Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (6): 464-471.

Terapia hormonal de reemplazo y riesgo de cáncer ginecológico en mujeres en el climaterio. Revisión narrativa

Use of hormone replacement therapy in climacteric and gynecological cancer risk. Narrative review.

Ana Cristina Arteaga-Gómez,[1] Carlos Agustín Zapata-Caballero,[2] Arturo Arellano-Eguiluz,[2] Sergio Emmanuel Santoyo-Rosas,[2] Claudia Melina Robellada-Zárate[3]

Resumen

OBJETIVO: Identificar y actualizar, mediante una revisión bibliográfica, la magnitud del riesgo que implica la terapia hormonal de reemplazo en la incidencia y recurrencia del cáncer de mama, ovario, endometrio y cuello uterino en mujeres en el climaterio. Además, evaluar la relación con el tiempo y tipo de tratamiento indicado.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, de búsqueda bibliográfica efectuada en ensayos publicados de 2010 a 2020 con desenlaces oncológicos asociados con la terapia de reemplazo hormonal. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed y Google Scholar.

RESULTADOS: Se encontraron 5848 artículos relacionados y se descartaron 3828 por haberse publicado antes del 2010. Se revisaron los resúmenes de 2020 artículos y se eliminaron 1980 por no cumplir con los criterios de inclusión. La revisión final se efectuó con 40 artículos.

CONCLUSIONES: Con base en lo publicado, la evidencia sugiere que hay un aumento del riesgo de cáncer de mama en las usuarias de terapia hormonal de reemplazo combinada; el mayor riesgo secundario es con las progestinas. Para el endometrio el riesgo es mayor con estrógenos aislados. Para el cáncer de ovario la evidencia no es suficiente para guiar la práctica. Para el cáncer cervicouterino, la evidencia sugiere que la terapia hormonal no tiene riesgo. Los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de reemplazo tienen variaciones considerables dependientes del régimen específico y las circunstancias individuales de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: Terapia hormonal de reemplazo; cáncer cervicouterino; cáncer de mama; cáncer de ovario; progestinas; estrógenos; riesgos y beneficios.

Abstract

OBJECTIVE: To identify and update, through a literature review, the magnitude of the risk involved in hormone replacement therapy in the incidence and recurrence of breast, ovarian, endometrial and cervical cancer in climacteric women. In addition, to evaluate the relationship with the time and type of treatment indicated.

MATERIALS AND METHODS: Retrospective study, literature search of studies published from 2010 to 2020 with oncologic outcomes associated with hormone replacement therapy. The search was conducted in PubMed and Google Scholar search engines.

RESULTS: We found 5848 related articles and discarded 3828 because they were published before 2010. The abstracts of 2020 articles were reviewed and 1980 were eliminated for not meeting the inclusion criteria. The final review was performed with 40 articles.

[1] Departamento de Oncología.
[2] Departamento de Ginecología y Obstetricia.
[3] Departamento de Climaterio.
Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Ciudad de México.

Recibido: enero 2021
Aceptado: abril 2021

Correspondencia
Carlos Agustín Zapata Caballero
dr.zapatacaballero@outlook.com

Este artículo debe citarse como:
Arteaga-Gómez AC, Zapata-Caballero CA, Arellano-Eguiluz A, Santoyo-Rosas SE, Robellada-Zárate CM. Terapia hormonal de reemplazo y riesgo de cáncer ginecológico en mujeres en el climaterio. Revisión narrativa. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (6): 464-471.
https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5189

CONCLUSIONS: Based on what has been published, the evidence suggests that there is an increased risk of breast cancer in users of combined hormone replacement therapy; the greatest secondary risk is with progestins. For endometrial the risk is higher with estrogens alone. For ovarian cancer the evidence is not sufficient to guide practice. For cervical cancer, the evidence suggests that hormone therapy has no risk. The risks and benefits of hormone replacement therapy have considerable variations depending on the specific regimen and the individual circumstances of each patient.

KEYWORDS: Hormone replacement therapy; Cervical cancer; Breast cancer; Ovarian cancer; Progestins; Estrogens; Risks and benefits.

ANTECEDENTES

La incidencia mundial de cáncer se ha incrementado debido al aumento poblacional y de la expectativa de vida. En contraparte, los avances oncológicos han llevado a mayor supervivencia, con más pacientes llegando a la edad de la menopausia o a tenerla prematuramente debido a algún tratamiento.[1] En esas pacientes los síntomas del climaterio son abundantes.[2,3,4]

La terapia hormonal de reemplazo para mujeres en el climaterio hace referencia a la administración de hormonas sexuales aisladas o combinadas, mediante distintas vías, dosis y duración para contrarrestar los síntomas;[5] en virtud de los riesgos que cada opción implica se ha suscitado una amplia controversia acerca de su indicación.[5,6] En la actualidad existen, aproximadamente, 12 millones de usuarias de terapia de reemplazo que generalmente lo inician durante la menopausia y lo continúan alrededor de 5 años.[7] El objetivo de este estudio fue: identificar y actualizar, mediante una revisión bibliográfica, la magnitud del riesgo que implica la terapia hormonal de reemplazo en la incidencia y recurrencia del cáncer de mama, ovario, endometrio y cuello uterino en mujeres en el climaterio. Además, evaluar la relación con el tiempo y tipo de tratamiento indicado.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, de búsqueda bibliográfica efectuada en ensayos publicados de 2010 a 2020 con desenlaces oncológicos asociados con la terapia de reemplazo hormonal. La búsqueda se emprendió en las bases de datos de PubMed y Google Scholar con los términos MeSH: "terapia hormonal menopáusica" asociada a "riesgo de cáncer", "cáncer de mama", "cáncer de ovario", "cáncer de endometrio", "cáncer cervicouterino" y "recurrencia de cáncer" en inglés y español. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos, estudios prospectivos, retrospectivos y revisiones literarias en inglés o español publicados hasta octubre del 2020. Se excluyeron trabajos de congresos, carteles y artículos con texto incompleto. Se tomaron como referencia artículos publicados a partir del 2010 y solo se incluyeron los que tenían relevancia histórica previa a esa fecha.

RESULTADOS

Se encontraron 5848 artículos relacionados, se descartaron 3828 por haberse publicado antes del 2010. Se revisaron los resúmenes de 2020 artículos y de éstos 1979 por no incluir texto completo, ser trabajos de congreso o carteles, pertenecer a fases preclínicas de ensayos y por

no responder a la pregunta de investigación. Al final, se incluyeron 40 artículos para la revisión.

DISCUSIÓN

Cáncer de mama

La influencia hormonal y reproductiva en el cáncer de mama se reconoce desde hace muchos años.[8] El riesgo de la terapia hormonal de reemplazo varía entre su componente con estrógenos aislados o una combinación de ellos, formulación, dosis, momento de inicio, duración del tratamiento y características propias de la paciente.[9]

Sin antecedente de cáncer de mama

Terapia estrogénica aislada. En el estudio del *Women's Health Initiative* (WHI), publicado en el 2002, se evaluaron 27,347 mujeres de 50 a 79 años en 3 ramas de tratamiento: estrógenos aislados, terapia combinada y placebo. En las mujeres que recibieron estrógenos aislados se demostró una reducción no significativa del riesgo a los 7.2 años de uso, que representaron 7 casos menos de cáncer invasor por cada 10,000 personas-año (razón de momios (RM) 0.79; IC95%: 0.61-1.02). Este patrón se convirtió significativo en un análisis subsecuente del año 2020 (RM: 0.78; IC95%: 0.65-0.93).[10] En el *Million Women Study* (MWS), que incluyó a 1,084,110 pacientes de 50 a 64 años, sí se encontró un aumento significativo en la incidencia (riesgo relativo (RR) 1.30; IC95%: 1.20-1.40).[11] En el 2019, el Grupo Colaborativo de Factores Hormonales del Cáncer de Mama publicó un metanálisis que evaluó estudios publicados de 1992 al 2018. Para uso actual, durante los primeros 1 a 4 años reportó un riesgo relativo de 1.17 (IC95%: 1.10-1.26) para los estrógenos aislados. Durante los años 5 a 14 se evidenció un aumento mayor del riesgo (RR 1.33; IC95%: 1.28-1.37). Se concluyó en un riesgo absoluto de 1 caso nuevo por cada 200 pacientes que consumen esta terapia.[7] Existen estudios observacionales con evidencia mixta acerca del tratamiento prolongado (más de 5 años) de estrógenos aislados, sin existir tamaño de muestra suficiente o adecuada metodología para guiar la indicación clínica.[12]

Terapia combinada estrógeno-progestágeno: en la *Women's Health Initiative* la terapia combinada resultó en un aumento del riesgo absoluto de cáncer de mama después de 5.6 años (RM 1.24; IC95%: 1.01-1.53), que representa 9 casos adicionales por cada 10,000 personas-año.[13] En el seguimiento a 13 años, continuó demostrando un riesgo significativo (RM 1.32; IC95%: 1.08- 1.61) que persistió en el último análisis del 2020, con un incremento de riesgo del 28% comparado con placebo (RM 1.28; IC95%: 1.13-1.45).[10] En la población del *Million Women Study* se respaldó esta asociación (RR 2.0, IC95%: 1.88-2.12)[11] y en el metanálisis llevado a cabo por el Grupo Colaborativo (2019), para pacientes de uso actual, durante 1 a 4 años se reportó un RR de 1.60 (IC95%: 1.52-1.69) para la terapia combinada y durante 5 a 14 años se evidenció un aumento mayor del riesgo (RR 2.08, IC95%: 2.02-2.15). En el análisis final se reportó un riesgo absoluto de 1 caso nuevo por cada 50 pacientes.[7] En cuanto al tipo de progesterona, en un análisis secundario del estudio francés E3N en el que se incluyeron a 80,377 mujeres posmenopáusicas, se encontró un riesgo menor con la progesterona micronizada.[14] Por lo tanto, al momento el consenso es claro, la terapia combinada implica un riesgo de padecer cáncer de mama. A pesar de esto, el riesgo absoluto es relativamente bajo y la etiología del cáncer multicausal. Por esta razón la terapia hormonal de reemplazo sigue siendo una opción terapéutica vigente.[12]

Antecedente de cáncer de mama

En pacientes con antecedente personal de cáncer de mama la evidencia es amplia y la terapia hormonal de reemplazo sistémica está contrain-

https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5189

dicada.[12] El primer ensayo clínico aleatorizado al respecto fue el estudio HABITS que evaluó la seguridad a 2 años de la terapia hormonal de reemplazo en pacientes supervivientes. El estudio concluyó, prematuramente, conforme a la demostración en un análisis provisional, un riesgo inaceptable para su continuación (RR 3.3, IC95%: 1.5–7.4).[15] Al mismo tiempo estaba en curso un ensayo clínico aleatorizado similar (*Stockholm Trial*) que se detuvo luego de la publicación de los resultados del HABITS.[16] Se han efectuado estudios de seguimiento que han encontrado la persistencia del riesgo de recurrencia en la cohorte HABITS (RM 2.4; IC95%: 1.3-4.2)[17]. En relación con la mortalidad específica por cáncer de mama, en un análisis del WHI se reportó una mortalidad aumentada en las usuarias de terapia combinada (RM 1.44; IC95%: 0.97-2.15) pero reducida en la rama de estrógenos aislados (RM 0.55; IC95%: 0.33-0.92).[18]

Cáncer de endometrio

Sin antecedente de cáncer de endometrio

Terapia estrogénica aislada. El cáncer de endometrio es estrógeno sensible en 90% de los casos (tipo I),[19] con efecto dañino de los estrógenos aislados demostrado desde hace tiempo. En 1995 se publicó un metanálisis que afirmó las observaciones, en el que por primera vez se comparó el riesgo con la duración de uso (más de 10 años; RR 9.5; IC95%: 7.4-12.3) y se determinó que el riesgo persiste a pesar de descontinuar la terapia durante 5 años (RR 2.3; IC95%: 1.8-3.1).[20] En el MWS se demostró que el uso aislado de estrógenos (RR 1.45, IC95%: 1.02-2.06) aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, aun cuando la terapia durara menos de 5 años.[21]

Con respecto a la vía de administración, se ha demostrado que la vía sistémica confiere el mayor impacto. Por la vía vaginal, a dosis bajas, parece ser más segura.[22,23] El riesgo es similar en la administración cíclica y continua. El riesgo es dosis-dependiente pero se ha demostrado que la administración transdérmica con dosis ultra-bajas confiere tasas similares de hiperplasia endometrial, proliferación endometrial y sangrado transvaginal, aunque se requieren mayores estudios al respecto.[24] Con base a esto se concluye, de manera fidedigna, que el riesgo absoluto de carcinoma endometrial es mayor con los estrógenos aislados.[25]

Terapia combinada estrógeno-progestágeno. La adición de un progestágeno a los estrógenos aislados, efectivamente, reduce el riesgo de carcinoma de endometrio. En el WHI la terapia combinada continua demostró una reducción del riesgo no significativa (RM 0.81; IC95%; 0.48-1.36) comparada con el régimen cíclico. Esta reducción se volvió significativa en el seguimiento a 9 años (RM 0.58, IC95%: 0.40-0.86) y 13 años (HR 0.67, IC95%: 0.49-0.91).[13] En el MWS se confirmaron estos hallazgos con una reducción del 29% (RR 0.71, IC95%: 0.56-0.90).[21] Se han efectuado estudios para determinar el tipo y dosis mínima efectiva de progestina para protección endometrial. Un metanálisis Cochrane (2012) demostró que se confiere protección a una dosis mínima de 1.5 mg de medroxiprogesterona y con 0.1 mg de acetato de noretisterona de manera continua o secuencial.[26] En cuanto a la progesterona micronizada, el estudio E3N francés demostró un aumento del riesgo de carcinoma endometrial con su uso (RM 1.80, IC95%: 1.38-2.34), proporcional a la duración del tratamiento. En el mismo análisis, la terapia combinada con didrogesterona se asoció con aumento del riesgo con más de 5 años de consumo (RM 1.69, IC95%: 1.06- 2.70). Esto sugiere que la dosificación de estas formulaciones de progestina no es suficiente para conferir protección endometrial.[27] Sin embargo, esta información contrasta con otros estudios, por lo que se requiere mayor investigación al respecto.[28]

Antecedente de cáncer de endometrio

En el 2011 se llevó a cabo un estudio retrospectivo que analizó a 29 pacientes con cáncer endometrial etapa I-II tratado quirúrgicamente en quienes se administró terapia hormonal de reemplazo, con seguimiento medio de 54 meses. Aunque la cohorte era pequeña, no se observó aumento en la tasa de recurrencia con la terapia hormonal de reemplazo.[29] En 2018 se publicó una revisión sistemática Cochrane en la que solo se incluyó un ensayo clínico aleatorizado de 1236 pacientes con cáncer de endometrio estadio I y II tratado, en el que se reportó una recurrencia de 2.3% en pacientes en la rama de estrógenos aislados *versus* 1.9% con placebo (RR 1.17, IC95%: 0.54-2.50). No se reportó la supervivencia global, periodo libre de enfermedad o tiempo de recurrencia y se consideró de bajo poder estadístico porque se concluyó prematuramente por la repercusión en el reclutamiento de los resultados del WHI.[30] Posterior a este estudio se publicó (2019) un ensayo epidemiológico que evaluó a 5667 pacientes con antecedente de cáncer endometrial de las que 847 (14.9%) recibieron terapia hormonal de reemplazo. A los 47.5 meses se reportó una reducción del riesgo de recurrencia en las pacientes que recibieron terapia hormonal de reemplazo (RM 0.62; IC95%: 0.46-0.83). En cuanto al tipo utilizado, los estrógenos aislados (RM 0.39; IC95%: 0.23-0.71) y la terapia combinada (RM 0.45; IC95%: 0.29-0.98) redujeron el riesgo de manera significativa, mientras que la progesterona aislada no (RM 0.89; IC95%: 0.62-1.43). El periodo corto de seguimiento y el diseño retrospectivo limitan estas observaciones.[31] Al momento, todo indica que la terapia hormonal de reemplazo no tiene un riesgo significativo en pacientes con antecedente de cáncer de endometrio; sin embargo, no existe evidencia suficiente para confirmarlo. No existe evidencia en cáncer avanzado (FIGO > II), por lo que la terapia debe individualizarse e informar a la paciente la evidencia y los riesgos.[30]

Cáncer de ovario

Sin antecedente de cáncer de ovario

Si bien existen múltiples subtipos, el panorama clínico suele ser directo porque 90% son epiteliales.[32] La influencia estrogénica en este subtipo sigue siendo motivo de controversia.[33] En el MWS se encontró un aumento en la incidencia con el consumo prolongado de estrógenos aislados, sin diferenciar la vía de administración. Este mismo estudio reportó mayor riesgo para los subtipos seroso y endometrioide.[34] Un metanálisis reciente, de 52 estudios y 21,488 pacientes posmenopáusicas con cáncer de ovario, reportó un aumento pequeño pero significativo para las usuarias actuales (RR 1.14, IC95%: 1.10-1.19). Para las usuarias previas el riesgo parecía persistir a los 10 años de haber suspendido la terapia hormonal de reemplazo, independientemente del tipo.[35] Sin embargo, el riesgo absoluto calculado asociado con la terapia hormonal de reemplazo fue de 1 caso por cada 1000 usuarias después de 5 años.[34] A su vez, en el WHI no se encontró asociación con la terapia combinada posterior a los 5.6 años (RM1.41, IC95%: 0.75-2.66) o a los 13 años (RM 1.24, IC95%: 0.83-1.87).[13]

Antecedente de cáncer de ovario

Las mujeres con cáncer de ovario tratadas quirúrgicamente experimentan una pérdida inmediata de la función ovárica. A pesar de que la terapia hormonal de reemplazo es la más efectiva para contrarrestar los síntomas posteriores, su seguridad es cuestionable por temor a la recurrencia.[36] El estudio más reciente es un metanálisis Cochrane del 2020 en el que se evaluaron 3 estudios con 350 mujeres que se reportó una supervivencia aumentada con la terapia hormonal de reemplazo (RM 0.71, IC95%: 0.54-0.93), sin diferencias significativas en el periodo libre de enfermedad (RM 0.76, IC95%: 0.57-1.01). No especificó las diferencias entre los tipos de

https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5189

terapia hormonal de reemplazo.[36] Además, la calidad de la evidencia es limitada por su bajo poder estadístico, imprecisión de resultados y datos incompletos de los desenlaces relevantes; por lo tanto, hasta ahora, no es suficiente para apoyar o refutar la indicación de terapia hormonal de reemplazo en esta población.[36,37]

Cáncer cervicouterino

A diferencia de otras neoplasias ginecológicas existe poca evidencia que evalúe la asociación entre la terapia hormonal de reemplazo y el cáncer cervicouterino. El 80 a 90% son de células escamosas, no dependientes de estrógeno;[9] por esto, según algunos estudios epidemiológicos, la terapia hormonal de reemplazo no afecta negativamente en el riesgo de cáncer cervicouterino. En la cohorte del *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study* que evaluó a 308,036 mujeres, se encontró una reducción del riesgo en las mujeres peri y posmenopáusicas que recibieron terapia hormonal de reemplazo (RM 0.5, IC95%: 0.4-0.8), con un efecto paulatino conforme a la duración del tratamiento (≥ 5 años, RM 0.4, IC95%: 0.2-0.9).[38] Es posible que la reducción del riesgo esté sobreestimada tomando en cuenta que quienes reciben la terapia hormonal de reemplazo se practican tamizaje de lesiones premalignas con más frecuencia, con el consecuente diagnóstico y tratamiento en etapas más tempranas. Por lo tanto, hasta ahora se desconocen los mecanismos intrínsecos que expliquen una asociación, seguramente que cuando haya más estudios al respecto mejor será el conocimiento.[34]

Con base en lo anterior, los hallazgos de la última década sugieren que si se selecciona el régimen adecuado sus ventajas serán mayores y los riesgos considerablemente menores. Los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de reemplazo, al igual que las recomendaciones actuales de su indicación en supervivientes de cáncer, varían considerablemente según la circunstancia individual.[4,12,39] (**Cuadro 1**) La variedad de riesgo obliga a un tratamiento individualizado, con insistencia en el consentimiento informado que permita tomar la mejor decisión entre el médico y la paciente.[40]

CONCLUSIONES

Para el cáncer de mama, los estrógenos aislados representan aproximadamente 1 caso nuevo por cada 200 pacientes, sin existir información suficiente para guiar la indicación clínica. La terapia combinada implica un riesgo claro de cáncer de mama. A pesar de esto, el riesgo absoluto es relativamente bajo con una etiología multicausal; por esto la terapia hormonal de reemplazo sigue siendo una opción vigente en la población general. La evidencia es más clara en pacientes con antecedente personal de cáncer de mama, en quienes está contraindicada la terapia hormonal de reemplazo sistémica. Para el cáncer endometrial se concluye que el riesgo absoluto es mayor con la formulación de estrógenos aislados, mientras que la adición de un progestágeno, efectivamente, reduce el riesgo. En mujeres con antecedente de cáncer de endometrio parece que la terapia hormonal de reemplazo no confiere riesgo significativo; sin embargo, no existe evidencia suficiente para confirmarlo. Para las mujeres con cáncer de ovario tratadas quirúrgicamente, al momento tampoco existe evidencia robusta acerca de su seguridad. En cuanto al cáncer cervicouterino, el 80 a 90% son de células escamosas, no estrógeno-dependientes, por lo que parece ser que la terapia hormonal de reemplazo no repercute de manera negativa en el riesgo de incidencia o recurrencia. Por lo tanto, los riesgos y beneficios de la terapia hormonal de reemplazo, al igual que las recomendaciones actuales de su indicación en supervivientes al cáncer, varían de manera considerable conforme a la circunstancia individual.

Cuadro 1. Recomendaciones para pacientes con antecedente de cáncer.[4,12,39]

Antecedente de cáncer	Subtipo	Recomendación
Cáncer de mama	Cualquiera	THM no recomendada
Cáncer de endometrio	Etapas tempranas (I-II)	THM aceptable
	Histología desfavorable, estadio avanzado o etapas tardías (III-IV)	THM no recomendada
Cáncer de ovario	Epitelial	THM aceptable
	Endometrioide-germinal	THM no recomendada
Cáncer cervicouterino	Riesgo neutro	Riesgo neutro

REFERENCIAS

1. Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. Gynecol Oncol 2017; 146 (2): 427-35. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.06.013.
2. Fait T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. Drugs Context. 2019; 8: 212551. 10.7573/dic.212551. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492011000300003&script=sci_arttext
3. Khadilkar S. Menopausal Hormone Therapy: An Update. Endocrinology in Obstetrics and Gynecology. 2012; 396. doi: 10.1007/s13224-012-0269-y.
4. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal Hormone Therapy. JAMA. 2019; 321 (24): 2458-9. doi:10.1001/jama.2019.5346.
5. Pirhadi R, Sinai Talaulikar V, Onwude J, Manyonda I. It is all in the name: The importance of correct terminology in hormone replacement therapy. Post Reprod Health. 2020 May 9. https://doi.org/10.1177/2053369120924175.
6. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. Medicina 2019; 55 (9). doi: 10.3390/medicina55090602.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019; 394 (10204):1159-68. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X.
8. Angahar LT. An overview of breast cancer epidemiology, risk factors, pathophysiology, and cancer risks reduction. MOJ Biol Med 2017; 1 (4): 92-96. 10.15406/mojbm.2017.01.00019.
9. Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors. Review of the Literature. Pathology & Oncology Research 2020; 26: 63. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x.
10. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, Manson JE, Stefanick ML, Pan K, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy with Breast Cancer Incidence and mortality during Long-term Follow-up of the WHI Randomized Clinical Trials. JAMA. 2020; 324 (4): 369-80. doi: 10.1001/jama.2020.9482.
11. Beral V, Million Women Study Collaborators: Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362 (9382): 419-27. doi: 10.1016/s0140-6736(03)14065-2.
12. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017; 24 (7): 728-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.
13. Manson JE, 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 WHI Randomized Trials. Obstetrical & Gynecological Survey 2014; 69: 83-5. doi: 10.1001/jama.2013.278040.
14. Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. Breast Cancer Research and Treatment, 107(1), 103-11. https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x.
15. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer -is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. Lancet. 2004 Feb 7;363(9407):453-5. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15493-7.
16. Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz, E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. European Journal of Cancer 2013; 49 (1): 52-59. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.07.003
17. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. J Natl Cancer Inst. 2008; 100 (7): 475-82. https://doi.org/10.1093/jnci/djn058.
18. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Menopausal Hormone Therapy and

https://doi.org/10.24245/gom.v89i6.5189

Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The WHI Randomized Trials. JAMA 2017; 318 (10): 927-38. doi: 10.1001/jama.2017.11217.

19. Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer. Endocr Rev. 2013; 34 (1): 130-62. https://doi.org/10.1210/er.2012-1043
20. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995; 85 (2): 304-13. https://doi.org/10.1016/0029-7844(94)00383-O.
21. Bjarnason NH. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2005; 365 (9470): 1543-51. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66901-2
22. The North American Menopause Society (NAMS). The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement. Menopause. 2020 Sep;27(9):976–92. doi: 10.1097/GME.0000000000001609
23. Kingsberg S, Larkin L. Shining the light on genitourinary syndrome of menopause in survivors of breast cancer. Menopause 2017; 24: 1336-7. doi: 10.1097/GME.0000000000001007.
24. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. Obstet Gynecol. 2005; 105 (4): 779-87. doi: 10.1097/01.AOG.0000157116.23249.52
25. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: A systematic review. Maturitas. 2016; 91: 25-35. https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.013.
26. Burness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev. 2012; (8): CD000402. https://doi.org/10.1002/14651858.CD000402.pub2.
27. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, Vilier A, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon F, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone Replacement Therapies in the E3N Cohort, 1992–2008. Am J Epidemiol 2014; 180 (5): 508-17. https://doi.org/10.1093/aje/kwu146.
28. Stute P, Neulen J, Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric. 2016; 19 (4): 316-28. https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1187123.
29. Arteaga-Gómez AC, Castellanos-Barroso G, Colin-Valenzuela A, García-Vargas J, Márquez-Acosta G, Reyes-Muñoz E. Efecto de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con antecedente de cáncer de endometrio. Ginecol Obstet Mex 2011; 79 (1): 11-7. http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-12492011000300003&script=sci_arttext
30. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018; 15: 5: CD008830. https://doi.org/10.1002/14651858.CD008830.pub3.
31. Cho HW, Ouh YT, Lee JK, Hong JH. Effects of hormone therapy on recurrence in endometrial cancer survivors. J Gynecol Oncol 2019; 30 (4): e51. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e51.
32. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med 2017; 14 (1): 9-32. doi. 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
33. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. Lancet. 2019; 393 (10177): 1240-53. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2.
34. D'Alonzo M, Bounous VE, Villa M, Biglia N. Current Evidence of the Oncological Benefit-Risk Profile of Hormone Replacement Therapy. Medicine 2019; 55 (9). doi. 10.3390/medicina55090573.
35. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. Lancet. 2015; 385 (9980): 1835-42. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1.
36. Saeaib N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012559.pub2.
37. Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. Menopause. 2016; 23 (3): 335-42. doi: 10.1097/GME.0000000000000508.
38. Roura E, Travier N, Waterboer T, de Sanjosé S, Bosch FX, Pawlita M, et al. The Influence of Hormonal Factors on the Risk of Developing Cervical Cancer and Pre-Cancer: Results from the EPIC Cohort. PLoS One 2016; 11 (1): e0147029. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147029.
39. Lumsden MA, Davies M, Sarri G, Diagnosis and Management of Menopause: NICE Guideline. JAMA Intern Med. 2016; 176 (8): 1205-6. doi: 10.1001/jamainternmed.2016.2761.
40. 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: 51-60. https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.02.005.