

Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis

Generalidades: Mutaciones en las vías de reparación del ADN, incluyendo pacientes portadores de mutaciones en los genes de susceptibilidad para el cancer mamas 1 y 2 (BRCA 1 y 2), predisponen a las mujeres a un riesgo elevado de padecer cáncer de ovario y cáncer de mamas. Existen algunos tratamientos quirúrgicos para reducir este riesgo. Uno de ellos es la mastectomía cuya aplicación en la práctica se manifiesta con cierta controversia. Otro método, quizás el más importante y a recordar, es la salpingo-ooforectomía. Se distingue dentro de las estrategias para reducir el riesgo, ya que, representa la **principal medida efectiva profiláctica para pacientes con riesgo de cáncer de ovario** y debe ser propuesta a todas las pacientes portadoras de BRCA. Esto es así, ya que en estas pacientes, este procedimiento, se ha asociado a una disminución del riesgo de desarrollo de cáncer tanto de ovario (en un 80%) como de mamas (en un 50%). Si bien la salpingooforectomía es factible, tiene algunas **consecuencias en el corto y largo plazo**. La más temida es la **menopausia temprana**. Esta última, denominada menopausia temprana quirúrgica, tiene un impacto severo en lo que es la calidad de vida en la mujer, su vida sexual, osteoporosis acelerada, enfermedades cardiovasculares y otras patologías crónicas. Es por eso, que para mitigar estos efectos adversos, se propuso la idea de la **terapia de reemplazo hormonal**. Un estudio reciente, demostró que el uso temprano de la terapia de reemplazo hormonal en el primer año post salpingooforectomía, se presenta con beneficios en reducir los síntomas post menopáusicos tanto endocrinos como sexuales. De todas formas, el uso de la terapia de reemplazo hormonal en pacientes acarreadoras del gen brca 1 y 2, es controversial debido a que **existe cierta preocupación en un incremento en el riesgo de cáncer de mama** (que a su vez ya de por si es mayor en mujeres con la mutación).

La preocupación de la administración de HRT surge de cierta información derivada de algunos estudios (dos en particular) en la población postmenopáusica general. El primer estudio, randomizado, marca un aumento significativo en el riesgo de cáncer de mamas en las mujeres postmenopáusicas inducidas a un tratamiento combinado hormonal (estrógenos y progesterona). De manera similar, el segundo estudio observacional, indicó que las usuarias hormonales, tenían una mayor probabilidad de desarrollar y morir de un cáncer de mama, que aquellas no usuarias de la HRT. De todas formas, es importante recalcar que, las mujeres

implicadas en estos dos estudios antes mencionados, pertenecían a la población general y además, eran pacientes postmenopáusicas que extendieron su exposición a hormonas luego de la menopausia fisiológica. Este escenario es completamente diferente al de las mujeres premenopáusicas con el gen BRCA mutado y ooforectomizadas. Incluso, estas últimas, son personas razonablemente más jóvenes y han experimentado los síntomas de la menopausia mucho antes de lo normal en comparación con aquellas involucradas en los dos estudios antes mencionados. Esta presunción está confirmada: la edad media de las usuarias de la terapia de reemplazo es aprox 42-43 años, siendo la duración del tratamiento de aproximadamente 3-4 años apoyando una terapia a corto plazo inmediatamente post cirugía. Esto se traduce en que claramente, tanto la edad como la duración del tratamiento de la terapia de reemplazo, es mucho más corta que la estudiada en los dos estudios antes mencionados. Otra cuestión importante que se puso en discusión fue el tipo de terapia de reemplazo hormonal. Es decir, si se trataba de una terapia sólo con estrógenos o si era combinada. Hay un debate sobre cuál de las dos terapias es mejor.

Uno de los dos estudios anteriores señala un riesgo de cáncer de mama aumentado en las mujeres postmenopáusicas que estaban bajo el tratamiento combinado que en aquellas que estaban solo con estrógenos. Por su parte, Kotsopoulos, en mujeres portadoras de la mutación bajo tratamiento con solo estrógenos, encontró un posible factor protector. En este metanálisis no se encontró una diferencia significativa en el riesgo de cáncer de mamas usando una terapia hormonal u otra. Únicamente se encontró un riesgo menor, muy poco significativo, en mujeres que estaban bajo terapia sólo con estrógenos que las que estaban en terapia combinada.

Este escrito, es el primer metanálisis en el tema. El objetivo del paper era determinar el impacto real de la terapia de reemplazo hormonal luego de la salpingo-ooforectomía en pacientes con riesgo de cáncer de mamas portadoras de la mutación BRCA1 y 2, para así poder definir una estandarización de cuidado y manejo en estas pacientes expuestas a la terapia profiláctica (salpingo ooforectomía). Los métodos para lograr alcanzar este objetivo se basaron en incluir estudios prospectivos de cohorte y retrospectivos que tuvieran en común algunos criterios de inclusión. Por ejemplo: cada paper debía estimar la incidencia de cáncer de mamas en pacientes carriers de estas dos mutaciones que hayan sido expuestas a RRSO y que posteriormente hayan recibido o no terapia de reemplazo hormonal. El outcome entonces estaría centrado en el riesgo de cáncer de mama. Este último se definió a partir del año que una paciente usaba terapia

de reemplazo hasta la aparición de un cáncer u otro evento. Un dato no menor, es que la mayoría de las pacientes involucradas en este metaanálisis, eran pacientes portadoras del gen brca 1 y que existe una escasez de información en la terapia de reemplazo hormonal para pacientes portadoras del gen brca 2. Es por esto que, si bien la terapia de reemplazo hormonal en pacientes portadoras del brca aparentaba ser plausible, la información debería ser aplicada con mayor precaución en mujeres que tiene el gen de tipo 2.

El estudio, logró demostrar que la terapia de reemplazo, aparenta ser una opción terapéutica segura en mujeres portadoras del brca1 y 2 inducidas a una salpingo-ooforectomía. A su vez, proponen que aquellas mujeres que estén bajo tratamiento hormonal solo con estrógenos tienen un riesgo menor, pero casi insignificante, de desarrollar cáncer de mamas que aquellas que reciben estrógenos y progesterona.