

## *Terapia Hormonal de Reemplazo luego de la salpingooforectomía en pacientes con mutación BRCA 1 o 2, revisión sistemática de los riesgos y beneficios*

*Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. Gynecol Oncol. 2019 Apr;153(1):192-200. doi: 10.1016/j.ygyno.2018.12.014.*

Dentro de la ginecología oncológica existe un interrogante que puede generar confusión a la hora de indicar un tratamiento, ¿es correcto indicar tratamiento de reemplazo hormonal (THS) en pacientes premenopáusicas con mutación del gen BRCA 1 y 2 que fueron sometidas a salpingooforectomía profiláctica (RRSO)?

Los genes BRCA 1 y 2 son genes supresores de tumores, que desafortunadamente tienen carácter dominante, es decir que la posibilidad de expresión del fenotipo mutado en un paciente es entre un 50-100% dependiendo de si existe dicha mutación en ambos padres, pudiendo ser homocigotas o heterocigotas para dicha mutación, y variando el riesgo de acuerdo con lo último mencionado siendo del 100% cuando ambos padres son homocigotas para BRCA1 o 2 mutado.

Esta mutación eleva el riesgo acumulado a los 80 años de padecer cáncer de mama en un 72% para BRCA1 y un 69% para BRCA 2. Asimismo eleva el riesgo acumulado a los 80 años de cáncer de ovario y trompas en un 44% para BRCA1 y en 17% para BRCA2. Por esto se indica salpingooforectomía profiláctica en premenopáusicas entre los 35 y 45 años portadores de la mutación, ya que disminuye la mortalidad por cáncer de mama y ovario. El problema que acarrea esta intervención quirúrgica es que, al extirpar los anexos, induce una menopausia temprana. Los problemas asociados a una menopausia temprana son provocados por la falta de estrógenos y comprenden síntomas que deterioran la calidad de vida como los síntomas vasomotores, cambios de humor, atrofia genital y sequedad vaginal. Además genera un aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y demencia, lo cual se asocia a un aumento de la mortalidad; y por último también puede acarrear una disminución en la densidad ósea.

A partir de esto, se genera el interrogante acerca de tratar con terapia hormonal a las pacientes con mutación BRCA1 y 2 luego de inducirles una menopausia temprana de manera quirúrgica. Ya que existe cierta controversia sobre los posibles riesgos y beneficios del tratamiento en esta población, se procede a analizar una serie de estudios observacionales y retrospectivos con el fin de determinar los posibles efectos del tratamiento de reemplazo hormonal en estas pacientes.

El primer aspecto de interés es el impacto sobre la calidad de vida y función sexual que tiene el THS. Para esto, se analiza un estudio de cohorte retrospectivo con un N=168 llevado a cabo por el grupo Madalinska y col, donde se evaluó el impacto de la THS sobre los síntomas y la función sexual de las pacientes que se sometieron a RRSO a través de un cuestionario estandarizado. Del total de los integrantes del estudio, un 47% recibían THS y reportaron una mejora en dichos

aspectos en comparación con aquellos que no recibían THS ( $p < 0,05$ ). Por lo que se concluye que es una intervención firmemente recomendada para estos síntomas en mujeres que no tengan contraindicaciones.

Otra posible consecuencia de la menopausia temprana es la pérdida de densidad mineral ósea. Se sabe que la falta de estrógenos es un factor de riesgo, pero podría existir controversia a la hora de determinar si la THS en mujeres con RRSO es una intervención que demuestre disminuir la incidencia de osteopenia y osteoporosis. De los dos estudios que se analizan en el artículo, el que parece mostrar resultados mayormente concluyentes es el segundo que se menciona, un estudio retrospectivo llevado a cabo por el grupo Challberg et al, con un  $N=123$  de mujeres que se sometieron a RRSO previo a los 48 años. En este estudio se evalúan las densitometrías óseas de cada paciente y se concluye que la prevalencia de reducción de masa ósea es mayor en las mujeres que se encontraron deprivadas de estrógenos por más de 24 meses ( $P < 0,03$ ). A raíz de este estudio se sugiere considerar la reducción de la prevalencia de osteopenia y osteoporosis como beneficio de la THS.

Uno de los puntos más importantes a tratar por su riesgo de elevar la mortalidad es el incremento de enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo por deprivación temprana de estrógenos. Existen dos estudios que se realizan con una población que corresponde a mujeres que sin poseer mutación del BRCA1 y 2 se sometieron a una salpingooforectomía bilateral (BSO) por otras razones. De estos estudios se concluye que efectivamente el riesgo de enfermedad cardiovascular (Rivera et al) y demencia (Mayo Clinic) aumenta si no se administra THS hasta los 50 años, si se administra dicha terapia el riesgo se asemeja al de la población general.

Por último y de gran interés y preocupación a la hora de decidir sobre los riesgos y beneficios de la THS se encuentra la controversia sobre si dicha terapia genera aumento del riesgo de cáncer de mama en este subgrupo de pacientes. En primer lugar, se debe hacer mención al estudio WHI, el cual se encuentra ampliamente difundido entre los profesionales médicos, y describe como la THS formulada con estrógenos sumados a progesterona luego de 5 años de uso aumenta el riesgo de cáncer de mama, tal es así que el estudio fue interrumpido al encontrarse con un punto de corte límite donde el riesgo relativo era mayor con dicha terapia versus placebo. El punto a considerar en dicho estudio es que la media de edad de la población incluida fue de 63 años, y por este motivo no es claro cómo podría afectar la THS a pacientes con RRSO. Para evaluar dicho riesgo este subgrupo de mujeres podemos mencionar primero el estudio PROSE, este estudio de cohorte prospectivo con un  $N=462$  evaluó el incremento del riesgo de cáncer de mama con THS versus placebo en mujeres con mutación BRCA 1 y 2 y RRSO previa a los 45 años, y concluyó que no se encontró un aumento del riesgo asociado a la THS. Otro aspecto importante a mencionar es que las mutaciones de BRCA2 generalmente se asocian más frecuentemente a cáncer de mama con receptores hormonales positivos, mientras que las mutaciones de BRCA1 se asocian más frecuentemente a cáncer de mama triple negativos. Un estudio llevado a cabo por Eisen et al, demuestra que en pacientes BRCA1 la THS lejos de ser un factor de riesgo para cáncer de mama parece de hecho disminuir la incidencia de dicho cáncer configurándose como factor protector. Por último un estudio realizado por Kotsopoulos et al en el 2018 con un  $N=872$  de pacientes con mutación de BRCA 1 y RRSO, donde 377 pacientes usaron TRH compuesta por estrógenos solos,

E+P o progesterona sola y 495 no usaron THS, este estudio demuestra que como se mencionó en el estudio PROSE la THS, cualquiera sea su composición, no aumenta el riesgo de Cáncer de mama y no debería ser una barrera a la hora de indicar THS a pacientes que sufrieron una menopausia temprana de origen quirúrgico.

En cuanto al tipo de THS que utilizar se podría postular que es preferible la utilización de estrógenos solos en pacientes histerectomizadas, pero de todas maneras incluso la THS de estrógenos sumados a progesterona no demostró aumentar el riesgo de CA de mama en este subgrupo.

A modo de conclusión podemos resumir que, la TRH es beneficiosa para las pacientes con mutaciones en BRCA que se someten a RRSO previa a la menopausia. La calidad de vida y función sexual claramente se ven favorecidas, es un factor protector contra la pérdida de densidad ósea y podría reproducirse la protección contra enfermedad cardiovascular y deterioro cognitivo que se ven en la población general con BSO. Y por último el riesgo de Cáncer de mama en pacientes con RRSO no aumenta por la TRH.

Resumen realizado por Valentín Sueiro