



TERAPIA DE ESTRÓGENOS VAGINALES Y RIESGO DE RECURRENCIA EN MUJERES CON ANTECEDENTE DE CÁNCER DE MAMA

VAGINAL ESTROGEN THERAPY AND THE RISK OF RECURRENCE IN WOMEN WITH A HISTORY OF BREAST CANCER

María A. Boada-Fuentes ^{1,a}, Raquel E. Toncel-Herrera ^{2,a}, Andrea L. Wadnipar-Gutiérrez ^{3,a}, Daniel F. Delgado-Ruiz ^{4,a}, Julio M. Rojas-Salinas ^{5,a}, Robert A. Rodríguez-Niño ^{6,a}, Liliana C. Cortés-Velásquez ^{6,a}, Yelson A. Picón-Jaimes ^{7,a,b,c,*}

RESUMEN

El cáncer de mama sigue siendo la neoplasia maligna más frecuente y una de las mortales en mujeres, considerándose un importante objetivo de la salud global y prioridad en salud pública. Con el uso de terapias innovadoras, ha mejorado la supervivencia, apareciendo condiciones asociadas, como el síndrome genitourinario menopáusico. La terapia hormonal, se utiliza para el manejo de esta condición, mejorando sustancialmente la sintomatología, e incluso, siendo en algunos casos la única solución. La más utilizada, es la terapia de estrógenos vaginales. Sin embargo, se ha descrito un posible riesgo de recurrencia de cáncer de mama con su uso. En habla hispana, no existe evidencia que haya discutido este tópico. Se llevó a cabo una búsqueda en las bases PubMed, ScienceDirect y MEDLINE, utilizando los términos "Terapia de estrógenos vaginales", "Recurrencia" y "Cáncer de mama". Se encontró, que, de forma global, la terapia de estrógenos vaginales es una opción terapéutica eficaz y segura en el manejo del síndrome genitourinario menopáusico en mujeres con antecedente de cáncer de mama, sin incrementar el riesgo de recurrencia, a excepción de aquellas tratadas con inhibidores de la aromataza, en quienes se recomienda el uso de otras terapias para evitar acarrear este riesgo.

Palabras clave: Estrógenos; Cremas, espumas y gelatinas vaginales; Neoplasias Mamarias; Factores de Riesgo; Recurrencia. (Fuente: DeCS- BIREME)

ABSTRACT

Breast cancer remains the most common malignant neoplasm and one of the leading causes of mortality in women, making it a significant target for global health efforts and a public health priority. Through the use of innovative therapies, survival rates have improved, leading to the emergence of associated conditions such as genitourinary menopausal syndrome. Hormonal therapy is employed for managing this condition, significantly alleviating its symptoms and, in some cases, serving as the sole solution. The most commonly utilized approach is vaginal estrogen therapy. Nevertheless, there have been reports of a potential risk of breast cancer recurrence associated with its use. In the Spanish-speaking context, there is limited evidence discussing this topic. A search was conducted across PubMed, ScienceDirect, and MEDLINE databases, using the terms "Vaginal Estrogen Therapy," "Recurrence," and "Breast Cancer." It was determined that, on a global scale, vaginal estrogen therapy is an effective and safe therapeutic option for managing genitourinary menopausal syndrome in women with a history of breast cancer. This therapy does not appear to increase the risk of recurrence, with the exception of those undergoing treatment with aromatase inhibitors. For these individuals, alternative therapies are recommended to mitigate this potential risk.

Keywords: Estrogens; Vaginal Creams; Foams, and Jellies, Breast Neoplasms; Risk Factors; Recurrence. (Source: MESH-NLM)

¹ Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N. Corpas, Bogotá, Colombia.

² Facultad de Medicina, Fundación Universitaria San Martín, Bogotá, Colombia.

³ Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia, Santa Marta, Colombia.

⁴ Facultad de Medicina, Universidad Santiago de Cali, Cali, Colombia.

⁵ Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia.

⁶ Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

⁷ Fac Ciències Salut Blanquerna, Univ Ramon Llull, Barcelona, España.

^a Médico.

^b Magister en Epidemiología y Salud Pública.

^c Doctorando en Salud, Bienestar y Bioética.

* Autor Corresponsal.

Citar como: Boada-Fuentes MA, Toncel-Herrera RE, Wadnipar-Gutiérrez AL, Delgado-Ruiz DF, Rojas-Salinas JM, Rodríguez-Niño RA, Cortés-Velásquez LC, Picón-Jaimes YA. Terapia de estrógenos vaginales y riesgo de recurrencia en mujeres con antecedente de cáncer de mama. Rev Fac Med Hum. 2023;23(3):131-139. [doi:10.25176/RFMH.v23i3.5692](https://doi.org/10.25176/RFMH.v23i3.5692)

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe





INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama sigue siendo la neoplasia maligna más frecuente y una de las más mortales en mujeres (teniendo el cuarto lugar), generando una carga de enfermedad insostenible alrededor del mundo, considerándose un importante objetivo de la salud global y prioridad en salud pública^(1,2). En el año 2020, se diagnosticaron 2,3 millones de casos nuevos, y hubo aproximadamente 690 mil muertes⁽¹⁻⁴⁾. Se estima que para el año 2040, la incidencia sea cercana a los 3 millones de casos nuevos y 1 millón de muertes anual, debido al crecimiento y envejecimiento de la población⁽¹⁾.

A pesar de este sombrío panorama, las nuevas terapias antineoplásicas, proveen de herramientas que pueden modificar favorablemente la tasa de supervivencia⁽⁵⁾. No obstante, otras condiciones asociadas a la supervivencia y recuperación de estas mujeres, pueden emerger y ser objetivo tanto de atención primaria como especializada, como, por ejemplo, la recurrencia del cáncer a mediano o largo plazo^(4,5). En la menopausia, suele aparecer el síndrome genitourinario menopáusico (SGM), secundario a la disminución de la producción de estrógenos, causando síntomas vulvovaginales y vesicouretrales⁽⁶⁾. Estos síntomas son progresivos y se acentúan de acuerdo al pico de hipostrogenismo, afectando considerablemente la calidad de vida de la mujer que lo padece. La terapia hormonal (TH), puede ser utilizada para el manejo de esta condición, mejorando sustancialmente la sintomatología, e incluso, siendo en algunos casos la única solución^(7,8). Esta puede ser tanto vaginal (THV) como sistémica (THS), siendo de uso más frecuente la primera⁽⁷⁾.

Sin embargo, en aquellos casos de mujeres con antecedente de cáncer de mama positivo para receptor de estrógenos, evidencia sugiere que existe un incremento de riesgo de recurrencia, sin conocer exactamente si es prudente o no utilizarla, ni si es viable o no utilizarlo durante el proceso de adyuvancia o neoadyuvancia⁽⁷⁻⁹⁾. Teniendo en cuenta la incidencia elevada de cáncer de mama, cada vez en edades más tempranas, así como de la sintomatología frecuente del SGM moderado a severo, adicional a las iniciativas de disponer de evidencia científica que facilite la comprensión del proceso salud-enfermedad en cáncer de mama, y promueve la práctica clínica basada en evidencia^(10,11), es necesario conocer qué ha concluido

la evidencia más reciente y de mejor calidad. Con base en lo anterior, el objetivo de esta revisión consiste en analizar la evidencia actual en cuanto al riesgo de recurrencia de cáncer de mama en mujeres con requerimiento de THV.

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los términos "Terapia de estrógenos vaginales", "Recurrencia" y "Cáncer de mama", junto con sus sinónimos, en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y MEDLINE. Para seleccionar los artículos, se establecieron criterios de inclusión, dando prioridad a estudios originales, revisiones sistemáticas y metaanálisis que se enfocaran en evaluar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en mujeres que recibieron terapia hormonal vaginal. Los artículos debían estar disponibles en texto completo. Se incluyeron artículos publicados hasta el año 2023, y también se incluyeron aquellos que describían factores de riesgo asociados a la recurrencia del cáncer de mama en mujeres, así como las manifestaciones posteriores a la adyuvancia o neoadyuvancia en estos casos. No se definieron criterios de exclusión. Las medidas de efecto se expresaron en sus medidas originales, como frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), diferencia de riesgo (DR), riesgo relativo (RR) u odds ratio (OR).

RESULTADOS

Factores asociados al riesgo de recurrencia del cáncer de mama en mujeres. De forma general, existen varios factores asociados a la recurrencia del cáncer de mama, ya sea de forma positiva o negativa. Asociado a terapias, una de las cuales suelen ser de uso frecuente en la práctica médica, son las estatinas. Harborg et al.⁽¹²⁾ llevaron a cabo un estudio de cohorte donde evaluaron la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de recurrencia de cáncer de mama, en 14.773 mujeres danesas postmenopáusicas tratadas con inhibidores de la aromatasa por cáncer de mama diagnosticado en estadios tempranos.

Durante un periodo de 5 años de seguimiento, los autores encontraron una incidencia de 32 casos por 3163 personas/año de seguimiento entre pacientes expuestas a estatinas, y 612 casos por 45.655 personas/año de seguimiento entre pacientes no expuestos, dando una tasa de incidencia (por 1000





personas/año) de 10,12 (IC 95%: 6,92 – 14,28) vs. 13,40 (IC 95%: 12,36 – 14,51), respectivamente. Luego de un análisis multivariado, encontraron que el uso de cualquier estatina se asoció con una reducción del riesgo de recurrencia a 5 años, de hasta un 28% (HR 0,72; IC 95%: 0,50 – 1,04). Así, encontraron que aquellas mujeres tratadas con inhibidores de la aromatasa por cáncer de mama, y que usaron estatinas, tuvieron menor riesgo de recurrencia a mediano plazo⁽¹²⁾. Ahern et al.⁽¹³⁾, realizaron un estudio de cohorte prospectivo utilizando la misma base de datos, encontrando que, en 18,769 mujeres seguidas durante una mediana de tiempo de 6,9 años, el uso de simvastatina (estatina lipofílica) se asoció con 10 recurrencias menos por cada 100 mujeres posterior a 10 años de seguimiento (DR -0,10; IC 95%: -0,11 a -0,08), comparado a aquellas que no recibieron estatinas.

El uso de estatinas hidrofílica, se asoció aproximadamente con el mismo riesgo de no usar estatinas (DR 0,05; IC 95%: -0,01 a 0,11). De esta forma, se concluyó que, simvastatina, una estatina altamente lipofílica, se asoció con una reducción del riesgo de recurrencia de cáncer de mama, en mujeres con antecedente de carcinoma estadios de I a III⁽¹³⁾.

Disponer de esta evidencia es fundamental, toda vez que algunos autores manifiestan que el riesgo de recurrencia de cáncer de mama permanece hasta 32 años posterior a la remisión⁽¹⁴⁾. Asociado a las características de la neoplasia, el diagnóstico antes de los 40 años, tumores positivos para receptor de estrógenos, tratamiento con cirugía conservadora, 4 o más ganglios linfáticos afectados, un tumor primario que mida 40 mm o más, entre otras variables; son potenciales predictores positivos para recurrencia⁽¹⁴⁾. Lafourcade et al.⁽¹⁵⁾, a través de un estudio de cohorte iniciado en los años 90 en Francia, con una mediana de seguimiento de 7,2 años a 4926 mujeres, se presentaron 1334 casos de recurrencia y 469 muertes.

En esta ocasión, se encontró que los tumores de gran tamaño (HR 1,64; IC 95%: 1,33 – 2,01 vs. HR 4,70; IC 95%: 2,27 – 9,75), de alto grado (HR 1,90; IC 95%: 1,36 – 2,66 vs. HR 6,54; IC 95%: 2,02 – 21,18), con afección de ganglios axilares (HR 1,54; IC 95%: 1,26 – 1,86 vs. HR 5,23; IC 95%: 2,63 – 10,42), y tumores negativos para receptores de estrógenos o progestágenos (HR 2,14; IC 95%: 1,70 – 2,70 vs. HR 9,76; IC 95%: 4,39 – 21,75), tuvieron mayor riesgo de recurrencia y muerte, respectivamente.

Fumar posterior al diagnóstico, se asoció específicamente con mayor riesgo de recurrencia, comparado a nunca haber fumado (HR 1,55; IC 95%: 1,16 – 2,07)⁽¹⁵⁾. Con estos resultados, los autores manifestaron la necesidad de reconocer y diseñar programas de seguimiento y educación estrictos para la reducción del riesgo de recurrencia, considerando que algunos aspectos relacionados al estilo de vida, podrían impactar significativamente sobre este riesgo.

Los fitoestrógenos, son compuestos químicos con la capacidad de mimetizar la acción de estrógenos endógenos. Los principales fitoestrógenos son las isoflavonas, comunes en la dieta asiática (donde casualmente, la incidencia de cáncer de mama es menor en comparación a otras regiones del mundo), donde hay un elevado consumo de soya. Algunos autores han asociado el consumo de estos fitoestrógenos a través del consumo de soya, con reducción del riesgo de recurrencia y/o mortalidad en cáncer de mama. Pero, ¿qué dice la evidencia? Una revisión sistemática muy reciente⁽¹⁶⁾, encontró que, de 7 estudios incluidos con más de 18.500 mujeres, solo uno no encontró beneficios generales en cuanto al consumo de soya y recurrencia de este tipo de cáncer. No obstante, aquellos estudios que, si encontraron asociaciones, demostraron que estas eran heterogéneas.

Dos estudios encontraron reducción del riesgo de recurrencia solo en mujeres postmenopáusicas, cuatro estudios encontraron reducción del riesgo de recurrencia y muerte en mujeres con tumores sensible a hormonas o que recibieron terapia hormonal. Cabe destacar, que no se encontraron efectos adversos en cuanto al consumo de soya, y los eventos de recurrencia o mortalidad. Entonces, aunque de forma inespecífica, el consumo de soya (fitoestrógenos) podría tener beneficios sobre el pronóstico de la recurrencia y muerte de cáncer de mama⁽¹⁶⁾. Otros estudios innovadores, han descrito que la suspensión de la terapia endocrina⁽¹⁷⁾, el índice de masa corporal⁽¹⁸⁾, y otros más factores, se correlacionan también positivamente con la recurrencia hasta 20 años después del diagnóstico^(17,18). Considerando lo anterior, se debe tener en cuenta también otras exposiciones que se asocian con este pronóstico, y sobre los cuales se debe trabajar para reducir el riesgo de recurrencia y mortalidad, en la mujer con antecedente de cáncer de mama (Figura 1).

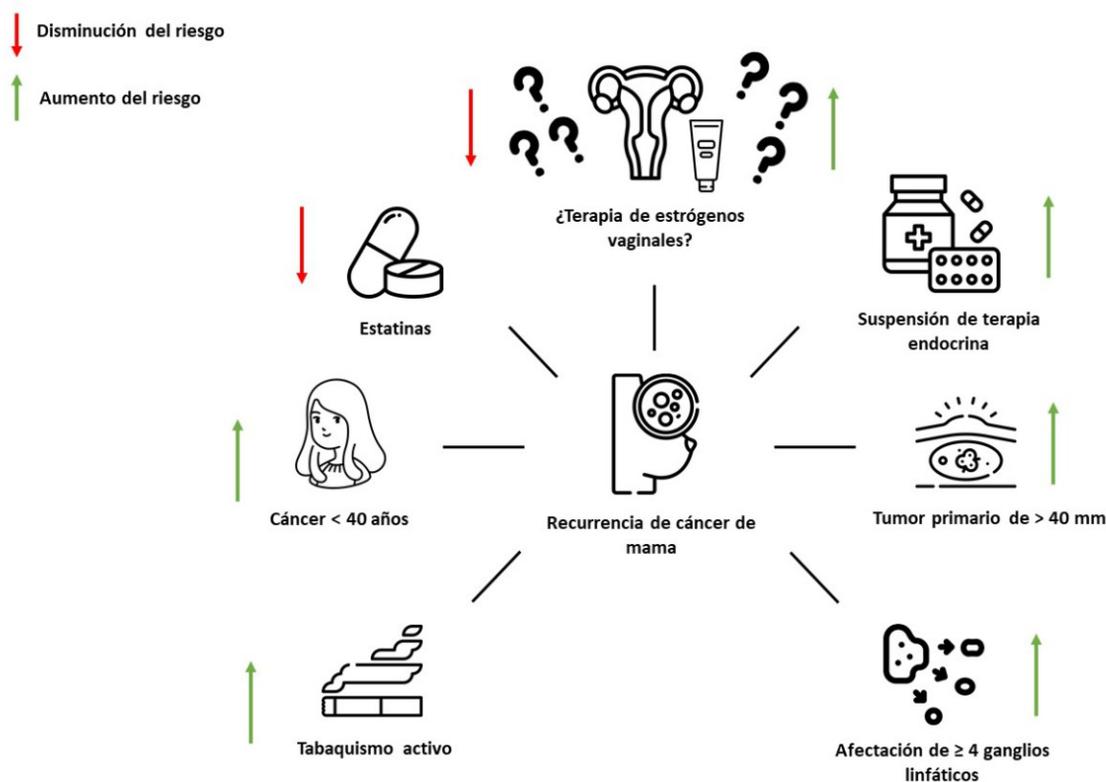


Figura 1. Resumen de algunos factores asociados positiva o negativamente con recurrencia de cáncer de mama. Fuente: autores.^(12,13,14,15,17)

Manifestaciones posteriores a la terapia antineoplásica en la mujer con antecedente de cáncer de mama

Teniendo en cuenta que el pico de incidencia de diagnóstico de cáncer de mama oscila entre la quinta y sexta década de la vida, son muy frecuentes las manifestaciones peri y postmenopáusicas, a las cuales se le añaden los síntomas posteriores a quimioterapia. Este cuadro mixto tiende a ser más agresivo, puede durar hasta 15 años después del tratamiento, se presenta hasta en el 72% de los casos, y puede afectar en mayor medida la morbilidad, supervivencia, capacidad funcional y calidad de vida de la mujer. Algunos estudios revelan que las mujeres con este antecedente, tienen mayor número de síntomas y estos varían de acuerdo a la edad, tipo de quimioterapia recibida, antecedentes patológicos, consumo de medicamentos para comorbilidades no relacionados a la malignidad, etc.

Dentro de las manifestaciones o diagnósticos más comúnmente reportados, están la tos, infecciones respiratorias, cutáneas y urinarias, fatiga, pobre calidad del sueño, linfedema (HR 8,6; IC 95%: 6,3 – 11,6), dolor

torácico, osteopenia (HR 2,1; IC 95%: 1,8 – 2,4) y osteoporosis (HR 1,5; IC 95%: 1,2 – 1,9)⁽¹⁹⁻²¹⁾. En la esfera emocional, en comparación a grupos controles, las mujeres con antecedente de cáncer de mama tienen mayor riesgo de obtener menor puntaje escalas de calidad de vida mental y física, así como de síntomas depresivos ($p=0,03$) y ansiosos ($p<0,001$)⁽²²⁾.

Por todo lo anterior, se ha hecho énfasis en las necesidades del cuidado de soporte, para el manejo adecuado y oportuno de estas condiciones.

La recurrencia en general (59,1%), acceso al mejor cuidado médico (52,7%), acceso a servicio de terapia complementaria (51,5%), cambios en las creencias (48,2%) y expectativas sobre la supervivencia (47,6%), son algunas de las preocupaciones que se asocian con manifestaciones en supervivientes con cáncer de mama. Estas se correlacionan con la edad de la paciente, tiempo desde el diagnóstico y la calidad de vida que tenga ($p<0,01$)^(23,24). El cuidado integral, también incluye tamizaje para condiciones cardiometabólicas, asociadas a la quimiotoxicidad. Hamood et al.⁽²⁵⁾ llevaron a cabo un estudio de casos y controles con



2246 mujeres supervivientes de cáncer de mama, encontrando que haber utilizado terapia hormonal (HR 2,40; IC 95%: 1,26 – 4,55), tamoxifeno (HR 2,25; IC 95%: 1,19 – 4,26) e inhibidores de la aromatasa (HR 4,27; IC 95%: 1,42 – 12,84), se asoció con mayor riesgo de desarrollar diabetes en un promedio de tiempo de 6 años⁽²⁵⁾.

En la evaluación del riesgo metabólico y de eventos cardiovasculares en mujeres con cáncer de mama y bajo tratamiento con inhibidores de la aromatasa, se ha descrito que este grupo de fármacos elevan la probabilidad de sufrir algún evento cardiovascular (OR 1,16; IC 95%: 1,04 – 1,30), comparado con tamoxifeno⁽²⁶⁾. Y aunque también se ha descrito una posible asociación entre el uso de estos dos agentes y demencia en supervivientes, algunos meta-análisis han confirmado que la evidencia disponible no es suficiente para establecer un estimado preciso (HR 1,04; IC 95%: 0,83 – 1,03)⁽²⁷⁾. Este panorama, demuestra que las mujeres con antecedente de cáncer de mama, que eventualmente se les administró terapia neoadyuvante, tienen un abanico mucho más amplio de manifestaciones y síndromes (principalmente postmenopausia), comparado con grupos controles. Entonces, el tratamiento oportuno y personalizado, es esencial para mantener o mejorar la calidad de vida de estas mujeres⁽²⁸⁾.

Esdrome genitourinario menopaúsico moderado a severo trógenos vaginales y otras terapias para el manejo de sínen mujeres con antecedente de cáncer de mama: ¿cuál es mejor?

El SGM moderado a severo en mujeres con antecedente de cáncer de mama, probablemente sea de los cuadros clínicos más significativos, al afectar dos sistemas, el reproductivo y urinario⁽²⁹⁾. La sintomatología y predisposición a infecciones del tracto urinario, y la limitación de la actividad sexual por dispareunia, resequeidad, entre otras manifestaciones, deben ser manejadas para evitar la alteración de otras esferas⁽²⁹⁾.

Como ya se mencionó, los estrógenos vaginales son una terapia útil, pero que puede tener eventos adversos en estos casos en particular.

¿Qué dice la evidencia al respecto de su seguridad y eficacia en este grupo de riesgo?

Hace más de 5 años, una serie de casos con seguimiento a 18 años, evidenció que aquellas mujeres supervivientes

de cáncer de mama y que usaron THV, no mostraron alteraciones en la densidad mamaria al ser evaluadas periódicamente por mamografía⁽³⁰⁾. En su momento, se estableció entonces que el uso de dosis baja de THV podía ser seguro^(30,31). Lo anterior, soportado por las recomendaciones del consenso de la “North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health”, quienes, por medio de un panel de 16 expertos internacionales, manifestaron que la THV debía utilizarse como segunda línea, en el manejo del SGM⁽³²⁾.

Sin embargo, hay que tener en cuenta otras terapias disponibles y sopesar el balance beneficio-riesgo, comparada con la THV. Jha et al.⁽³³⁾ realizaron una revisión sistemática y meta-análisis, donde evaluaron el impacto de la terapia de laser vaginal para SGM en supervivientes de cáncer de mama. Se incluyeron 10 estudios con un total de 354 mujeres, evidenciando que esta terapia fue efectiva en el tratamiento del SGM, mejorando el índice de salud sexual vaginal [Vaginal Health Index] (DM -11,35; IC 95%: -13,35 a -12,05), y el puntaje obtenido de la escala visual análoga para dispareunia (DM 2,22; IC 95%: 1,98 – 2,46) y resequeidad vaginal (DM 2,72; IC 95%: 2,50 – 2,93), así como función sexual y satisfacción general de los resultados a corto plazo (83,5%), sin eventos adversos relevantes⁽³³⁾. Quick et al.⁽³⁴⁾ ejecutaron un estudio ensayo con 64 mujeres, para evaluar la viabilidad y eficacia preliminar de la terapia de CO2 fraccionado en el SGM en mujeres supervivientes de cáncer de mama. Las pacientes recibieron 3 ciclos de intervención cada mes, y luego se hizo seguimiento hasta el cuarto mes. Se encontró que el 88,1% de las participantes no presentó eventos adversos serios, y que hubo una reducción considerable en la escala de evaluación vaginal [Vaginal Assessment Scale] (DM -0,99; IC 95%: -1,19 a -0,79), el índice de función sexual femenino [Female Sexual Function Index] (DM 9,67; IC 95%: 7,27 – 12,1), y el índice de distrés urinario [Urinary Distress Index] (DM -8,85; IC 95%: -12,75 a -4,75).

Cabe resaltar, que, de forma representativa, estas mujeres tuvieron canceres positivos para hormonas (63%), fueron estadio I o II (86%), recibieron terapia endocrina (92%) y fueron manejadas con inhibidores de la aromatasa (68%). Entonces, lograron demostrar que la terapia laser de CO2 fraccionado es viable y reduce la sintomatología a corto plazo, siendo una potencia

herramienta a considerar en el manejo del SGM en mujeres con estas características del cáncer⁽³⁴⁾. Otras terapias no hormonales, consisten en geles, lubricantes e hidratantes vaginales, los cuales alivian temporalmente la sintomatología, pero con resultados poco significativos^(35,36). Por su parte, la terapia hormonal sistémica, demostró hace aproximadamente 20 años (HABITS study), el incremento significativo del riesgo de recurrencia de cáncer de mama (HR 3,5; IC 95%: 1,5 – 8,1), principalmente en mujeres con cáncer positivo para hormonas.

Lo cual, en su momento generó controversia y ocasionó la difusión de una recomendación sobre la suspensión de este tipo de tratamiento en mujeres con antecedente de cáncer de mama⁽³⁵⁾. Sin embargo, años después, un ensayo (Stockholm trial) encontró que, durante un seguimiento de aproximadamente 4 años, no hubo asociación entre este tipo de terapia y riesgo de recurrencia (HR 0,82; IC 95%: 0,35 – 1,9). No obstante, existió una heterogeneidad significativa entre los grupos analizados. Por lo que los investigadores hicieron énfasis en que sí podía existir el riesgo en el uso de THV⁽³⁵⁾. Los estrógenos vaginales, se administran a nivel vaginal por medio de tabletas, cremas u otras presentaciones, a dosis baja con acción a nivel local, y una muy mínima absorción sistémica⁽³⁶⁾.

Aunque se presume que el riesgo inherente de recurrencia por la elevada exposición es con el uso de terapia hormonal sistémica, también hay evidencia que sugiere que la THV puede influir positivamente sobre este riesgo. Pero, ¿en qué subgrupos? Muy recientemente, Cold et al.⁽⁹⁾ publicaron los resultados de un estudio de cohorte en mujeres danesas, con el

objetivo de evaluar el riesgo de recurrencia de cáncer de mama, en mujeres con uso de THV vs. terapia hormonal sistémica. Se incluyeron 8461 mujeres con antecedente de cáncer no metastásico positivo para receptor de estrógeno de estadio temprano, que nunca habían utilizado algunas de estas terapias previo al diagnóstico. Posterior al diagnóstico, 1957 utilizaron THV y 133 terapia hormonal sistémica, evidenciando que, durante un periodo de seguimiento de aproximadamente 10 años para recurrencia y 15 años para mortalidad, el riesgo relativo ajustado de recurrencia con el uso de THV fue de 1,08 (IC 95%: 0,89 – 1,32) vs. 1,05 (IC 95%: 0,62 – 1,78) para terapia hormonal sistémica.

Sin embargo, al hacer un análisis por subgrupos, se encontró que el único estimado significativo para recurrencia, fue para aquellas mujeres que fueron tratadas con inhibidores de la aromatasa (RR 1,39; IC 95%: 1,04 – 1,85). El estimado de mortalidad general para THV fue de 0,78 (IC 95%: 0,71 – 0,87) vs. 0,94 para terapia sistémica (IC 95%: 0,70 – 1,26)⁽⁹⁾. Así, se pudo concluir, con base a la evidencia más reciente y de mejor calidad, que el riesgo de recurrencia en el uso de THV solo es significativo en aquellas mujeres con antecedente de cáncer de mama con las características tumorales descritas previamente, y tratadas con inhibidores de la aromatasa. Este resultado, es compatible con recomendaciones realizadas por comités de trabajo del *American College of Obstetricians and Gynecologists*⁽³⁷⁾, y revisiones publicadas por expertos, quienes también mencionan otros factores a considerar, en la administración de este tipo de terapias en mujeres con antecedente de cáncer de mama (Tabla 1)⁽³⁸⁾.

Tabla 1. Factores a considerar a la hora de prescribir terapia hormonal vaginal en mujeres con antecedente de cáncer de mama⁽³⁷⁾.

Variable	A favor	En contra
Estadio del tumor	Hasta estadio II – metastásico con pobre expectativa de vida	A partir de estadio III – metastásico con prolongada expectativa de vida
Grado de enfermedad	Bajo – intermedio	Alto
Afección de ganglio linfático	No - < 4	Si - > 4
Cáncer sensible a hormonas	Negativo	Positivo
Terapia endocrina	Tamoxifeno	Inhibidores de la aromatasa
Tiempo desde el diagnóstico	Significativo	Reciente



Severidad de síntomas	Severa	Leve - Moderada
Uso de terapias no hormonales previas	Fallo terapéutico	No usados – Alta tasa de efectividad
Efecto sobre la calidad de vida	Significativa	No significativa
Identificación de factores de riesgo adicionales modificables	Alta probabilidad de eliminarlos	Baja probabilidad de eliminarlos
Identificación de factores de riesgo adicionales no modificables	Relativo	Relativo

Fuente: autores.

Pero, es necesario mencionar que la evidencia disponible sobre este tópico, proviene casi en su totalidad de países desarrollados, desconociéndose el comportamiento de esta condición en países como los latinoamericanos, donde las características genéticas y epigenéticas difieren significativamente comparadas con las de otras regiones del mundo. Entonces, basados en el elevado riesgo general del desarrollo de cáncer por la dieta occidental, estilo de vida poco saludable, etnia/raza y dificultades en el acceso oportuno a programas de tamizaje y control para el cáncer de mama, se presume que en nuestra región este riesgo sea mayor al descrito en la literatura mundial.

Perspectivas futuras

Tomando como referencia las metas estipuladas por consensos internacionales sobre el control del cáncer en países de bajos y medianos ingresos⁽³⁹⁾, como los latinoamericanos, así como la carga fantasma que genera el cáncer de mama en nuestra región y la brecha existente en la evidencia sobre este tópico^(40,41), se deben diseñar estudios adaptados al contexto sociodemográfico, cultural, económico, y de salud⁽⁴²⁾, que estimen el riesgo de recurrencia y mortalidad, así como eficacia y seguridad a estas terapias, y percepción de las mujeres sobre los resultados y su respectiva calidad de vida, para constatar que se da solución al SGM con una terapia que se presume que es altamente eficaz, sin modificar desfavorablemente el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en mujeres. Todo lo anterior, para reproducir el modelo de investigación

basada en la evidencia⁽⁴³⁾, producir investigación válida y valiosa, que pueda impactar sustancialmente en los desenlaces en salud del cáncer de mama, y que facilite el proceso de educación en salud en las mujeres postmenopáusicas⁽⁴⁴⁾, para que ellas sean participes de su proceso del cuidado de la salud y puedan vivir plenamente.

Como limitaciones, mencionar que esta es una revisión narrativa, la cual realiza un análisis solamente cualitativo de la evidencia disponible, constituyendo evidencia insuficiente para soportar una recomendación o intervención en la práctica asistencial, la cual debe basarse en evidencia de mayor calidad.

CONCLUSIONES

Basados en la evidencia más reciente, de forma global, la terapia de estrógenos vaginales es una opción terapéutica eficaz y segura en el manejo del síndrome genitourinario menopaúsico en mujeres con antecedente de cáncer de mama, sin incrementar el riesgo de recurrencia, a excepción de aquellas tratadas con inhibidores de la aromatasa, en quienes se sugiere el uso de otras terapias para evitar acarrear este riesgo. Sin embargo, se desconoce con claridad este fenómeno en mujeres latinas, por lo que se deben ejecutar estudios que considere las variables propias de esta población, que puedan influir en la evolución y/o desenlaces del uso de esta terapia.

Contribuciones de autoría: María A. Boada-Fuentes, Raquel E. Toncel-Herrera, Andrea L. Wadnigar-Gutiérrez, Yelson A. Picón-Jaimes, han contribuido de forma similar en la idea original, diseño del estudio, recolección y análisis de bibliografía, redacción del borrador, redacción del artículo y aprobación de la versión final. Daniel F. Delgado-Ruiz, Julio M. Rojas-

Salinas, Robert A. Rodríguez-Niño, Liliana C. Cortés-Velásquez han participado en la concepción y diseño del artículo, análisis e interpretación de datos, redacción del artículo, revisión crítica del artículo y aprobación de la versión final.

Financiamiento: Autofinanciado.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 05 de Mayo, 2023.

Aprobado: 21 de Agosto, 2023.

Correspondencia: Yelson A. Picón-Jaimes.

Dirección: Fac Ciències Salut Blanquerna, Univ Ramon Llull, 08001m Barcelona, España.

Correo electrónico: colmedsurg.center@gmail.com

REFERENCIAS

- Arnold M, Morgan E, Rumgay H, Mafra A, Singh D, Laversanne M, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040. *Breast*. 2022; 66:15-23. DOI: [10.1016/j.breast.2022.08.010](https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010)
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3):209-249. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
- Li N, Deng Y, Zhou L, Tian T, Yang S, Wu Y, et al. Global burden of breast cancer and attributable risk factors in 195 countries and territories, from 1990 to 2017: results from the Global Burden of Disease Study 2017. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1):140. DOI: [10.1186/s13045-019-0828-0](https://doi.org/10.1186/s13045-019-0828-0)
- Pedersen RN, Esen BÖ, Møllerkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2022; 114(3):391-399. DOI: [10.1093/jnci/djab202](https://doi.org/10.1093/jnci/djab202)
- Abubakar M, Sung H, Bcr D, Guida J, Tang TS, Pfeiffer RM, et al. Breast cancer risk factors, survival and recurrence, and tumor molecular subtype: analysis of 3012 women from an indigenous Asian population. *Breast Cancer Res*. 2018;20(1):114. DOI: [10.1186/s13058-018-1033-8](https://doi.org/10.1186/s13058-018-1033-8)
- Cusack L, Brennan M, Baber R, Boyle F. Menopausal symptoms in breast cancer survivors: management update. *Br J Gen Pract*. 2013; 63(606):51-2. DOI: [10.3399/bjgp13X660977](https://doi.org/10.3399/bjgp13X660977)
- Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, Gilles C. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021; 35(6):101577. DOI: [10.1016/j.beem.2021.101577](https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101577)
- DeBono NL, Robinson WR, Lund JL, Tse CK, Moorman PG, Olshan AF, et al. Race, Menopausal Hormone Therapy, and Invasive Breast Cancer in the Carolina Breast Cancer Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2018; 27(3):377-386. DOI: [10.1089/jwh.2016.6063](https://doi.org/10.1089/jwh.2016.6063)
- Cold S, Cold F, Jensen MB, Cronin-Fenton D, Christiansen P, Ejlersen B. Systemic or Vaginal Hormone Therapy After Early Breast Cancer: A Danish Observational Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2022; 114(10):1347-1354. DOI: [10.1093/jnci/djac112](https://doi.org/10.1093/jnci/djac112)
- Coles CE, Anderson BO, Cameron D, Cardoso F, Horton R, Knau FM, et al. The Lancet Breast Cancer Commission: tackling a global health, gender, and equity challenge. *Lancet*. 2022; 399(10330):1101-1103. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)00184-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00184-2)
- World Health Organization. The Global Breast Cancer Initiative: Empowering women, building capacity, providing care for all. (Consultado en enero 11 de 2023). Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/global-breast-cancer-initiative>
- Harborg S, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Ewertz M, Cronin-Fenton D, Borgquist S. Statin use and breast cancer recurrence in postmenopausal women treated with adjuvant aromatase inhibitors: a Danish population-based cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 183(1):153-160. DOI: [10.1007/s10549-020-05749-9](https://doi.org/10.1007/s10549-020-05749-9)
- Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(19):1461-8. DOI: [10.1093/jnci/djr291](https://doi.org/10.1093/jnci/djr291)
- Fillon M. Breast cancer recurrence risk can remain for 10 to 32 years. *CA Cancer J Clin*. 2022; 72(3):197-199. DOI: [10.3322/caac.21724](https://doi.org/10.3322/caac.21724)
- Lafourcade A, His M, Baglietto L, Boutron-Ruault MC, Dossus L, Rondeau V. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):171. DOI: [10.1186/s12885-018-4076-4](https://doi.org/10.1186/s12885-018-4076-4)
- Mauny A, Faure S, Derbré S. Phytoestrogens and Breast Cancer: Should French Recommendations Evolve? *Cancers (Basel)*. 2022; 14(24):6163. DOI: [10.3390/cancers14246163](https://doi.org/10.3390/cancers14246163)
- Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017; 377(19):1836-1846. DOI: [10.1056/NEJMoa1701830](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1701830)
- Sopik V, Sun P, Narod SA. Predictors of time to death after distant recurrence in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*. 2019; 173(2):465-474. DOI: [10.1007/s10549-018-5002-9](https://doi.org/10.1007/s10549-018-5002-9)
- Heins MJ, de Ligt KM, Verloop J, Siesling S, Korevaar JC, PSCCR group. Adverse health effects after breast cancer up to 14 years after diagnosis. *Breast*. 2022; 61:22-28. DOI: [10.1016/j.breast.2021.12.001](https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.001)
- Hill DA, Horick NK, Isaacs C, Domchek SM, Tomlinson GE, Lowery JT, et al. Long-term risk of medical conditions associated with breast cancer treatment. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145(1):233-43. DOI: [10.1007/s10549-014-2928-4](https://doi.org/10.1007/s10549-014-2928-4)
- Ramin C, May BJ, Roden RBS, Orellana MM, Hogan BC, McCullough MS, et al. Evaluation of osteopenia and osteoporosis in younger breast cancer survivors compared with cancer-free women: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*. 2018; 20(1):134. DOI: [10.1186/s13058-018-1061-4](https://doi.org/10.1186/s13058-018-1061-4)
- Palmer SC, Stricker CT, DeMichele AM, Schapira M, Glanz K, Griggs JJ, et al. The use of a patient-reported outcome questionnaire to assess cancer survivorship concerns and psychosocial outcomes among recent survivors. *Support Care Cancer*. 2017; 25(8):2405-2412. DOI: [10.1007/s00520-017-3646-3](https://doi.org/10.1007/s00520-017-3646-3)
- Li Q, Lin Y, Zhou H, Xu Y, Xu Y. Supportive care needs and associated factors among Chinese cancer survivors: a cross-sectional study. *Support Care Cancer*. 2019; 27(1):287-295. DOI: [10.1007/s00520-018-4315-x](https://doi.org/10.1007/s00520-018-4315-x)
- Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Hormone therapy and osteoporosis in breast cancer survivors: assessment of risk and adherence to screening recommendations. *Osteoporos Int*. 2019; 30(1):187-200. DOI: [10.1007/s00198-018-4758-4](https://doi.org/10.1007/s00198-018-4758-4)
- Hamood R, Hamood H, Merhasin I, Keinan-Boker L. Diabetes After Hormone Therapy in Breast Cancer Survivors: A Case-Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2018; 36(20):2061-2069. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.3524](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.3524)
- Boszkiwicz K, Piwowar A, Petryszyn P. Aromatase Inhibitors and Risk of Metabolic and Cardiovascular Adverse Effects in Breast Cancer Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2022; 11(11):3133. DOI: [10.3390/jcm11113133](https://doi.org/10.3390/jcm11113133)
- Bromley SE, Matthews A, Smeeth L, Stanway S, Bhaskaran K. Risk of dementia among postmenopausal breast cancer survivors treated with aromatase inhibitors versus tamoxifen: a cohort study using primary care data from the UK. *J Cancer Surviv*. 2019 Aug; 13(4):632-640. DOI: [10.1007/s11764-019-00782-w](https://doi.org/10.1007/s11764-019-00782-w)
- Jahan N, Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ. Late Breast Cancer Survivorship: Side Effects and Care Recommendations. *J Clin Oncol*. 2022; 40(15):1604-1610. DOI: [10.1200/JCO.22.00049](https://doi.org/10.1200/JCO.22.00049)
- Cathcart-Rake EJ, Ruddy KJ. Vaginal Estrogen Therapy for the Genitourinary Symptoms of Menopause: Caution or Reassurance? *J Natl Cancer Inst*. 2022; 114(10):1315-1316. DOI: [10.1093/jnci/djac113](https://doi.org/10.1093/jnci/djac113)
- Zuo SW, Wu H, Shen W. Vaginal estrogen and mammogram results: case series and review of literature on treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM) in breast cancer survivors. *Menopause*. 2018; 25(7):828-836. DOI: [10.1097/GME.0000000000001079](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001079)
- Oyarzún MFG, Castelo-Branco C. Local hormone therapy for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer patients: is it safe? *Gynecol Endocrinol*. 2017; 33(6):418-420. DOI: [10.1080/09513590.2017.1290076](https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1290076)
- Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, Bachmann GA, Chism LA, Kagan R, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018; 25(6):596-608. DOI: [10.1097/GME.0000000000001121](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001121)
- Jha S, Wyld L, Krishnaswamy PH. The Impact of Vaginal Laser Treatment for Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Breast Cancer*. 2019; 19(4):e556-e562. DOI: [10.1016/j.clbc.2019.04.007](https://doi.org/10.1016/j.clbc.2019.04.007)
- Quick AM, Zvinovski F, Hudson C, Hundley A, Evans C, Suresh A, et al. Fractional CO2 laser therapy for genitourinary syndrome of menopause for breast cancer survivors. *Support Care Cancer*. 2020; 28(8):3669-3677. DOI: [10.1007/s00520-019-05211-3](https://doi.org/10.1007/s00520-019-05211-3)
- Sussman TA, Kruse ML, Thacker HL, Abraham J. Managing Genitourinary Syndrome of Menopause in Breast Cancer Survivors Receiving Endocrine Therapy. *J Oncol Pract*. 2019; 15(7):363-370. DOI: [10.1200/JOP.18.00710](https://doi.org/10.1200/JOP.18.00710)
- Lubián López DM. Management of genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: An update. *World J Clin Oncol*. 2022; 13(2):71-100. DOI: [10.5306/wjco.v13.i2.71](https://doi.org/10.5306/wjco.v13.i2.71)



37. Crean-Tate KK, Faubion SS, Pederson HJ, Vencil JA, Batur P. Management of genitourinary syndrome of menopause in female cancer patients: a focus on vaginal hormonal therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 222(2):103-113. DOI: [10.1016/j.ajog.2019.08.043](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.08.043)

38. ACOG Committee Opinion No. 659: The Use of Vaginal Estrogen in Women With a History of Estrogen-Dependent Breast Cancer. *Obstet Gynecol.* 2016; 127(3):e93-e96. DOI: [10.1097/AOG.0000000000001351](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001351)

39. Shah SC, Kayamba V, Peek RM Jr, Heimbarger D. Cancer Control in Low- and Middle-Income Countries: Is It Time to Consider Screening? *J Glob Oncol.* 2019; 5:1-8. DOI: [10.1200/JGO.18.00200](https://doi.org/10.1200/JGO.18.00200)

40. Reyes-Monasterio A, Lozada-Martinez ID, Cabrera-Vargas LF, Narvaez-Rojas AR. Breast cancer care in Latin America: The ghost burden of a pandemic outbreak. *Int J Surg.* 2022; 104:106784. DOI: [10.1016/j.ijsu.2022.106784](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2022.106784)

41. Reyes A, Torregrosa L, Lozada-Martinez ID, Cabrera-Vargas LF, Nunez-Ordóñez N, Martínez Ibatá TF. Breast cancer mortality research in Latin America: A gap needed to be filled. *Am J Surg.* 2023; S0002-9610(23)00009-0. DOI: [10.1016/j.amjsurg.2023.01.010](https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2023.01.010)

42. Lozada-Martinez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg.* 2022; 99:106589. DOI: [10.1016/j.ijsu.2022.106589](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2022.106589)

43. Robinson KA, Brunnhuber K, Giliska D, Juhl CB, Christensen R, Lund H, et al. Evidence-Based Research Series-Paper 1: What Evidence-Based Research is and why is it important? *J Clin Epidemiol.* 2021; 129:151-157. DOI: [10.1016/j.jclinepi.2020.07.020](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.07.020)

44. Lozada Martínez ID, Moscote Salazar LR. Alfabetización científica: actividad indispensable para mejorar la comunicación en salud en la población general. *Rev Cuba Inf Cienc Salud.* 2021; 32(1):e1725.