



► El material complementario adicional se publica solo en línea. Para ver, visite la revista en línea (<http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-2022-003861>).

Obstetricia y Ginecología, Universidad de Columbia, Nueva York, Nueva York, EE. UU.

#### Correspondencia a

Dr. Jason D Wright, Obstetricia y ginecología, Universidad de Columbia, Nueva York, NY 10032, EE. UU.; [jw2459@cumc.columbia.edu](mailto:jw2459@cumc.columbia.edu)

YS y YH contribuyeron por igual.

Recibido el 29 de septiembre de 2022

Aceptado el 22 de noviembre de 2022

Publicado primero en línea

21 diciembre 2022



© IGCS y ESGO 2023. Sin reutilización comercial. Ver derechos y permisos. Publicado por BMJ.

**Citar:** Suzuki Y, Huang Y, Ferris J, y otros. *Int J Gynecol Cancer* 2023; **33**:26–34.

# Prescripción de reemplazo hormonal. terapia entre pacientes con cáncer de cuello uterino con menopausia prematura inducida por el tratamiento

Yukio Suzuki, Yongmei Huang, Jennifer Ferris, Amita Kulkarni, Dawn Hershman, Jason D Wright



## ABSTRACTO

**Objetivo** Examinar la utilización de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) entre pacientes con cáncer de cuello uterino recién diagnosticadas que experimentaron menopausia prematura debido al tratamiento primario.

**Métodos** Las bases de datos de MarketScan se utilizaron para identificar pacientes con cáncer de cuello uterino recién diagnosticadas <50 años de edad con menopausia prematura después de una histerectomía con salpingooforectomía bilateral (cirugía primaria) o radiación pélvica primaria de haz externo (radioterapia primaria). Examinamos la utilización acumulada de TRH hasta 24 meses después de la pérdida de la función ovárica. Se desarrollaron modelos de riesgo de subdistribución de gris fino para examinar los factores asociados con el uso acumulativo de TRH. La duración del uso de TRH se analizó mediante curvas de Kaplan-Meier.

**Resultados** Se identificaron un total de 1826 pacientes, incluidos 352 (19,3%) que se sometieron a cirugía primaria y 1474 (80,7%) que recibieron radioterapia primaria. En general, el 39,0% de los pacientes recibieron TRH dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento primario. Se utilizó TRH en el 49,4% de los que se sometieron a cirugía primaria y en el 36,6% de los que recibieron radioterapia primaria ( $p < 0,0001$ ). La mediana de duración del uso de la TRH fue de 60 días entre toda la cohorte y fue significativamente más corta para el grupo de radioterapia primaria que para el grupo de cirugía primaria (35 frente a 90 días,  $p < 0,0001$ ). La radioterapia primaria, la edad avanzada, la residencia en el noreste de EE. UU. y la raza negra se asociaron con una menor probabilidad de uso de TRH.

**Conclusiones** La TRH se prescribió a menos de la mitad de las pacientes con cáncer de cuello uterino recién diagnosticado menores de 50 años que experimentaron una menopausia prematura debido al tratamiento primario. Entre las que usaron TRH, la duración del uso fue corta.

## INTRODUCCIÓN

La mediana de edad de las pacientes con cáncer de cuello uterino es de 50 años.<sup>1</sup> y, de las 13 000 pacientes con cáncer de cuello uterino recién diagnosticado en los EE. UU. cada año,<sup>2</sup> aproximadamente el 50% son premenopáusicas.<sup>3</sup> Si bien algunas pacientes más jóvenes pueden ser candidatas para las opciones de tratamiento de preservación de la fertilidad, la terapia primaria para el cáncer de cuello uterino generalmente implica histerectomía, a menudo en combinación con ovariectomía bilateral, o quimiorradiación primaria.<sup>4</sup> Ambos tratamientos dan como resultado la privación de estrógenos a través de la menopausia quirúrgica o la ablación ovárica, respectivamente.

## QUÉ ES LO QUE YA SE SABE SOBRE ESTE TEMA

⇒ Se sabe poco sobre el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) entre pacientes con cáncer de cuello uterino recién diagnosticadas que experimentaron menopausia prematura debido al tratamiento primario.

## QUÉ APORTA ESTE ESTUDIO

⇒ En general, el 39,0% de los pacientes recibieron TRH dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento primario. La mediana de duración del uso de TRH fue de 60 días.

## CÓMO ESTE ESTUDIO PUEDE AFECTAR LA INVESTIGACIÓN, LA PRÁCTICA O LA POLÍTICA

⇒ Las estrategias para mejorar el uso de TRH entre pacientes con cáncer de cuello uterino pueden mejorar la calidad de vida y prevenir las secuelas a largo plazo de la privación de estrógenos.

Dado que las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino han disminuido debido a la generalización de las pruebas de detección y a la mejora de las opciones de tratamiento,<sup>6,7</sup> se reconoce cada vez más el impacto que los tratamientos del cáncer de cuello uterino pueden tener en la calidad de vida y la salud general de las pacientes.<sup>8</sup> La menopausia prematura produce secuelas sintomáticas, así como posibles consecuencias a largo plazo, como un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis y trastornos neurológicos y cognitivos.<sup>4,5</sup> La disminución abrupta de los estrógenos también provoca síntomas vasomotores, trastornos del estado de ánimo y del sueño y síntomas vulvovaginales.<sup>8</sup>

Según la Red Nacional Integral del Cáncer, la terapia de reemplazo hormonal (TRH) debe considerarse entre las sobrevivientes de cáncer de cuello uterino, en particular las pacientes premenopáusicas, como una opción de tratamiento para los efectos físicos y psicosociales relacionados con la privación de estrógenos.<sup>9</sup> Si bien la TRH no parece afectar los resultados oncológicos,<sup>10,11</sup> pequeños estudios han sugerido que la TRH se usa con poca frecuencia en esta población.<sup>10,12</sup> En su documento de posición sobre la TRH, la Sociedad Norteamericana de Menopausia señaló preocupaciones mínimas de seguridad con la prescripción de TRH a pacientes con cáncer de cuello uterino, a menos que las pacientes hayan tenido cáncer de mama o de endometrio sensible a los estrógenos anteriormente.<sup>13</sup>

Dado que se sabe poco sobre el uso de TRH entre pacientes jóvenes con cáncer de cuello uterino, el objetivo de este estudio fue examinar la aceptación y los patrones de uso de TRH entre pacientes premenopáusicas con cáncer de cuello uterino reciente.

diagnosticado de cáncer de cuello uterino que experimentó pérdida de la función ovárica debido a la terapia primaria dirigida contra el cáncer.

## MÉTODOS

Analizamos datos de las bases de datos de investigación de IBM Watson Health MarketScan. La base de datos contiene más de 350 pagadores y captura reclamos de más de 273 millones de afiliados con seguro comercial de todos los estados y 7 millones de afiliados con seguro de Medicaid de 12 estados de EE. UU.<sup>14</sup> Este estudio fue considerado investigación con sujetos no humanos por nuestra Junta de Revisión Institucional.

Identificamos pacientes de 18 a 64 años con cáncer de cuello uterino recién diagnosticado entre 2008 y 2019 para incluir a todos los adultos cubiertos completamente por un seguro comercial o Medicaid. Para capturar pacientes premenopáusicas, nuestra cohorte analítica final se restringió a pacientes menores de 50 años (Figura 1 complementaria en línea). Identificamos pacientes con cáncer de cuello uterino según los códigos de diagnóstico de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena revisión (CIE-9) (180.x) y códigos de diagnóstico ICD-10 (C53.x). Los pacientes debían tener al menos dos reclamos con 30 días de diferencia dentro de los 180 días desde el primer reclamo de cáncer para ser incluidos en el estudio. Excluimos a las pacientes que tenían reclamaciones por cáncer que no fueran cáncer ginecológico dentro de los 180 días anteriores a la fecha de la primera reclamación por cáncer de cuello uterino. Para capturar el cáncer de cuello uterino incidente, la cohorte se limitó a sujetos que se sometieron a histerectomía o radioterapia de haz externo (tabla complementaria en línea 1). El grupo de cirugía se limitó aún más a pacientes que se sometieron a ovariectomía bilateral en combinación con histerectomía. Se excluyeron las pacientes del grupo de radioterapia que se sometieron a transposición ovárica. Con el fin de captar mejor la utilización total de los servicios médicos y las prescripciones de medicamentos por parte de los pacientes, los pacientes debían tener un seguro de salud continuo y una cobertura de beneficios de prescripción desde los 6 meses anteriores hasta al menos 6 meses después del tratamiento primario del cáncer. Los tratamientos primarios se definen como cualquier histerectomía o radiación dentro de los 120 días posteriores a la fecha de la primera reclamación por cáncer. El grupo de cirugía se limitó aún más a pacientes que se sometieron a ovariectomía bilateral en combinación con histerectomía. Se excluyeron las pacientes del grupo de radioterapia que se sometieron a transposición ovárica. Con el fin de captar mejor la utilización total de los servicios médicos y las prescripciones de medicamentos por parte de los pacientes, los pacientes debían tener un seguro de salud continuo y una cobertura de beneficios de prescripción desde los 6 meses anteriores hasta al menos 6 meses después del tratamiento primario del cáncer. Los tratamientos primarios se definen como cualquier histerectomía o radiación dentro de los 120 días posteriores a la fecha de la primera reclamación por cáncer. El grupo de cirugía se limitó aún más a pacientes que se sometieron a ovariectomía bilateral en combinación con histerectomía. Se excluyeron las pacientes del grupo de radioterapia que se sometieron a transposición ovárica. Con el fin de captar

mejor la utilización total de los servicios médicos y las prescripciones de medicamentos por parte de los pacientes, los pacientes debían tener un seguro de salud continuo y una cobertura de beneficios de prescripción desde los 6 meses anteriores hasta al menos 6 meses después del tratamiento primario. Se anotó la duración máxima del seguro de salud y la cobertura de medicamentos para cada paciente después del tratamiento primario. El uso de TRH se definió como cualquier prescripción de estrógeno surtida dentro de los 24 meses posteriores a la pérdida de la función ovárica debido al tratamiento del cáncer primario. La fecha índice de pérdida de la función ovárica se definió como la fecha de la salpingooforectomía bilateral para el grupo de cirugía o la primera fecha de la radioterapia pélvica total.

Los medicamentos de terapia de reemplazo de estrógeno se identificaron mediante la recopilación de nombres de medicamentos genéricos y códigos de medicamentos nacionales utilizando el LIBRO ROJO de MarketScan.<sup>15</sup> Se incluyeron los estrógenos comúnmente utilizados para la TRH menopáusica y los anticonceptivos orales, y se incluyeron todas las formulaciones de estrógeno, incluidas las orales, transdérmicas y vaginales. Capturamos pacientes que recibieron estrógeno solo o aquellos que recibieron estrógeno en combinación con progesterona. Para cada paciente, capturamos el tiempo desde la fecha índice de pérdida de la función ovárica hasta la fecha de prescripción de la primera TRH y la duración del uso de la TRH. La duración del uso de TRH se definió como el período de tiempo en días desde la primera prescripción de estrógeno surtida hasta el final de la prescripción continua o hasta una interrupción de 30 días de las prescripciones de TRH.

Las características clínicas y demográficas incluyeron año de tratamiento primario (2008–2010, 2011–2013, 2014–2016, 2017–2019), grupo de edad (18–34, 35–39, 40–44, 45–49), raza (blanca, Negro, otro/

desconocido), estado del seguro (comercial, Medicaid), área estadística metropolitana (sí, no, desconocido), región geográfica de residencia (noreste, norte central, sur, oeste, desconocido) y uso de quimioterapia adyuvante/concurrente. Las comorbilidades preexistentes se identificaron mediante los códigos CIE-9-CM (modificación clínica) y CIE-10-CM, y se clasificaron mediante la puntuación de comorbilidad de Elixhauser (0, 1, 2, >3). En el conjunto de datos de MarketScan, la información sobre raza y etnia solo estaba disponible para los beneficiarios de Medicaid, mientras que los datos geográficos, como el área estadística metropolitana (MSA) y la región, solo se capturaron para los pacientes asegurados comercialmente.

La utilización acumulada de TRH se calculó a través de una función de incidencia acumulada (CIF), y se utilizó la prueba de Gray para comparar las curvas CIF por tratamientos primarios y grupos de edad. Se desarrollaron modelos de riesgo de subdistribución de Fine-Gray para examinar la asociación entre las covariables y el uso acumulativo de TRH en la cohorte general y los grupos de tratamiento primario. Los eventos se definieron como pacientes que recibieron TRH dentro de los 24 meses posteriores a la pérdida de la función ovárica. Los pacientes fueron censurados si tenían 2 años completos de seguimiento pero no recibieron TRH. Los pacientes que se perdieron durante el seguimiento antes de 2 años después del tratamiento primario sin que se indicara una prescripción de TRH se definieron como riesgos competitivos dado que se desconocía su uso de TRH. Los resultados se informaron como cocientes de riesgos instantáneos ajustados (aHR) con intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %).

Entre los pacientes que recibieron TRH, también examinamos la duración del uso utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Los eventos se definieron como el final del uso de la TRH. Los pacientes fueron censurados si continuaban recibiendo la prescripción al final de cada punto de tiempo de observación. Se utilizaron pruebas de rango logarítmico para comparar la mediana de la duración del uso de la TRH. Todas las pruebas de hipótesis fueron bilaterales. Todos los análisis se realizaron utilizando SAS Studio versión 3.71 (SAS Institute Inc, Cary, NC). Las figuras se crearon con SAS y R versión 4.0.5 (R Core Team, Viena, Austria).

## RESULTADOS

Un total de 1826 pacientes experimentaron pérdida de la función ovárica durante el tratamiento primario del cáncer de cuello uterino recién diagnosticado, incluidas 352 (19,3 %) pacientes que se sometieron a histerectomía con salpingooforectomía bilateral y 1474 (80,7 %) pacientes que recibieron radiación pélvica sin transposición ovárica. La mediana de edad de la cohorte fue de 41 años (RIC 36–46 años). En general, 350 (19,2 %) pacientes tenían entre 18 y 34 años, 387 (22,0 %) tenían entre 35 y 39 años, 485 (26,6 %) tenían entre 40 y 44 años y 604 (33,1 %) tenían entre 45 y 49 años. La mediana de edad fue ligeramente mayor en el grupo de cirugía primaria que en el grupo de radiación pélvica primaria (43 frente a 41 años). Dentro de la cohorte, 1215 (66,5%) pacientes tenían seguro comercial y 611 (33,5%) eran beneficiarios de Medicaid. **tabla 1).**

Dentro de los 24 meses del tratamiento primario, el 39,0 % (IC del 95 %: 36,8 a 41,3%) de los pacientes recibieron TRH. Los pacientes del grupo de cirugía primaria tenían más probabilidades de recibir TRH que los tratados con radioterapia primaria (49,4 %, IC del 95 %: 44,2 a 54,6 % frente a 36,6 %, IC del 95 %: 34,1 a 39,1 %, prueba de Gray  $p < 0,0001$ ) (Tabla 2, Figura 1A). Dentro de los 6 meses del tratamiento primario, se inició la TRH en el 39,8 % (IC del 95 %: 34,6 % a 44,9 %) de los pacientes que se sometieron a tratamiento primario.

**tabla 1** Características clínicas y demográficas de la cohorte de estudio por tratamiento primario

	Todo		Tratamiento primario				valor p
			Cirugía primaria		Radioterapia primaria		
	norte	%	norte	%	norte	%	
Todo	1826	100	352	19.3	1474	80.7	
Año de tratamiento							
2008-2010	478	26.2	138	39.2	340	23.1	<0.0001
2011-2013	544	29.8	146	41.5	398	27.0	
2014-2016	500	27.4	58	16.5	442	30.0	
2017-2019	304	16.7	10	2.8	294	20.0	
Años de edad)							
Mediana (RIC)	41	(36-46)	43	(39-47)	41	(36-45)	<0.0001
18-34	350	19.2	38	10.8	312	21.2	
35-39	387	22.0	62	17.6	325	22.1	
40-44	485	26.6	101	28.7	384	26.1	
45-49	604	33.1	151	43.0	453	30.7	
Carrera*†							
Blanco	361	19.8	48	13.6	313	21.2	<0.0001
Negro	198	10.8	15	4.3	183	12.4	
Otro/desconocido	13	0.7			11	0.8	
N / A	1254	68.7	289	82.1	967	65.6	
estado del seguro							
Comercial	1215	66.5	285	81.0	930	63.1	<0.0001
Seguro de enfermedad	611	33.5	67	19.0	544	36.9	
Área estadística metropolitana (MSA)†							
No MSA	188	10.3	43	12.2	145	9.8	<0.0001
MSA	984	53.9	236	67.1	748	50.8	
Desconocido	654	35.8	73	20.7	581	39.4	
Región†							
Noreste	174	9.5	46	13.1	128	8.7	<0.0001
norte central	267	14.6	57	16.2	210	14.3	
Sur	537	29.4	104	29.6	433	29.4	
Oeste	219	12.0	73	20.7	146	9.9	
Desconocido	629	34.5	72	20.5	557	37.8	
Puntuación de comorbilidad de Elixhauser							
0	1164	63.8	222	63.1	942	63.9	0.0419
1	347	19.0	79	22.4	268	18.2	
2	157	8.6	32	9.1	125	8.5	
≥3	158	8.7	19	5.4	139	9.4	
Quimioterapia adyuvante/concurrente							
No	308	16.9	202	57.4	106	7.2	<0.0001
Sí	1518	83.1	150	42.6	1368	92.8	

\* Para eliminar la celda pequeña de menos de 10 pacientes, combinamos recuentos y porcentajes en dos celdas adyacentes.

†En el conjunto de datos de MarketScan, la información sobre raza/etnicidad solo estaba disponible para los beneficiarios de Medicaid, mientras que los datos geográficos, como MSA y región, solo se capturaron para pacientes asegurados comercialmente.

NA, no aplicable.

**Tabla 2** Tasa de incidencia acumulada del uso de terapia de reemplazo hormonal a los 6, 12 y 24 meses después de la pérdida de la función ovárica estratificada por tratamiento primario

	Cirugía primaria (n=352)			Radioterapia primaria (n=1474)		
	6to mes	12º mes	mes 24	6to mes	12º mes	mes 24
Todo	39.8 (34,6–44,9)	44.3 (39,1–49,4)	49.4 (44,1–54,5)	22.7 (20,6–24,9)	30.2 (27,9–32,5)	36.6 (34,1–39,0)
Año de tratamiento primario						
2008-2010	37.7 (29,6–45,7)	43.5 (35,1–51,6)	50.7 (42,1–58,7)	23.5 (19,2–28,2)	29.1 (24,4–34,0)	38.8 (33,6–44,0)
2011-2013	36.3 (28,5–44,1)	41.1 (33,0–49,0)	45,9 (37,6–53,8)	22.1 (18,2–26,3)	32.2 (27,6–36,8)	37.4 (32,7–42,2)
2014-2016	56,9 (43,0–68,6)	58.6 (44,7–70,2)	60.3 (46,4–71,8)	21.5 (17,8–25,4)	29.4 (25,2–33,7)	36,9 (32,4–41,4)
2017-2019	20.0 (2,6–49,0)	20.0 (2,6–49,0)	20.0 (2,6–49,0)	24.5 (19,7–29,5)	29,9 (24,8–35,2)	32.3 (27,0–37,7)
Edad del paciente (años)						
18–34	34.2 (19,6–49,3)	34.2 (19,6–49,3)	42.1 (26,1–57,3)	30.8 (25,7–36,0)	39.7 (34,3–45,1)	46.5 (40,8–51,9)
35–39	38.7 (26,6–50,7)	40.3 (28,0–52,3)	46,8 (33,9–58,7)	29.5 (24,7–34,6)	38.8 (33,5–44,0)	44.0 (38,5–49,3)
40–44	44.6 (34,6–54,0)	49.5 (39,4–58,8)	51.5 (41,3–60,8)	21,9 (17,9–26,1)	29.7 (25,2–34,3)	35,9 (31,2–40,7)
45–49	38.4 (30,6–46,1)	45,0 (36,9–52,8)	51.0 (42,7–58,7)	13.0 (10,1–16,3)	17.9 (14,5–21,6)	24,9 (21,1–29,0)
Carrera						
Blanco	50.0 (35,0–63,3)	52.1 (37,0–65,2)	60.4 (44,9–72,8)	20.8 (16,5–25,4)	28.4 (23,5–33,5)	34.2 (29,0–39,5)
Negro	26.7 (7,7–50,5)	26.7 (7,7–50,5)	26.7 (7,7–50,5)	15.3 (10,5–20,9)	21.3 (15,7–27,5)	26,8 (20,6–33,4)
Otro	N/A	N/A	N/A	9.1 (0,4–34,7)	27.3 (5,7–55,5)	36.4 (6,1–69,4)
Desaparecido	38.3 (32,7–43,9)	43.6 (37,7–49,2)	48.4 (42,5–54,1)	24,9 (22,2–27,7)	32.5 (29,5–35,4)	39.2 (36,1–42,3)
estado del seguro						
Comercial	37,9 (32,3–43,5)	43.2 (37,3–48,8)	48.1 (42,1–53,7)	25.3 (22,5–28,1)	33.1 (30,1–36,2)	39.8 (36,6–42,9)
Seguro de enfermedad	47.8 (35,3–59,2)	49.3 (36,7–60,6)	55.2 (42,4–66,3)	18.4 (15,2–21,8)	25.2 (21,6–28,9)	31.1 (27,2–35,0)
Área estadística metropolitana (MSA)						
No MSA	55,8 (39,5–69,3)	58.1 (41,7–71,4)	58.1 (41,7–71,4)	26,9 (19,9–34,3)	33.1 (25,6–40,8)	38.6 (30,7–46,5)
MSA	34.7 (28,7–40,8)	40.7 (34,4–46,9)	46.2 (39,7–52,4)	25.3 (22,2–28,4)	33.8 (30,4–37,2)	40,9 (37,4–44,4)
Desconocido	N/A	N/A	N/A	18.4 (15,4–21,7)	24.8 (21,3–28,4)	30.5 (26,8–34,2)
Región						
Noreste	26.1 (14,4–39,4)	30.4 (17,8–44,1)	32.6 (19,5–46,3)	18.0 (11,9–25,1)	22.7 (15,8–30,3)	31.3 (23,4–39,4)
norte central	33.3 (21,4–45,7)	38.6 (26,0–51,1)	47.4 (33,8–59,7)	19.5 (14,5–25,2)	28.1 (22,2–34,3)	35.7 (29,3–42,2)
Sur	41.3 (31,8–50,6)	45.2 (35,4–54,5)	50.0 (40,0–59,2)	30.5 (26,2–34,9)	39,0 (34,4– 43,6)	45.5 (40,7–50,1)

Continuado

Tabla 2Continuado

	Cirugía primaria (n=352)			Radioterapia primaria (n=1474)		
	6to mes	12º mes	mes 24	6to mes	12º mes	mes 24
Oeste	43.8 (32,2-54,9)	52.1 (39,9-62,9)	54.8 (42,6-65,5)	26,0 (19,2-33,4)	34.2 (26,6-42,0)	39.0 (31,1-46,9)
Desconocido	N/A	N/A	N/A	18.1 (15,1-21,4)	24.8 (21,3-28,4)	30.5 (26,7-34,4)
Puntuación de comorbilidad de Elixhauser						
0	41.0 (34,5-47,4)	46.4 (39,7-52,8)	52.7 (45,9-59,0)	24.5 (21,8-27,3)	32,0 (29,0-34,9)	38.4 (35,3-41,5)
1	39.2 (28,4-49,9)	41.8 (30,7-52,4)	44.3 (33,1-54,9)	22.4 (17,6-27,6)	31.3 (25,9-37,0)	37.7 (31,9-43,5)
2	31.3 (16,1-47,6)	37.5 (21,0-54,0)	43.8 (26,1-60,2)	19.2 (12,8-26,6)	24.0 (16,9-31,8)	30.4 (22,5-38,6)
≥3	42.1 (19,7-63,1)	42.1 (19,7-63,1)	42.1 (19,7-63,1)	14.4 (9,1-20,8)	21.6 (15,2-28,8)	27.3 (20,2-35,0)
Quimioterapia adyuvante/concurrente						
No	46.5 (39,5-53,3)	50.5 (43,4-57,2)	54.0 (46,8-60,6)	19.8 (12,8-27,9)	23.6 (16,0-32,0)	34,9 (25,9-44,0)
Sí	30.7 (23,5-38,2)	36,0 (28,4-43,7)	43.3 (35,3-51,1)	23.0 (20,8-25,2)	30.7 (28,3-33,2)	36.7 (34,1-39,2)

NA, no aplicable.

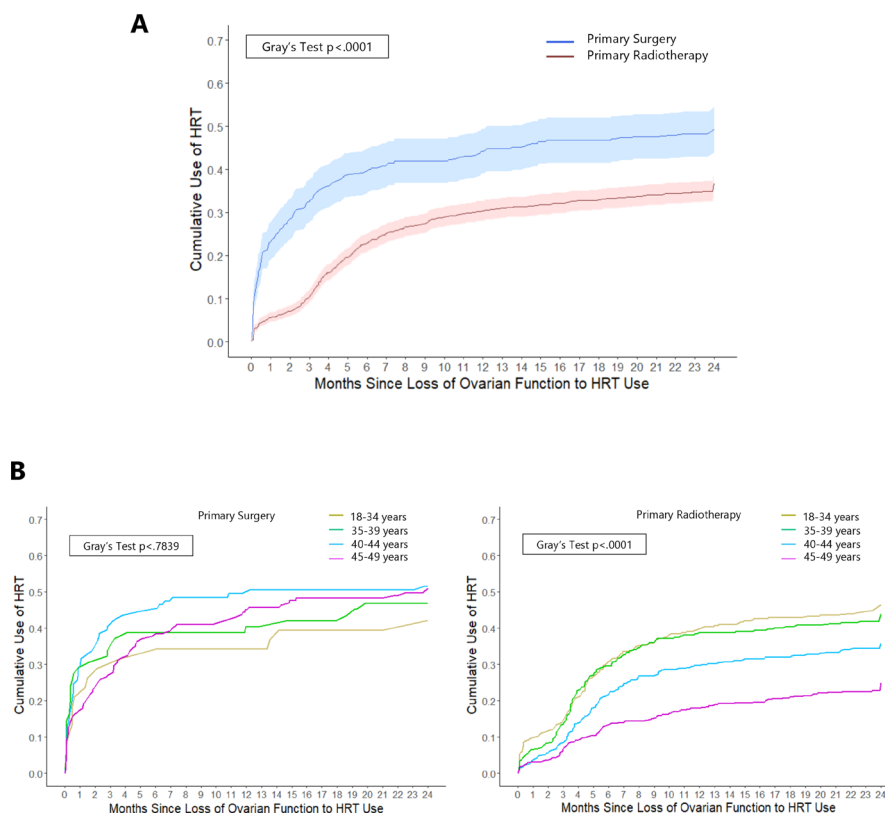
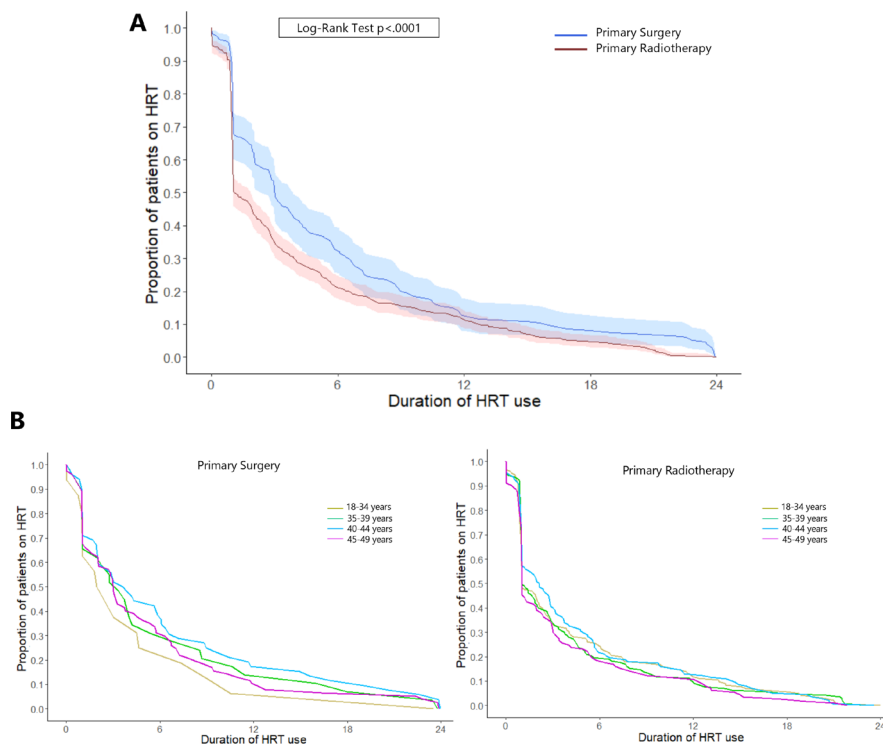


Figura 1 Utilización acumulativa de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) desde la pérdida de la función ovárica estratificada por tratamientos primarios (A) y por grupos de edad (B). El área sombreada indica un IC del 95 %.



**Figura 2** Proporción de pacientes en terapia de reemplazo hormonal (TRH) por duración del uso de TRH estratificado por tratamientos primarios (A) y por grupos de edad (B). El área sombreada indica un IC del 95 %.

cirugía y en el 22,7 % (IC del 95 %: 20,6 % a 24,9 %) de los pacientes que recibieron radioterapia primaria.

Dentro del grupo de cirugía primaria, la TRH se inició dentro de los 24 meses en el 42,1 % (IC del 95 %, 26,1 % a 57,3 %) de los pacientes de 18 a 34 años, el 46,8 % (IC del 95 %, 33,9 % a 58,7 %) de los de 35 a 39 años, el 51,5 % (95 % IC 41,3 % a 60,8 %) de los de 40 a 44 años y el 51,0 % (95 % IC 42,7 % a 58,7 %) de los de 45 a 49 años (Tabla 2, Figura 1B). Las tasas correspondientes de uso de TRH por edad en el grupo de radioterapia primaria fueron: 46,5 % (95 % IC 40,8 % a 51,9 %), 44,0 % (95 % IC 38,5 % a 49,3 %), 35,9 % (95 % IC 31,2 % a 40,7 %) y 24,9 % (IC del 95 %: 21,1 % a 29,0 %) (Tabla 2, Figura 1B, prueba de Gray  $p < 0,0001$ ).

La mediana de duración del uso de TRH fue de 60 días (IQR 30-182) para toda la población del estudio. Los pacientes en el grupo de cirugía primaria tuvieron una mediana de duración más prolongada del uso de TRH que aquellos tratados con radioterapia primaria (90 días (IQR 30-220) frente a 35 días (IQR 28-156), prueba de rango logarítmico  $p < 0,0001$ ) (Figura 2).

En un modelo multivariable de subdistribución de riesgos de Fine-Gray, los pacientes tratados con radioterapia pélvica tenían un 32 % menos de probabilidades de recibir TRH que los pacientes que se sometieron a cirugía primaria (aHR 0,68; IC del 95 %: 0,55 a 0,85) después de ajustar otras covariables. La edad más joven y la residencia en el oeste y el sur se asociaron con una mayor probabilidad de uso de TRH en comparación con la edad más avanzada y la residencia en el noreste de EE. UU., respectivamente. Los pacientes de raza negra tenían un 36 % menos de probabilidades de recibir TRH que los pacientes de raza blanca (HRa 0,64; IC del 95 %: 0,47 a 0,88) (Tabla 3). A casi el 70 % de los pacientes les faltaban datos sobre su raza y alrededor del 35 % de los pacientes les faltaban datos sobre su residencia. En un subanálisis limitado a los tratados con cirugía o radioterapia, los resultados fueron similares, excepto que no se observó asociación entre la edad del paciente y el uso de TRH en el grupo de cirugía primaria (Tabla 3).

## DISCUSIÓN

### Resumen de los principales resultados

Observamos que menos del 40 % de las pacientes menores de 50 años con diagnóstico reciente de cáncer de cuello uterino que experimentaron pérdida de la función ovárica recibieron TRH dentro de los 2 años posteriores al tratamiento dirigido contra el cáncer primario. Las pacientes que recibieron radioterapia pélvica como tratamiento curativo primario tenían una probabilidad considerablemente menor de recibir TRH que aquellas que se sometieron a cirugía primaria con salpingooforectomía bilateral. Dadas las conocidas secuelas a corto y largo plazo inducidas por la insuficiencia ovárica, se recomienda ofrecer THS a las pacientes menores de 50 años con cáncer de cuello uterino hasta la edad de la menopausia natural esperada en ausencia de factores de riesgo o contraindicaciones conocidas.<sup>13 16</sup> Sin embargo, la tasa de uso de TRH en nuestra cohorte de estudio fue inferior al 50%, incluso entre pacientes menores de 40 años. Además, entre los pacientes que recibieron TRH, la mediana de duración de uso fue de 2 meses, que es significativamente más corta que las recomendaciones de las guías clínicas.

### Resultados en el contexto de la literatura publicada

Con aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer de cuello uterino diagnosticados y tratados antes de la menopausia,<sup>2 3</sup> la mayoría experimentará una menopausia prematura secundaria al tratamiento que puede incluir salpingooforectomía bilateral, radioterapia, quimioterapia o alguna combinación. Los datos han demostrado que las pacientes con cáncer que han experimentado la menopausia relacionada con el tratamiento tienden a tener síntomas vasomotores más severos y molestos que las mujeres que experimentan la menopausia natural.<sup>17 18</sup> Esto probablemente se deba a la privación abrupta de hormonas causada por el tratamiento en comparación con una disminución más gradual de los niveles hormonales que ocurre durante la menopausia natural. Además, los pacientes con cáncer de cuello uterino, muchos de los cuales reciben tratamiento pélvico

**Tabla 3** Modelos multivariantes de riesgo de subdistribución de Gray fino del uso de la terapia de reemplazo hormonal en la cohorte general y estratificados por tratamiento primario

	Toda la cohorte aHR (95%IC)	Cirugía primaria aHR (95%IC)	Radioterapia primaria aHR (95%IC)
<b>Tratamiento primario</b>			
Cirugía primaria	referente	N/A	N/A
Radioterapia primaria	0,68 (0,55 a 0,85)*	N/A	N/A
<b>Año de tratamiento primario</b>			
2008-2010	referente	referente	referente
2011-2013	0,89 (0,73 a 1,08)	0,81 (0,57 a 1,15)	0,91 (0,72 a 1,15)
2014-2016	0,96 (0,78 a 1,19)	1,12 (0,70 a 1,79)	0,92 (0,73 a 1,16)
2017-2019	0,81 (0,62 a 1,05)	0,39 (0,10 a 1,51)	0,82 (0,62 a 1,08)
<b>Edad del paciente (años)</b>			
18-34	1,90 (1,52 a 2,37)**	0,62 (0,33 a 1,16)	2,57 (1,99 a 3,32)**
35-39	1,75 (1,41 a 2,16)**	0,91 (0,58 a 1,43)	2,30 (1,79 a 2,96)**
40-44	1,41 (1,15 a 1,73)*	1,00 (0,69 a 1,44)	1,66 (1,30 a 2,13)**
45-49	referente	referente	referente
<b>Carrera</b>			
Blanco	referente	referente	referente
Negro	0,64 (0,47 a 0,88)*	0,32 (0,11 a 0,96)*	0,70 (0,50 a 0,98)*
Otro	1,27 (0,59 a 2,72)	4,56 (2,21 a 9,41)**	0,93 (0,39 a 2,20)
Desaparecido	0,80 (0,43 a 1,49)	2,64 (0,93 a 7,53)	0,73 (0,37 a 1,47)
<b>estado del seguro</b>			
Comercial	referente	referente	referente
Seguro de enfermedad	1,42 (0,43 a 4,63)	4,01 (0,86 a 18,75)	2,74 (0,35 a 21,70)
<b>Área estadística metropolitana (MSA)</b>			
No MSA	1,08 (0,84 a 1,39)	1,57 (0,99 a 2,48)	0,92 (0,68 a 1,23)
MSA	referente	referente	referente
Desconocido	0,68 (0,31 a 1,51)	0,00 (0,00 a 0,00)**	0,66 (0,29 a 1,49)
<b>Región</b>			
Noreste	referente	referente	referente
norte central	1,25 (0,90 a 1,74)	1,49 (0,79 a 2,81)	1,17 (0,80 a 1,71)
Sur	1,72 (1,28 a 2,32)*	1,75 (0,97 a 3,17)	1,65 (1,18 a 2,32)*
Oeste	1,58 (1,12 a 2,22)*	1,87 (1,02 a 3,44)*	1,43 (0,95 a 2,14)
Desconocido	1,04 (0,28 a 3,86)	N/A	0,36 (0,04 a 3,32)
<b>Puntuación de comorbilidad de Elixhauser</b>			
0	referente	referente	referente
1	0,99 (0,81 a 1,21)	0,81 (0,53 a 1,22)	1,08 (0,86 a 1,35)
2	0,81 (0,61 a 1,09)	0,62 (0,33 a 1,16)	0,86 (0,62 a 1,20)
≥3	0,81 (0,58 a 1,09)	0,79 (0,33 a 1,88)	0,81 (0,57 a 1,13)
<b>Quimioterapia adyuvante/concurrente</b>			
No	referente	referente	referente
Sí	0,80 (0,63 a 1,00)*	0,70 (0,51 a 0,95)*	0,91 (0,65 a 1,28)

\* p&lt;0,05, \*\*p&lt;0,001.

FCa: FC ajustada; NA, no aplicable.

radiación, a menudo experimentan síntomas relacionados con la disfunción sexual, como sequedad vaginal y dispareunia,<sup>19</sup> que puede mejorarse parcialmente con la TRH. Además de los síntomas de la menopausia, la menopausia prematura iatrogénica también puede afectar los resultados a largo plazo, como la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y la mortalidad por todas las causas. Dadas las altas tasas de curación y el pronóstico favorable entre las pacientes con cáncer de cuello uterino en etapa temprana, la TRH en mujeres premenopáusicas puede conferir importantes beneficios de salud general a largo plazo. Trabajos anteriores sugirieron que menos de la mitad de las pacientes con cáncer de cuello uterino que eran premenopáusicas recibieron TRH,<sup>10-12</sup> lo cual fue consistente con nuestro estudio.

La infratutilización de la TRH es probablemente multifactorial. Es probable que haya preocupación entre los pacientes y los proveedores acerca de los resultados oncológicos adversos, incluido el riesgo de recurrencia, si se toma la TRH. Dado que no se cree que el cáncer de cuello uterino esté mediado por hormonas, a diferencia de los cánceres de endometrio y de ovario, el riesgo de progresión o recurrencia del cáncer relacionado con la exposición a estrógenos exógenos debería ser insignificante.<sup>4 10 20 21</sup> Apoyando esto, un ensayo controlado aleatorizado de 1987 sugirió que la TRH no afectó los resultados oncológicos entre las pacientes con cáncer de cuello uterino.<sup>22</sup> Sin embargo, hay una falta de estudios prospectivos de alta calidad que examinen la asociación entre la TRH y los resultados oncológicos en pacientes con cáncer de cuello uterino, lo que puede haber contribuido a la guía clínica limitada sobre cómo prescribir y manejar el uso de la TRH entre pacientes diagnosticadas con cáncer de cuello uterino.<sup>10 11</sup> Si bien múltiples organizaciones, incluido el Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, la Sociedad Norteamericana de Menopausia, la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología, la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia y la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico, apoyan el uso de la TRH en pacientes con cáncer de cuello uterino, indicando preocupaciones mínimas de seguridad y beneficios potencialmente significativos,<sup>13 23-25</sup> se carece en gran medida de estudios prospectivos contemporáneos sobre la eficacia y la seguridad del uso de TRH entre pacientes con cáncer de cuello uterino para respaldar estas declaraciones y pautas.

En nuestro estudio, excluimos a las pacientes que se sometieron a una transposición ovárica ya que se preservaría la producción endógena de estrógenos, lo que afectaría su necesidad de TRH. Sin embargo, la proporción de transposición ovárica antes de la radioterapia pélvica primaria fue muy baja en este estudio, lo que concuerda con lo informado en un estudio anterior en el que el 8,2 % de las pacientes con cáncer de cuello uterino se sometieron a una transposición ovárica antes de la radioterapia.<sup>26</sup> A pesar de que las pacientes que recibieron transposición ovárica representan un pequeño subconjunto de pacientes con cáncer de cuello uterino, este grupo puede justificar futuras investigaciones sobre el papel y el momento de la TRH después del procedimiento.

## Fortalezas y debilidades

Nuestro estudio se benefició de la inclusión de una gran muestra de pacientes de todo Estados Unidos. Además, todos los pacientes de la cohorte tenían una cobertura integral de medicamentos recetados. Nuestro estudio tuvo varias limitaciones. En primer lugar, dados los códigos de facturación inespecíficos para la ovariectomía concurrente con la histerectomía, no se pudo determinar el rendimiento de la ovariectomía en un número considerable de pacientes. Intencionalmente restringimos nuestra cohorte de estudio a pacientes para quienes estábamos seguros acerca de la realización de la ovariectomía bilateral. En segundo lugar, carecemos de datos sobre las características del tumor, así como sobre las condiciones clínicas, como los síntomas de privación de estrógenos, que pueden haber influido en el uso de la TRH. En tercer lugar, debido a una cohorte relativamente pequeña y al cambio de plan de seguro médico, el seguimiento máximo

El período de tiempo para cada paciente se limitó a 24 meses después del tratamiento primario. Si bien no analizamos el uso de TRH más allá de los 24 meses, esperamos que la mayoría de los pacientes que iniciaron la terapia hormonal lo hubieran hecho dentro de los 2 años de tratamiento. Por último, no podemos excluir la posibilidad de un sesgo de selección en la creación de la cohorte.

## Implicaciones para la práctica y la investigación futura

La TRH está infratutilizada entre las pacientes premenopáusicas con cáncer de cuello uterino, a pesar de que la orientación clínica respalda sus beneficios para la salud a corto y largo plazo, así como su seguridad. Entre los pacientes con cáncer de cuello uterino menores de 50 años que han experimentado una menopausia prematura, la TRH debe ser discutida de forma rutinaria. Se necesita más investigación para comprender las razones de la infratutilización de la TRH entre pacientes y proveedores.

## CONCLUSIÓN

La TRH se prescribió a menos del 40 % de las pacientes menores de 50 años con cáncer de cuello uterino recién diagnosticado que experimentaron una menopausia prematura debido al tratamiento primario. Entre las que usaron TRH, la duración del uso fue corta.

**Colaboradores** Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales a la concepción, diseño, adquisición, análisis o interpretación de datos para el manuscrito. Concepción y diseño: YS, YH, JSF, AK, DLH, JDW. Metodología: YS, YH, JDW. Adquisición y análisis de datos: YS, YH, JDW. Interpretación de datos: YS, YH, JSF, AK, DLH, JDW. Escritura manuscrita: YS, YH, AK, JDW. Revisión y edición: todos los autores. Aprobación final del manuscrito: todos los autores. Garante: JDW.

**Fondos** YS recibió la Beca JMWH Bayer 2021 otorgada por la Sociedad Japonesa para la Menopausia y la Salud de la Mujer.

**Conflicto de intereses** DW ha recibido regalías de UpToDate y ha recibido financiación para investigación de Merck.

**Consentimiento del paciente para la publicación** No aplica.

**Aprobación ética** No aplica.

**Procedencia y revisión por pares** No comisionado; revisado por pares externos.

**Declaración de disponibilidad de datos** No hay datos disponibles. Embargo de datos por restricciones comerciales.

**Material suplementario** Este contenido ha sido proporcionado por el/los autor(es). No ha sido examinado por BMJ Publishing Group Limited (BMJ) y es posible que no haya sido revisado por pares. Cualquier opinión o recomendación discutida es únicamente del autor(es) y no está respaldada por BMJ. BMJ se exime de toda responsabilidad que surja de cualquier confianza depositada en el contenido. Cuando el contenido incluya cualquier material traducido, BMJ no garantiza la precisión y confiabilidad de las traducciones (incluidas, entre otras, las reglamentaciones locales, las pautas clínicas, la terminología, los nombres de los medicamentos y las dosis de los medicamentos), y no es responsable de ningún error y/o omisiones derivadas de la traducción y adaptación o de otro tipo.

identificación ORCID

jason d wright <http://orcid.org/0000-0001-6390-825X>

## REFERENCIAS

- 1 Instituto Nacional del Cáncer. *SEER cáncer STAT hechos: cáncer de cuello uterino*. Bethesda, MD: Instituto Nacional del Cáncer, 2017. [https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cuello\\_uterino.html](https://seer.cancer.gov/statfacts/html/cuello_uterino.html)
- 2 Grupo de trabajo de estadísticas de cáncer de EE. UU. *Herramienta de visualizaciones de datos de estadísticas de cáncer de EE. UU., basada en datos de envío de 2020 (1999-2018)*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. [www.cdc.gov/cancer/dataviz](http://www.cdc.gov/cancer/dataviz)
- 3 Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, y otros. Tendencias en los cánceres asociados al virus del papiloma humano - Estados Unidos, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:918-24.
- 4 Moss EL, Taneja S, Munir F, y otros. Menopausia iatrogénica después del tratamiento del cáncer de cuello uterino. *clin onco* 2016;28:766-75.



- 5 Mijo N, Musgo EL, Munir F, y otros. Una exploración cualitativa del bienestar físico y psicosocial a corto y largo plazo después de los tratamientos para el cáncer de cuello uterino. *Eur J Cancer Care* 2022;31:e13560. Fontham ETH, Wolf AMD, Iglesia TR, y otros. Detección de cáncer de cuello uterino para personas con riesgo promedio: actualización de la guía 2020 de la Sociedad Estadounidense del Cáncer. *CA Cáncer J Clin* 2020;70:321–46. Landy R, Sasieni PD, Mathews C, y otros.
- 7 Impacto de la detección en la incidencia del cáncer de cuello uterino: un estudio de casos y controles basado en la población en los Estados Unidos. *Int J Cáncer* 2020;147:887–96.
- 8 Szabo RA, Marino JL, Hickey M. Manejo de los síntomas de la menopausia después del cáncer. *Climatérico* 2019;22:572–8.
- 9 Red NC. *Pautas de práctica clínica de NCCN en oncología (pautas de NCCN) cáncer de cuello uterino, 2022.*
- 10 Rauh LA, Pannone AF, Cantrell LA. Terapia de reemplazo hormonal después del tratamiento del cáncer de cuello uterino: ¿estamos cumpliendo con el estándar de atención? *Ginecol Onco* 2017;147:597–600.
- 11 Vargiu V, Amar ID, Rosati A, y otros. Terapia de reemplazo hormonal y cáncer de cuello uterino: una revisión sistemática de la literatura. *Climatérico* 2021;24:120–7.
- 12 Everhov Åsa Hallqvist, Nyberg T, Bergmark K, y otros. Terapia hormonal después del tratamiento del cáncer de cuello uterino: un estudio sueco basado en la población. *Menopausia* 2015;22:633–9. Panel asesor de la "Declaración de posición sobre la terapia hormonal de 2022 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia". La declaración de posición de la terapia hormonal de 2022 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Menopausia* 2022;29:767–94.
- 13 IBM. Bases de datos IBM MarketScan para investigadores de ciencias de la vida. LIBRO
- 15 ROJO Online. Las bases de datos Truven Health MarketScan para investigadores de ciencias de la vida.
- 14 Kaunitz AM, Kapoor E, Faubion S. Tratamiento de mujeres después de una salpingooforectomía bilateral realizada antes de la menopausia natural. *JAMA* 2021;326:1429–30.
- 17 Marino JL, Saunders CM, Emery LI, y otros. Naturaleza y gravedad de los síntomas de la menopausia y su impacto en la calidad de vida y la función sexual en sobrevivientes de cáncer en comparación con mujeres sin antecedentes de cáncer. *Menopausia* 2014;21:267–74.
- 18 Kingsberg SA, Larkin LC, Liu JH. Efectos clínicos de la menopausia precoz o quirúrgica. *obstetricia ginecológica* 2020;135:853–68.
- 19 Li JY, D'Addario J, Tymon-Rosario J, y otros. Beneficios de una clínica multidisciplinaria de salud sexual de la mujer en el manejo de los síntomas sexuales y menopáusicos después de la radioterapia pélvica. *Soy J Clin Onco* 2021;44:143–9.
- 20 Brennan A, Hickey M. El uso de la terapia hormonal menopáusica después del cáncer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;81:22–30. Roura E, Travier N, Waterboer T, y otros. La influencia de los factores hormonales en el riesgo de desarrollar cáncer y precáncer de cuello uterino: resultados de la cohorte EPIC. *Más uno* 2016;11:e0147029. Ploch E. Terapia de reemplazo hormonal en pacientes después del tratamiento del cáncer de cuello uterino. *Ginecol Onco* 1987; 26:169–77.
- 22 Rees M, Angioli R, Coleman RL, y otros. Declaración de posición de la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS) y la Sociedad Internacional de Cáncer Ginecológico (IGCS) sobre el manejo de la menopausia después del cáncer ginecológico: enfoque en los síntomas de la menopausia y la osteoporosis. *Maturitas* 2020;134:56–61.
- 23 Luego. Opinión del comité n. 698: terapia hormonal en insuficiencia ovárica primaria. *obstetricia ginecológica* 2017;129:e134–41. Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) Grupo de Directrices sobre POI, Webber L, Davies M, y otros. Guía ESHRE: manejo de mujeres con insuficiencia ovárica prematura. *zumbido reprod* 2016;31:926–37.
- 25 Selter J, Grossman Becht LC, Huang Y, y otros. Utilización de la transposición ovárica para la preservación de la fertilidad entre mujeres jóvenes con neoplasias pélvicas que se someten a radioterapia. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:415–7.