

Oncología general

Dr. Ricardo Blanch,¹ Dra. Mireya González Blanco,² Dr. Jorge Sánchez Lander.³

¹Especialista en Cirugía General y Ginecología. Profesor asociado de la Catedra de Ginecología Hospital Universitario de Caracas. ²Especialista en Obstetricia y Ginecología. Directora del Programa de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Central de Venezuela/Maternidad Concepción Palacios. ³ Especialista en Cirugía General y Oncológica. Profesor del posgrado de Ginecología Oncológica, Hospital Oncológico Luis Razetti.

CONTENIDO:

1. **Introducción**
2. **Cáncer de endometrio**
3. **Sarcoma del estroma endometrial (SEE) y leiomioma (LMS) uterino**
4. **Cáncer de ovario**
5. **Cáncer cervical**
6. **Cáncer vulvar y vaginal**
7. **Cáncer de colon**
8. **Cáncer de pulmón**
9. **Cánceres del tracto digestivo superior**
10. **Tumores del sistema nervioso central**
11. **Melanoma**
12. **Patologías benignas**

1. Introducción

A pesar de no ser la principal causa de muerte, el cáncer ocupa entre el segundo y tercer lugar como causa de mortalidad a nivel mundial. Alrededor de 20 % a 25 % de las mujeres mueren por cáncer mientras que 35 % a 40 % fallecen por enfermedad cardiovascular (1). El cáncer produjo ocho millones de muertes a nivel mundial en el año 2010, representando 15,1 % de todas las muertes. Una de cada 3 mujeres será diagnosticada con cáncer durante su vida (2), lo cual hace que exista una gran cantidad de mujeres sobrevivientes de cáncer.

Después de la menopausia, ocurren importantes cambios en el riesgo de cáncer y, por otro lado, el tratamiento del cáncer puede tener implicaciones en el inicio de la menopausia. En general, el cáncer es una enfermedad asociada al envejecimiento; 77 % de todos los cánceres ocurren en mujeres mayores de 55 años (2). El riesgo para desarrollar cáncer después de la menopausia se relaciona con la edad, más que con los cambios hormonales y metabólicos, los cuales, sin embargo, podrían también afectar el riesgo de padecer la enfermedad (3, 4).

Los programas de pesquisa pueden requerir modificaciones en mujeres posmenopáusicas. El tratamiento del cáncer puede inducir una menopausia prematura, quirúrgica o no (quimioterapia citotóxica o radioterapia) (5). Con mucha frecuencia, los síntomas de la menopausia son el resultado del tratamiento y constituyen un aspecto relevante en el manejo de las sobrevivientes; asimismo, resulta muy importante el manejo hormonal de mujeres con diagnóstico

de patologías oncológicas. No solo se trata de las consecuencias de la terapia oncológica sobre los cambios fisiológicos hormonales, también se debe considerar la influencia de la terapia hormonal sobre el riesgo de sufrir de algunos de estos tumores, y de interferir con los efectos del tratamiento mismo. En años recientes se ha observado que el tratamiento oncológico se ha vuelto cada vez más exitoso, porque se logra prolongar la expectativa de vida de las pacientes y también se pueden manejar adecuadamente los efectos colaterales de las terapias oncológicas que pueden aparecer durante o después del tratamiento, de ahí que se requieren consideraciones especiales para la consejería, apoyo y tratamiento de los síntomas menopáusicos en sobrevivientes de cáncer.

Informar a las pacientes sobre la aparición de síntomas tales como los calorones propios de la menopausia, ya sea natural o inducida por la terapia oncológica, así como la forma de prevenirlos tiene una importancia fundamental en el trabajo de los profesionales que atienden a este grupo particular de mujeres. La reducción de la frecuencia e intensidad de los calorones se puede lograr con simples cambios en el estilo de vida, evitando las situaciones que desencadenan el síntoma. Medidas tales como la reducción de cafeína, especias picantes, habitaciones calurosas o baños calientes, así como manejo adecuado del estrés pueden reducir la aparición de los calorones. Por otro lado, la recomendación de mantener baja la temperatura corporal (ropas frescas, bebidas frías, uso de ventiladores, si es necesario), dejar de fumar, mantener el peso corporal adecuado (máximo 27 Kg/m²), practicar ejercicios regularmente y aplicar técnicas de relajación, pueden ser medidas de gran ayuda en este sentido (6).

El riesgo de desarrollar cáncer invasivo se incrementa en forma exponencial durante la menopausia, de 1 en 17 entre 50 a 59 años, a 1 en 10 entre 60 a 69 años y a 1 en 4 en mujeres de 70 o más años (2). A nivel mundial, los órganos más comúnmente afectados son mamas, pulmón y bronquios, colon y recto, cuerpo uterino y tiroides. Entre las neoplasias con mayor tasa de mortalidad se encuentran pulmón, mama, colon y recto, páncreas y ovario (7). En Venezuela, según datos del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), para el año 2014, las localizaciones más frecuentes fueron mama, cuello, colon y recto, pulmón

y cuerpo uterino. Las tres primeras causas de muerte por cáncer para el año 2013 fueron mama, cuello uterino, pulmón y bronquios (8).

En este capítulo se tratarán las lesiones neoplásicas más frecuentes en la mujer durante la menopausia, las consecuencias de la enfermedad sobre la condición hormonal de la mujer y los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo de padecer ciertos tipos de cáncer. Se abordará, por tanto, el cáncer de endometrio, ovario, cuello uterino y vulva como lesiones ginecológicas. También se abordará el cáncer de colon y recto, pulmón, tracto digestivo superior (hepatocelular, gástrico y vesícula biliar), sistema nervioso central y melanoma. Finalmente, una revisión de la patología ginecológica benigna: leiomiomatosis uterina y endometriosis.

2. Cáncer de endometrio

Es la enfermedad neoplásica maligna ginecológica con mayor incidencia en el mundo occidental y en la mayoría de los casos, alrededor de un 75 %, se diagnostican en etapas tempranas, principalmente motivado a la ocurrencia de sangrado genital postmenopáusico. En Venezuela, para el año 2014, se reportaron 997 casos nuevos, de los cuales 83 % fueron diagnosticados en mujeres mayores de 45 años (9).

Riesgo de cáncer de endometrio con el uso de terapia hormonal (TH)

El cáncer de endometrio sigue siendo uno de los modelos patogénicos mejor estudiados. La comprobada relación etiológica del uso de estrógenos sin oposición progestacional, sigue siendo ampliamente aceptada y se considera uno de los factores de riesgo más importantes. Por el contrario, la terapia con estrógenos, sumada a progestágenos, bien sea en esquemas cíclicos o continuos, en mujeres menopáusicas ha demostrado un perfil de seguridad satisfactorio en la disminución del riesgo para cáncer de endometrio, especialmente relacionado con la reversión farmacológica de los eventuales cambios hiperplásicos inducidos por la estrogenoterapia.

En el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) no se encontró aumento en la incidencia de cáncer

endometrial en mujeres con TH combinada (10). No obstante, la conclusión del estudio del Millón de Mujeres, en el subgrupo de pacientes sin sobrepeso, registró un aumento de la incidencia de cáncer de endometrio con el uso de tibolona, estrógenos solos y/o TH cíclica (11). Paralelamente, se registró que la TH continua no aportó ningún beneficio en relación a la disminución de riesgo. En el subgrupo de pacientes obesas o con sobrepeso (IMC>25), el uso de TH cíclica o continua redujo de forma estadísticamente significativa la incidencia de cáncer endometrial. Por su parte, el uso de tibolona y de estrogenoterapia sola, elevó discretamente el riesgo en todas las mujeres.

En el estudio THEBES, se logró demostrar que el uso de tibolona no se relacionó con un aumento en la incidencia de hiperplasia endometrial y/o cáncer de endometrio en mujeres posmenopáusicas (12).

En el estudio HERS II, el riesgo de cáncer endometrial fue 75 % más bajo en las mujeres del grupo con terapia hormonal combinada en comparación con el grupo placebo, sin embargo, la comparación no alcanzó una significación estadísticamente válida (13). Por otra parte, el diagnóstico temprano se ha considerado un valor agregado relacionado con el control sucesivo de las pacientes con TH, pero para el momento actual, no se ha encontrado, en la literatura disponible, series que soporten este hecho en forma convincente. Se ha aceptado que, para el momento del diagnóstico, la mayoría de las pacientes, a quienes se les diagnostica un cáncer endometrial durante la TH, presentan tumores hormono dependientes y en estadios más precoces, los cuales se relacionan con un mejor pronóstico.

En cuanto al uso de tamoxifeno, el incremento en la incidencia de patología endometrial preinvasiva y cáncer invasor, es también un hecho reconocido desde hace algún tiempo (14). El uso de tamoxifeno, como quimioprofilaxis y terapia endocrina adyuvante del cáncer de mama, se ha relacionado con un aumento en la incidencia de esta patología (15,16). Para el estudio NSABP P-1, el incremento en la incidencia de cáncer endometrial en pacientes de alto riesgo para cáncer de mama que recibieron tamoxifeno, fue mayor que en las que recibieron placebo, con un aumento del riesgo de 2,5 (95 %; IC: 1,35 - 4,97).

El estudio sueco (*Swedish Study*), en el que se utilizaron 40 mg diarios de tamoxifeno como terapia adyuvante, una dosis mayor que la usual, reportó un aumento de la incidencia de cáncer endometrial con un RR de 6,4 (P<0,01) (17).

Uso de TH en pacientes sobrevivientes de cáncer endometrial

Los datos estadísticos en este subgrupo son limitados. En algunas series se ha reportado, en pacientes tratadas por cáncer endometrial tipo endometriode, bien diferenciado (G1), en estadios I y II, que la TH que incluya estrogenoterapia asociada a progestágeno, presenta un perfil de seguridad medianamente aceptable al evaluar el índice de recaídas (18). El consenso de la *North American Menopause Society* (NAMS), de 2017, limita el uso de TH a estadios tempranos, tratados quirúrgicamente, en pacientes jóvenes sintomáticas, con riesgo de desarrollar enfermedades asociadas al hipostrogenismo, donde las opciones no hormonales no han funcionado (19). El panel de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) considera que la TH es una opción razonable en pacientes con bajo riesgo de recurrencia, sin embargo, recomienda, que antes de iniciar la terapia debe ser discutida e individualizada en detalle la indicación conjuntamente con la paciente (20). En caso de indicar la TH, debe esperarse un periodo entre 6 y 12 meses para dar inicio a la terapia, recomendando incluir estas pacientes en un estudio clínico. El uso de moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) podría considerarse una opción razonable a la TH, sin embargo, es necesario esperar el resultado de estudios que comparen los beneficios y riesgos entre el uso de estrógenos y SERM. Para este mismo panel, el uso de alternativas no hormonales constituye una opción altamente segura y eficiente.

3. Sarcoma del estroma endometrial (SEE) y leiomiomas (LMS) uterino

La relación etiológica entre uso de TH y sarcomas uterinos (SEE y LMS) ha sido reconocida, principalmente con el uso de estrogenoterapia sin oposición con progestágenos. El estroma endometrial

es un tejido blanco exquisitamente sensible al efecto de los estrógenos. Es claramente reconocido el efecto estimulante que el tamoxifeno, como agonista estrogénico débil, tiene a nivel endometrial.

El uso de TH con estrógenos solos en mujeres con antecedentes de sarcoma del estroma endometrial, es considerado una contraindicación absoluta en vista de que se ha asociado con un incremento en las recurrencias y progresión a distancia (20 - 22). En pacientes tratadas con sarcoma del estroma endometrial de bajo grado o leiomiomas uterino con receptores de estrógenos y/o progesterona positivos, la ooforectomía es considerada parte esencial del tratamiento. Bajo esta misma óptica el tratamiento adyuvante de esta patología incluye la supresión del efecto estrogénico mediante el uso de progestágenos potentes como el acetato de megestrol, acetato de medroxiprogesterona e inclusive el uso de inhibidores de aromatasa.

4. Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica maligna más letal. A nivel global, constituye la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer. En Venezuela, para el periodo 2013-2014, se registraron 817 casos nuevos y 495 defunciones por esta causa (9). Más de 70 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas y los esfuerzos por diseñar una metodología de pesquisa eficaz y eficiente en la población general, como el estudio UKCTOCS, no han dado los resultados esperados (23).

Riesgo de cáncer de ovario con el uso de TH

En un estudio realizado en Estados Unidos, evaluando más de 40 000 mujeres, publicado en el año 2002, se concluyó que el uso de terapia estrogénica sola, por más de 10 años, elevaba el riesgo de manera significativa en comparación con las mujeres no usuarias de TH (24). Para el Estudio del Millón de Mujeres, se registró un incremento del riesgo de 20 % de desarrollar cáncer de ovario en las pacientes usuarias de TH (11). No obstante, la *International Menopause Society* (IMS) afirma que dicho hallazgo carece de significación clínica en vista de que el riesgo absoluto de cáncer de ovario en usuarias de TH es de un caso extra por cada 2500 mujeres después

de 5 años de tratamiento y una mortalidad adicional de un caso por cada 3300 mujeres (25). Recientemente, en el metaanálisis realizado por el *Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer*, se concluye que por cada 1000 mujeres que utilicen TH por 5 años, se producirá un caso de cáncer de ovario y por cada 1500 mujeres una muerte por esta causa (26). De igual forma, en estudios observacionales, el uso de tibolona no se ha relacionado con un incremento en el cáncer de ovario.

Para la *North American Menopause Society* (NAMS), no hay suficiente evidencia para afirmar que los estrógenos inicien o promuevan el cáncer epitelial de ovario (19).

TH después de cáncer de ovario

La TH no afecta la supervivencia de las pacientes tratadas por cáncer de ovario, por el contrario, en un estudio realizado por Eeles y col., (27) evidenciaron un mejor pronóstico en pacientes sobrevivientes de cáncer epitelial de ovario que utilizaron esta terapia. La TH puede ser considerada en pacientes con cáncer de ovario que presenten síntomas climatéricos.

Aunque con datos limitados, la NAMS recomienda restringir el uso de TH en pacientes sobrevivientes de cáncer de ovario con histologías que potencialmente expresen receptores estrogénicos, tales como, carcinomas serosos de bajo grado, tumores endometrioides / células claras con enfermedad residual (19). En este mismo grupo se incluyen los tumores del estroma y de los cordones sexuales, específicamente, tumores de la granulosa y los tumores de las células de Sertoli-Leydig.

5. Cáncer cervical

Epidemiología

A nivel mundial, el cáncer cervical ocupa el séptimo lugar en incidencia y mortalidad entre todas las neoplasias, cuando se consideran ambos sexos, y el cuarto lugar cuando se considera solo el sexo femenino, con más de 527 000 nuevos casos diagnosticados en 2012. Las tasas de incidencias son más elevadas en los países en

desarrollo (África del Este) y más bajas en los países desarrollados (Oeste de Asia, Australia, Nueva Zelanda y Norte América (25, 28). Ello es debido a la influencia de los programas de cribado de base poblacional que han sido desarrollados con éxito en los países desarrollados, produciendo una reducción importante en la incidencia de la enfermedad y, en consecuencia, en la mortalidad por la misma (25, 29).

En Venezuela, según datos del Programa de Oncología del MPPS, para el año 2013, el cáncer de cuello uterino produjo 1623 muertes y ocupó el segundo lugar en incidencia y mortalidad. Para 2014, la incidencia fue de 3899 casos (8).

El pico de edad para el desarrollo del cáncer cervical es entre los 30 y 35 años, con un segundo pico de incidencia en edades avanzadas (30). Los resultados del despistaje de cáncer de cuello y sus etapas preinvasivas, han producido una reducción más significativa en el diagnóstico en mujeres mayores de 45 años (1). Se ha reportado disminución de la incidencia de neoplasia intraepitelial (NIC) en poblaciones de edad avanzada de países desarrollados, donde los programas de pesquisa tienen mayor cobertura. En Venezuela, la mayor incidencia ocurre entre los 35 y 54 años de edad, 2118 casos en 2014, con 914 casos adicionales entre 55 y 74 años (8). En 2014, se planteó que la verdadera incidencia de cáncer cervical en pacientes de edad avanzada está subestimada por no hacer la corrección estadística después de considerar las pacientes sometidas a histerectomía. Así, la incidencia no declina después de la menopausia, sino que continúa incrementándose hasta los 69 años, lo cual es particularmente importante en la población afroamericana (31).

Recientemente, estudios realizados en países en desarrollo han mostrado que las mujeres de mayor edad tienen mayor riesgo de lesiones intraepiteliales y cáncer cervical (32). Otros estudios han mostrado un incremento de la frecuencia y prevalencia de ADN de virus de papiloma humano (VPH) y NIC 3 en mujeres mayores de 55 años (33). También se ha establecido que en países menos desarrollados hay una mayor prevalencia de VPH de alto riesgo en este grupo de edad.

Prevención primaria en la mujer posmenopáusica

A causa de su edad, la mujer posmenopáusica no es elegible para vacunación contra el VPH (34), aunque existen estudios realizados en mujeres que fueron vacunadas a los 55 años, con seguimiento por 6 años, para demostrar eficacia y cubrimiento de la vacuna por este periodo, demostrando que la respuesta inmune inducida por la vacuna se mantuvo (35).

Una vez más, la educación juega un papel muy importante como estrategia de prevención primaria en este grupo etario. Los factores de riesgo son similares a pacientes de otros grupos de edad, pero en estas mujeres, el factor de riesgo más importante es no haberse realizado nunca una citología (36). Hasta 70 % de los cánceres invasivos son diagnosticados en mujeres que no han acudido a la pesquisa en los últimos 4 años (1)

Prevención secundaria, cribado durante la posmenopausia

La probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino aumenta con la edad y en el momento del diagnóstico, el cáncer cervical en las mujeres mayores, tiende a ser más avanzado. Debido a que muchos casos de cáncer cervical son diagnosticados en mujeres mayores de 50 años, las pruebas de pesquisa siguen siendo importantes después de la menopausia (29, 37). En el año 2012, se publicaron los principales lineamientos por parte de las sociedades de patología cervical para la pesquisa del cáncer de cuello uterino (38). La Sociedad Americana del Cáncer (ACS), la Sociedad Americana de Colposcopia y Patología Cervical (ASCCP) y la Sociedad Americana de Patología Clínica (ASCP) recomiendan para el cribado de mujeres entre 30 y 65 años, el uso de citología y determinación de ADN de VPH cada 5 años (preferido) o citología cada 3 años (aceptable). Entre los 50 y los 65 años, las mujeres son todavía altamente susceptibles a la enfermedad y deben estar incluidas en los programas de detección, aunque se ha descrito una baja frecuencia de cribado en este grupo de edad, en muchos casos debido a que gran número de mujeres creen que no es necesario continuar con la pesquisa después de la menopausia (29). En mujeres con un adecuado control y pesquisa previa, sin historia de NIC 2 o más en los 20 años anteriores, se debe finalizar la pesquisa a los 65 años (38). Las mujeres

que no cumplan con estos criterios deben continuar con algún método de despistaje, por al menos 20 años desde el diagnóstico (38). Estas directrices se basan en la opinión de consenso de expertos (38, 39).

Se ha recomendado la inspección visual con ácido acético (VIA) o con lugol como estrategia alternativa de despistaje en los países menos desarrollados, o en aquellos de bajos ingresos. Sin embargo, en vista de los cambios en la ubicación de la unión escamo columnar como consecuencia de la falla en la estimulación hormonal en la posmenopausia, la efectividad de estos métodos se ve comprometida, con una caída significativa de la sensibilidad de 56 % en la premenopausia a 41 % en la posmenopausia (34). Otros estudios no han reportado esta reducción (40, 41). Estudios recientes han mostrado la mayor sensibilidad de la determinación de ADN de VPH como estrategia de cribado primario en comparación con la citología en la posmenopausia (42, 43). El uso de la prueba combinada, ADN de VPH más VIA parece elevar la sensibilidad (100 %), con una pequeña reducción de la especificidad (79,5 %). La sensibilidad de la citología, sin embargo, parece verse menos afectada por los cambios cervicales propios de la menopausia (34).

La tipificación viral en una muestra colectada sin espéculo puede ser una opción aceptable como alternativa para la pesquisa cervical en mujeres mayores; ofrecer este método podría mejorar la cobertura de los programas en mujeres de este grupo de edad, quienes encuentran el uso del espéculo menos aceptable para la pesquisa (44).

Diagnóstico en la posmenopausia

Las células cervicales pasan por muchos cambios no cancerosos que pueden ser causados por las fluctuaciones hormonales que ocurren durante la menopausia. Aunque muchos cambios en las células cervicales son comunes y no son cancerígenos, aparecen como células anormales en la citología. La maduración del epitelio escamoso del cuello uterino depende de la presencia de estrógenos. En su ausencia, no se producen maduración ni glucogénesis totales. En consecuencia, después de la menopausia, las células no maduran más allá de la capa parabasal y no se

acumulan en capas múltiples de células planas. El epitelio se vuelve delgado y atrófico (37, 39).

A la inspección visual, el epitelio aparece pálido, con manchas petequiales subepiteliales, por ser muy propenso a los traumatismos. El desarrollo de pequeñas hemorragias puntiformes después del coito o tras la toma de citología es normal debido a la delgadez del epitelio y a la fragilidad capilar. El límite escamo-columnar no suele ser visible en su totalidad, zona de transformación tipo 2 o 3 (45). En estos casos, cuando hay citología alterada o sospecha de lesión en cérvix, se hace necesario el estudio del endocérvix. El tratamiento con estrógenos por vía oral o local durante dos semanas mejora la capacidad diagnóstica de la técnica colposcópica en las pacientes que presentan atrofia y zona de transformación no visible a la colposcopia.

En una paciente menopáusica que presente ectopia, es prácticamente seguro que habrá influjo hormonal que conviene estudiar adecuadamente (37).

Consecuencias hormonales del tratamiento del cáncer cervical

Las pacientes con carcinoma de cuello uterino precoz (estadios IA1, IA2, IB1 y IIA1) se favorecen con el tratamiento quirúrgico (46), la afectación de la calidad de vida es un fenómeno a corto plazo y poco intenso (47). La ooforectomía no suele ser necesaria en el manejo quirúrgico del carcinoma escamocelular de cuello uterino. Pero el adenocarcinoma (ADC) cervical tiene un mayor riesgo de metástasis en los ovarios, por lo que las pacientes premenopáusicas con ADC de cuello uterino pueden requerir ooforectomía bilateral. Dado que esto puede producir una menopausia quirúrgica sintomática, es muy importante considerar la seguridad del uso de la terapia hormonal, sin embargo, suele haber poca adherencia al tratamiento, en parte debido al temor de un segundo cáncer (48). El cáncer cervical no se considera sensible a estrógenos por lo cual la terapia puede ofrecerse cuando esté indicada (49). En casos en los cuales se requiera la radioterapia como adyuvante después de la histerectomía, existe la posibilidad de realizar la trasposición de los ovarios ubicándolos fuera del campo de radiación, lo que reduciría la necesidad de terapia hormonal. Si está indicada, una vez realizada

la histerectomía, se recomienda terapia con solo estrógenos (49).

En pacientes con carcinoma de cuello uterino localmente avanzado (estadios IB2 a IVA) (46, 47), el tratamiento de elección incluye radioterapia y quimioterapia. En estas pacientes, el deterioro de la calidad de vida a corto y largo plazo es más severo (47). En estos casos, la radioterapia usada como modalidad primaria, tiene como consecuencia la destrucción de la función endocrina de los ovarios y cambios en la mucosa vaginal que pueden llevar a la obliteración de la vagina, esto último, induce dispareunia y afecta la función sexual, además de dificultar la evaluación del endometrio (47). De ser necesario el uso de terapia hormonal, debe usarse siempre combinada (49).

Es importante recalcar la seguridad de la terapia hormonal en general y entre pacientes tratadas por cáncer cervical. Solo la mitad de las mujeres reciben consejería y/o prescripción de terapia hormonal después del diagnóstico de menopausia iatrogénica (50). Adicionalmente, se requiere de la aplicación de medidas no hormonales para reducir los síntomas en aquellas pacientes que eligen no iniciar la terapia hormonal (48).

Terapia hormonal y riesgo de cáncer cervical

El cuello uterino es un órgano altamente sensible a los estrógenos, sin embargo, el papel que juegan los estrógenos en el riesgo para el desarrollo de la enfermedad no se ha establecido claramente (1).

La investigación de la correlación entre terapia hormonal en la menopausia y cáncer cervical se ha visto obstaculizada por dos aspectos fundamentales: la terapia hormonal es usada en forma predominante en los países desarrollados donde el riesgo para cáncer cervical se ha visto reducido como resultado de la pesquisa y, además, hay una tendencia entre las usuarias de terapia hormonal a asistir, con mayor frecuencia, a la consulta ginecológica para su cribado (1, 51).

En la evaluación de los hallazgos citológicos del grupo de pacientes que recibió terapia combinada en el estudio WHI (*The Women's Health Initiative*, WHI), seguidas por 6 años, se observó un incremento de las anomalías citológicas (OR 1,4; 95 % IC 1,2 – 1,6),

pero no se detectó ninguna diferencia en las tasas de incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, lo cual podría ser comparable con las NIC de alto grado y cáncer (52). Similares hallazgos se obtuvieron en el estudio HERS (*The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), una elevada incidencia no significativa de anomalías citológicas (OR 1,4; 95 % IC 0,9 – 2,0), sin incremento del cáncer cervical (53).

Recientemente, en una revisión del WHI publicada en 2017, se concluyó que, entre mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona por una media de 5,6 años, o con estrógenos equinos conjugados solos por una media de 7,2 años, no se observó un incremento de la mortalidad por todas las causas, por enfermedad cardiovascular o por cáncer durante un periodo acumulativo de 18 años (54).

La asociación entre terapia hormonal en la menopausia y ADC de cuello uterino no está bien definida. En el año 2012, un estudio registró un incremento del riesgo de tener ADC de cuello uterino entre mujeres posmenopáusicas usuarias de terapia por más de 5 años (TIE (tasa de incidencia estandarizada) 1,83; 95 % IC 1,24 – 2,59), en ese mismo estudio se demostró una reducción del riesgo de cáncer escamoso (TIE 0,34; 95 % IC 0,16 – 0,65) (55).

6. Cáncer vulvar y vaginal

Aunque el cáncer de vulva representa solo el 1 % de todos los cánceres en la mujer, es la neoplasia anogenital más común en mujeres por encima de los 70 años. Su incidencia anual se incrementa con la edad, en 2014 hubo un incremento desde 2,5 por 100 000 entre 40 a 44 años, hasta 17 por 100 000 entre 80 a 84 años (56). El promedio de edad del diagnóstico es 65 años (7). El cáncer vaginal es aún más raro, con una frecuencia de 1: 100 000 (7)

Se ha demostrado que el riesgo de cáncer vulvar se asocia con la neoplasia intraepitelial cervical, y tiene similares aspectos etiopatogénicos con los cánceres asociados a infección por VPH de alto riesgo oncogénico, tales como cervical, anal y vaginal. Sin embargo, existe

una reducción en la proporción de cáncer vulvar relacionada con el VPH asociada con la edad (56), con solo 15 % a 17 % de los casos en mujeres de 67 años asociados a VPH (57). Es así que se describen dos patrones etiológicos: una ruta dependiente del VPH de alto riesgo asociada a neoplasia intraepitelial vulvar usual y una vía independiente asociada a neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada, liquen escleroso y alteraciones genéticas tales como mutaciones del TP53 (58). Las VIN relacionadas con el VPH (denominadas VIN del tipo usual) son más comunes en mujeres menores de 50 años de edad, mientras que las VIN no relacionadas con el VPH (denominadas VIN tipo diferenciado) son más comunes en mujeres de mayor edad (59). Es más probable que el cáncer vulvar en mujeres mayores provenga de una dermatosis vulvar (60); el incremento del riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas es aproximadamente 5 % en mujeres con liquen escleroso, por lo que estas mujeres deberían ser evaluadas para detectar carcinoma en etapas precoces (61) y está clara la importancia del examen vulvar para identificar la presencia de cambios mucocutáneos asociados con lesiones preneoplásicas, los cuales requieren de una biopsia para la confirmación o descarte del diagnóstico (62).

Entre los factores de riesgo para cáncer de vulva en la mujer por encima de los 50 años, se ha descrito el antecedente de NIC 3 (el riesgo es más del doble que las que no tienen el antecedente), la obesidad (más de 70 % de riesgo que aquellas con índice de masa corporal (IMC) normal), la menopausia quirúrgica antes de los 50 años (52 % de incremento del riesgo respecto a aquellas mayores de 50 años). El riesgo no parece estar significativamente relacionado con el tabaquismo, uso de alcohol, situación marital, paridad, histerectomía, haber asistido a pesquisa de lesiones cervicales, diabetes, esterilización quirúrgica, edad de la menarquia o uso de estrógenos exógenos en forma de contraceptivos hormonales o terapia para la menopausia. La edad temprana de la menopausia también se ha asociado al riesgo de cáncer vulvar, sea natural o quirúrgica, aunque esta relación no es estadísticamente significativa (56).

Dado que el cáncer vaginal y vulvar no se consideran lesiones hormono dependientes, la terapia de reemplazo

con estrógenos no está contraindicada. En algunos casos de melanoma vulvar, se ha descrito una mejor supervivencia asociada con el uso de hormonas (OR 0,17; 95 % IC 0,05 – 0,62) (7, 63)

7. Cáncer de colon

El inicio de la menopausia es a menudo un momento en que las preocupaciones de las mujeres pueden actuar como un poderoso disparador para alentar modificaciones saludables en el estilo de vida que mantendrán o mejorarán su salud general.

Es importante ayudar a las mujeres a comprender sus riesgos potenciales, alentarlas a encontrar estrategias preventivas proactivas modificando algunas de sus actitudes y utilizar los recursos de salud (cuando estén disponibles) para ser evaluadas. El cáncer es una causa importante de muerte, pero no la principal causa de mortalidad. Las enfermedades cardiovasculares / circulatorias representan 35 % - 40 % de las causas de muerte en la mayoría de los países desarrollados y 20 % - 25% de las mujeres morirán de cáncer en el mundo (1).

El cáncer de mama, pulmón y colorrectal son frecuentes en la mayoría de las regiones del mundo (1).

El cáncer colorrectal se observa principalmente en los países occidentales desarrollados y representan el 10,1 % de todos los cánceres en mujeres de todo el mundo. Las tasas de incidencia más altas se observan en Australia, Nueva Zelanda, Canadá, Estados Unidos y partes de Europa, los países con menor riesgo incluyen China, India y partes de África y América del Sur; las diferencias en estas incidencias pueden deberse a una clasificación errónea o datos no informados de los países en desarrollo (64).

En la mujer, la incidencia varía en diferentes regiones del mundo, con un rango ajustado a la edad de 3 a 33 por cada 100 000 mujeres, con una edad promedio de diagnóstico a los 70 años (65).

En Venezuela, para 2013, se reportaron 1930 fallecidos y una tasa cruda de 6,22 cánceres de colon -recto para

ambos géneros, un incremento de 11 %, comparada con años anteriores (66).

El sobrepeso y la obesidad, la baja actividad física y la diabetes tipo 2 están relacionados con la resistencia a la insulina y un mayor riesgo de cánceres de colon en todo tipo de poblaciones. La ingesta de alcohol y carne roja procesada se ha asociado con un mayor riesgo en Estados Unidos (EE. UU.), pero en Europa, solo la carne procesada permanece significativamente asociada con el riesgo. La dieta occidental típica podría favorecer el desarrollo de una flora bacteriana capaz de degradar las sales biliares a compuestos potencialmente cancerígenos. Se informa una disminución en los riesgos de cáncer de colon, pero no de recto con el consumo de café (1).

La prueba de sangre oculta en heces es la prueba de detección más utilizada para el cáncer colorrectal y la única prueba de detección actualmente recomendada por la Unión Europea. El concepto implica la detección de sangre en las heces, no es invasivo, es barato, fácil de realizar y puede llevarse a cabo en el hogar. Dado que los cánceres colorrectales solo sangran intermitentemente, deben repetirse cada año o cada dos años (67).

La sigmoidoscopia flexible permite el diagnóstico de lesiones de colon, así como biopsias de tejidos y eliminación de pólipos, pero solo en la parte distal del colon. El cribado con sigmoidoscopia redujo la mortalidad por cáncer colorrectal en 22 % a 31 % y la incidencia en 18 % a 23 %, en ensayos aleatorizados donde el cumplimiento fue alto (67).

La colonoscopia es la mejor herramienta de diagnóstico, pero no se ha evaluado en ensayos aleatorizados hasta ahora. Algunos estudios de cohortes informaron una disminución en la incidencia en 67 % a 77 % y de la mortalidad en 31 % a 65 % (67).

La colonoscopia virtual es una técnica nueva que todavía no ha encontrado su lugar ni su indicación, pero que puede ser prometedora porque es menos invasiva. Sin embargo, está asociada con la radiación (para la versión de tomografía computarizada) y es costosa (1).

Cada técnica tiene algunas ventajas o límites según la disponibilidad en el país o regiones respectivas. Las políticas de salud deben adaptarse a los riesgos relativos y absolutos y a los costos potenciales.

Terapia hormonal de la menopausia (THM) y cáncer de colon

El Estudio de Salud de las Enfermeras (68) reportó que el RR de cáncer colorrectal en las usuarias actuales de hormonas era de 0,65 (IC al 95 %: 0,50 – 0,83). En un meta-análisis (69) de 18 estudios epidemiológicos de THM y cáncer colorrectal, el mismo grupo informó una reducción de 20 % (RR 0,80; IC al 95 %: 0,74 – 0,86) en el riesgo de cáncer de colon y un descenso del 19 % (RR 0,81; IC del 95 %: 0,72 – 0,92) en el riesgo de cáncer de recto para las mujeres posmenopáusicas que habían tomado alguna vez la terapia hormonal en comparación con las mujeres que nunca usaron hormonas. Los dos ensayos clínicos del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) (10) proporcionaron datos sobre el cáncer de colon y THM, en el grupo de terapia con estrógenos más progestágenos (E + P), en mujeres con útero, demostró un beneficio, con RR = 0,63 (IC del 95 %: 0,43 – 0,92) para las usuarias de hormonas, pero por otra parte no hubo un efecto significativo del tratamiento solo con estrógenos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en mujeres con histerectomía previa (RR 1,08; IC del 95 %: 0,75 – 1,55). La reducción del riesgo en el tratamiento con E + P fue predominantemente para la enfermedad local, y cuando se había producido la propagación había más compromiso de los ganglios y una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico en las mujeres tratadas con THM. Datos adicionales de los estudios WHI han sido publicados en los últimos años, ya sea combinando los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales, o combinando los ensayos clínicos con años adicionales de seguimiento posterior a la interrupción de la terapia. El resumen de los resultados es que la THM produce un efecto insignificante o no tiene efecto clínico importante (70). Un estudio observacional realizado en Francia (71), con estradiol y progestágenos distintos al acetato de medroxiprogesterona, se asoció con un mayor riesgo de adenoma (HR 1,22; IC de 95 %: 1,05 – 1,41), y con una disminución en el riesgo de cáncer (HR 0,72; IC de 95 %: 0,56 – 0,94).

La tibolona, en un estudio aleatorizado controlado con placebo, registró resultados alentadores en relación con el riesgo de cáncer de colon, con un riesgo relativo de 0,31 (IC de 95 %: 0,10 – 0,96) (72).

Los mecanismos de protección sobre el cáncer de colon no son del todo conocidos; se han relacionado con modulación de factores genéticos, expresión de los receptores de vitamina D y disminución de ácidos biliares, entre otros (36).

En conclusión, en general parece que hay un efecto beneficioso de la THM sobre el riesgo de cáncer de colon, pero los datos son inconsistentes con respecto al tratamiento solo con estrógenos. La THM no debe ser utilizada únicamente para la prevención del cáncer colorrectal.

8. Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón ocupa el segundo lugar en la lista de neoplasias femeninas, pero ha superado al cáncer de mama como la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países más desarrollados (1). La edad avanzada y el tabaquismo son los principales factores de riesgo. Datos epidemiológicos recientes se caracterizan por una mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres y no fumadores (1).

Algunos estudios han reportado una disminución en el riesgo en mujeres con menarquia temprana y menopausia tardía (73)

Un metaanálisis de 18 diferentes tipos de estudios (estudios aleatorizados controlados, de casos y controles, cohortes, registro de cáncer) mostró un beneficio general para usuarias alguna vez de THM (riesgo relativo [RR] 0,80; IC de 95 %: 0,72 – 0,89) (74). Sin embargo, la reducción del riesgo se observó en usuarias de estrógeno solo, mientras que no hubo un efecto significativo asociado con el uso combinado de E + P (74).

Ninguno de los dos ensayos clínicos del estudio WHI (70) (estrógenos solos o E + P) demostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de pulmón

entre las usuarias de hormonas, en comparación con el placebo. En el ensayo clínico WHI E + P, el riesgo de muerte por cáncer de pulmón fue mayor. Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la mortalidad en las mujeres que iniciaron la terapia de 50–59 años.

La combinación de datos de los estudios clínicos y de observación del estudio WHI ha permitido la identificación de subgrupos en los que se demostró un efecto protector de la THM para todos los cánceres de pulmón (uso previo de E + P durante menos de 5 años), y para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (uso previo de cualquier THM durante 5 – 10 años) (25).

El tabaquismo es un factor de riesgo importante también en este contexto: en el análisis combinado del estudio clínico más el observacional WHI, se encontró que los fumadores actuales tienen mayor riesgo asociado a 10 o más años de uso de E + P (25).

9. Cánceres del tracto digestivo superior

9.1. Cáncer hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad maligna poco común y hay pocos estudios analizando asociaciones con la THM. El análisis de los resultados de estudios casos-controles de Italia (75) comunicó un OR de 0,2 (IC de 95 %: 0,1 – 0,8) para mujeres que fueron alguna vez usuarias en comparación con nunca usuarias. Sin embargo, un estudio reciente con datos agrupados de 11 cohortes de los EE. UU. (76) que evaluaban 800 000 mujeres, no encontró efecto de la THM de manera global o cuando se analiza por edad de la menopausia natural, uso actual o pasado, el tipo de hormona y la duración de exposición.

No existe una asociación clara entre el uso de THM y carcinoma hepatocelular (25).

9.2. Cáncer gástrico y de la vesícula biliar

En un estudio prospectivo observacional de Shanghai, China, con solo 2,1 % de personas-año siendo mujeres posmenopáusicas expuestas a THM, se comunicó que la incidencia de cáncer gástrico en este subgrupo fue

similar a la de las no-usuarias (77).

Un estudio de casos y controles del Reino Unido (78) demostró que el uso de THM (OR 0,56; IC de 95 %: 0,33 – 0,96), así como el uso previo (OR 0,25; IC de 95 %: 0,09 – 0,70), se asocian a menor riesgo de cáncer gástrico; un meta-análisis de siete estudios observacionales (79), (cohortes y de casos y controles), señalaron la misma asociación, al comparar usuarias por alguna vez de THM con las que nunca la utilizaron, se demostró una reducción significativa en el riesgo de cáncer gástrico (RR 0,77; IC de 95 %: 0,64 – 0,92).

La tasa de enfermedad de la vesícula biliar puede ser incluso un 50 % mayor en mujeres usuarias de THM oral. Hay pocos estudios que informen sobre una asociación con el cáncer de vesícula biliar (25).

No existe suficiente evidencia en relación a THM y cáncer gástrico y de la vesícula biliar.

10. Tumores del Sistema Nervioso Central

Se cree que las hormonas sexuales femeninas afectan el riesgo de las mujeres a desarrollar tumores del sistema nervioso central (SNC). Algunos autores han reportado un mayor riesgo en las usuarias de la terapia hormonal menopáusica, pero la evidencia es limitada (80).

En el estudio de Benson y col. (81) se evaluaron mujeres de 50 - 79 años con tumores del SNC diagnosticados entre 1987 y 2011. Para todos los tumores del SNC, (n 53 500), glioma (n 5689), meningioma (n 51 197), neuroma acústico (n 5439) y tumores hipofisarios (n 5273), los RR para mujeres que usaron THM versus no usuarias fueron, respectivamente, 1,1 (IC de 95 %: 0,51,10 – 1,32, p <0,0001), 1,14 (0,93-1,40, p 50,2), 1,30 (1,11 – 1,51, p 50,001), 1,37 (1,06 -1,75, p 50,01) y 1,35 (0,99 – 1,85, p 50,06). No hubo diferencia significativa en el riesgo por subtipo de tumor. Se realizó un metaanálisis, combinando este estudio con los resultados de otros estudios publicados con información de exposición recolectada prospectivamente. Se reportó mayor riesgo para todos los tumores del SNC, glioma y meningioma en usuarios de estrógenos solos [1,35 (1,22–1,49), 1,23 (1,06 – 1,42) y 1,31 (1,20 – 1,43), respectivamente]

pero no de THM combinada estrógeno-progestina [1,09 (0,99 – 1,19), 0,92 (0,78 – 1,08) y 1,05 (0,95 – 1,16), respectivamente] (81)

La evidencia disponible sugiere un aumento del riesgo de todos los tumores del SNC (y de glioma y meningioma por separado) en usuarias de TH con estrógeno solo, aunque el exceso de riesgo absoluto es bajo (2 por cada 10 000 usuarios durante 5 años).

El uso de TH está contraindicado en pacientes con diagnóstico de meningioma.

11. Melanoma

La asociación entre el uso de la terapia hormonal de la menopausia y la aparición de melanoma maligno de la piel es controversial. Un estudio de cohorte (82) de 684 696 mujeres noruegas, con edades entre 45 y 79 años, seguidas desde 2004 hasta 2008, estimó el efecto del uso de THM, diferentes tipos, vías de administración y dosis de estrógeno y progestina, sobre el riesgo de melanoma maligno. El uso actual de THM se asoció con un mayor riesgo (RR = 1,19 IC de 95 %: 1,03 - 1,37). La terapia estrogénica sola se asoció con un mayor riesgo (RR 1,45; IC de 95 %: 1,21 - 1,73), tanto para la vía oral (RR 1,45; IC de 95 %: 1,09 - 1,93) como no oral (RR 1,44; IC de 95 %: 1,14 - 1,84), mientras que la terapia combinada de estrógeno y progestina no incrementó el riesgo (RR 0,91; IC de 95 %: 0,70-1,19).

No se recomienda el uso de TH en pacientes con diagnóstico de melanoma.

12. Patologías benignas

12.1. Leiomiomatosis uterina

Los miomas o leiomiomas son frecuentes en mujeres mayores de 40 años, se encuentran en aproximadamente un 30 % a 40 % y aumentan con la edad. Su presentación clínica es variable y depende de su tamaño y ubicación (83). La causa por la que se producen los miomas uterinos

es desconocida, pero se sabe que su crecimiento es estimulado por los niveles de estrógenos circulantes. Se ha demostrado la presencia de una mayor concentración de receptores para estrógenos y progesterona a nivel del núcleo celular en los leiomiomas cuando se comparan con el miometrio circundante y clínicamente se ha observado incremento en el tamaño de los miomas en mujeres que toman estrógenos, así como regresión en mujeres posmenopáusicas (84), de ahí que se espera que en la menopausia los miomas frenen su rata de crecimiento e incluso disminuyan sus dimensiones y la mayoría de pacientes tendrán pocos síntomas que se puedan explicar solo por los miomas (83).

Aunque los leiomiomas son poco frecuentes se deben reconocer signos en los miomas que puedan alertar sobre cambios que sugieran malignidad. Crecimiento de los miomas, crecimiento global del útero o cambios en el patrón vascular de los miomas (pasar de ser circulación periférica a central, desorganizada y con vasos de diferente calibre) son los principales elementos que deben interesar cuando se evalúan pacientes, la mayoría asintomáticas, que tienen miomas (83).

La principal preocupación al indicar terapia hormonal en pacientes posmenopáusicas con diagnóstico previo de leiomiomas uterinos, radica en la posibilidad de aumento de volumen y número de los mismos tras el inicio de la terapia (36). No se aconseja el uso de terapia hormonal cuando hay miomas sintomáticos, complicados, en crecimiento, múltiples, submucosos, miomas tratados con agonistas GnRh o imposibilidad de seguimiento (85). En estos casos, una opción puede ser realizar la miomectomía o la histerectomía antes de iniciar la terapia hormonal (86). Algunos autores han sugerido que el factor crítico es la dosis de progestágeno, ya que dosis bajas no incrementan el riesgo de crecimiento de los miomas (87). Otros autores han señalado que el uso de tibolona no aumenta el volumen ni el número de miomas, sin embargo, esto no parece ser un hallazgo constante (88).

12.2. Endometriosis

La endometriosis es una enfermedad que afecta a un estimado de 6 % a 10 % de las mujeres en edad reproductiva (89). Se define como la presencia de tejido endometrial de ubicación extrauterina y es una

condición crónica debilitante, asociada a dolor pélvico, dispareunia, disuria, dismenorrea e infertilidad. Sin embargo, debido a la falta de recursos diagnósticos no invasivos fiables y a la naturaleza inespecífica de los síntomas, existe un retraso en el diagnóstico, ampliamente reconocido, de 8 a 10 años (90).

La fisiopatología de la endometriosis es compleja y no completamente conocida. La dependencia de estrógenos, la resistencia a la progesterona, la presencia de inflamación y la predisposición genética representan algunas de las características fisiopatológicas de esta enfermedad (91).

La característica central de la endometriosis es el crecimiento dependiente de estrógenos. Las lesiones endometriósicas sobre expresan el receptor beta de estrógenos (ER β) (más de 100 veces en comparación con el tejido endometrial) y expresan altos niveles de proteína reguladora esteroideogénica (StAR) y de aromataza P450; por otro lado, se asocian a reducción de los niveles de 17 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2 (92). Este perfil de expresión resulta en niveles localmente elevados de la forma biológicamente activa del estrógeno (estradiol) (93). Estos estudios moleculares son compatibles con las observaciones clínicas de regresión de la enfermedad, alivio de los síntomas y supuesta cura para la endometriosis cuando las mujeres logran un estado hipo-estrogénico, bien sea natural o inducido, médico o quirúrgico (92).

Entender el medio hormonal alterado en endometriosis ha permitido prescribir medicamentos para suprimir la función ovárica. Sin embargo, en casos muy sintomáticos, el tratamiento médico o la resección laparoscópica de las lesiones endometriósicas, pueden resultar insuficientes y está indicada la inducción de la menopausia mediante análogos de GnRH, o la ooforectomía (94, 95). La menopausia inducida quirúrgica o médicamente está asociada con una rápida y dramática caída en los niveles de estrógeno. Esta disminución puede aliviar los síntomas de endometriosis, pero al mismo tiempo puede desencadenar síntomas de la menopausia.

Existe controversia en relación a la terapia más apropiada en estos casos, sin embargo, los beneficios de su uso sobrepasan los riesgos (36). Pocos estudios han investigado el uso de la terapia hormonal en mujeres

posmenopáusicas con antecedentes de endometriosis. Dos preocupaciones específicas están presentes en este grupo de mujeres. En primer lugar, existe la posibilidad de reactivar el crecimiento de los focos endometriósicos y causar recurrencia sintomática (36). Se calcula que 2 % de las pacientes menopáusicas puede tener endometriosis latente y se ha descrito 2 % de endometriosis recurrente y 6 % de pacientes con persistencia de síntomas cuando se utilizan estrógenos solos (96).

En segundo lugar, existe el riesgo de que los estrógenos promuevan la transformación maligna del tejido endometriósico residual. La transformación maligna es probablemente un camino de varios pasos en el que se progresa de tejido endometriósico a una etapa intermedia anormal y finalmente a carcinoma invasor (97). Estos pasos secuenciales hacia la malignidad se han asociado a alteraciones genéticas en TP53, PTEN y ARID1A y se han demostrado en los cánceres asociados a endometriosis (98). En un estudio animal reciente, mediante un modelo de roedor de la endometriosis, el tratamiento con estrógenos sin oposición indujo con éxito la transformación maligna de los focos endometriósicos (99). La transformación maligna de la endometriosis en respuesta a la terapia hormonal de la posmenopausia en mujeres con historia de endometriosis necesita un estudio de seguimiento a largo plazo para evaluar el riesgo de evolución adversa de la enfermedad (100).

Si una mujer con antecedentes de endometriosis decide optar por la terapia de reemplazo hormonal, la próxima decisión es elegir la preparación más adecuada. Hay pocas pruebas de alta calidad que fundamenten esta decisión la cual resulta compleja.

La endometriosis no es exclusivamente una condición de la fase reproductiva. Las directrices existentes en este campo enfatizan la falta de pruebas, pero sugieren que no se debe negar el tratamiento hormonal a las posmenopáusicas solo por tener antecedentes de endometriosis (85, 94, 101). Las mujeres con antecedentes de endometriosis deben ser cuidadosamente aconsejadas sobre la posibilidad de recurrencia de la enfermedad después de la menopausia. Aunque el riesgo absoluto es probablemente bajo, se les debe recomendar a estas pacientes consultar si experimentan síntomas

de endometriosis. Aun en ausencia de útero, se debe realizar un control estricto con el examen clínico y estudio ultrasonográfico transvaginal para evaluar hallazgos sugestivos de recidiva o actividad de los implantes (36). Además, para las mujeres posmenopáusicas con síntomas recurrentes, resistentes al tratamiento, debe considerarse la obtención de tejido para histología para excluir la posibilidad de malignidad.

Los pacientes deben participar activamente en el proceso de decisión. Se les debe informar que no existen datos sólidos para indicar si la terapia hormonal modifica el riesgo de recurrencia de la enfermedad o transformación maligna.

La terapia debería reservarse para pacientes con severos síntomas climatéricos. Algunos expertos recomiendan terapia con estrógenos a bajas dosis (95) mientras que otros propugnan el uso de la terapia hormonal combinada para las mujeres con antecedentes de endometriosis, para minimizar el riesgo de recurrencia (94, 102, 103). También se puede usar tibolona (101, 102). Ambos regímenes pueden ser usados en pacientes con o sin histerectomía, para reducir el riesgo de recurrencia (102). A las mujeres que no desean terapia con estrógenos o a aquellas con alto riesgo de recidiva (enfermedad residual después de la cirugía) se les debe ofrecer alternativas farmacológicas para el alivio de los síntomas y protección ósea, si está indicada (102).

Otro aspecto a tomar en cuenta en mujeres que se han tratado con ooforectomía bilateral, es el momento del inicio de la terapia. Si persisten pequeños focos de tejido endometriósico después de la cirugía, estos pueden proliferar en respuesta a estrógenos exógenos, aumentando el riesgo de recidiva o transformación maligna. Por lo tanto, puede ser un beneficio teórico, retrasar el inicio de la terapia, permitiendo la remisión del tejido endometriósico residual antes de comenzar con estrógenos exógenos (92).

Hay muchas áreas prometedoras para la investigación futura en este grupo de mujeres. Se ha descrito la seguridad de los moduladores selectivos de receptores

de estrógeno como ospemifene y bazedoxifeno y la combinación de estos agentes con estrógenos (estrógenos especialmente bazedoxifeno/conjugado) (104). Tales estudios pueden representar una alternativa futura a la terapia convencional en pacientes con historia de endometriosis. Se requiere más investigación para clarificar los efectos de las diferentes terapias de reemplazo hormonal sobre la recurrencia de la enfermedad y los síntomas asociados.

REFERENCIAS

- Gompel A, Baber RJ, de Villiers TJ, Huang KE, Santen RJ, Shah D, et al. Oncology in midlife and beyond. *Climacteric*. 2013; 16: 522 – 35.
- American Cancer Society. [En línea] Cancer facts and figures 2014. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2014. [Acceso abril 2018] Disponible en <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2014.html>.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE, et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101 (1): 48 – 60.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65 (2): 87–108.
- Bristow RE, Karlan BY. Ovulation induction, infertility and ovarian cancer risk. *Fertil Steril*. 1996; 66 (4): 499-507.
- Wisniewska I, Jochymek B, Lenart-Lipinska M, Chabowski M. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors. *Breast Cancer*. 2016; 23 (2): 178–182. doi 10.1007/s12282-015-0655-2
- Einstein M, Levine NF, Nevadunsky NS. Menopause and Cancers. In: Postmenopausal Endocrinology. Santoro N y Pal L, editores. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2015. 44 (3): 603 - 618.
- Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2017.
- Anuario de Mortalidad. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2016.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (3): 321 - 333
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormonal-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2005; 365 (9470): 1543 – 1551.
- Archer DF, Hendrix S, Ferenczy A, Felix J, Gallagher JC, Rymer H, et al. Tibolone histology of the endometrium and breast end points study: design of the trial and endometrial histology at baseline in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2007; 88 (4): 866 - 878.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Non-cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002; 288 (1): 58 – 66.
- Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfverswärd C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet*. 1989; 1 (8630): 117 - 120
- Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86 (7): 527 - 537.
- Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90 (18): 1371 - 1388
- Rutqvist LE, Mattsson A. Cardiac and thromboembolic morbidity among postmenopausal women with early-stage breast cancer in a randomized trial of adjuvant tamoxifen. The Stockholm Breast Cancer Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1993; 85 (17): 1398 - 1406
- Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas*. 2004; 48 (4): 333 - 346.
- 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 – 753.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [En línea]. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms. Version I. 2018. [Actualizado: octubre 13, 2017, Acceso: febrero 2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf
- Pink D, Lindner T, Mrozek A, Kretzschmar A, Thuss-Patience PC, Dörken B, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol*. 2006; 101 (3): 464 – 469.
- Rees M. Gynaecological oncology perspective on management of the menopause. *Eur J Surg Oncol*. 2006;

- 32 (8): 892 – 897.
23. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK. Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2016; 387 (10022): 945 – 956.
 24. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, Sherman ME, Troisi R, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA*. 2002; 288 (3): 334 – 341.
 25. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109–150.
 26. Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone uses and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet*. 2015; 385 (9980): 1835-1842.
 27. Eeles RA, Morden JP, Gore M, Mansi J, Glees J, Wenzl M, et al. Adjuvant hormone therapy may improve survival in epithelial ovarian cancer: results of the AHT randomized trial. *J Clin Oncol*. 2015; 33 (35): 4138 – 4144.
 28. Organización Mundial de la Salud [En línea]. Cervical cancer estimated incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. [Actualizado: 2012. Acceso: abril 2018]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/cervix-new.asp>
 29. Chan C, Chow CK, Wong RS, Chow KM, So WK, Leung DYP, et al. Examining the cervical screening behaviour of women aged 50 or above and its predicting factors: a population-based survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13 (12): 1195; doi:10.3390/ijerph13121195
 30. Luna J, Plata M, Gonzalez M, Correa A, Maldonado I, Nossa C, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil™ in adult women. *PLoS One*. 2013; 8 (12): e83431.
 31. Rositch A, Nowak RG, Gravitt PE. Increased age and race-specific incidence of cervical cancer after correction for hysterectomy prevalence in the united states from 2000 to 2009. *Cancer*. 2014; 120 (13): 2032 – 2038. doi:10.1002/cncr.28548.
 32. Ansari M, Mehdi G, Arif SH, Ansari H, Khan T. Smear patterns and spectrum of premalignant and malignant cervical epithelial lesions in postmenopausal Indian women: a hospital-based study. *Diagn Cytopathol*. 2012; 40 (11): 976 – 983.
 33. Zhao FH, Lewkowitz AK, Hu SY, Chen F, Li LY, Zhang QM, et al. Prevalence of human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia in China: a pooled analysis of 17 population-based studies. *Int J Cancer*. 2012; 131 (12): 2929 – 2938.
 34. Holt HK, Zhang L, Zhao FH, Hu SY, Zhao KL, Zhang X, et al. Evaluation of multiple primary and combination screening strategies in postmenopausal women for detection of cervical cancer in China. *Int J Cancer*. 2017; 140 (3): 544 – 554.
 35. Schwarz T, Spaczynski M, Kaufmann A, Wysocki J, Gałaj A, Schulze K, et al. Persistence of immune responses to the HPV-16/18) AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-55 years and first-time modelling of antibody responses in mature women: results from an open-label 6-year follow-up study. *BJOG*. 2015 Jan; 122 (1): 107 - 118.
 36. Blanch R, Sánchez J, Yaremenko F. *Oncología general*. En: Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R, editoras. *Consenso Venezolano de Menopausia. Actualización 2008*. Caracas: Editorial Ateproca; 2008. p. 35 - 40.
 37. Vargas J. *Cérvix y menopausia*. En: *Menopausia una visión clínica*. Vásquez Awad D, Palacios S, Editores. Bogotá, D.C.: Editorial Kimpres SAS; 2016.
 38. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingan S, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol*. 2012; 137 (4): 516 - 542.
 39. Luna Ríos JG, Caicedo Páez LM. *Tamización de cáncer en la mujer madura*. En: *Menopausia una visión clínica*. Vásquez Awad D, Palacios S, Editores. Bogotá, D.C.: Editorial Kimpres SAS; 2016.
 40. Dasgupta S, Bhattacharya S. Is visual inspection with acetic acid better than cervical cytology to screen women > 40 years of age for carcinoma cervix? A cross-sectional study on proportion of screen-positive women (by VIA and cervical cytology) having CIN II/III lesion on cervical biopsy: difference between two age groups and among screening methods. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 285 (6): 1731 – 1736.
 41. Poomtavorn Y, Suwannarurk K. Accuracy of visual inspection with acetic acid in detecting high-grade cervical intraepithelial neoplasia in pre- and post-menopausal Thai women with minor cervical cytological abnormalities. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16 (6): 2327 – 2331.
 42. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Dalla Palma P, Del Mistro A, et al. New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010; 11 (3): 249 – 257.

43. Gyllensten U, Gustavsson I, Lindell M, Wilander E. Primary high-risk HPV screening for cervical cancer in post-menopausal women. *Gynecol Oncol.* 2012; 125 (2): 343–345.
44. Freeman M, Waller J, Sasieni P, Lim AW, Marlow LA. Acceptability of non-speculum clinician sampling for cervical screening in older women: A qualitative study. *J Med Screen.* 2018; 969141318756452. doi: 10.1177/0969141318756452.
45. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012; 120 (1): 166 – 172.
46. Medina F, Sánchez-Lander J, Calderaro F, Borges A, Rennola A, Bermúdez C, et al. Cáncer de cuello uterino. Consenso nacional para el diagnóstico y tratamiento 2010. *Rev Venez Oncol.* 2011; 23 (2): 102 – 129.
47. Leppert W, Gottwald L, Forycka M. Clinical practice recommendations for quality of life assessment in patients with gynecological cancer. *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny.* 2015; 14 (4): 271 - 282
48. Moss EL, Taneja S, Munir F, Kent C, Robinson L, Potdar N, et al. Iatrogenic menopause after treatment for cervical cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2016; 28 (12): 766 - 775. doi: 10.1016/j.clon.2016.08.016.
49. Durfee J. Hormonal therapy for menopausal symptoms in gynecologic cancer survivors. En: Pal L, Sayegh RA, editores. *Essentials of Menopause Management. A Case-Based Approach.* Cervical Cancer. Switzerland: Springer International Publishing; 2017.
50. Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Hormone replacement therapy after treatment for cervical cancer: Are we adhering to standard of care? *Gynecol Oncol.* 2017;147 (3): 597-600. doi: 10.1016/j.ygyno.2017.09.009.
51. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009; 23 (1): 87 – 107
52. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, Johnson SR, Hubbell FA, Lane DS, et al. Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2006; 108 (2): 410 – 419
53. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, Valleron JL, Barnabei VM, Bass K, et al. The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000; 133 (12): 942 – 950
54. Manson J, Aragaki A, Rossouw J, Andersen G, Prentice R, La Croix A, et al. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA.* 2017; 318 (10): 927-938.
55. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol–progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer.* 2012;131 (4): E537 – E543
56. Coffey K, Gaitskell K, Beral V, Canfell K, Green J, Reeves G, et al. Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulvar cancer in postmenopausal women. *Br J Cancer.* 2016; 115 (5): 599–606. doi: 10.1038/bjc.2016.165
57. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013; 49 (16): 3450–3461.
58. Trietsch MD, Nooij LS, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Genetic and epigenetic changes in vulvar squamous cell carcinoma and its precursor lesions: a review of the current literature. *Gynecol Oncol.* 2015; 136 (1): 143 – 157.
59. National Cancer Institute [En línea]. Bethesda, MD: PDQ® sobre el tratamiento para adultos. Tratamiento del cáncer de vulva. [Actualización: 07 de febrero de 2018. Acceso: 18 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/vulva/pro/tratamiento-vulva-pdq>.
60. van de Nieuwenhof HP, van Kempen LCLT, de Hullu JA, Bekkers RLMM, Bulten J, Melchers WJGG, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine-tuned. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2009; 18 (7): 2061–2067.
61. Thomas RH, Ridley CM, Mc Gibbon DH, Black MM. Anogenital lichen sclerosus in women. *J R Soc Med.* 1996; 89 (12): 694 - 698.
62. Palumbo AR, Fasolino C, Santoro G, Gargano V, Rinaldi M, Arduino B, et al. Evaluation of symptoms and prevention of cancer in menopause: the value of vulvar exam. *Transl Med UniSa.* 2016; 15 (10): 74 – 79.
63. MackKie R, Bray C. Hormone replacement therapy after surgery for stage 1 or 2 cutaneous melanoma. *Br J Cancer.* 2004; 90 (4): 770 – 772.
64. Hagggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg.* 2009; 22 (4): 191 – 197.
65. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* 2014; 383 (9927): 1490 – 1502.
66. Sociedad anticancerosa de Venezuela [En línea]. Caracas, DC: Boletín de incidencia y mortalidad del cáncer basado en los datos del informe pronósticos de la mortalidad e incidencia de cáncer en Venezuela, año 2016. [Acceso: abril 2018] Disponible en: <https://>

- www.cancervenezuela.org/publicaciones/pronosticos-mortalidad-incidencia-cancer-venezuela-2016.
67. Garborg K, Holme O, Loberg M, Kalager M, Adami HO, Brethauer M. Current status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2013; 24 (8): 1963 – 1972.
 68. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med*. 1998; 128 (9): 705 – 712.
 69. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med*. 1999; 106 (5): 574 – 582.
 70. 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 Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2013; 310 (13): 1353 – 1368.
 71. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Boutron-Ruault MC. Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012; 27 (6): 439 – 452.
 72. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med*. 2008; 359 (7): 697 – 708.
 73. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, Schatzkin A, Hollenbeck AR, Spitz MR. Reproductive and hormonal factors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011; 20 (5): 900 – 911.
 74. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer – systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010; 65 (3): 198 – 204.
 75. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003; 105 (3): 408 – 412.
 76. McGlynn KA, Sahasrabudhe VV, Campbell PT, Graubard BI, Chen I, Schwartz LM, et al. Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015; 112 (7): 1266 – 1272.
 77. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, Shu XO, Ji BT, Yang G, Lubin JH, et al. Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut*. 2007; 56 (12): 1671 – 1677.
 78. Lindblad M, García Rodríguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer*. 2006; 94 (1): 136 – 41.
 79. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21 (1): 20 – 38.
 80. Custer B, Longstreth WT Jr, Phillips LE, Koepsell TD, Van Belle G. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. *BMC Cancer*. 2006; 6: 152.
 81. Benson V, Kirichek O, Beral V, Green J. Menopausal hormone therapy and central nervous system tumor risk: Large UK prospective study and meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2015; 136 (10): 2369 – 2377
 82. Botteri E, Støer NC, Sakshaug S, Graff-Iversen S, Vangen S, Hofvind S, et al. Menopausal hormone therapy and risk of melanoma: Do estrogens and progestins have a different role? *Int J Cancer*. 2017; 141 (9): 1763 - 1770.
 83. Quintero JC, Mostajo D, Romero E. Ecografía endovaginal. En: *Menopausia una visión clínica*. Vásquez Awad D, Palacios S, Editores. Bogotá, D.C.: Editorial Kimpres SAS: 2016.
 84. Jiménez Villegas E, González Blanco M. Fibromas y embarazo. En: *El embarazo*. Uzcátegui O, editora. Serie Temas de medicina para la comunidad. Caracas: Editorial Ateproca; 2002. P 295-299.
 85. Nörling M, Nãñez M, Perez Lana B, Belardo MA, Campostrini B, Elizalde Cremonte A, et al. Consenso FASGO: Estado actual del tratamiento en climaterio. *Rev FASGO*. 2017; 16 (1): 33 - 50
 86. Gavai M, Berkes E, Takacs ZF, Papp Z. Can myomectomy be suggested for perimenopausal women before administering hormone replacement therapy? *Maturitas*. 2007; 58 (1): 107 - 110.
 87. Palomba S, Sena T, Morelli M, Noia R, Zullo F, Mastrantonio P. Effect of different doses of progestin on uterine leiomyomas in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 102 (2): 199 – 201.
 88. Simsek T, Karakus C, Trak B. Impact of different hormone replacement therapy regimens on the size of myoma uteri in postmenopausal period: tibolone versus transdermal hormonal replacement system. *Maturitas*. 2002; 42 (3): 243 - 246.
 89. Bulun SE. Endometriosis. *N Engl J Med* 2009; 360 (3): 268 – 279.
 90. Ahn SH, Singh V, Tayade C. Biomarkers in endometriosis: challenges and opportunities. *Fertil Steril*. 2017; 107 (3): 523 – 532.
 91. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertil Steril*. 2012; 98 (3): 511 – 519.
 92. Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K,

- Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017; 23 (4): 481 – 500.
93. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, Dyson M, Xue Q, Attar E, Tokunaga H, Su EJ. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Semin Reprod Med*. 2012; 30 (1): 39 – 45.
94. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29 (3): 400 – 412.
95. Farrell E. Treating women with special considerations. *Menopause*. 2017; 19 (1): 41 - 43.
96. Rattanachaiyanont M, Tanmahasamut P, Angsuwatthana S, Techatraisak K, Inthawiwat S, Leerasiri P. Hormonal replacement therapy in surgical menopause with underlying endometriosis. *J Med Assoc Thai*. 2003; 86 (8): 702 -707.
97. Gadducci A, Lanfredini N, Tana R. Novel insights on the malignant transformation of endometriosis into ovarian carcinoma. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30 (9): 612 – 617.
98. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol*. 2012; 124 (1): 164 – 169.
99. Wang CT, Wang DB, Liu KR, Li Y, Sun CX, Guo CS, et al. Inducing malignant transformation of endometriosis in rats by long-term sustaining hyperestrogenemia and type II diabetes. *Cancer Sci*. 2015; 106 (1): 43 – 50.
100. Streuli I, Gaitzsch H, Wenger JM, Petignat P. Endometriosis after menopause: physiopathology and management of an uncommon condition. *Climacteric*. 2017; 20 (2): 138 - 143. doi: 10.1080/13697137.2017.1284781.
101. Al Kadri H, Hassan S, Al-Fozan HM, Hajeer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD005997. doi: 10.1002/14651858.CD005997.
102. Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with a past history of endometriosis. *Maturitas*. 2010; 67 (1): 94 – 97.
103. Oxholm D, Knudsen UB, Kryger-Baggesen N, Ravn P. Postmenopausal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007; 86 (10): 1158 - 1164.
104. Mirkin S, Pinkerton JV, Kagan R, Thompson JR, Pan K, Pickar JH, et al. Gynecologic safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: pooled analysis of five phase 3 trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2016; 25 (5): 431 – 442.