

Declaración de consenso BMS: los riesgos y beneficios de la TH antes y después de un diagnóstico de cáncer de mama

BMS consensus statement: The risks and benefits of HRT before and after a breast cancer diagnosis

Jo Marsden; on behalf of the British Menopause Society

Abstract

In women at population risk of breast cancer (i.e. most), short-term exposure to hormone replacement therapy (i.e. up to five years' use) for symptom relief exceeds its potential harms, including the associated, increased risk of breast cancer diagnosis. Many women and health care professionals, however, consider this to be unacceptably high, although the degree of risk conferred appears equivalent to, or less than that of, other lifestyle risk factors for this condition. In contrast, it is recommended that symptomatic women at high baseline risk due to a family history or a biopsy-confirmed high-risk benign breast condition and those with previous breast cancer should be managed initially with lifestyle changes and non-hormonal alternatives. In a minority, whose symptoms are refractory, hormone replacement therapy and or topical estrogen can be considered but prescription should only take place after a discussion between the patient, her primary health care and breast specialist teams.

Keywords: Hormone replacement therapy, lifestyle risk factors, risk of breast cancer diagnosis, vasomotor symptoms.

Resumen

En mujeres con riesgo de cáncer de mama (es decir, la mayoría), la exposición a corto plazo a la terapia de reemplazo hormonal (es decir, uso hasta cinco años) para el alivio de los síntomas supera sus daños potenciales, incluido el mayor riesgo asociado al diagnóstico de cáncer de mama.

Muchas mujeres y profesionales de la salud, sin embargo, consideran que esto es inaceptablemente alto, aunque el grado de riesgo confe-

rido parece ser equivalente o menor que el de otros factores de riesgo del estilo de vida para esta condición.

En contraste, se recomienda que las mujeres sintomáticas con alto riesgo basal debido a un historial familiar o una biopsia confirmada, condición benigna de los senos de alto riesgo y aquellas con cáncer de mama previo, deben tratarse inicialmente con cambios en el estilo de vida y alternativas no hormonales. En una minoría, cuyos síntomas son refractarios, terapia de reemplazo hormonal y/o estrógeno tópico pueden considerarse, pero la prescripción solo debe tener lugar después de una discusión entre la paciente, su equipo de salud de atención primaria y el grupo de especialistas en cáncer de mama.

Palabras clave: Terapia de reemplazo hormonal, factores de riesgo del estilo de vida, riesgo de diagnóstico de cáncer de mama, síntomas vasomotores.

Introducción

El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama asociado con la terapia de reemplazo hormonal (TH) a menudo es asumido por profesionales de la salud y el público por igual puede ser muy alto, lo que puede influir negativamente en las decisiones sobre su iniciación y continuidad.¹ Esto es, a pesar del hecho de que el riesgo conferido por la TH es de grado similar a otros factores de riesgo de vida posmenopáusicos para cáncer de mama (por ejemplo, obesidad, alcohol), independientemente del fenotipo.² Parece que hay varias razones por las que la TH recoge tanta atención adversa en los informes de los medios.

Acompañando la publicación de algunos ensayos clínicos, a menudo se ha sobreestimado los riesgos de la TH, mientras que los estudios que no muestran riesgos adversos reciben poca atención.

El impacto de la TH en el diagnóstico de cáncer de mama a menudo se discute en el aislamiento de sus beneficios y hay ninguna o poca referencia simultánea a otros factores de riesgo como estilo de vida para el cáncer de mama, para proporcionar un contexto cuando hay que asesorar a las mujeres sobre su uso de TH.

TH y el riesgo de ser diagnosticado cuando se está muriendo de cáncer de mama

Numerosos estudios observacionales, en su mayoría no controlados, han evaluado la asociación entre TH y resultados del cáncer de mama con diversas conclusiones.

Sin embargo, el asesoramiento clínico y los hábitos de prescripción han sido influenciados en gran medida por los resultados del reanálisis en el año 1997 de 51 estudios observacionales mundiales del Grupo colaborativo sobre factores hormonales en el cáncer de mama (CGHFBC) y publicaciones iniciales del estudio aleatorizado con controles con placebo del Women Health Initiative (WHI) y el estudio observacional One Million Women's Study (MWS) en 2002 y 2003, respectivamente.³⁻⁶ El reanálisis del grupo colaborativo estableció una asociación dependiente de la duración de la TH con riesgo de diagnóstico, emergente después de cinco años de exposición (RR, 1,35). Esto apareció mayor con TH combinada en lugar de TH sin oposición y siguió cayendo después de la suspensión de la terapia. El grado de riesgo con cualquier exposición a TH se estimó que era equivalente al impacto de una menopausia tardía (2,3% vs. 2,8% por año respectivamente).

El riesgo confirmado en el WHI y MWS fue de mayor grado con TH combinada y el riesgo estaba en consonancia con el de los estudios reportados como un aumento de hasta dos veces, y los resultados causaron tal preocupación que la prescripción de la TH cayó significativamente en todo el mundo y esto persistió independientemente de estudios posteriores, similares o pequeños, estimando el riesgo aso-

ciado.^{4,7} Los investigadores de WHI y MWS enfatizan el uso de riesgos relativos y porcentaje y el cambio en el riesgo, cuya mala interpretación engendró publicidad negativa considerable. Esto podría haber sido evitado presentando los hallazgos usando un riesgo absoluto o un riesgo atribuible en lugar del riesgo relativo.⁸

En conjunto, los estudios clínicos hasta la fecha han demostrado que donde el riesgo se incrementa, se limita a mujeres negras, no parece haber una dosis efecto y no hay efecto aditivo en las mujeres en elevado riesgo personal debido a antecedentes familiares o de alto riesgo por condición fibroquística benigna de los senos.^{3,9} En general, con uso hasta cinco años, la exposición a cualquier estrógeno sin oposición (es decir, estrógeno equino conjugado [EEC], estradiol o estriol) es asociada con un riesgo mínimo o sin aumento^{5,7} y no parece verse afectado por el tipo de estrógeno o la ruta de administración (exceptuando implantes donde no hay datos clínicos). Algunos estudios sugieren que el riesgo podría aumentarse con el uso a largo plazo (por más de 10 años), pero esto requiere una confirmación adicional.

Para TH combinada, un aumento de riesgo en función de la duración se asocia con preparaciones secuenciales y continuas y aparece elevado, independientemente de la ruta de administración, incluida la administración de progestágeno a través del sistema intrauterino de levonorgestrel (LNG-IUS).^{7,9}

Hay algunas pruebas que sugieren que el riesgo puede no ser elevado si la didrogesterona o la progesterona micronizada se utilizan con preferencia a los progestágenos sintéticos en preparados combinados. En mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP), en la cual la TH es efectiva para el manejo de los síntomas vasomotores y probable para disminuir el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular, también previene la osteoporosis y tiene un efecto beneficioso sobre la función cognitiva, se recomienda que la exposición a TH debe contarse a partir de los 50 años y no desde la edad del inicio de la TH (es decir, cuando se diagnostica el IOP).^{3,10}

En 2015, el National Institute for Health and Care and Excellence (NICE) publicó su guía de

menopausia (NG23).¹¹ Esta revisión basada en la evidencia incluyó evaluación de los resultados a corto plazo de la TH, con uso hasta cinco años para el tratamiento de los síntomas menopáusicos con énfasis en resultados del cáncer de mama. Los estudios clínicos elegibles para revisión fueron en su mayoría observacionales y variaron de calidad baja a moderada en el mejor de los casos. De los ensayos aleatorios, solo el estudio WHI fue suficientemente potenciado para su inclusión. En general, los resultados no difieren significativamente de los de evidencia previa y se recomendó basar la discusión de la TH en torno a las siguientes afirmaciones:

1. La TH con solo estrógeno se asocia con ningún o poco cambio en el riesgo.
2. La TH con estrógeno y progestágeno «puede asociarse con un aumento en el riesgo».
3. El riesgo de diagnóstico no es elevado en usuarias anteriores de TH.
4. Cualquier aumento en el riesgo «está relacionado con la duración del tratamiento y se reduce después de suspender la TH».
5. No se encontró ningún aumento significativo en la mortalidad por cáncer de mama. Esto ha sido confirmado posteriormente con un seguimiento a largo plazo del estudio WHI y un metaanálisis de gran tamaño, donde el uso de estrógenos sin oposición o la TH combinada no se asoció con ningún efecto adverso, efecto en todas las causas, mortalidad por cáncer total o cáncer de mama.^{12,13}

Una de las fortalezas de la guía es que los hallazgos relacionados con el riesgo de diagnóstico se presentaron utilizando el exceso de riesgo absoluto recomendado para mejorar la experiencia de la paciente en servicios de NHS para adultos¹¹ Esto nos ilustra en que la mayoría de las mujeres, si están expuestas a la TH, nunca son diagnosticadas con cáncer de mama y son incluso más aparentes y menos sesgadas si el riesgo absoluto es enmarcado, y nos muestra el número de mujeres que podrían ser diagnosticadas y aquellas que no pudieron ser diagnosticadas si se exponen a la TH.

NICE también recomendó que la consejería TH debe ser individualizada, contando con

factores no modificables que determinan el riesgo basal de cáncer de mama y exposición a factores de riesgo modificable de estilo de vida.

Se ha estimado que poco menos de un cuarto de los diagnósticos de cáncer de mama en el Reino Unido pueden ser prevenibles minimizando la exposición al factor de riesgo modificable donde la proporción de cánceres de mama atribuibles a la exposición a la TH se estima que es la misma que la asociada con falta de ejercicio (es decir, 3%) y menos que la de los que se atribuyen al alcohol (6%) o al sobrepeso y obesidad posmenopáusicos (9%)¹⁴; mientras que la modificaciones de los factor de riesgo, por lo tanto, tendrá beneficio para la población sobre todo en la reducción de diagnóstico de cáncer de mama, y no es posible predecir a nivel individual quién se beneficiará o no, pues como la mayoría de las mujeres que conocen los factores de riesgo conocidos, incluyendo TH, nunca se diagnostican con cáncer de mama durante su vida.

Finalmente, en mujeres en riesgo de cáncer de mama, el riesgo general, la relación de beneficios para ambas TH sin oposición y combinada es favorable con reducciones globales en la mortalidad por todas las causas. Es difícil discutir la TH sin tener en cuenta que un factor de riesgo para una condición de salud puede proteger contra otra.

TH en mujeres con alto riesgo basal de cáncer de mama

En mujeres con riesgo familiar o una condición benigna de alto riesgo de mama (i. e. biopsia probada de atipia epitelial o carcinoma lobular in situ), no se ha demostrado que la exposición a la TH tenga un efecto aditivo sobre el riesgo de diagnóstico.^{7,9} Por lo tanto, su impacto absoluto crece a medida que aumenta el riesgo de referencia de la mujer. Aunque se recomienda que el estilo de vida y las alternativas no hormonales se deben utilizar como manejo de primera línea de los síntomas vasomotores en mujeres de alto riesgo, la TH puede ser necesaria para síntomas refractarios graves, los cuales deben ser considerados individualmente después de la discusión del especialista y la paciente.^{7,9,11,15} En ausencia de datos, sería difícil justificar el uso de TH para indicaciones distintas del alivio de los síntomas,

donde la terapia de mayor duración está indicada como por ejemplo en la IOP. La excepción a esto son las portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2, que han sido sometidas a una salpingooforectomía bilateral profiláctica (BSO). Aquí, la terapia de adición con TH (sin oposición o combinado) no se ha demostrado que disminuyan el riesgo- beneficio de BSO profiláctica en el riesgo subsiguiente de diagnóstico de cáncer de mama, aunque los datos clínicos son muy limitados.^{7,9} La recomendación actual es que después de BSO profiláctico, la terapia de adición con TH se utiliza hasta la edad de una menopausia natural prevista, después de lo cual se utilizan alternativas no hormonales como primera línea de manejo para el control de los síntomas y la prevención de problemas de salud crónica, por deficiencia de estrógeno.^{7,15}

Uso de la TH después del cáncer de mama

Las mujeres tratadas por cáncer de mama pueden experimentar múltiples síntomas, incluyendo sofocos y atrofia vulvovaginales como consecuencia de una menopausia natural o como un efecto secundario del tratamiento dirigido a reducir la actividad o síntesis de estrógenos. Los síntomas iatrogénicos no son limitados a las mujeres con enfermedades sensibles a las hormonas como supresión ovárica inducida por quimioterapia.

Independientemente del estado del receptor de estrógeno (ER) del tumor primario, la TH con estrógenos sistémica y tópica (vaginal) son los tratamientos más eficaces, pero están contraindicados en mujeres con enfermedad ER positiva. La TH, sin embargo, no puede estar sin riesgo para aquellas con una REs negativa primaria. Aunque hay alta concordancia en el estado del receptor hormonal entre el primer y el segundo cáncer de mama primario, una minoría con RE negativo primario puede presentarse con un cáncer contralateral RE positivo (hasta 30%) y aproximadamente el 8% puede presentar enfermedad metastásica RE positiva.^{16,17} Se desconoce si los factores de riesgo del estilo de vida tienen parte en esto. Se ha planteado la hipótesis de que el riesgo no debe aumentarse en mujeres que toman tamoxifeno concurrente debido a la afinidad de unión muy alta para el receptor de estrógeno.

Sin embargo, como los inhibidores de la aromatasas reducen la producción de estrógenos, sería contraintuitivo prescribir hormonas sexuales exógenas concomitantes.^{7,9,11}

A pesar de las predicciones teóricas, la evidencia clínica es no concluyente debido al cierre prematuro de los tres ensayos aleatorios de TH en pacientes con cáncer de mama, cuando todos tenían poca empoderamiento. Estos fueron suspendidos cuando el análisis interino de un ensayo mostró un aumento de riesgo de recurrencia. El riesgo general no aumentó después de un análisis provisional de los otros dos ensayos o metaanálisis de los tres (cociente de riesgo [HR] 1,45, intervalo de confianza del 95% [IC] 0,93-2,26).¹⁸ La tibolona, un esteroide sintético con acción estrógena débil y actividad progestágeno y/o la androgénica, se ha utilizado como alternativa de TH para el alivio de los síntomas, pero un gran estudio aleatorizado en pacientes con antecedentes cáncer de mama también se detuvo prematuramente debido a un mayor riesgo de recurrencia (HR 1,40, IC 95% 1,14-1,70).¹⁹

NICE ha tomado un enfoque pragmático, recomendando estilo de vida y alternativas no hormonales como primera línea de manejo de los síntomas vasomotores.

Hay que reconocer que la TH podría considerarse si los síntomas son refractarios.^{11,20} Para mujeres con síntomas debidos a atrofia vulvovaginal, si el tratamiento con hidratantes vaginales no alivia los síntomas, el estrógeno tópico puede ser discutido.¹¹ En general hay una menor preocupación sobre la absorción sistémica de baja y ultra baja dosis de estrógeno tópico, que es mínima y podría ser aceptable donde la terapia sistémica no lo sería.

No se recomienda TH sistémica ni estrógeno tópico en mujeres que toman un inhibidor de la aromatasas y la prescripción solo debe tener lugar después de discusión entre la paciente, su equipo de salud de atención primaria y el especialista en mamas.

Resumen

En mujeres con bajo riesgo subyacente de cáncer de mama (es decir, la mayoría de la población):

1. Los beneficios de la TH en el corto plazo (hasta cinco años de uso) para el alivio de los síntomas superarán el potencial daño.
2. El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama asociado con la TH es equivalente o inferior al de otros factores de riesgo del estilo de vida para el cáncer de mama.
3. Comunicar el riesgo en términos de exceso de riesgo absoluto minimiza el sesgo y la mala interpretación.
4. El riesgo potencial asociado al diagnóstico de cáncer de mama con TH sin oposición o combinada no debe ser discutido aisladamente de sus beneficios y riesgo a corto y largo plazo.
5. En mujeres en alto riesgo, si se considera el uso de la TH, esta debería ser solo para el manejo de síntomas de deficiencia de estrógenos.

Declaración de conflicto intereses

El autor no declara conflicto de intereses relevantes.

Referencias

1. Morris E and Currie H. Informed choice: is it achievable? *Menopause Int* 2011; 17: 115.
2. Makama M, Drukker CA, Rutgers EJT, et al. An association study of established breast cancer reproductive 4 Post Reproductive Health 0(0) and lifestyle risk factors with tumour subtype defined by the prognostic 70-gene expression signature (Mamma PrintVR). *Eur J Cancer* 2017; 75: 5-13.
3. Collaborative Group on Hormonal Factors for Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis from 51 individual epidemiological studies. *Lancet* 1997; 350: 1047-60.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Womens's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
6. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
7. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24: 728-53.
8. Gigerenzer G. How innumeracy can be exploited. In: *Reckoning with risk* 2003; Part III, 201-210. Penguin Group.
9. Marsden J. NICE guideline – menopause: diagnosis and management. Long-term benefits and risks of HRT (Section 11): breast cancer. *J Post Reprod Health* 2016; 22: 85-91.
10. The British Menopause Society consensus statement on the management of women with premature ovarian insufficiency, 2017, www.thebms.org.uk (accessed 18 January 2019).
11. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause; Clinical Guideline – methods, evidence and recommendations (NG23), 2015, www.nice.org.uk/guidance/ng23 (accessed 18 January 2019).
12. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and longterm all-cause and cause-specific mortality: the women's health initiative randomized trials. *JAMA* 2017; 318: 927-38.
13. Yu X, Zhou S, Wang J, et al. Hormone replacement therapy and breast cancer survival: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Breast Cancer* 2017; 24: 643-57.
14. Parkin DM, Boyd L and Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105: S77-S81.
15. National Institute for Health and Care Excellence. Familial breast cancer: classification, care and managing breast cancer and related risks in people with a family history of breast cancer (CG164), 2013, www.nice.org.uk/guidance/cg164 (accessed 18 January 2019).
16. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor sta-

- tus of contralateral breast cancer. *JNCI* 96; 7: 516-23.
17. Karlsson E, Lindström LS, Wilking U, et al. Discordance in hormone receptor status in breast cancer during tumor progression. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1009.
 18. Marsden J, Morden J, A'Hern R, et al.; on behalf of the UK HRT Trial Management Group. Hormone replacement therapy (HRT) is effective in relieving oestrogen deficiency symptoms (ODS) and improves quality of life in breast cancer patients: the UK randomised HRT trial experience. *Maturitas* 2017; 100:132.
 19. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM et al.; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 135-46.
 20. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and treatment. NICE guidelines [NG101], 2018, www.nice.org.uk/guidance/ng101/resources (accessed 18 January 2019).