada	Un poco	Moderad.	Bastante	Mucho								
20	Me siento triste	0	1	2	3	4								
21	Estoy orgulloso de cómo llevo la enfermedad	0	1	2	3	4								
22	Estoy perdiendo la esperanza en la lucha contra mi enfermedad	0	1	2	3	4								
23	Me siento nervioso	0	1	2	3	4								
24	Me preocupa la muerte	0	1	2	3	4								
25	¿Cuánto afecta su bienestar emocional a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho
Capacidad de realizar tareas		Nada	Un poco	Moderad.	Bastante	Mucho								
26	Puedo trabajar (incluye las tareas del hogar)	0	1	2	3	4								
27	Mi trabajo es satisfactorio	0	1	2	3	4								
28	Soy capaz de disfrutar cada momento	0	1	2	3	4								
29	He aceptado mi enfermedad	0	1	2	3	4								
30	Duermo bien	0	1	2	3	4								
31	Disfruto con mis aficiones habituales	0	1	2	3	4								
32	Estoy contento con mi calidad de vida actual	0	1	2	3	4								
33	¿Cuánto afecta su capacidad de realizar tareas a su calidad de vida?	Nada	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Mucho

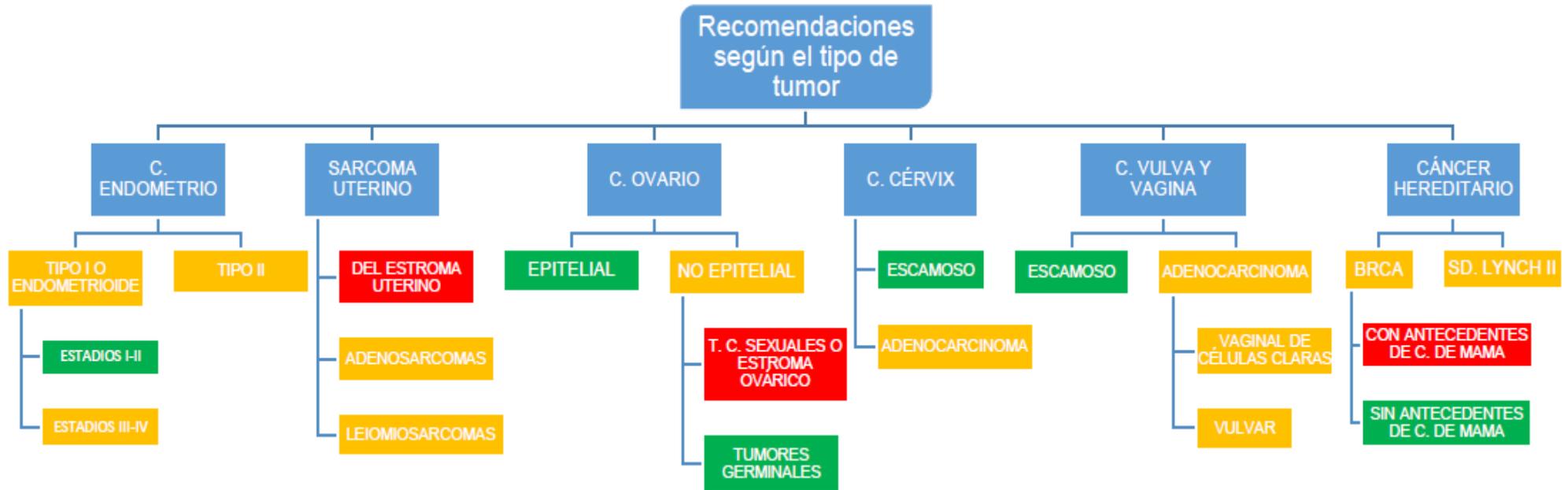


Diagrama de recomendaciones según el tipo de tumor. En **verde**, encontramos aquellos tumores en los que se recomienda el uso de THS. En **ámbar**, aquellos en los que todavía no hay suficiente evidencia como para recomendar o contraindicar la THS, o bien, algunos de sus subtipos son candidatos a beneficiarse de THS pero otros no o se desconoce. En **rojo**, contraindicaciones absolutas para el uso de THS según la evidencia disponible.