

¿Es segura la terapia de reemplazo hormonal en mujeres con una mutación BRCA? Una revisión sistemática de la literatura contemporánea

*Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?
A Systematic Review of the Contemporary Literature*

Nicole Birrer, BA, Carolina Chinchilla, BS, Marcela Del Carmen, MD, FACOG, and Don S. Dizon, MD, FACP. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation? A Systematic Review of the Contemporary Literature. (Am J Clin Oncol 2016;00:000–000)

INTRODUCCIÓN

Para las mujeres, la presencia de una mutación BRCA (*mBRCA*) confiere un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario. Aunque la mutación de cualquiera de los genes BRCA se asocia con un riesgo similar de cáncer de mama (45% a 80%), ahora se reconoce que el riesgo de cáncer de ovario difiere entre las mutaciones de BRCA1 Y BRCA2, con riesgos estimados de cáncer de ovario que van del 39% al 49% para la edad de 70 años en aquellas con una mutación BRCA1, mientras que oscila entre 11% y 18% para aquellas con una mutación BRCA2.

Debido al incremento del riesgo de cáncer de mama y de ovario, la cirugía de reducción de riesgo para las portadoras de *mBRCA* es recomendada. Por ejemplo, las guías de National Comprehensive Cancer Network recomiendan que dichas mujeres se sometan a una salpingooforectomía bilateral (*BSO*) de reducción de riesgo entre 35 y 40 años de edad, o al finalizar la maternidad. Otros estudios mostraron que la ooforectomía a la edad de 35 años reduce en gran medida el riesgo de cáncer de ovario y de mama en un 80% y 48%, respectivamente. Además, la ooforectomía se asoció con una reducción de casi el 80% en la muerte por cualquier causa hasta la edad de 70 años.

A pesar del beneficio de la prevención del cáncer, la *BSO* profiláctica en mujeres jóvenes da como resultado la menopausia precoz. Además, la pérdida de estrógenos se asocia con otros efectos que pueden aumentar los riesgos de morbilidad y mortalidad por otras causas, incluido el aumento de los cambios cognitivos, la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

Por esta razón, existe un interés en utilizar la terapia de reemplazo hormonal en esta población. El objetivo de este artículo fue describir mejor los datos en apoyo o contra de la terapia de reemplazo hormonal (*TRH*) en mujeres con *mBRCA* que se han sometido a una ooforectomía profiláctica.

FUENTES

Se realizó una revisión completa utilizando la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed) de los artículos publicados en el idioma inglés, entre 2005 y 2015. Se usaron los siguientes términos de búsqueda: “hormone replacement therapy” and “stroke”, and “bone strength,” and “cardiovascular disease,” and “BRCA mutation”. Solo artículos que incluyeron mujeres con un *mBRCA* conocido que se habían sometido a *BSO* y se abordó el papel de *TRH*. Los

autores revisaron los abstracts de todos los estudios potencialmente relevantes para la inclusión final.

RESULTADOS

Se identificaron 32 artículos, de los cuales solo 4 fueron relevantes para el propósito de esta revisión. Dichos estudios evaluaban el impacto de la TRH en los síntomas de la menopausia (n = 2) o el riesgo de cáncer de mama (n = 2) después de BSO en portadores de mutaciones. Los datos arrojados muestran que la TRH mitiga los síntomas de la menopausia en mujeres con un mBRCA conocido que se han sometido a BSO.

En un estudio observacional, evaluaron a mujeres que se sometieron a BSO y se les recetó TRH (N = 77) con 2 grupos a los que no se les administró TRH: a- mujeres con un mBRCA conocido que se sometieron a BSO (N = 74) y b- una cohorte de control de mujeres sin una mutación conocida que no se sometió a BSO (N = 286). Entre las portadoras de mBRCA que se sometieron a BSO, el uso de TRH se asoció con menos síntomas menopáusicos, incluidas tasas más bajas de sofocos (20% vs. 41%), sudoración fría (23% vs. 38%) y sudoración nocturna (25% vs. 39%). En comparación con las mujeres con ovarios intactos, los síntomas de la menopausia fueron mucho más altos después de BSO entre los portadores de mBRCA, incluso en presencia de TRH, incluida la tasa de sofocos (20% vs. 2%), sudoración fría (23% vs. 2%) y sudoración nocturna (25% vs. 7%). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con respecto a otros síntomas de la menopausia, como sequedad vaginal, sangrado o irritación, dolor de cabeza, cambios de humor, aumento de peso y sensibilidad mamaria. En otro artículo, esta vez un estudio prospectivo separado de 114 portadoras de mBRCA que incluyó a 73 premenopáusicas antes de BSO. En esta serie, las mujeres que tomaron TRH posteriormente indicaron menos síntomas vasomotores (P = 0,0003) y un mayor funcionamiento sexual (P = 0,015) que las mujeres que no lo hicieron. Los usuarios de TRH también informaron menos sofocos, incluida menor frecuencia y gravedad de los síntomas.

En un estudio de cohorte prospectivo para evaluar el riesgo de cáncer de mama después de BSO con y sin TRH, se incluyeron 462 mujeres con mutaciones BRCA1 / 2. Dentro de esta población, 114 mujeres tomaron TRH, 93 de 155 que tenían una BSO, y 21 de 307 que no tenían una BSO. En comparación con toda la cohorte, no hubo impacto en el riesgo de cáncer de mama con TRH entre las que se sometieron a una BSO (HR 0,37; IC del 95%, 0,14-0,96). Este estudio también determina que, aunque en un tamaño de muestra limitado, de los 93 pacientes que tomaron TRH y se habían sometido a una BSO, 54 pacientes tomaron estrógeno solo y 34 tomaron progesterona con o sin estrógeno (5 no especificaron). No hubo diferencias significativas en la reducción del riesgo de cáncer de mama entre los 2 grupos. Por otra parte, en otro estudio de casos y controles, se examinó un subconjunto de 472 mujeres posmenopáusicas con mutaciones BRCA1 para comparar un mayor riesgo de cáncer de mama en pacientes tratadas con estrógeno solo (N = 28) o combinación de estrógeno y progesterona (N = 19). Se observó una asociación inversa entre el uso de estrógenos solos (odds ratio [OR] = 0.51; IC 95%, 0.27-0.98) y el riesgo de cáncer de mama, mientras que no se observó asociación significativa en la terapia combinada y el riesgo de cáncer de mama (OR = 0.66; IC 95%, 0.34-1.27).

CONCLUSIONES

Las mujeres con una mutación que involucra BRCA1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario y de mama, por lo que las recomendaciones de las guías sugiere una BSO profiláctica antes de los 35 años como un medio para prevenir el cáncer de ovario y, además, reducir el riesgo de cáncer de mama. Desafortunadamente, la BSO en mujeres premenopáusicas puede alterar la calidad de vida debido a los síntomas de la menopausia y puede ser perjudicial para la salud, incluida la osteoporosis y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Dada la pérdida prematura de estrógenos en estas pacientes, la TRH parece ser razonable. Aunque sigue habiendo una escasez de datos sobre este tema, como lo demuestra esta revisión, los datos limitados sugieren que las pacientes se benefician del tratamiento, especialmente en lo que se refiere a los síntomas de la menopausia sin un riesgo aparentemente mayor de cáncer de mama. Para estas pacientes, la elección de la TRH depende también de si se realizó una histerectomía. Para las mujeres que conservan el útero, se deben administrar preparaciones de estrógeno-progesterona (TRH combinada), mientras que a las que se les realizó una histerectomía se las puede tratar de manera segura con preparaciones solo de estrógenos. Debido a que la histerectomía no se considera una cirugía para reducir el riesgo, a menudo no se realiza en el momento de la BSO. Sin embargo, si existen dudas sobre la seguridad de la TRH combinada en estos pacientes, se podría argumentar razonablemente que se realizara una histerectomía en el momento de la BSO profiláctica, aunque solo sea para que estos pacientes tomen preparaciones de TRH solo con estrógenos.

En conclusión, los datos limitados sugieren que la TRH no es irrazonable en mujeres con mBRCA que se someten a una BSO para la prevención quirúrgica del cáncer. Sin embargo, la falta de datos hace que sea difícil llegar a conclusiones definitivas. Se necesitan estudios prospectivos observacionales más grandes para evaluar mejor la seguridad de la TRH en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

- ❖ *Nicole Birrer, BA, Carolina Chinchilla, BS, Marcela Del Carmen, MD, FACOG, and Don S. Dizon, MD, FACP. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation? A Systematic Review of the Contemporary Literature. (Am J Clin Oncol 2016;00:000–000)*