



---

## ARTICLES|ONLINE FIRST

### **Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence**

**Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer<sup>‡</sup>**

Open AccessPublished:August 29, 2019DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)

---

#### **La Sociedad Internacional de Menopausia comenta sobre:**

"Tipo y el momento de la terapia hormonal de la menopausia y riesgo de cáncer de mama: metaanálisis de participantes individuales de la evidencia epidemiológica mundial". Grupo de colaboración sobre factores hormonales en el cáncer de mama.

The Lancet 29 de agosto de 2019

#### **¿Existe nueva información de que la terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta sustancialmente el riesgo de cáncer de seno como lo sugiere un artículo publicado en The Lancet este mes (1) y las mujeres deberían estar preocupadas?**

Gran parte de la información sobre el riesgo de cáncer de seno y la THM informada en este documento no es nueva, aunque los hallazgos en relación con la terapia con estrógenos solos difieren de los informados en el ensayo aleatorizado de la Iniciativa de Salud de las Mujeres. Es importante tener en cuenta que, debido a que cuando se recopilaron los datos incluidos en este informe, la mayoría de los regímenes de THM eran diferentes de los recomendados actualmente. Este documento proporciona un importante mensaje de salud pública sobre la obesidad y el riesgo de cáncer de seno.

Los efectos informados de la THM para las mujeres que pasan por la menopausia precoz (antes de los 45 años) deben verse en el contexto de lo que es "normal" para las mujeres de esta edad.

El riesgo potencial de cáncer de seno es un componente del análisis beneficio:riesgo del uso de THM para una mujer individual que debe incluir la severidad de los síntomas y los posibles efectos beneficiosos de la THM en la salud ósea y cardiovascular.

Los estudios clínicos aleatorizados de la Iniciativa de Salud de las Mujeres contribuyeron sustancialmente a nuestra comprensión de los beneficios y de los riesgos de la THM. Este nuevo artículo básicamente reporta los hallazgos de grandes estudios observacionales en los cuales las mujeres fueron reclutadas y seguidas durante varios años. En estos estudios, el uso de THM, incluida la dosis y la formulación, se asignó aleatoriamente a THM o a placebo. Las mujeres que desarrollaron cáncer de mamas (casos) fueron identificadas en grandes estudios de cohorte prospectivos y luego se parearon con múltiples controles para cada caso. Los autores han tratado de minimizar los sesgos en sus análisis, pero es importante señalar que los estudios de observación incluyen efectos confundentes no cuantificables, para los cuales no se pueden hacer correcciones, y así sucesivamente en todos los estudios, hay limitaciones.

El estudio reporta un ligero mayor riesgo para la terapia de estrógeno + progestógeno en comparación con los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorios que ellos han listado en su documento (1). También se informa un pequeño, pero estadísticamente significativo, más riesgo de cáncer de seno para el uso de estrógeno solo, mientras que los ensayos aleatorios no reportan un aumento del riesgo de cáncer de seno con la terapia de estrógeno solo.

**Es extremadamente importante notar que este estudio no nos informa del impacto de las actuales prácticas recomendadas de prescripción de las THM sobre el riesgo de cáncer de seno.**

La mediana del año de diagnóstico de casos de cáncer de mama en Norteamérica (25% de los datos incluidos) fue 1999 y para los estudios europeos, 2007, con uno tan temprano como 1981. Con un uso promedio de 10 años de THM en las usuarias actuales en el momento del diagnóstico, y 7 años en ex-usuarias, mucha de la exposición a THM fue anterior a la primera publicación del estudio de Women's Health Initiative, después del cual las prácticas de prescripción cambiaron substancialmente. Por lo tanto, prácticamente toda la información se refiere a formulaciones y dosis de THM que se sabe que tienen efectos adversos. Específicamente, el uso de los progestágenos acetato de medroxiprogesterona y noretisterona (noretindrona) es ahora desaconsejado por sus conocidos efectos adversos, pero ellos se usaron en casi todos los estudios para la terapia combinada de estrógeno-progestágeno incluida en esta publicación. Uno de los análisis de datos de estudios propectivo sobre el efecto de diferentes progestágenos nos entrega datos inadecuados como para sacra conclusiones sobre el efecto de diferentes progestágenos, progesterona (50 casos incluidos) y didrogesterona (253 casos incluidos). Además, la mayoría de los casos eran mujeres que tomaban estrógenos orales, que da como resultado niveles sanguíneos altos de la hormona estrona, mientras que la terapia transdérmica no lo hace (2). La estrona no solo es producida por mujeres postmenopáusicas, sino que los niveles son más altos en mujeres con sobrepeso/obesidad, de modo que la estrona puede ser un factor clave que vincula la obesidad con el cáncer de mama.

**Un mensaje para llevar a casa de este artículo debería ser que la obesidad es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama.**

Los autores estimaron que, a la edad de 50 años, el aumento en el riesgo de cáncer de mama con la obesidad no difiere sustancialmente del impacto estimado de la THM de estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama [riesgo de cáncer de mama a 20 años 7.4% para estrógeno solo, 6.3% para THM y 7.2% para obesas no usando THM]. El aumento en el riesgo de cáncer de seno con la terapia de estrógeno-progestágeno fue del 9-10%.

Si la obesidad fuera un medicamento, nosotros estaríamos recomendando que las personas no lo usaran.

*Considerando la alta proporción de mujeres mayores de 50 años con sobrepeso u obesidad, y el aumento creciente en la prevalencia de obesidad, este es un mensaje importante de salud pública.*

**Resultados de la investigación en contexto para mujeres experimentando temprana/prematura menopausia**

Una preocupación particular sobre la posible interpretación de los hallazgos de este artículo sobre las mujeres que comienzan la THM antes de la edad de 45 años.

El 10% de las mujeres experimentan la menopausia antes de los 45 años. Sin embargo, la "norma" para las mujeres menores de 45 años es ser premenopáusicas. En este estudio, las usuarias de THM menores de 45 años se compararon con mujeres postmenopáusicas menores de 45 años que no usaban THM; sin embargo, en el riesgo de cáncer de mama, el comparador clínicamente significativo serían las mujeres premenopáusicas de la misma edad.

---



Como los autores de este artículo han informado anteriormente, las mujeres que se vuelven posmenopáusicas antes de los 45 años tienen un riesgo 30% menor de cáncer de mama en comparación con las mujeres que permanecen premenopáusicas hasta los 45 años (3). En el artículo actual, los autores informan que las mujeres jóvenes posmenopáusicas que usan THM tienen un aumento del riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres posmenopáusicas jóvenes que no usan THM. Pero lo que no destacan es que, para las mujeres jóvenes, la THM restaura su riesgo de cáncer de seno a aproximadamente lo que hubiera sido si no hubieran pasado por una menopausia precoz. Esto es extremadamente importante en la menopausia antes de los 45 años de edad ya que se asocia con un mayor riesgo de muerte prematura por todas las causas, incluida la muerte prematura por enfermedad cardiovascular (4), y más probablemente un mayor riesgo de osteoporosis y fractura por fragilidad en la edad adulta. Por lo tanto, la menopausia precoz/prematura es un estado relativo de deficiencia hormonal, y en estas mujeres jóvenes, la THM es una terapia de restauración hormonal.

La edad promedio de la menopausia es de 51.5 años, y la mayoría de las mujeres experimentan la menopausia entre las edades de 45 y 55 años. Las mujeres de 45 a 54 años de edad que son premenopáusicas tienen un mayor riesgo de cáncer de mama que las contrapartes de la misma edad que se han vuelto posmenopáusicas (RR a la edad de 45 a 54 años 1.43, .1.33-1.52,  $p < 0.001$ ) Sin embargo, para las mujeres de este grupo de edad que se han vuelto postmenopáusicas, la THM también restaura (reduce) los riesgos de afecciones como la pérdida ósea, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares a las de las mujeres de la misma edad que aún son premenopáusicas. Si se tiene en cuenta el alivio de los síntomas vasomotores, hay mucho que considerar al sopesar la relación beneficio/riesgo para una mujer en particular.

### **Recomendaciones de la IMS**

Las mujeres ingresan a la menopausia en un rango de edades, con diversos síntomas y perfiles de riesgo para la salud. La Sociedad Internacional de Menopausia aboga por la evaluación integral de las mujeres, incluida la atención a la modificación de los factores de riesgo de enfermedades crónicas como el sobrepeso o la obesidad, cuya importancia se ha destacado en este artículo de Lancet. Los beneficios y riesgos de la THM difieren según el momento de la menopausia, de modo que la individualización de la terapia es esencial. Como las prácticas de prescripción han cambiado significativamente en la última década, se necesita más investigación para determinar el impacto de los regímenes actualmente recomendados.

### **References**

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019.
  2. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8 Suppl 1:3-63.
  3. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:1141-51.
  4. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, Laven JS, Fauser BC, Chowdhury R et al. Association of Age at Onset of Menopause and Time Since Onset of Menopause With Cardiovascular Outcomes, Intermediate Vascular Traits, and All-Cause Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2016; 1:767-76.
-