



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

Terapia hormonal sustitutiva en supervivientes de cáncer ginecológico.

Rebeca Benito Villena.

00/12/2021

INTRODUCCIÓN:

A nivel mundial, se estima que se diagnostican 1.3 millones de casos nuevos de cáncer ginecológico cada año (1). Los avances en oncología han conseguido un aumento en la tasa de supervivencia de las pacientes con cáncer, que actualmente pueden llegar a vivir lo suficiente para alcanzar la edad natural de la menopausia o experimentar el cese de la función gonadal iatrogénico por el tratamiento oncológico (quimioterapia, radioterapia, ooforectomías, uso de fármacos antiestrogénicos) (2). Los síntomas de la menopausia quirúrgica son más intensos y duran más tiempo que los de la menopausia natural (3).

El cese de la función ovárica antes de los 40 años o insuficiencia ovárica prematura (término recomendado por la Sociedad Internacional de la Menopausia) (4) se asocia a consecuencias negativas para la salud como una mayor tasa de mortalidad, un aumento en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, alteraciones cognitivas, problemas psicológicos, osteoporosis y disfunciones sexuales, entre otros (3-5).

Tanto la guía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) como la de la Sociedad Internacional de la Menopausia recomiendan el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) en pacientes con IOP hasta la edad natural de la menopausia (4,6). Sin embargo, en la ficha técnica de los fármacos para THS de la Asociación Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) viene especificado que el antecedente de cáncer de mama y de cáncer

hormono-dependiente o que pudiera serlo es una contraindicación para su uso dejando a las pacientes supervivientes de cáncer ginecológico desamparadas ante la IOP yatrógena y también ante los síntomas vasomotores de la menopausia (que son más intensos y duraderos que los de la menopausia natural en caso de menopausia quirúrgica) (3,7). Curiosamente, la SEGO, en su posicionamiento respecto a la THS de 2017, no menciona que el antecedente de cáncer ginecológico sea una contraindicación aunque sí recomienda prudencia en pacientes con riesgo de cáncer de mama (8).

THS EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA:

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres españolas (9). La mayoría se diagnostican entre los 45 y los 65 años (9).

Los resultados de los estudios sobre el uso de THS en estas pacientes son controvertidos (2,10). Por una parte, el estudio HABITS (“Hormone replacement therapy after breast cancer – is it safe?”), el primer gran ensayo clínico aleatorizado se detuvo prematuramente tras solo 2.1 años de seguimiento porque los resultados preliminares mostraron un aumento en el riesgo de recurrencia del cáncer (2,7,10). Por otra parte, el ensayo clínico Stockholm, coetáneo al HABITS no mostró un aumento del riesgo de recidivas. El ensayo Stockholm se detuvo prematuramente tras el comunicado de los resultados del estudio HABITS (2,7,10).

En cuanto a la tibolona, ésta tampoco está recomendada en las supervivientes de cáncer de mama (5, 10). El estudio LIBERATE (“Livial Intervention following Breast cancer: Efficacy, Recurrence and Tolerability Endpoints”) tuvo que ser suspendido antes de tiempo por la detección de un aumento del riesgo de recurrencia del cáncer en el grupo de intervención aunque la densidad mineral ósea (DMO) y los síntomas climatéricos mejoraron significativamente (10). Curiosamente, la recurrencia del cáncer se observó solo en las pacientes con DMO normal, lo que sugiere un efecto local de los estrógenos no relacionado con el nivel de estrógenos circulantes en el plasma (10).

Respecto a la terapia con estrógenos vaginales, estudios de espectrofotometría de masas de alta sensibilidad han demostrado que las preparaciones vaginales se absorben y pasan a la circulación sistémica, aunque no aumentan los niveles séricos de estrógenos por encima de los niveles normales de la menopausia (11). Se desconoce el umbral de seguridad de concentración de estrógenos séricos seguro en las mujeres supervivientes de cáncer de mama, por lo que no está claro si este pequeño aumento de los niveles de estrógenos puede estimular las células tumorales quiescentes (11). Teóricamente la terapia estrogénica vaginal es más segura en mujeres en tratamiento con antiestrógenos (tamoxifeno o raloxifeno) ya que aunque se produjera absorción sistémica del estrógeno su función estaría bloqueada (11). Hasta la fecha no se ha visto que el uso de estrógenos vaginales en mujeres con antecedente de cáncer de mama aumente el riesgo de recidiva (11).

¿Qué dicen las guías?

La oncoguía de cáncer de mama de la SEGO no menciona la THS (9). La menoguía “mujer con cáncer de mama y menopausia” desaconseja el uso de THS en supervivientes de cáncer de mama (12). Según el manual básico de la menopausia de la AEEM el antecedente de cáncer de mama es una contraindicación absoluta para el uso de THS sistémica pues puede activar o acelerar una micrometástasis oculta o el crecimiento de un tumor secundario (5). Según el manual, puede considerarse el uso de estrógenos locales a dosis bajas en pacientes que no responden a tratamientos no hormonales y con bajo riesgo de recidiva (5).

La guía de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) establece que el uso de THS no está indicado salvo excepciones que se evaluarán de forma individualizada (13). No obstante, no menciona qué excepciones son ni qué hay que evaluar.

La guía de 2016 de la Sociedad Internacional de la Menopausia afirma que no debe administrarse THS a las pacientes supervivientes de cáncer de mama (14).

La ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) y la FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) no tienen guía sobre el cáncer de mama.

THS EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE ENDOMETRIO:

El cáncer de endometrio es el tumor maligno del tracto genital femenino más frecuente en España y el segundo en mortalidad, tras el cáncer de ovario (15). Aunque el cáncer de endometrio es una enfermedad más prevalente en mujeres menopáusicas, en torno al 25% de las pacientes son pre-menopáusicas y entre el 2.5 y el 14.4% son menores de 40 años (7). El cáncer de endometrio se suele diagnosticar en estadios iniciales (FIGO I y II) y tiene un pronóstico favorable, con una supervivencia media a los 5 años del 85 (1,7,15).

Generalmente el cáncer de endometrio se clasifica en 2 tipos de tumores distintos en cuanto a biología, histología, pronóstico y tratamiento (15):

- Tipo I (adenocarcinoma endometriode): es el más frecuente (80-90%). Este tipo de cáncer se relaciona con la exposición a estrógenos sin oposición de los gestágenos y frecuentemente se relaciona con la hiperplasia endometrial (7,15). Generalmente expresan receptores de estrógenos y progesterona (15,16).
- Tipo II (carcinoma seroso, de células claras e indiferenciado): no se relacionan con la exposición a estrógenos (15). Suelen ser de mayor grado histológico que los tipo I y más agresivos (15,16). No suelen expresar receptores hormonales (15,16).

Puesto que el 80-90% de los cánceres de endometrio expresan receptores hormonales podría esperarse un aumento de la tasa de recidiva tras el uso de la THS por estímulo de las células cancerígenas que pudieran quedar tras el tratamiento oncológico (3, 10). Sin embargo, los estudios publicados en las últimas décadas no apoyan esta hipótesis (1,2,10,16). Hasta la fecha, ningún estudio ha reportado efectos negativos de la THS en la recurrencia ni en la supervivencia global en las supervivientes de cáncer de endometrio en estadios tempranos (FIGO I y II) (1,2,3,7,17,18).

Si bien es cierto que los estudios no muestran problemas significativos con el uso de THS tras el tratamiento quirúrgico de los estadios iniciales del cáncer de endometrio, no hay información suficiente de su uso en estadios avanzados (1,17).

En caso de considerar el uso de THS en supervivientes de cáncer endometrial debe recomendarse el uso de THS combinada con estrógenos y gestágenos (2,3,10,19). Según un metaanálisis de 2014, el uso de THS combinada tiene un efecto protector frente a las recurrencias del cáncer de endometrio mientras que la THS solo con estrógenos no tiene este efecto (19). La pauta recomendada es la continua, porque en el seguimiento post-intervención de las pacientes del estudio WHI se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer endometrial con el uso de THS combinada continua frente a la secuencial (HR 0.67, IC 0.49-0.91) a los 13 años de seguimiento (20,21).

Existe controversia en cuanto al tiempo que se debe esperar entre el tratamiento del cáncer y el inicio de la THS. Algunos autores sugieren esperar hasta haber completado 2 años libres de enfermedad (22), otros recomiendan esperar solo 6-12 meses (1) y otros incluso lo administra de forma inmediata tras la cirugía (23).

Debido a la falta de receptores hormonales de los carcinomas endometriales tipo II la THS, teóricamente, debería ser segura (7,10). Sin embargo, no se han realizado estudios en todos los tipos histológicos y no se puede asegurar de forma categórica (7,10).

¿Qué dicen las guías?

Según la oncoguía del cáncer de endometrio de la SEGO, en pacientes jóvenes a las que se realice anexectomía bilateral el uso de terapia estrogénica sustitutiva es una opción razonable si se cumplen los siguientes criterios: 1) bajo riesgo, estadio I – II; 2) que hayan pasado al menos 12 meses del fin del tratamiento y la paciente esté libre de enfermedad; 3) que la paciente esté informada de los riesgos asociados (15). Según el manual básico de la menopausia de la AEEM la THS combinada es el tratamiento de elección de los síntomas climatéricos en pacientes supervivientes de cáncer de endometrio de

bajo riesgo mientras que en pacientes de medio-alto riesgo es preferible el uso de terapias no hormonales (5).

Las guías de cáncer de endometrio de la SEOM, la ESGO y la FIGO no mencionan la THS (24,25,26).

El artículo de posicionamiento de la EMAS (European Menopause and Andropause Society) y la IGCS (International Gynecologic Cancer Society) recomienda considerar el uso de estrógenos tópicos o sistémicos en mujeres supervivientes de cáncer de endometrio de bajo grado y estadios precoces (1). En pacientes con cánceres en estadios avanzados o con histologías de alto grado recomienda el manejo con fármacos no hormonales de los síntomas climatéricos(1).

La guía francesa establece que la terapia estrogénica sustitutiva no está contraindicada en pacientes menores de 50 años sin hacer otras consideraciones y que puede ofrecerse a aquellas pacientes a las que se les haya practicado una anexectomía bilateral (27). En cuanto a las mujeres a partir de los 50 años, considera que tiene las mismas indicaciones y contraindicaciones que en la población general (27).

La guía japonesa es incluso más permisiva y establece que puede administrarse THS a las pacientes después de haberles explicado los beneficios y riesgos sin hacer mención a la histología ni a la edad (28).

SARCOMA UTERINO:

Los sarcomas uterinos son tumores malignos muy poco frecuentes, representan tan sólo el 1% de los cánceres ginecológicos y el 5% de todos los cánceres uterinos (1,29). En realidad, se trata de un grupo heterogéneo de neoplasias que incluye diferentes tipos histológicos: sarcomas del estroma endometrial, leiomiosarcomas, carcinosarcomas y adenosarcomas. Como estos tumores pueden ser hormono-dependientes debe comprobarse en el estudio anatomopatológico si expresan receptores de estrógenos y progesterona antes de decidir si utilizar la THS (1).

Los sarcomas del estroma endometrial sobreexpresan receptores de estrógenos y progesterona y se ha reportado un efecto perjudicial del uso de HRT y tamoxifeno en el curso de la enfermedad, por lo que su uso debe ser evitado (2,10).

Los leiomiomas también sobreexpresan receptores de estrógenos y progesterona con bastante frecuencia, pero los datos son controvertidos. Algunos autores sostienen que no se trata de un tumor hormono-dependiente puesto que la ooforectomía no mejora la supervivencia a 5 años y que podría usarse la THS. Otros autores consideran que el uso de THS es arriesgado. (2,10).

En el caso de los carcinosarcomas y los adenosarcomas la THS puede utilizarse (2).

¿Qué dicen las guías?

Las guías de la SEGO y la FIGO de sarcoma uterino no mencionan la THS (29, 26). Según el manual básico de la menopausia editado por la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) la THS solo está contraindicada en los sarcomas del estroma endometrial mientras que en el resto de sarcomas sí está permitida (5).

El artículo de posicionamiento de la EMAS y la IGCS recomienda estudiar los receptores hormonales del tumor para decidir si usar THS (1).

CÁNCER DE OVARIO:

El cáncer de ovario es una enfermedad heterogénea. Podemos dividirlo grosso modo en cáncer epitelial de ovario (90% de los casos), tumores de células germinales (5%) y tumores del estroma de los cordones sexuales (1.2%) (3).

- Cáncer epitelial de ovario, de las trompas de Falopio y de peritoneo: la edad media al diagnóstico son 60 años pero hasta el 40% de los casos se diagnostican entre los 30 y los 60 años y el 3-17% antes de los 40 años. El cáncer epitelial de ovario puede dividirse en 5 subtipos histológicos: carcinoma seroso de alto grado, carcinoma seroso de

bajo grado, carcinoma endometriode, carcinoma de células claras y carcinoma mucinoso (1,10).

Múltiples estudios y metaanálisis han mostrado que la THS no aumenta la recurrencia del cáncer de ovario o incluso llega a aumentar la supervivencia global de las pacientes (1,7,10,16). Los periodos de seguimientos de estos estudios han sido entre 42 meses y 19 años (10) y se utilizaron diferentes regímenes de THS combinados o no con gestágenos (1). En algunas publicaciones se recomienda no utilizar la THS en el subtipo endometriode porque podría ser sensible a los estrógenos. Sin embargo, teniendo en cuenta que las pacientes supervivientes a adenocarcinoma de endometrio son candidatas a THS, parece ilógico que no se use en cáncer endometriode de ovario (10).

- Tumores de células germinales: generalmente afecta a mujeres de entre 10 y 30 años (1). Aunque en la mayoría se realiza cirugía conservadora de la fertilidad, ésta suele seguirse de quimioterapia basada en platinos que puede provocar un fallo ovárico (1). El pronóstico es excelente con una supervivencia a 5 años mayor del 85% (1). Actualmente no hay ninguna evidencia que contraindique la THS en estas pacientes (1,10).
- Tumores del estroma de los cordones sexuales: los tumores de células de la granulosa son el subtipo histológico más frecuente (1,10). Secretan hormonas esteroideas, entre ellas estrógenos (1,10). En la terapia de mantenimiento se utilizan inhibidores de la aromatasa, leuprolide y tamoxifeno (1). Puesto que son tumores estrógeno-dependientes se recomienda no utilizar la THS aunque no se haya demostrado en ningún estudio que tenga un efecto deletéreo (1,10).

¿Qué dicen las guías?

La SEGO no menciona la THS en la oncogúa del cáncer de ovario (30). El manual básico de la menopausia de la AEEM recomienda la THS como tratamiento de primera opción de los síntomas vasomotores en pacientes sometidas a cirugía por cáncer de ovario excepto en el caso de tumores de la granulosa (5).

Según la guía de la ESGO la THS no está contraindicada para síntomas menopáusicos severos pero puntualiza que la seguridad de la THS en carcinomas serosos de bajos grado y en carcinomas endometrioides no está clara (31).

La guías de la SEOM y de la FIGO no mencionan la THS (32,33).

El artículo de posicionamiento de la EMAS y la IGCS permite el uso de THS sistémica y/o tópica en pacientes supervivientes de cánceres epiteliales no-serosos y tumores de células germinales (1). Recomienda cuidado, aunque no contrindica, el uso de THS en mujeres supervivientes de cáncer epitelial seoroso y tumores de la granulosa (1).

La guía japonesa del cáncer de ovario recomienda el uso de THS en pacientes con síntomas de menopausia y en aquellas menores de 45 años (34).

CÁNCER DE CÉRVIX:

El cáncer de cuello uterino (CCU) es el cuarto cáncer en frecuencia en la mujer a nivel mundial (35). En España, el cáncer de cérvix es el segundo cáncer en incidencia en el grupo de mujeres de entre 15 y 44 años (35).

El carcinoma escamoso es el cáncer cervical más frecuente (80-90% de los casos) y la infección por un genotipo de alto riesgo del virus del papiloma humano es condición necesaria para su desarrollo (35). El carcinoma escamoso no se considera un tumor homono-dependiente (3). Como Ploch demostró hace décadas, la terapia hormonal sustitutiva (tanto solo con estrógenos como combinada) es beneficiosa para estas pacientes (10). Ploch siguió durante al menos 5 años a 120 pacientes menores de 45 años tras el tratamiento quirúrgico o radioterápico de cáncer de cérvix en estadios tempranos (estadios I y II-A). A 80 de estas pacientes se les administró THS. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a recurrencia y supervivencia a 5 años (36).

El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más frecuente (15%) y un pequeño porcentaje no se relaciona con el VPH. Los adenocarcinomas expresan con relativa frecuencia (49%) receptores de estrógenos pero su

expresión no se correlaciona con parámetros clínico-patológicos y no influye en la supervivencia global ni en la supervivencia libre de enfermedad (1).

La THS nunca se ha relacionado con el desarrollo de carcinomas escamosos de cérvix (7). Un estudio retrospectivo de casos y controles reportó un aumento significativo del riesgo de adenocarcinoma cervical en mujeres que tomaron THS solo con estrógenos (OR 2.7) (37). El uso de estrógenos asociados con gestágenos no se asoció a un mayor riesgo de adenocarcinoma (OR 1.1), lo que apoya la teoría de que el adenocarcinoma cervical se comporta como el adenocarcinoma de endometrio (2).

¿Qué dicen las guías?

La oncoguía de la SEGO establece que debe prescribirse THS, en ausencia de contraindicaciones, a supervivientes de CCU con menopausia yatrogénica hasta la edad natural de la menopausia (35). Se recomendará la terapia combinada en caso de útero in situ (35). Según el manual básico de la menopausia de la AEEM el antecedente de CCU escamoso no es contraindicación para el uso de THS pero el adenocarcinoma sí (sin embargo más adelante menciona “el tratamiento debe ser el mismo que para las pacientes con adenocarcinoma endometrial” pero como se mencionó anteriormente, el manual no contraindica la THS en el cáncer de endometrio) (5).

Según la ESGO la THS debe ser propuesta a las mujeres supervivientes de CCU con IOP de acuerdo con las recomendaciones habituales de la menopausia (38). Debe prescribirse THS combinada en mujeres que conserven el útero y THS solo con estrógenos en caso contrario (38).

Según la guía de la SEOM y la de la FIGO las mujeres menores de 50 años que hayan perdido la función ovárica deben ser consideradas candidatas a THS (39, 40).

El artículo de posicionamiento de la EMAS y la IGCS permite el uso de THS (1).

CÁNCER DE VULVA Y VAGINA:

Los tumores malignos vulvares representan un 4-5% de todos los cánceres ginecológicos (41) y el cáncer de vagina el 1-2% (42). Son en su

mayoría de estirpe epitelial escamosa (41,42) y no se consideran hormono-dependientes, por lo que la THS no estaría contraindicada.

Los adenocarcinomas de vulva y vagina son muy raros y no existen datos suficientes para posicionarse respecto a la THS en estas estirpes (2,10,16). Existen algunos reportes de casos en la literatura que sugieren una asociación entre la exposición a estrógenos sin oposición de gestágenos y el adenocarcinoma vaginal (2,10)

¿Qué dicen las guías?

Las guías de la SEGO, la FIGO y la ESGO no mencionan la THS (41, 43,44,45).

El artículo de posicionamiento de la EMAS y la IGCS permite el uso de THS (1). El manual básico de la menopausia de la AEEM afirma que estos cánceres no son contraindicación para el uso de THS (5).

RESUMEN DE LA EVIDENCIA:

- Cáncer de mama: la THS y la tibolona están contraindicadas.
- Cáncer de endometrio: la THS no tiene un efecto negativo en la recurrencia ni en la supervivencia global en cánceres de endometrio estadio I y II de la FIGO. La THS recomendada para las pacientes con antecedente de cáncer de endometrio es la THS combinada en pauta continua.
- Sarcoma uterino: la THS está contraindicada en los sarcomas del estroma endometrial y no lo está en los carcinosarcomas y adenosarcomas. En los leiomiomas el uso de la THS es controvertido.
- Cáncer de ovario: la THS no está contraindicada para los cánceres epiteliales ni de células germinales y sí lo está en los tumores de células de la granulosa.
- Cáncer de cérvix: la THS es segura. En casos en los que se haya preservado el útero y/o el tipo histológico sea adenocarcinoma se administrará THS combinada.

- Cáncer de vulva y vagina: la THS es segura en estirpes escamosas. No hay datos suficientes respecto a los adenocarcinomas pero, en caso de utilizar THS, la combinada parece la mejor opción.

BIBLIOGRAFÍA:

- 1) 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*. 2020;134:56-61.
- 2) Sourouni M, Kiesel L, Thieme G, Kg V. Hormone Replacement Therapy After Gynaecological Malignancies: A Review Article. 2021;81:549-54.
- 3) Brzozowska M, Lewinski A. Hormonal replacement therapy in women with a history of internal genital organ malignancy. *Prz Menopauzalny*. 2021;20(1):34-9.
- 4) Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper.
- 5) Níguez Sevilla I, González García-Cano D, Otero García-Ramos B. Menopausia en pacientes con cáncer ginecológico. En: Grupo de Jóvenes Expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Manual básico de menopausia. Madrid. 2020. p. 97-102.
- 6) Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Menoguía: menopausia precoz. 2014.
- 7) Angioli R, Luvero D, Armento G, Capriglione S, Plotti F, Scaletta G, et al. Hormone replacement therapy in cancer survivors: Utopia? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;124(December 2017):51-60.
- 8) Sánchez Borrego R, Llana Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Comino Delgado R, Ferrer Barriendos J, Baquedano Mainar L et al.

- Posicionamiento AEEM-SEGO sobre la terapia hormonal de la menopausia. Prog Obstet Ginecol 2018;61(3):230-234.
- 9) Oncoguía SEGO: Cáncer infiltrante de mama. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2017.
- 10) Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors – Review of the Literature. Pathol Oncol Res. 2020;26(1):63-78.
- 11) Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JA V., Gompel A, Lumsden MA. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102(10):3647-61.
- 12) Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Menoguía: mujer con cáncer de mama y menopausia. 2013.
- 13) Barnadas A, Algara M, Cordoba O, Casas A, González M. Recomendaciones para el seguimiento de las mujeres supervivientes de Cáncer de Mama. 2017.
- 14) Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on womens midlife health and menopause hormone therapy. Climacteric. 2016;19(2):109-50.
- 15) Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2016.
- 16) Kapoor E, Benrubi D, Faubion SS. Menopausal Hormone Therapy in Gynecologic Cancer Survivors. Clin Obstet Gynecol. 2018;61(3):488-95.
- 17) 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; 98:195-201.
- 18) Pinkerton JA V., Aguirre FS, Blake J, Cosman F, Hodis H, Hoffstetter S, et al. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. Menopause; 2017;24:728-53.

- 19) Shim SH, Lee SJ, Kim SN. Effects of hormone replacement therapy on the rate of recurrence in endometrial cancer survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2014 Jun;50(9):1628-37.
- 20) D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current evidence of the oncological benefit-risk profile of hormone replacement therapy. *Medicina (Lithuania)*; 2019;55(9):573.
- 21) Manson JAE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
- 22) Levгур M. Estrogen and combined hormone therapy for women after genital malignancies: a review. *J Reprod Med*. 2004 Oct;49(10):837-48.
- 23) Ayhan A, Taskiran C, Simsek S, Sever A. Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? *Int J Gynecol Cancer*. 2006 Mar-Apr;16(2):805-8.
- 24) Santaballa A, Matías-Guiu X, Redondo A, Carballo N, Gil M, Gómez C, et al. SEOM clinical guidelines for endometrial cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018;20(1):29-37.
- 25) Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*. BMJ Publishing Group; 2021;31(1):12-39.
- 26) Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):45-60.
- 27) Querleu D, Planchamp F, Narducci F, Morice P, Joly F, Genestie C, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with endometrial cancer in France recommendations of the Institut National du Cancer and the Société Française d'Oncologie Gynécologique. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(5):945-50.

- 28) Yamagami W, Mikami M, Nagase S, Tabata T, Kobayashi Y, Kaneuchi M, et al. Japan society of gynecologic oncology 2018 guidelines for treatment of uterine body neoplasms. *J Gynecol Oncol.* 2020;31(1).
- 29) Oncoguía SEGO: sarcomas uterinos. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2014.
- 30) Oncoguía SEGO: cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2014.
- 31) Colombo N, Sessa C, Bois A Du, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(4):728-60.
- 32) Redondo A, Guerra E, Manso L, Martín-Lorente C, Martínez-García J, Pérez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* 2021;23(5):961-8.
- 33) Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(S1):61-85.
- 34) Tokunaga H, Mikami M, Nagase S, Kobayashi Y, Tabata T, Kaneuchi M, et al. The 2020 japan society of gynecologic oncology guidelines for the treatment of ovarian cancer, fallopian tube cancer, and primary peritoneal cancer. *J Gynecol Oncol.* 2021;32(2):1-20.
- 35) Oncoguía SEGO: cáncer de cuello uterino. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2018.
- 36) Ploch E. Hormonal replacement therapy in patients after cervical cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 1987;26(2):169-77.
- 37) Lacey J V., Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, et al. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncol.* 2000;77(1):149-54.

- 38) Cibula D, Pötter R, Planchamp F, Avall-Lundqvist E, Fischerova D, Haie Meder C, et al. The European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28(4):641-55.
- 39) De Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):270-8.
- 40) Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):61-85.
- 41) Oncoguía SEGO: cáncer escamoso invasor de vulva. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO. 2016.
- 42) AEPCC-Guía: Neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN). Publicaciones AEPCC. 2015.
- 43) Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):7-18.
- 44) Adams TS, Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vagina: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;155(S1):19-27.
- 45) Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, et al. European society of gynaecological oncology guidelines for the management of patients with Vulvar cancer. Vol. 27, *International Journal of Gynecological Cancer*. 2017; 27(4):832-837.