

Hormonoterapia en pacientes ooforectomizadas portadoras de la mutación BRCA 1/2

Claudia Marchetti, MD, Roberta Iadarola, MD, Innocenza Palaia, MD, Violante di Donato, MD, Giorgia Perniola, MD, Ludovico Muzii, MD, and Perluigi Bendetti Panici, MD

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 21, No. 7, pp. 763/768. DOI: 10.1097/gme.000000000000126. * 2013 by The North American Menopause Society

BRCA 1-2 son oncogenes que juegan un rol importante en la reparación del ADN. Las mujeres portadoras de tal mutación tienen un riesgo incrementado de padecer cáncer de ovario (15-56%) y cáncer de mama (45-80%) en comparación con la población general (cáncer de ovario 1,4% y cáncer de mama 12%). Dentro de los cánceres hereditarios, aproximadamente el 84% de mama y más del 90% de los de ovario son causados por la mutación de los genes BRCA1 o 2.

Sin embargo, la evidencia demuestra que el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario difieren entre ambas mutaciones (45-60% para BRCA 1 y 11-35% para BRCA 2). El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en pacientes con mutación de BRCA1 aumenta con la edad, mientras que el riesgo de las portadoras de BRCA 2 se mantiene estable a lo largo de la vida. Con respecto al cáncer de mama, el riesgo incrementa con la edad para ambas mutaciones, sin embargo, difieren en la inmunohistoquímica: sólo del 10 al 24% de los BRCA1 tienen receptores hormonales positivos, mientras que del 65 al 79% de los BRCA2 presentan receptores para estrógenos y progesterona positivos.

La recomendación de la salpingooforectomía bilateral como estrategia de reducción de riesgo (RRSO) en pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA se apoya en que no existe una reducción equivalente del riesgo de padecer cáncer con las actuales estrategias de screening y quimioprevención para el cáncer de ovario. Numerosos artículos y metanálisis sostienen que la RRSO reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama (entre el 53 al 68%) y de cáncer de ovario (85 al 95%).

Según el boletín de 2008 del Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG), la RRSO debe realizarse entre los 35-40 años con paridad cumplida, o antes si existen antecedentes familiares de inicio temprano de cáncer.

Realizar la histerectomía concomitantemente con la RRSO, sin contar con razones extra que lo ameriten, es controvertido. A pesar de la persistencia de la pequeña porción tubaria en el fundus uterino, no se reportó ningún caso de carcinoma luego de la RRSO. Un boletín de la ACOG establece que se puede realizar la histerectomía concomitante en los siguientes casos: 1) completar la exéresis tubaria para reducir el riesgo teórico de cáncer de trompa de falopio, 2) reducir el riesgo de patología endometrial en pacientes en tratamiento con tamoxifeno, 3) simplificar el tratamiento hormonal sustitutivo posterior, para que la terapia estrogénica sola pueda ser considerada.

La RRSO, especialmente en mujeres premenopáusicas, tendrá un brusco impacto negativo en la calidad de vida y salud. De acuerdo con múltiples estudios, la menopausia quirúrgica genera sofocos severos, sequedad vaginal, disfunción sexual, alteraciones del sueño, enfermedad cardiovascular y alteraciones cognitivas que afectan de manera significativa la calidad de vida.

La terapia no hormonal, por ejemplo la venlafaxina y paroxetina, son opciones razonables para el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero no tan efectivos como la TRH. Hasta la fecha, existe poca evidencia que apoye el uso de terapias complementarias y alternativas, como ser los fitoestrógenos. Luego de numerosos estudios previos controversiales, actualmente la evidencia confirma la ventaja del uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) en pacientes con síntomas climatéricos debidos a la RRSO; sin embargo, estos estudios carecen de homogeneidad en las pacientes analizadas, dificultando la generalización de los resultados obtenidos. Sigue siendo motivo de debate si la TRH es segura en pacientes luego del tratamiento por cáncer ginecológico o en mujeres con riesgo incrementado de cáncer de mama u ovario.

Madalinska y col publicaron el último estudio acerca del impacto de la hormonoterapia luego de la salpingooforectomía de reducción de riesgos sobre los síntomas climatéricos y la función sexual en portadoras de la mutación BRCA. Es un estudio prospectivo, donde participaron 114 mujeres con el gen mutado, 75 eran premenopáusicas al momento de la cirugía y 39 postmenopáusicas; 47 tenían antecedente de cáncer de mama y 4 se encontraban bajo tratamiento con TRH previo a la cirugía. Según los resultados positivos, se presume que la hormonoterapia jugaría un rol importante sobre la calidad de vida en mujeres climatéricas. Sin embargo, la falta de homogeneidad en el grupo analizado dificultan la generalización de los resultados.

A pesar de la mejoría en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas, la seguridad de la TRH continúa siendo motivo de debate para las mujeres con antecedente de cáncer ginecológico o las que presentan riesgo incrementado de padecer cáncer de mama u ovario. El estudio WHI reportó un incremento significativo del riesgo de cáncer de mama en pacientes que utilizaban hormonoterapia combinada, no así en las pacientes histerectomizadas que sólo recibían estrogenoterapia. Por el contrario, el estudio observacional Million Women Study (MWS) encontró que las usuarias de hormonoterapia tenían un riesgo aumentado de padecer y morir de cáncer de mama comparado con no usuarias, independientemente del uso de terapia combinada o estrogenoterapia sola. Sin embargo, ambos estudios presentan numerosos sesgos.

Armstrong y col utilizaron un modelo analítico de Markov para evaluar los resultados esperados de la RRSO con y sin TRH posterior, en una cohorte de mujeres con la mutación BRCA; concluyeron que la RRSO aumentaba la expectativa de vida independientemente del uso de TRH posterior. Por lo tanto, las mujeres deberían decidir si realizar terapia de reemplazo hormonal por su impacto en la calidad de vida, sin modificarse la expectativa de vida.

Eisen y col realizaron un estudio de casos y control en 472 mujeres postmenopáusicas con mutación BRCA 1 que fue llevado a cabo para examinar si existía asociación entre el uso de TRH y aumento del riesgo de cáncer de mama. Tanto en el grupo que recibió estrogenoterapia sola, como en el grupo que recibió tratamiento combinado, no se observó incremento en el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, a mayoría de los casos de cáncer de mama tuvieron receptores para estrógenos negativos, confirmando que la mayoría de los cánceres de mama asociados a la mutación BRCA 1 tienen receptores hormonales negativos.

Finalmente, Gabriel y col analizaron de forma retrospectiva un grupo de 73 mujeres con mutación BRCA 1-2 sometidas a RRSO y recolectaron información respecto a si se realizó la histerectomía además de la RRSO, el tipo de TRH y el subsecuente diagnóstico de cáncer de mama. Encontraron que de los casos de cáncer de mama, 3 habían recibido TRH y 9 se encontraban en el grupo de no usuarias. Además, todas usuarias de TRH que desarrollaron cáncer de mama habían recibido terapia con estrógenos solos.

Ninguno de todos los estudios previamente citados fueron ensayos clínicos controlados y aleatorizados, por lo tanto, el número de mujeres analizadas no es suficientemente grande. Por otro lado, se debe tener extrema precaución en mujeres portadoras de la mutación BRCA e historia personal de cáncer de mama. La evidencia demuestra que la TRH combinada está asociada con la recidiva de cáncer de mama en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama. El estudio HABITS fue suspendido de forma prematura por un inaceptable incremento en la incidencia de recurrencia, enfermedad contralateral y metastásica en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama que recibieron TRH.

Como conclusión podemos afirmar que la RRSO es el pilar de la prevención del cáncer de ovario en mujeres BRCA 1-2 positivas. La menopausia quirúrgica impacta sobre la calidad de vida, principalmente debido a los síntomas vasomotores, por lo tanto la TRH debería ser considerada. A pesar de las limitaciones de los estudios retrospectivos y prospectivos observacionales, y la necesidad de nuevos estudios randomizados, la evidencia actual sugiere que la TRH por períodos cortos no tendría efecto negativo en los resultados oncológicos de las mujeres portadoras de la mutación sin historia personal de cáncer de mama.

Traducción y resumen realizado por:

Malena Maria Cavanna

Residente del Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano

María Alejandra Belardo

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica y Climaterio del Hospital Italiano de Buenos Aires

