

Terapia de reemplazo hormonal en pacientes oncológicas

Hormone replacement therapy in oncological patients

Julia Rodríguez Sánchez- Reyman^{1*} <https://orcid.org/0009-0007-8039-8766>

Marta Arnáez de la Cruz² <https://orcid.org/0000-0003-2706-7865>

¹Hospital de Alta Resolución de Écija, Unidad de Ginecología y Obstetricia. Sevilla, España.

²Hospital Universitario La Fe, Unidad de Ginecología Oncológica. Valencia, España.

* Autor para la correspondencia: juliarodriguezsr@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico precoz y los avances en las líneas de tratamiento han supuesto un aumento significativo de la supervivencia en pacientes oncológicas, lo que supone un incremento de las necesidades que requieren una atención individualizada.

Objetivo: Realizar una revisión de artículos publicados sobre el tema de la terapia de reemplazo hormonal en pacientes oncológicas.

Métodos: Se realizó una búsqueda de la literatura disponible a través de las bases de datos PubMed, con los términos de búsqueda MESH '*Estrogen Replacement Therapy*' AND '*Genital Neoplasms, Female*' AND '*Salpingo-oophorectomy*' con artículos en inglés publicados entre los años 2000 y 2022.

Resultados: El tratamiento de la menopausia en pacientes oncológicas siempre ha consistido en un desafío por la dependencia hormonal de la mayoría neoplasias del tracto genital femenino. La toma individualizada de decisiones sobre el uso de la terapia hormonal sustitutiva debe poner en una balanza la mejora significativa de la calidad de vida de las pacientes que han sufrido una

menopausia temprana a causa del tratamiento oncológico con el riesgo de recurrencia del cáncer.

Conclusiones: Es fundamental mantener la calidad de vida y minimizar el impacto físico y psicológico de los efectos secundarios del tratamiento por lo que, la decisión a favor o en contra de la terapia hormonal sustitutiva debe basarse en la evidencia disponible.

Palabras clave: terapia de reemplazo de estrógeno; neoplasia ginecológica; salpingooforectomía.

ABSTRACT

Introduction: Early diagnosis and advances in treatment lines have led to a significant increase in survival in cancer patients, which represents an increase in needs that require individualized attention.

Objective: To carry out a review of published articles on the topic of hormone replacement therapy in cancer patients.

Methods: A review of the available literature was carried out in PubMed database of articles published in English from 2000 to 2022, with the MESH terms 'Estrogen Replacement Therapy' AND 'Genital Neoplasms, Female' AND 'Salpingo-oophorectomy'.

Results: The treatment of menopause in oncology patients has always been a challenge due to the hormonal dependence of most neoplasms of the female genital tract. Individualized decision-making about the use of hormone replacement therapy must balance the significant improvement in the quality of life of patients who have suffered early menopause due to oncological treatment with the risk of cancer recurrence.

Conclusions. It is essential to keep life quality and minimize physical and psychological impact of treatment side effects, therefore, the decision for or against hormone replacement therapy must be based on the available evidence.

Keywords: estrogen replacement therapy; genital neoplasms; female; salpingoophorectomy.

Recibido: 04/11/2024

Aceptado: 06/12/2024

Introducción

El aumento de la esperanza de vida en la población de países desarrollados está íntimamente relacionado con el incremento de la incidencia de cáncer de las últimas décadas. Las neoplasias origen ginecológico afectan cada vez más a una mayor parte de la población mundial. Según últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹⁾ en 2020, el cáncer más frecuente es el de mama, por encima del cáncer de próstata o pulmón. Con respecto a la tasa de muertes por cáncer en 2020 el cáncer de mama supone un 15,6 % de las muertes en la población femenina y el cáncer de cérvix un 7,8 %.

El diagnóstico precoz junto con los avances de tratamientos cada vez más efectivos ha disminuido la tasa de mortalidad de muchos de ellos, por ejemplo el cáncer de mama, con una reducción del 38 % en 25 años.⁽²⁾ Como consecuencia del aumento de la supervivencia media, las pacientes oncológicas conllevan una serie de necesidades que requieren una atención individualizada. En la mayoría de los casos, el tratamiento del cáncer provoca un fallo ovárico en pacientes premenopáusicas. Aproximadamente el 25 % de las pacientes que padecen cáncer lo sufren antes de los 50 años de edad y el 32 % entre los 50 y 65 años.⁽³⁾ La gravedad de las repercusiones del cáncer en la paciente varía en función de factores como la edad de la paciente, su estado premenopáusico al momento del diagnóstico, diferentes tratamientos recibidos y grado de función ovárica residual.⁽⁴⁾

El hipoestrogenismo relacionado con los tratamientos oncológicos es un cambio brusco que genera efectos secundarios más graves que en el caso de la menopausia instaurada con la edad, como es el aumento del riesgo cardiovascular, la osteopenia y la osteoporosis, el deterioro cognitivo precoz y la disfunción sexual. Esta situación genera un impacto negativo en la calidad de vida de las pacientes.

Es por ello que se tomó como objetivo realizar una revisión de artículos publicados sobre el tema de la terapia de remplazo hormonal en pacientes oncológicas.

Métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura disponible en la base de datos PubMed, con los términos de búsqueda 'Estrogen Replacement Therapy' AND 'Genital Neoplasms, Female' AND 'Salpingo-oophorectomy' con artículos publicados en inglés entre los años 2000 y 2022. Se identificaron 116 artículos que abordaban el uso de terapia hormonal sustitutiva en pacientes oncológicas. Tras el screening inicial y una lectura completa, se incluyeron un total de 28 estudios con la finalidad de recoger la última evidencia sobre el tema. Los criterios de selección y exclusión vienen reflejados en el diagrama de flujo (Fig. 1).

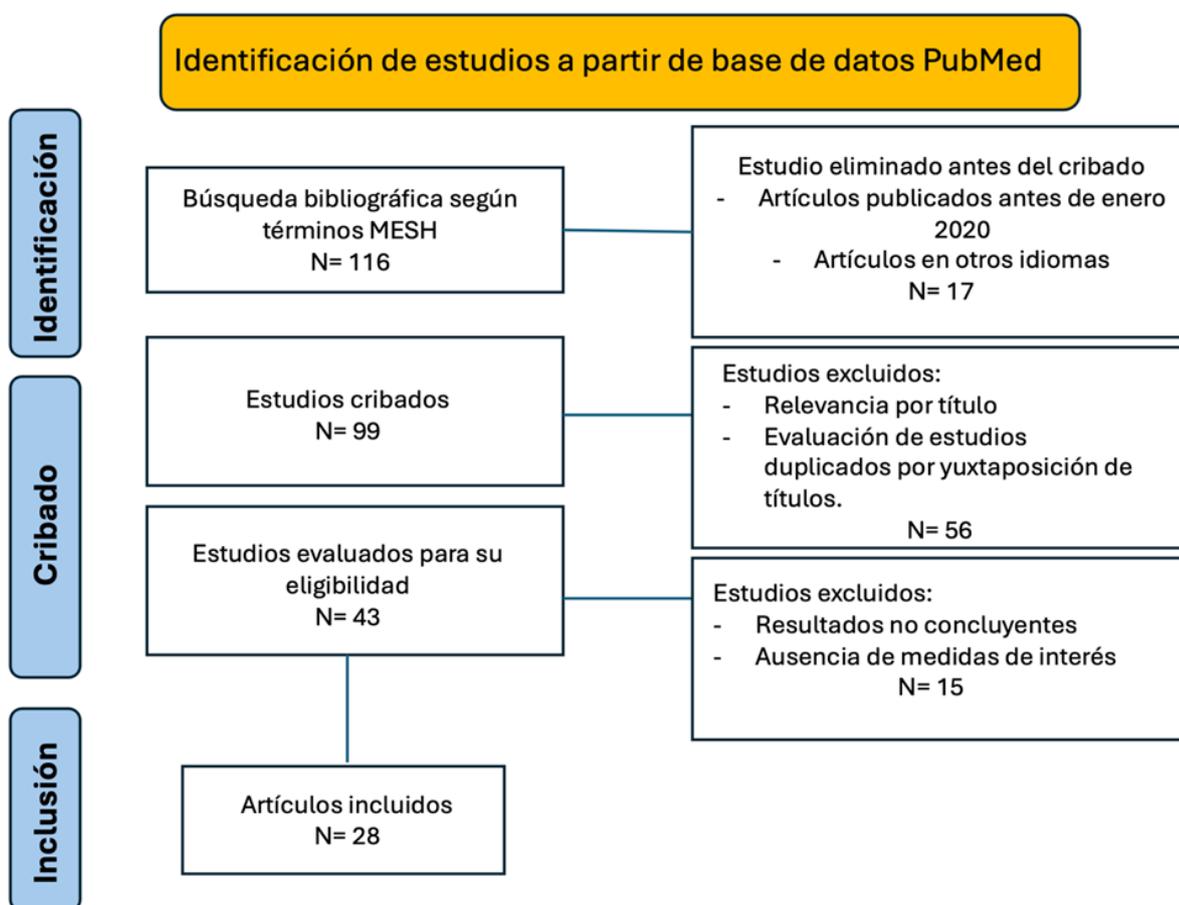


Fig.1 - Diagrama de flujo de criterios de selección y exclusión.

Desarrollo

Terapia hormonal de remplazo hormonal (THR)

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es también conocida como terapia hormonal para la menopausia o terapia hormonal postmenopáusica, la cual está ampliamente establecida como el tratamiento más eficaz para la clínica vasomotora. La terapia con estrógenos locales se considera la más efectiva para la prevención y tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia.⁽⁵⁾ Es fundamental mantener la calidad de vida y minimizar el impacto físico y psicológico de los efectos secundarios del tratamiento por lo que la decisión a favor o en contra de la TRH debe basarse en la evidencia disponible.

Evolución y estado actual de la TRH

Durante los últimos 30 años el uso de la terapia hormonal sustitutiva se ha visto drásticamente reducido tras la publicación en 2002 del ensayo clínico *Womens Health Initiative* (WHI) en EE. UU. La iniciativa incluía un estudio observacional que evaluaba el estilo de vida y cuatro ensayos clínicos controlados en los que se estudiaban el uso de Estrógenos Conjugados Equinos (ECE) junto con acetato de medroxiprogesterona, ECE en terapia única, vitamina D con calcio y modificación de la dieta. Sin embargo, estudios posteriores demostraron que existían fallos en el diseño de los estudios, así como en la interpretación de los datos. Una posible explicación del aumento del riesgo cardiovascular observado con la TRH fue que la edad media de las participantes del estudio (61 años) era mayor que la observada en ensayos anteriores de TRH. El análisis post hoc también reveló que el exceso de cardiopatía coronaria ocurrió solo en mujeres menopáusicas de edad avanzada (n = 65 años).⁽⁶⁾ En comparación con las mujeres sin cáncer, la TRH se prescribe con menos frecuencia en sobrevivientes de cáncer ginecológico debido al riesgo teórico de estimulación de células malignas residuales inactivas. La toma de decisiones clínicas se ha visto limitada por la falta de grandes ensayos clínicos, y después del estudio WHI es

poco probable que se lleven a cabo grandes ensayos de TRH en el futuro. Existe una falta de consenso en los estudios realizados sobre las mujeres que han sido tratadas por un proceso neoplásico ginecológico y que podrían beneficiarse de un tratamiento hormonal sustitutivo.⁽⁶⁾

TRH en el cáncer ginecológico

Cáncer de endometrio

La prevalencia de cáncer de endometrio es superior en pacientes postmenopáusicas, alrededor del 75 %. En pacientes premenopáusicas la prevalencia se corresponde con el 20-25 % en pacientes menores de 50 años de edad y del 5 % en menores de 40 años. El diagnóstico del cáncer de endometrio se lleva a cabo en estadios iniciales, siendo la tasa de supervivencia global a los cinco años del 86 % en todas las etapas y alcanza el 97 % si se limita al estadio I.⁽⁷⁾

Un estudio observacional prospectivo publicado en 2006 realizó la comparación entre 50 pacientes con cáncer de endometrio tratadas posteriormente con TRH oral combinada y 52 pacientes control que no recibieron tratamiento, pareados por estadio tumoral, edad y múltiples factores pronósticos. En este estudio, todos los participantes en el grupo de TRH iniciaron el tratamiento en las ocho semanas posteriores a la cirugía. El estudio concluyó que no existía un mayor riesgo de recurrencia o muerte en mujeres que usaban TRH tras el tratamiento de cáncer de endometrio en estadios tempranos.⁽⁸⁾ De la misma manera, las guías de la ESGO (European Society of Gynaecological Oncology por sus siglas en inglés) con un grado de recomendación B, sugieren que en pacientes menores de 45 años con tumores de bajo grado (grado 1 con invasión miometrial < 50 % sin afectación ovárica) podría no realizarse la salpingooforectomía bilateral, ya que existe evidencia de que la preservación ovárica no reduce la supervivencia.⁽⁹⁾ Una revisión sistemática y metaanálisis publicado en 2014 no indicó ningún efecto adverso sobre el riesgo de recurrencia del cáncer de endometrio en pacientes con cáncer en estadio precoz que usaban TRH.⁽¹⁰⁾

En estudios más recientes, como en el caso de una revisión bibliográfica publicada en 2018 se afirma que la menopausia temprana tiene efectos perjudiciales para la salud a largo plazo por lo que la TRH podría mejorar potencialmente su calidad de vida. Se concluye que la mayoría de las pacientes intervenidas de cáncer de endometrio en estadios iniciales no presentan células cancerosas residuales tras la cirugía, por lo que la TRH presenta escasa repercusión sobre el riesgo de recaída de cáncer de endometrio.⁽¹¹⁾ En 2020, *Brennan* y otros⁽¹²⁾ realizaron una revisión en la que pudieron identificar tumores con excelente pronóstico como el cáncer de endometrio grado III POLE-mutado que permitiría un abordaje más personalizado, incluyendo la TRH. Sin embargo, otros subtipos histológicos como el leiomioma o el carcinosarcoma presentan la posibilidad de expresar receptores hormonales por lo que la TRH debe evitarse. En el caso del sarcoma del estroma endometrial la terapia hormonal está completamente contraindicada ya que se trata de tumores hormodependientes que presentan receptores estrogénicos y de progesterona positivos. En sarcomas con receptores hormonales negativos no se han encontrados resultados a favor de la TRH.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario se considera la primera causa de muerte en pacientes diagnosticadas de una neoplasia maligna de origen ginecológico.⁽¹³⁾ En el momento del diagnóstico el 75 % de las pacientes presentaron un estadio avanzado, con una tasa de supervivencia a los 5 años la cual es muy baja. Sin embargo, presentaron una buena respuesta al tratamiento, aunque persistió una alta tasa de enfermedad recurrente. Se trata de una enfermedad edad-dependiente siendo más frecuente en mujeres postmenopáusicas con una edad media entre 50 y 79 años.⁽¹⁴⁾ Existen diferentes subtipos histológicos en el cáncer de ovario y se destaca que el 90 % son de origen epitelial, de los cuales el 3 % son de origen mucinoso y el resto de origen no mucinoso. Entre los tumores epiteliales no mucinosos se encuentra una gran variedad histológica: serosos de alto y bajo grado (70 %), endometriode (10 %), de células claras (10 %) y otros subtipos no especificados (5 %). En comparación con los cánceres epiteliales, los cánceres no epiteliales son menos invasivos.⁽¹³⁾

Los estudios sobre el uso de TRH después de la cirugía son limitados, con conclusiones aparentemente contradictorias. El grupo de investigación chino de Zheng⁽¹⁴⁾ afirma que los estrógenos favorecen el crecimiento de células tumorales de ovario y favorecen la progresión acelerada del mismo. Ciertos estudios epidemiológicos han informado un riesgo significativamente mayor de cáncer de ovario en mujeres que han usado TRH en comparación con las que no la usan.⁽¹⁵⁾ Hasta dónde revisó el autor, no se encontraron estudios publicados que hayan verificado el crecimiento de residuos microscópicos promovidos por el uso de TRH en pacientes con cáncer de ovario.

Los resultados de una revisión sistemática publicada en la Cochrane en pacientes con cáncer de ovario de tipo epitelial sugieren que el uso de la TRH no tiene un efecto perjudicial sobre la tasa de supervivencia global y las recurrencias en pacientes con antecedente de cáncer de ovario. Se ha demostrado el efecto positivo que la terapia hormonal aporta en el mantenimiento de la calidad de vida de las pacientes, lo cual supera las dudas que pueda generar sobre un mayor riesgo de recurrencia.⁽¹⁶⁾ Otros estudios estiman que la tasa de supervivencia libre de enfermedad de las mujeres que recibieron TRH corresponde con el 76 %, en comparación con el 65 % del grupo de control.⁽¹⁷⁾ Existe literatura publicada sobre la tasa de supervivencia acumulada según las curvas de Kaplan-Meier, que fueron similares en los grupos con y sin TRH. El período de supervivencia promedio fue de 1108 ± 52 días en el grupo con TRH y de 1086 ± 43 días en el grupo sin TRH sin diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,9399$), sin poder asociar la TRH con un impacto negativo en el pronóstico del cáncer de ovario.⁽¹⁸⁾ De igual manera, las pacientes interesadas en el tratamiento deben ser correctamente informadas, de forma individualizada, acerca de todos los detalles disponibles en función del subtipo histológico de la neoplasia. Son necesarios más estudios aleatorizados que consideren todos los posibles factores de confusión para validar los resultados de este metaanálisis.

Otra revisión sistemática de la Universidad de Atenas publicada en 2016 por Pergialotis y otros revisó 7 estudios y valoró la posibilidad de utilizar la TRH durante cuatro años en pacientes intervenidas quirúrgicamente de cáncer de ovario epitelial sin aumentar el riesgo de recurrencia del cáncer o la reducción en

la tasa de supervivencia global. Sin embargo, no fue posible identificar el efecto de la TRH en pacientes portadoras de una mutación BRCA, abreviatura de gen del cáncer de mama por sus siglas en inglés (breast cancer gene) sometidas a tratamiento quirúrgico.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, la literatura sobre el uso de la TRH y las mutaciones hereditarias BRCA es aún muy limitada.

La revisión de *Brennan* y otros. publicada en 2020 facilita identificar aquellos tumores ováricos en los que es posible introducir la TRH como los subtipos mucinosos y no mucinoso de tipo endometriode.⁽¹²⁾ El cáncer de ovario de células claras presenta un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica, por lo que la indicación de TRH no está bien definida.^(12,20) Tanto el cáncer de ovario seroso de bajo grado como el de células de la granulosa, son tumores con una alta expresión de receptores hormonales por lo que la terapia hormonal sustitutiva está contraindicada.⁽¹²⁾ Con respecto a los tumores borderline, representan un tercio de las neoplasias malignas primarias de ovario en mujeres menores de 40 años de edad.⁽¹⁹⁾ No existe aún suficiente evidencia que avale el uso de la TRH en estas pacientes, aunque sería razonable considerar este tratamiento en pacientes con cáncer en enfermedad completamente reseca.^(12,21)

Cáncer de cérvix, vagina y vulva

El 40 % del cáncer de cérvix, vagina y vulva se diagnostican en mujeres menores de 45 años de edad, por lo que es fundamental tener en cuenta que la preservación ovárica debe considerarse en mujeres premenopáusicas con carcinomas de células escamosas y adenocarcinomas sometidos a cirugía primaria.

Una revisión sistemática publicada en 2021 que incluye 10 estudios muestra una reducción significativa del riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas de cuello uterino en mujeres posmenopáusicas, así como un ligero aumento en la incidencia de adenocarcinoma en pacientes tratadas con TRH. No hay evidencia de un efecto nocivo de la TRH en el resultado oncológico del cáncer de cérvix mientras que sí se han descrito beneficios del tratamiento como la reducción del riesgo metabólico y aumento de la calidad de vida en las pacientes, por lo que se concluye que la TRH debe ofrecerse a aquellas pacientes

premenopáusicas con antecedente de cáncer cervical para el manejo de la insuficiencia ovárica precoz.⁽²²⁾

TRH en grupos de alto riesgo oncogénico

El uso de la TRH en pacientes portadoras de la mutación BRCA sigue siendo muy controvertido por el elevado riesgo de cáncer de mama y de ovario que presentan. Esta preocupación sobreañadida sobre el tratamiento se relaciona con los datos derivados de los ensayos de TRH en la población postmenopáusica general.

El estudio observacional *Million Women Study* (MWS) afirmaba que las pacientes usuarias de TRH con combinaciones de estrógeno y progestágenos tenían mayor probabilidad de desarrollar y morir a causa de un cáncer de mama, en relación con la duración total de uso.⁽²²⁾ En la misma línea, el ensayo aleatorizado WHI concluyó que existía un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama en pacientes posmenopáusicas sometidas a terapia con estrógeno y progesterona.⁽²⁴⁾ Sin embargo, es necesario subrayar que las pacientes incluidas en ambos estudios pertenecían a una población postmenopáusica que prolongó su exposición hormonal de por vida tras el inicio de la menopausia.

A nivel mundial, la edad media de las usuarias de TRH es aproximadamente 42 años, con un rango de edad entre 42- 43,4 años, mientras que la duración de la TRH es de aproximadamente 3 años, con intervalo entre 2,8 y 3,9 años, lo que respalda el uso a corto plazo de la TRH, instaurándose inmediatamente tras la aparición de los síntomas.

Las pacientes portadoras de mutación BRCA sometidas a una cirugía reductora de riesgo con salpingooforectomía bilateral son pacientes más jóvenes que las descritas en los estudios iniciales. Varios estudios sugirieron que en pacientes BRCA1 sometidas a una salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo (SOBRR) sin histerectomía no aumentaba el riesgo general de cáncer de endometrio, si existía un mayor riesgo de desarrollar cáncer de endometrio de histología agresiva como el tipo seroso o similar.⁽²⁵⁾

Estudios más recientes demuestran que la TRH puede considerarse como una opción terapéutica segura en pacientes portadoras de mutación BRCA

sometidas a SOBRR.⁽²⁶⁾ En la misma línea de investigación, un estudio confirmó que las pacientes con mutación BRCA sometidas a SOBRR usuarias de TRH presentaban una menor tasa de osteopenia y osteoporosis. Además, pudo demostrarse la ausencia de modificación del riesgo de desarrollar cáncer de mama en pacientes premenopáusicas tras SOBRR y usuarias de TRH,⁽²⁷⁾ así como la mejoría de los síntomas vasomotores y de la actividad sexual.⁽²⁸⁾ La evidencia publicada se inclina más a favor de las terapias sólo con estrógenos sobre aquellos métodos que contienen progestágenos.^(28,29) De esta manera la TRH puede considerarse una opción terapéutica que mejora drásticamente la calidad de vida de las pacientes jóvenes sometidas a este tipo de cirugía, aunque son necesarios más estudios bien diseñados a largo plazo para poder obtener conclusiones definitivas sobre los riesgos y beneficios de la TRH en esta población de alto riesgo, así como la dosis y duración óptima de uso.

Consideraciones finales

El tratamiento de la menopausia en pacientes oncológicas siempre ha consistido en un desafío para los profesionales debido a la dependencia hormonal de una gran proporción de neoplasias del tracto genital femenino. La toma individualizada de decisiones sobre el uso de la terapia hormonal sustitutiva debe poner en una balanza la mejora significativa de la calidad de vida de las pacientes que han sufrido una menopausia temprana a causa del tratamiento oncológico con el riesgo de recurrencia del cáncer. Sin embargo, la evidencia científica sigue siendo aún muy limitada por no disponer de ensayos clínicos aleatorizados que guíen la toma de decisiones.

Referencias bibliográficas

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. Iarc.fr. [acceso 24/07/2024]. Disponible en: <https://goc.iarc.fr/en>
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin. 2017;67(1):7-30. DOI: [10.3322/caac.21387](https://doi.org/10.3322/caac.21387)

3. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(10):3647-61. DOI: [10.1210/jc.2017-01138](https://doi.org/10.1210/jc.2017-01138)
4. Davis SR, Panjari M, Robinson PJ, Fradkin P, Bell RJ. Menopausal symptoms in breast cancer survivors nearly 6 years after diagnosis. *Menopause.* 2014;21(10):1075-81. DOI: [10.1097/GME.0000000000000219](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000219)
5. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Libr.* 2017;2017(1). DOI: [10.1002/14651858.cd004143.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.cd004143.pub5)
6. Ibeanu O, Modesitt SC, Ducie J, von Gruenigen V, Agueh M, Fader AN. Hormone replacement therapy in gynecologic cancer survivors: why not? *Gynecol Oncol.* 2011;122(2):447-54. Disponible en: [10.1016/j.ygyno.2011.03.012](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.03.012)
7. del Real B. Cáncer de endometrio-útero - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica© 2019. Seom.org. 2023 [acceso 24/07/2024]. Disponible en: <https://seom.org/171-InformaciC3B3n%20al20PC3BAblico20-20PatologC3ADAs/cancer-de-endometrio-utero>
8. 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;16(2):805-8. DOI: [10.1111/j.1525-1438.2006.00526.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00526.x)
9. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up: Diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2-30. DOI: [10.1097/IGC.0000000000000609](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000609)
10. 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;50(9):1628-37. DOI: [10.1016/j.ejca.2014.03.006](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.006)
11. Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Libr.* 2018;2018(5). DOI: [10.1002/14651858.cd008830.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.cd008830.pub3)

12. Brennan A, Brennan D, Rees M, Hickey M. Management of menopausal symptoms and ovarian function preservation in women with gynecological cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(3):352-9. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002032](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002032)
13. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;11:287-99. DOI: [10.2147/ijwh.s197604](https://doi.org/10.2147/ijwh.s197604)
14. Zheng G, Yu H, Kanerva A, Försti A, Sundquist K, Hemminki K. Correction: Familial risks of ovarian cancer by age at diagnosis, proband type and histology. *PLoS One*. 2018;13(10):0206721. DOI: [10.1371/journal.pone.0206721](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206721)
15. Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008 [acceso 24/07/2024];108(3):641-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18221779/>
16. Saeai N, Peeyananjarassri K, Liabsuetrakul T, Buhachat R, Myriokefalitaki E. Hormone replacement therapy after surgery for epithelial ovarian cancer. *Cochrane Libr*. 2020(1). DOI: [10.1002/14651858.cd012559.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.cd012559.pub2)
17. Wen Y, Huang H, Huang H, Wu M, Shen K, Pan L. The safety of postoperative hormone replacement therapy in epithelial ovarian cancer patients in China. *Climacteric*. 2013;16(6):673-81. DOI: [10.3109/13697137.2013.806472](https://doi.org/10.3109/13697137.2013.806472)
18. Li L, Pan Z, Gao K, Zhang W, Luo Y, Yao Z, et al. Impact of post-operative hormone replacement therapy on life quality and prognosis in patients with ovarian malignancy. *Oncol Lett*. 2012;3(1):244-9. DOI: [10.3892/ol.2011.461](https://doi.org/10.3892/ol.2011.461)
19. 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. Disponible en: [10.1097/gme.000000000000508](https://doi.org/10.1097/gme.000000000000508)
20. Tan DSP, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol*. 2007;60(4):355-60. DOI: [10.1136/jcp.2006.040030](https://doi.org/10.1136/jcp.2006.040030)
21. 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. DOI: [10.1016/j.maturitas.2020.01.005](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.01.005)
22. Vargiu V, Amar ID, Rosati A, Dinoi G, Turco LC, Capozzi VA, *et al*. Hormone replacement therapy and cervical cancer: a systematic review of the literature. *Climacteric*. 2021;24(2):120-7. DOI: [10.1080/13697137.2020.1826426](https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1826426)
23. 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](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14065-2)
24. Anderson K, Limacher GL, Assaf M, Bassford AR, Beresford T, Black SA, *et al*. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(14):1701-12. DOI: [10.1001/jama.291.14.1701](https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1701)
25. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, *et al*. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1434. DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.1820](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.1820)
26. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V, Perniola G, *et al*. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:111-5. DOI: [10.1016/j.critrevonc.2018.09.018](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.09.018)
27. Finch A, Metcalfe KA, Chiang JK, Elit L, McLaughlin J, Springate C, *et al*. The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation. *Gynecol Oncol*. 2011 [acceso 24/07/2024];121(1):163-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21216453/>
28. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol*. 2019;153(1):192-200. DOI: [10.1016/j.ygyno.2018.12.014](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.12.014)

29. Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, Brood-van Zanten MMA, van Beurden M. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019;22(4):352-60. DOI: [10.1080/13697137.2019.1582622](https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1582622)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.