



29 de agosto de 2019. IMS comenta sobre: <https://www.imsociety.org/news.php>

"Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el 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 y las mujeres deberían estar preocupadas?

Declaración de IMS. <https://www.imsociety.org/manage/images/pdf/>

The **International Menopause Society** comment on:

"Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant metaanalysis of the worldwide epidemiological evidence." Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. The Lancet 29th August 2019

Is there new information that menopausal hormone therapy (MHT) substantially increases breast cancer risk as suggested by a paper published in the Lancet this month (1) and should women be worried?

- Much of the information regarding breast cancer risk and MHT reported in this paper is not new, although findings in relation to estrogen-only therapy do differ from those reported in the Women's Health Initiative randomised trial. It is important to note that, because of when the data included in this report was collected, most of the MHT regimens were different from those currently recommended.
- This paper provides an important public health message about obesity and breast cancer risk.
- The reported effects of MHT for women who go through early menopause (before the age of 45 years) must be seen in the context of what is "normal" for women of this age. • Potential breast cancer risk is one component of the benefit: risk analysis of MHT use for an individual woman which needs to include symptom severity and the potential beneficial effects of MHT on bone and cardiovascular health.

The Women's Health Initiative randomised clinical trials contributed substantially to our understanding of the benefits and risks of MHT. This new paper primarily reports the findings from large observational studies to which women were recruited and followed for several years. In these studies the use of MHT, including dose and formulation, was a personal choice, as opposed to randomised controlled trials where women have been randomly allocated to MHT or placebo. Women who developed breast cancer (cases) were identified in the large prospective cohort studies and then matched with multiple controls per case. The authors have tried to minimise bias in their analyses, but it is important to recognise that observational studies include unquantifiable confounding effects, for which corrections cannot be made, and so as in all studies, there are limitations.

The paper reports slightly larger risks for estrogen + progestogen therapy compared with the findings of the randomised clinical trials they have listed in their paper (1). A smaller, but statistically significant, risk of breast cancer is also reported for estrogen-only use, whereas the randomised trials did not report an increase in breast cancer risk with estrogen-only therapy.

It is extremely important to note that this paper does not inform us of the impact of current recommended MHT prescribing practices on breast cancer risk.

The median year of diagnosis of breast cancer cases from North America (25% of the included data) was 1999, and for the European studies, 2007, with one as early as 1981. With an average use of 10 years of MHT in current users at diagnosis, and 7 years in past users, much of the exposure to MHT preceded the first publication of the Women's Health Initiative study, after which prescribing practices changed substantially. Consequently, virtually all of the included information pertains to MHT formulations and doses known to have adverse breast effects that are no longer recommended. Specifically, the use of the progestogens medroxyprogesterone acetate and norethisterone (norethindrone) is now discouraged because of their known adverse effects, but these account for nearly all of the data for combined estrogen-progestogen therapy included in the paper. The one analysis of data from prospective studies of the effects of different progestogens provides inadequate data to draw conclusions about the effects of the preferred progestogens, progesterone (50 included cases) and dydrogesterone (253 included cases). Additionally, the majority of cases were women who took oral estrogen, which results in high blood levels of the hormone estrone, whereas transdermal therapy does not (2). Estrone is not only the main estrogen produced by postmenopausal women, but levels are higher in overweight/obese women, such that estrone may be a key factor linking obesity with breast cancer. 2

A take home message of this paper should be that obesity is an important risk factor for breast cancer.

The authors estimated that from the age of 50 years, the increase in breast cancer risk with obesity did not differ substantially from the estimated impact of estrogen-only MHT on breast cancer risk [20 year risk of breast cancer 7.4% for estrogen-only, 6.3% for overweight women

not using MHT and 7.2% for obese women not using MHT]. The increase in breast cancer risk with estrogen-progestogen therapy was 9-10%.

If obesity was a drug, we would be recommending people did not use it.

Considering the high proportion of women over 50 who are overweight or obese, and the progressive increase in we are seeing in the prevalence of obesity, this is an important public health message.

Research findings in context for women experiencing early /premature menopause

A particular concern about the possible interpretation of the findings of this paper pertains the analysis to women who commenced MHT before the age of 45 years.

10% of women experience menopause before 45 years. However, the “norm” for women younger than 45 is to be premenopausal. In this study MHT users younger than 45 years were compared with postmenopausal women younger than 45 years not using MHT, whereas in terms of breast cancer risk, the clinically meaningful comparator would be age-matched premenopausal women.

As the authors of this paper have previously reported, women who become postmenopausal before the age of 45 years have a 30% lower risk of breast cancer compared with women who remain premenopausal until the age of 45 years (3). In the current paper the authors report that young postmenopausal women who use MHT have an increase in breast cancer risk compared with young postmenopausal women who are not using MHT. But what they fail to highlight is that for young women, MHT restores their breast cancer risk to approximately what it would have been if they had not gone through an early menopause. This is extremely important as menopause before the age of 45 years is associated with a greater risk of premature death from all causes, including premature death from cardiovascular disease (4), as well as substantially greater risk of osteoporosis and fragility fracture in later life. Therefore, early/premature menopause is a relative hormone deficiency state, and in these young women, MHT is a hormone restorative therapy.

The average age of menopause is 51.5 years, with most women experiencing menopause between the ages of 45 and 55 years. Women aged 45-54 years who are premenopausal are at greater risk of breast cancer than age-matched counterparts who have become postmenopausal (RR at age 45–54 years 1.43, 1.33–1.52, $p < 0.001$). However, for women in this age group who have become postmenopausal, MHT also restores (reduces) the risks of conditions such as bone loss, diabetes and cardiovascular disease to those of women of the same age who are still premenopausal. If one then takes into account relief of vasomotor symptoms, there is much to be considered in weighing up the benefit-to-risk ratio for an individual woman.

Recommendations from the IMS Women enter menopause across a range of ages, with diverse symptoms and health risk profiles. The International Menopause Society advocates the

comprehensive assessment of women, including attention to modifying risk factors for chronic disease such as being overweight or obese, the importance of which have been highlighted in this Lancet paper. The benefits and risks of MHT differ according to the timing of menopause such that individualisation of therapy is essential. As prescribing practices have changed significantly over the last decade, further research is needed to determine the impact of currently recommended regimens.

INFORME en ESPAÑOL

La **Sociedad Internacional de Menopausia** comenta el artículo:

"Tipo y momento de la terapia hormonal de la menopausia y el 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 mama y THM informada en este documento no es nueva, aunque los hallazgos en relación con la terapia con estrógenos únicos difieren de los informados en el ensayo aleatorizado de la Women's Health Initiative. Es importante tener en cuenta que, debido a 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 mama.
- 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 mama es un componente del beneficio: el análisis de riesgo del uso de THM para una mujer individual, que debe incluir la gravedad de los síntomas y los posibles efectos beneficiosos de la THM en la salud ósea y cardiovascular.

Los ensayos clínicos aleatorizados de la Iniciativa de Salud de la Mujer contribuyeron sustancialmente a nuestra comprensión de los beneficios y riesgos de la THM.

Este nuevo artículo informa principalmente los hallazgos de grandes estudios observacionales en los que se reclutaron y siguieron mujeres durante varios años. En estos estudios, el uso de THM, incluida la dosis y la formulación, fue una elección personal, en oposición a los ensayos controlados aleatorios en los que las mujeres fueron asignadas aleatoriamente a THM o

placebo. Las mujeres que desarrollaron cáncer de mama (casos) fueron identificadas en los grandes estudios de cohorte prospectivos y luego se combinaron con múltiples controles por caso. Los autores han tratado de minimizar el sesgo en sus análisis, pero es importante reconocer que los estudios observacionales incluyen efectos de confusión no cuantificables, para los cuales no se pueden hacer correcciones, y por lo tanto, como en todos los estudios, existen limitaciones.

El documento informa riesgos ligeramente mayores para la terapia con estrógenos + progestágenos en comparación con los hallazgos de los ensayos clínicos aleatorios que han enumerado en su documento (1). También se informa un riesgo de cáncer de mama más pequeño, pero estadísticamente significativo, para el uso de estrógeno solo, mientras que los ensayos aleatorios no informaron un aumento en el riesgo de cáncer de seno con la terapia de estrógeno solo.

Es extremadamente importante tener en cuenta que este documento no nos informa sobre el impacto de las prácticas actuales de prescripción de THM recomendadas sobre el riesgo de cáncer de mama.

La mediana del año de diagnóstico de casos de cáncer de mama en América del Norte (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 usuarios anteriores, gran parte de la exposición a THM precedió a la primera publicación del estudio de Women's Health Initiative, después de lo cual las prácticas de prescripción cambiaron sustancialmente. En consecuencia, prácticamente toda la información incluida se refiere a formulaciones y dosis de THM que se sabe que tienen efectos adversos en los senos que ya no se recomiendan. Específicamente, el uso de los progestágenos acetato de medroxiprogesterona y noretisterona (noretindrona) ahora se desaconseja debido a sus efectos adversos conocidos, pero estos representan casi todos los datos para la terapia combinada de estrógeno-progestágeno incluida en el documento. El único análisis de datos de estudios prospectivos de los efectos de diferentes progestágenos proporciona datos inadecuados para sacar conclusiones sobre los efectos de los progestágenos preferidos, la progesterona (50 casos incluidos) y la didrogesterona (253 casos incluidos). Además, la mayoría de los casos fueron mujeres que tomaron estrógenos orales, lo que resulta en niveles altos de la hormona estrona en la sangre, mientras que la terapia transdérmica no (2). La estrona no solo es el principal estrógeno producido por las mujeres posmenopáusicas, sino que los niveles son más altos en las mujeres con sobrepeso / obesidad, de modo que la estrona puede ser un factor clave que vincula la obesidad con el cáncer de mama. 2

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

Los autores estimaron que, a partir de los 50 años, el aumento en el riesgo de cáncer de mama con obesidad no difirió sustancialmente del impacto estimado de la THM de estrógeno solo en

el riesgo de cáncer de seno [riesgo de cáncer de seno a 20 años 7.4% para estrógeno solo, 6.3% para mujeres con sobrepeso que no usan THM y 7.2% para mujeres obesas que no usan 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, estaríamos recomendando que las personas no lo usaran.

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

Resultados de la investigación en contexto para mujeres que experimentan menopausia precoz / prematura

Una preocupación particular acerca de la posible interpretación de los hallazgos de este documento se refiere al análisis de las mujeres que comenzaron la THM antes de los 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 premenopáusica. En este estudio, las usuarias de THM menores de 45 años se compararon con mujeres posmenopáusicas menores de 45 años que no usaban THM mientras que, en términos de riesgo de cáncer de mama, el comparador clínicamente significativo sería 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 seno en comparación con las mujeres que permanecen premenopáusicas hasta los 45 años (3). En el documento actual, los autores informan que las mujeres jóvenes posmenopáusicas que usan THM tienen un aumento en el riesgo de cáncer de seno 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 ya que la menopausia antes de los 45 años se asocia con un mayor riesgo de muerte prematura por todas las causas, incluida la muerte prematura por enfermedad cardiovascular (4), así como un riesgo sustancialmente mayor 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 seno 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 posmenopáusicas, 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 del 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.