

## Resumen Artículo: PAULA CANET MARCHEVSKY

Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutations Carriers.

Autores: Joanne Kotsopoulos, PhD; Jacek Gronwald; Beth Y. Karlan, MD; Tomasz Huzarski, MD; Nadine Tung, MD; Pal Moller, MD; Susan Armel; Henry T. Lynch, MD; Leigha Senter; Andrea Eisen, MD; Christian F. Singer, MD, MPH; William D. Foulkes, MBBS, PhD; Michelle R. Jacobson, MD, MHSc; Ping Sun, PhD; Jan Lubinski; Steven A. Narod, MD; The Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group.

Publicado en *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2018.0211, Abril 19, 2018.

### INTRODUCCION

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha sido prescrita para mujeres para mejorar los síntomas de la menopausia como alteraciones vasomotoras, y para mitigar sus defectos como osteoporosis, alteración cognitiva y efectos cardiovasculares. En el 2002, el estudio WHI, un ensayo clínico aleatorizado y randomizado utilizó estrógeno-progesterona vs placebo, dicho estudio tuvo un final precoz por los resultados parciales donde se observó un aumento en la enfermedad cardiovascular y de riesgo de cáncer de mama en las pacientes bajo tratamiento hormonal. En el 2004, se analizó el grupo del WHI que solo había recibido estrogenoterapia sola, observando una reducción del riesgo de cáncer de mama. El riesgo relativo para cáncer de mama de las pacientes con terapia combinada fue de 1.24 (IC del 95% 1.01- 1.53 p: 0.04) y de estrógeno solo el riesgo fue de 0.79 (IC del 95% 0.61- 1.02 p: 0.07).

Las pacientes portadoras de mutaciones BRCA tienen alto riesgo de desarrollar cáncer de mama y de ovario. Las mismas serán sometidas tempranamente a ooforectomía bilateral y a desarrollar una menopausia precoz con todos los síntomas y riesgos que esto implica.

Desde nuestro conocimiento no ha habido estudios prospectivos que analicen la TRH en las pacientes portadoras de mutaciones BRCA y es nuestro objetivo de estudio.

### Métodos y diseño

Un análisis prospectivo donde solo se incluyeron pacientes con mutación BRCA1 y tuvieron TRH luego de la ooforectomía. Participaron en el estudio 80 centros en 17 países. Todas las mutaciones de BRCA1 fueron diagnosticadas mediante secuenciación directa de ADN. Todas las pacientes firmaron consentimiento informado y no fueron recompensadas.

Las pacientes respondieron un cuestionario de base y luego uno cada dos años de seguimiento donde se incluyeron detalles de historia médica, reproductiva, y de aparición de cáncer que fue el resultado principal que se utilizó. Se indaga sobre uso o no de TRH, dosis,

marca comercial, forma farmacéutica, composición (combinada, estrógeno solo o progesterona sola). Se obtuvieron detalles de inicio y finalización de TRH, menopausia iatrogénica y cirugías como histerectomía y ooforectomía.

### Identificación de casos de cáncer de mama

La aparición de cáncer de mama fue el resultado primario que se utilizó para la investigación. Se obtuvo mediante reportes histológicos brindados por las pacientes.

### Exclusión

Se reclutaron un total de 13087 pacientes con mutación BRCA1. Se excluyeron pacientes con antecedente personal de cáncer, que **no** se realizaron luego del comienzo del estudio la ooforectomía, aquellas que no completaron más de un cuestionario y las que tuvieron la ooforectomía previo a comenzar el estudio. Además se excluyeron aquellas que tenían mastectomía profiláctica, o que no tenían conocimiento de que tipo de TRH habían utilizado. Del total de las pacientes se realizó el estudio con 872 portadoras de mutación de BRCA1.

### Análisis estadístico

Las pacientes fueron seguidas desde la fecha de ooforectomía hasta la de aparición de cáncer de mama, fecha de mastectomía, muerte o cuando completaron los cuestionarios de seguimiento. Se utilizaron curvas de Kaplan Meier de supervivencia para incidencia de cáncer de mama. Se utilizó un modelo de análisis multivariable que incluyó edad al inicio del estudio, paridad, familiar de primer grado con cáncer de mama, utilización previa de anticonceptivos orales, país de residencia y utilización de TRH en caso de haberla recibido.

### Resultados

Se incluyeron 872 pacientes con mutación de BRCA1 en el estudio. Todas estas pacientes tuvieron ooforectomía bilateral al comienzo del estudio. 377 pacientes (43%) utilizaron TRH y 495 (57%) no utilizaron TRH luego de la ooforectomía. Las pacientes que utilizaron TRH fueron más jóvenes en promedio al inicio del estudio que las que no utilizaron TRH. (40.3 vs 45.8 años  $p < 0.001$ ). Las pacientes que utilizaron TRH tuvieron mayor uso de anticonceptivos orales previamente en comparación que las que no utilizaron. (65% vs 56%,  $p = 0.007$ ), menor paridad, y menor historia de familiar con cáncer de mama en comparación a las que no utilizaron.

Hubo 92 casos de cáncer de mama invasivo diagnosticado durante el seguimiento. Un promedio de 4.5 años ocurrieron entre la ooforectomía y el diagnóstico de cáncer de mama. La proporción de pacientes que presentaron cáncer de mama fue similar en ambos grupos, entre las que usaron TRH y las que no usaron (10.3% vs 10.7%  $p = 0.86$ ).

De las 379 pacientes que utilizaron TRH la duración promedio fue de 3.9 años. Entre las usuarias, 259 (69%) utilizó estrógeno solo, 66 (18%) utilizó estrógeno + progesterona y 80 (21%) utilizó otra formulación. No hubo diferencia significativa en el análisis de riesgo a 10

años para cáncer de mama en ambos grupo. En contraste, dicho riesgo fue menor en las usuarias de estrogenoterapia sola: OR 0.73 (IC 95%, 0.41-1.32) versus terapia combinada: OR 1.31 (IC 95% 0.66 -2.57). Este efecto se observó mayormente entre las pacientes menores de 45 años al momento de la ooforectomía.

## DISCUSION

En este análisis prospectivo de 872 pacientes portadoras de mutación BRCA 1 observamos que no hubo aumento de riesgo de cáncer de mama en las usuarias de TRH. Además, observamos cierto efecto protector en aquellas que utilizaron terapia con estrógenos solos.

El actual estudio representa la primera evaluación prospectiva de TRH y cáncer de mama en pacientes BRCA1.

Nuestros hallazgos concuerdan con trabajos publicados en estudios clínicos aleatorizados y prospectivos presentes en la literatura de pacientes sin mutación. Los autores del WHI observaron un aumento del riesgo de cáncer de mama en las pacientes que utilizaron terapia combinada vs las que utilizaron estrógenos solos, similar a los datos que concluimos en este estudio.

Recientes publicaciones demuestran el efecto deletéreo en mortalidad, calidad de vida, en las pacientes con menopausia temprana que no reciben TRH.

Hallamos un aumento del riesgo de cáncer de mama en aquellas pacientes que recibieron terapia hormonal combinada, probablemente debido al rol de la progesterona en la vía del

Nuestros hallazgos demuestran que la estrogenoterapia sola utilizada luego de la ooforectomía bilateral en pacientes con mutación de BRCA1 no aumentan los riesgos de cáncer de mama, particularmente en aquellas donde se realiza dicha cirugía previo a los 45 años) Se debiera considerar realizar histerectomía en aquellas pacientes con útero para poder prescribir TRH con estrógenos solos; aunque se debe tener en cuenta el probable aumento de riesgos quirúrgicos y complicaciones de la histerectomía per se´.

### Limitaciones del estudio

El estudio tiene limitaciones entre las cuales se destacan que las pacientes respondían solas los cuestionarios respecto a TRH y diagnóstico de cáncer de mama. De todas formas los estudios previos avalan una buena correlación entre los datos brindados por las pacientes y recolectados por médicos.

Hay evidencia de que la vía de administración, régimen o dosis son importantes para correlacionarlas con aparición de cáncer de mama y dichos datos no se tuvieron en cuenta en el presente estudio. Tampoco se evaluó presencia de endoceptivos uterinos. Finalmente

nuestro análisis fue de riesgo de cáncer de mama en pacientes con ooforectomía, no se analizó dicho riesgo con ovarios intactos.

Respecto a las fortalezas del estudio, se destaca el número de pacientes con la mutación BRCA1, el tiempo extendido de seguimiento y las variables analizadas.

### Conclusión

Las pacientes con mutación de BRCA1 tienen un alto riesgo estimado de 44% de presentar cáncer de ovario. La salpingooforectomía bilateral es la única medida de prevención para reducir el cáncer de ovario. Se estima que el 65% de estas pacientes pasarán por una SORR antes de la edad natural de menopausia. Nuestros hallazgos indican que las pacientes no deben evitar dicha cirugía y que es seguro el uso de estrogenoterapia. El uso de progesterona y el probable riesgo que supone es motivo de futuras investigaciones.