



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[‡]

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

Debido a la gran difusión en medios de comunicación masiva del artículo publicado por The Lancet, el 29 de agosto del 2019, y, además, por la petición de varias Sociedades pertenecientes a FLASCYM de emitir un comunicado al respecto, la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM) solicitó la revisión y comentarios del comentado artículo a tres referentes iberoamericanos de nuestra Sociedad sobre THM y cáncer de Mama.

Dr. José Luis Neyro, Bilbao-España

Dr. Carlos Rencoret, Santiago-Chile

Dr. Santiago Palacios, Madrid-España

Dra. Zully Benítez Roa
Presidente FLASCYM 2019-2022



Terapia hormonal de la menopausia y riesgo relativo de cáncer de mama; una polémica reactualizada.

JL Neyro¹, C Rencoret², S Palacios³.

COMENTARIOS FLASCYM

N°5 (extraordinario)
Sep 2019

- 1 Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Cruces. Universidad del País Vasco. Bilbao – España. Delegado para Europa de la Asociación Latinoamericana de Endocrinología Ginecológica (ALEG)
- 2 Unidad de Patología Mamaria, Centro Oncológico ONCOVIDA. Santiago. Chile. Past Presidente Sociedad Chilena de Mastología.
- 3 Instituto Palacios de Salud de la mujer. Madrid – España. Past Presidente Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.

En las pasadas semanas acaba de publicarse en una prestigiosa revista científica un nuevo artículo que reactualiza la polémica nunca agotada sobre si la terapia hormonal de la menopausia (THM) aumenta el riesgo relativo (RR) de padecer cáncer de mama (CM). Y decimos reactualiza porque es una vieja idea mil veces refutada, pero mil veces repetida que sigue saltando a la prensa no científica con la consiguiente alarma social y desajuste consecutivo en los planes de tratamiento de muchos cientos de miles de mujeres durante su transición menopáusica. Para solo centrar la cuestión, solo hablaremos de RR, pero conviene aclarar la diferencia con el riesgo absoluto (RA). Pondremos un ejemplo: cuando se juega a la lotería un solo número, el RA de que toque es 1/99.000 (el total de números del bombo del sorteo); si quiero aumentar el riesgo de que toque compramos un segundo número por lo que el riesgo será ahora 1+1/99.000: igualmente despreciable el RA, pero habremos incrementado el RR nada menos que en un 100%. En cualquier caso, el asunto merece atención no solo por esa trascendencia social, sino porque los comentarios del grupo redactor se basan en un metanálisis con la potencia estadística que el actual estado del conocimiento concede a esta metodología. Al comienzo de su artículo se reconoce que THM es empleada por mucho menos que la tercera parte de las mujeres que la recibían apenas en el año 2000, pasando de 38 millones a menos de 12 en la actualidad; nos

consta a todos esta disminución. Además, tendría una importancia real si los datos fueran nuevos o de estudios no presentados hasta ahora, pero la mayoría proceden de investigaciones ya evaluadas con anterioridad y por idénticos autores que llevan su cruzada anti THM desde 1996 (en ese “grupo redactor” está Valerie Beral, primer firmante del “estudio del millón de mujeres”) y con resultados igualmente muy confusos y contradictorios para series históricas como las analizadas en 1997.

Entrando de lleno en algunos detalles interesantes del artículo, se desmenuzan tipos de THM, posologías y secuencias terapéuticas entre las que observamos algunas contradicciones que merecen comentarios. No obstante, para poder seguir estos comentarios, se hará necesario al lector recurrir a los apéndices que los autores facilitan en los anexos pero que no aparecen (seguramente, por su extensión) en la publicación original.

Lo primero que llama la atención es que el estudio que proporciona más casuística a analizar es (de nuevo) el Million Women Study con 43.022 sujetos, sobre un total incluido de 82.734 en los estudios prospectivos; no es de extrañar que algunos resultados se asemejen, por lo tanto. Por otro lado, del total de 864 casos de cáncer de mama invasivos incluidos en el metanálisis (ver tabla S18), 757 provienen del estudio WHI; ello representa un 87.61% (por cierto, con edad media de las intervinientes más allá de los 63.6 años, poco similar a la media de las mujeres reales al inicio de THM, con miles de críticas ya realizadas por este mismo hecho).

Si recurrimos a los niveles de la mejor evidencia científica es conocido que esta se obtiene de los estudios prospectivos aleatorizados siendo el mayor de este tipo el WHI ya mencionado y en el que 7.2 años de THM solo estrógenos no solo no aumentan sino que reducen el RR de cáncer de mama hasta un 23 % (RR 0.77); todo ello se contrapone completamente con lo observado en este metanálisis. Curiosamente (o acaso no tanto...) los autores ni siquiera mencionan todo esto ni en la discusión.

Por comentar más esa discusión que plantean los autores, si llevamos los datos a RA el aumento es solo 0.08% anual (0.40% a 5 años, mencionado), lo que no es superior al uso de alcohol o tabaco en relación al riesgo de cáncer de mama, pero ambas circunstancias tampoco son mencionadas en la discusión ni para alumbrar un poco más de luz.

El siguiente dato impactante es que en este estudio resulta similar la influencia de la obesidad como factor de riesgo que emplear THM largo plazo; basta recordar la diferencia en mantenimiento y mejora de la calidad de vida entre las usuarias THM con indicación médica y la pérdida de la misma y el incremento de múltiples riesgos que el sobrepeso y la obesidad proporcionan en los años de la transición. En el caso del (sencillo) sobrepeso los RR para los cuatro grupos etarios (50-54, 55-59, 60-64, 64-69) fueron 1.33, 2.66, 4.29 y 6.29; en la obesidad, ascendieron a 1.52, 3.03, 4.89 y 7.17. Nada se comenta al respecto de que el peso tiene, al menos, tanta influencia en el aumento del RR como la THM más allá de 10 años. Si a esto añadimos que los epidemiólogos ya hace años señalaron la influencia decisiva del divorcio como generador de RR para cáncer de mama⁵, podremos acotar los datos que señalamos.

Por fin, existen en un somero análisis que no pretende ser exhaustivo desde el punto de vista estadístico, algunas peculiaridades más: entre ellas, por ejemplo, que el RR se incrementa a medida que la dosis es más baja de manera inversa a lo que sugeriría la plausibilidad biológica de "a más dosis, más efecto y acaso más secundarismos". Pues bien, sea que se empleen estrógenos conjugados (EC) o estradiol

E2), el RR crece de forma progresiva conforme son menores las dosis de ambos, como señala la tabla S9: 1.94 para dosis de 0.3 de EC, 1.34 para 0.625 y solo 1.32 si la dosis fue >0.625. Para E2 igualmente era mayor en dosis baja (RR 1.34 para 1 mg), que standard (1.29 para 2 mg). En cuanto al tipo de terapia empleado nada comentaremos, toda vez que el propio grupo redactor reconoce la significativa heterogeneidad (con $p < 0.0001$) (ver figura S3) para cada tipo de THM cuando se comparan los datos de los estudios prospectivos y retrospectivos. Ello, al menos, permite afirmar que no es lo mismo administrar un tratamiento que otro y que agruparlos en los análisis no hace sino aumentar la confusión de los lectores.

El factor edad (el de mayor influencia para desarrollar cáncer en ambos géneros) también presenta una incoherencia biológica. Si leemos con atención la tabla S3 del apéndice, la diferencia de RR entre usuarias y no usuarias es de un incremento de 0.07% entre los 50-54 años e igualmente entre los 55-59 años; asciende un exiguo 0.08% en contra de las usuarias entre los 60-64 años y hasta 0.10% en la franja etaria de 65-69 años. Con ser estas diferencias casi ridículas (recuérdese diferencias RR vs RA), lo más notable es que el RR se mantiene invariable en 1.40% tanto en la franja 50-54 como en la 55-59 (¿acaso por amortiguación del incremento del riesgo con la edad, precisamente por el empleo de THM?). Por abundar más en las incoherencias biológicas que parecen darse en este estudio en lo que respecta a la edad, analizando en su conjunto las figuras S5 a S9, parecería que el tratamiento con solo estrógenos (por carecer de útero) como forma de THM es un factor progresivamente protector para el RR de cáncer de mama según se avanza en la edad, y ello está (de nuevo...) manifiestamente en contra de lo esperable biológicamente, en cuanto que a más edad mayor riesgo de aparición del cáncer, de cualquier cáncer.

Otra de las curiosas incoherencias entre lo esperable biológicamente y lo obtenido estadísticamente proviene del análisis del efecto edad y empleo de THM. Entre las nunca usuarias, la tabla S12 muestra que el RR de cáncer de mama se va incrementando con la edad (para los grupos ya señalados, RR de 1.33, 1.33, 1.63 y 1.99 respectivamente; sin embargo, entre las usuarias de THM el RR desciende a 1.86 a los 55-59 y se mantiene en 1.36 entre los 60-64 y 64-69 años. ¿Será por esa amortiguación del factor edad en función del empleo de THM que decíamos?

Comentarios finales: Los autores de esta breve nota quieren manifestar su gratitud al grupo redactor del artículo comentado pues tras un arduo trabajo de años, nos permiten seguir profundizando en el conocimiento científico de los pormenores de THM. Al tiempo, desean expresar que este del RR de cáncer de mama es un aspecto muy parcial de la cuestión y en modo alguno la más importante desde el punto de vista epidemiológico ni asistencial clínico.

Recordemos que el verdadero asesino de mujeres en la transición menopáusica es la enfermedad cardiovascular (ECV) en su conjunto y hoy ya nadie duda de la protección CV que THM es capaz de conseguir cuando se inicia tempranamente^{6,7}; además, el RR de trombosis venosa profunda solo se incrementa en el primer año de empleo y en vía oral fundamentalmente, pero no en la transdérmica o más allá de ese primer año⁸. Por otro lado, teníamos mucha evidencia de que las progestinas no son todas iguales⁹ y que progesterona no muestra aumento del RR de cáncer de mama en ensayos bien diseñados¹⁰. El estudio que aquí comentamos ha demostrado también que no da igual qué tipo de THM se emplee.

Finalmente, y esto es lo más importante, la THM ya ha demostrado que consigue mantener y mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes sintomáticas¹¹, verdadero sujeto del tratamiento en los años de la transición y comenzando siempre alrededor de la menopausia.

Contar con la decisión de la paciente tras un proceso de completa y veraz información sin sesgos estadísticos ni datos analizados de manera parcial, será la garantía de éxito en nuestros tratamientos y de que la menopausia no será vivida jamás por ninguna mujer como el inicio de su declinar definitivo como persona¹². Ese es y seguirá siendo nuestro objetivo.

Bibliografía:

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. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).
2. Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, Palacios S. Relevance of the results of the Women's Health Initiative on the prescription of the hormone therapy in Spain. *Climacteric* 8(1) 36-48. 2005.

3. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*. 1997 Oct 11;350(9084):1047-59.

4. Accesible en [https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X/attachment/7b67981e-f7c2-4145-aa28-fb2d849c6429/mmc1.pdf](https://www.thelancet.com/cms/10.1016/S0140-6736(19)31709-X/attachment/7b67981e-f7c2-4145-aa28-fb2d849c6429/mmc1.pdf). Último acceso el 01.09.2019.

5. Lillberg K1, Verkasalo PK, Kaprio J, et al., Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol*. 2003 Mar 1;157(5):415-23.

6. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006 Jan-Feb; 15(1):35-44.

7. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW et al. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. *NEJM* 374; 13 nejm.org March 31, 2016.

8. Scarabin, Oger E, Plu-Bureau G; ESTrogen and THromboEmbolic Risk Study Group (ESTHER). Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003; 362:428-32.

9. Ruan X, Seeger H, Mueck AO. Breast cancer risk during hormone therapy: experimental versus clinical data. *Minerva Endocrinol*. 2012 Mar;37(1):59-74.

10. Fournier A et al. Breast Cancer Risk in Relation to different Types of Hormone Replacement Therapy in the E3N-EPIC Cohort. *Int J Cancer* 2005; 114

11. Neyro JL, Elorriaga MA. Repercusión de la menopausia en la calidad de vida. *Rev Iberoam Contracep y Menop* 2008; 10(3): 8-14.

12. Palacios S, Ferrer J, Parrilla JJ et al., Health-related quality of life in the Spanish women through and beyond menopause. Development and validation of the Cervantes Scale. *Med Clin (Barc)*. 2004 Feb 21; 122(6):205-11.