

NAMS Responde al artículo de Lancet «On timing of HT and breast cancer risk» (Momento de TH y riesgo de cáncer de mama). Posición

El Grupo de Colaboración en materia de factores hormonales en el cáncer de mama informó sobre los resultados de su estudio publicado en la revista *The Lancet*. El estudio utilizó datos combinados de 58 estudios, 24 de los cuales eran estudios prospectivos de cohorte, utilizando un diseño de casos y controles anidados para examinar el riesgo de cáncer de mama y tener en cuenta factores tales como la edad del primer uso, la duración del uso y el tiempo desde el último uso. Su diseño de casos y controles anidados es similar a un estudio de casos y controles tradicionales en los que el control de la población afectada se selecciona de la misma población de cohorte prospectivo como los casos de cáncer. Este refinamiento del diseño de casos y controles reduce las diferencias de estudio en la población; sin embargo, las limitaciones y los sesgos de este enfoque son similares al diseño tradicional de casos y controles.

Los investigadores compararon las usuarias de estrógeno solo versus las no usuarias y usuarias de estrógeno más progestágeno (continuo o intermitente) versus las no usuarias. Fueron incluidos en el meta-análisis 108.647 casos nuevos de cáncer de mama invasivo (edad media en el momento del diagnóstico, 65 años) que se corresponden con hasta cuatro controles por edad, año de nacimiento y la ubicación geográfica. Los resultados mostraron que los riesgos relativos (RR) fueron mayores para las usuarias de las preparaciones de estrógenos más progestágeno que para el estrógeno solo; fueron mayores en las usuarias corrientes que en las usuarias últimas, y aumentaron con la duración de uso (en las usuarias actuales y pasadas). Para cada tipo de terapia hormonal (TH) existía el riesgo significativo de exceso, incluso durante años 1 a 4 de uso actual (RR, 2,08; 95% intervalo de confianza IC 2,2 a 2,15 para estrógenos

más progestágeno; RR, 1,33; IC 95%, 1,28-1,37 para el estrógeno solo). Los mayores riesgos fueron con 5 a 14 años de uso (RR, 2,08; IC del 95%, 2,1 a 2,15 para estrógeno más progestágeno; RR, 1,33; IC del 95%, 1,28 a 1,37 para el estrógeno solo). Los riesgos durante el año 5 a 14 fueron mayores con el uso diario de progestágenos que cuando son administrados con menos frecuencia (RR, 2,30; IC del 95%, 2,21 a 2,40 vs. RR, 1,93; IC del 95%, 1,84 a 2,01, respectivamente). No se observó exceso de riesgo se observó con el uso de estrógeno vaginal. En usuarias anteriores, los autores informan que el exceso de riesgo persistió durante más de una década después de suspender la TH. El riesgo se atenúa con la adiposidad, y se ve con poco riesgo en las usuarias de estrógenos solo que eran obesas.

¿Cómo se deben interpretar estos resultados?

La mayor parte de las conclusiones de este informe no son nuevas, y estos resultados son asociaciones. Por lo tanto, las conclusiones de causa y efecto no son posibles. Además, los riesgos absolutos son bajos y podrían ser el resultado de sesgo en lugar de cualquier efecto verdadero de la exposición. Además, este informe no habla de riesgo de cáncer de mama asociado con las prácticas de prescripción de TH actuales. Los regímenes de terapia hormonal utilizados en este informe incluyen casos en mujeres que estaban tomando principalmente estrógenos orales, y la mayoría de los casos relacionados con los regímenes combinados de estrógeno y progestágeno utilizando acetato de medroxiprogesterona (AMP) o noretindrona, que ahora se utilizan con poca frecuencia, teniendo en cuenta los efectos adversos conocidos. En los estudios prospectivos incluidos en este informe, la progesterona micronizada se utilizó en 50

casos, por lo que es imposible sacar conclusiones sobre el riesgo asociado con el progestágeno preferido en los Estados Unidos.

Los ensayos aleatorios del WHI todavía proporcionan la mejor estimación del riesgo absoluto de cáncer de mama asociado con el uso de TH. La razón de riesgo (RR) fue de 1,21 (IC 95%, 0,81-1,80) en mujeres de 50 a 59 años en la aleatorización con estrógenos equinos conjugados (EEC) más AMP en comparación con placebo, lo que representa seis casos adicionales de cáncer de mama invasivo por 10.000 personas-año. El RR fue de 0,82 (IC 95%, 0,50-1,34) frente a placebo con EEC solos, lo que representa cinco casos menos de cáncer de mama invasivo por 10.000 personas-año.¹ Las diferencias significativas en el riesgo absoluto de cáncer de mama entre los estudios del WHI y este nuevo informe de The Lancet son preocupantes y pueden estar relacionadas con los posibles sesgos asociados con los estudios epidemiológicos de cáncer de mama.

Los autores especulan que la diferencia en el riesgo asociado con estrógeno solo en este ensayo en comparación con el ensayo WHI de estrógenos solos podría ser el resultado del momento de inicio de la TH siendo más tarde en WHI o debido a enmascaramiento potencial de los tumores relacionados con el aumento de la densidad mamaria y resulta en una disminución de detección mamográfica. Estas explicaciones son problemáticas. El análisis de las mujeres de 50 a 59 años en la aleatorización en el WHI todavía mostraba un menor riesgo de cáncer de mama en los análisis de seguimiento acumulados (RR, 0,76; IC del 95%, 0,52-1,11),¹ y la mortalidad por cáncer de mama asociado con el estrógeno solo² a los 18 años mostró una reducción del 45%, descartando así, esencialmente, un efecto de enmascaramiento. Además, el efecto de la TH sobre la densidad de la mama parece estar relacionado principalmente con el componente progestágeno y no con los estrógenos.^{3,4}

Un hallazgo importante de este estudio es la asociación de un mayor riesgo de cáncer de mama con la obesidad, de manera que esta atenúa el riesgo asociado tanto con estrógeno solo como con el estrógeno con progestágeno. Por lo tanto, los riesgos no parecen ser aditivos

en las mujeres que son obesas. De hecho, el riesgo asociado con la obesidad fue casi el mismo que con peso normal y el uso de estrógeno solo durante 5 años. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama en todo el rango de edad de 20 años, de 50 a 69 años, fue de 6,3% y 7,2% respectivamente para las mujeres que tenían sobrepeso y obesidad que no estaban usando TH. El riesgo de 20 años para las usuarias de estrógeno solo fue del 7,4% y para las usuarias de terapia de estrógeno más progestágeno de 9 a 10%.

Un mensaje relativo en este estudio es el «aumento del riesgo» asociado con el uso de TH en mujeres posmenopáusicas más jóvenes en comparación con las mujeres posmenopáusicas más jóvenes que no están en TH. Se sabe que el riesgo de cáncer de mama se reduce en las mujeres en la menopausia temprana.⁵ Sin embargo, el uso de TH en esta población más joven simplemente «aumenta» el riesgo de cáncer de mama en comparación con sus compañeras premenopáusicas. Es importante tener en cuenta el aumento del riesgo bien establecido para consecuencias adversas a largo plazo asociadas con la menopausia prematura o precoz (incluyendo un mayor riesgo de deterioro cognitivo, demencia, parkinsonismo, osteoporosis, enfermedad de la arteria coronaria y aumento de la mortalidad) y sin TH adecuada dada al menos hasta la edad natural de la menopausia.⁶

¿Qué significa esto en la práctica clínica?

Ahora, más que nunca, el manejo de los síntomas de la menopausia debe ser individualizado, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas y factores de riesgo de la mujer, así como los objetivos del tratamiento y sus preferencias personales.⁷ El sobrepeso/obesidad es un factor de riesgo importante no solo para el cáncer de mama sino también para las enfermedades cardiovasculares, y los médicos deben aconsejar a estas mujeres con respecto a estrategias de modificación del estilo de vida. El momento de la menopausia es también una consideración importante, con las mujeres en la menopausia prematura/temprana con mayor riesgo de múltiples consecuencias para la salud a largo plazo con efectos adversos potenciales si se evita la TH.

Referencias

1. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. La terapia hormonal para la menopausia y los resultados de salud durante las fases de intervención y poststopping extendida de la Iniciativa de Salud ensayos aleatorios de la Mujer. *JAMA*. 2013;310(13):1353-68.
2. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; Los investigadores del WHI. La terapia hormonal de la menopausia y largo plazo por todas las causas y la mortalidad por causas específicas: Health Initiative ensayos aleatorios de la Mujer. *JAMA*. 2017;318(10):927-38.
3. Byrne C, Ursin G, Martin CF, et al. Cambio de densidad mamográfica con la terapia de estrógeno y progestina y el riesgo de cáncer de mama. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9):doi: 10.1093/JNCI/djx001.
4. Azam S, Lange T, Huynh S, et al. La terapia hormonal de reemplazo, la densidad mamográfica, y el riesgo de cáncer de mama: un estudio de cohorte. *Cancer Causes Control*. 2018;29(6):495-505.
5. Grupo de Colaboración sobre Factores Hormonales en el Cáncer de Mama. Menarquia, la menopausia y el riesgo de cáncer de mama: participante meta-análisis individual, incluyendo 118964 mujeres con cáncer de mama a partir de 117 estudios epidemiológicos. *The Lancet Oncol*. 2012;13(11):1141-51.
6. Shuster LT, Grossardt BR, Gostout BS. Ooforectomía bilateral profiláctica pone en peligro la salud a largo plazo. *J Med menopáusica*. 2010;18(4):S1-S8.
7. La NAMS 2017 Panel Asesor Declaración de Posición terapia hormonal. La declaración de posición terapia hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *La menopausia*. 2017;24(7):728-753.