

## Terapia de reemplazo hormonal en pacientes portadoras de una mutación en el gen BRCA: una revisión sistemática

### Introducción

El periodo climatérico generalmente viene acompañado de varios síntomas causados por las bajas concentraciones de estrógeno como los síntomas vasomotores, atrofia vaginal, osteoporosis, disminución de la libido, entre otras. En estos casos, la terapia de reemplazo hormonal es una opción terapéutica aprobada, la cual mejora la calidad y esperanza de vida de las pacientes. Hay distintos tipos de terapia de reemplazo hormonal y a su vez distintas vías de administración. Por lo tanto es fundamental evaluar a cada paciente en particular, y de manera individualizada hacer un balance entre los riesgos y beneficios de este tratamiento [1]. En esta revisión bibliográfica, nos enfocaremos en la terapia de reemplazo hormonal en pacientes portadoras del gen BRCA.

### Resumen de la evidencia

**Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(2):365-373. doi:10.1007/s10549-016-3685-3**

Este estudio describe que en las pacientes portadoras de una mutación hereditaria en el gen de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1, se recomienda la extirpación quirúrgica de los ovarios y las trompas de falopio para así reducir el riesgo y la mortalidad de las mismas. Muchas portadoras se someten a una ooforectomía quirúrgica electiva, y si son pre menopáusicas, experimentan los síntomas agudos de la abstinencia hormonal. Debido a esto, muchas mujeres inician TRH para prevenir la osteoporosis y otros síntomas asociados. Dado el papel de las hormonas sexuales en la etiología del cáncer de mama hereditario, es importante aclarar si el uso de TRH para los síntomas climatéricos es seguro para las mujeres con una mutación BRCA1 en términos de riesgo de cáncer de mama.

La población de estudio fueron mujeres con pruebas positivas para mutaciones BRCA1 y BRCA2. En la mayoría de los casos, las pruebas se ofrecieron inicialmente a mujeres previamente diagnosticadas con cáncer de mama u ovario. Los sujetos de los casos fueron mujeres con diagnóstico de cáncer de mama invasivo posmenopáusico y portadoras de una mutación BRCA1 y los de control eran mujeres que nunca habían tenido cáncer de mama y que eran portadoras de una mutación BRCA1. De las 10832 mujeres portadoras de BRCA, hubieron varias exclusiones por diferentes motivos como por ejemplo eran mujeres premenopáusicas, con otros cánceres, estaban con otros tratamientos o simplemente les faltaba información sobre la fecha de menopausia, entre otros. Después de las exclusiones, hubo 1462 mujeres elegibles, incluidas 550 mujeres con cáncer de mama (casos potenciales) y 912 mujeres sin cáncer de mama previo (control potenciales).

Entre las mujeres que pasaron por la menopausia natural, el 14 % había usado TRH y las que se sometieron a la menopausia quirúrgica, el 39 % había usado TRH. Entre las mujeres que alguna vez usaron TRH, la duración media de uso fue de 4,42 años para los casos y 4,27 años para los controles. No hubo asociación entre el aumento de la duración del uso de la TRH y el riesgo de cáncer de mama. También se evaluó que no hubo una relación significativa entre el uso de TRH y el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres que experimentaron la menopausia a los 45 años o antes, o para aquellas que comenzaron después de los 45 años. El uso de TRH no se asoció con el riesgo de cáncer de mama diagnosticado a los 50 años o después de los 50 años.

Este escrito, evalúa y compara análisis de otros autores y concluye que la reducción de la exposición al estrógeno endógeno mediante la ovariectomía quirúrgica no reduce el riesgo de cáncer de mama en las

portadoras de la mutación BRCA1, entonces no sorprende que la reintroducción de hormonas sexuales no afecte negativamente el riesgo. Por otro lado, escribe que los cánceres de mama asociados con BRCA1 tienden a ser receptores hormonales negativos, es biológicamente plausible que la TRH probablemente no afecte el riesgo de cáncer de mama en este grupo de mujeres genéticamente susceptibles. Sin embargo, se ha demostrado previamente que el uso de anticonceptivos orales antes de los 25 años aumenta el riesgo de cáncer de mama de inicio temprano entre las mujeres con una mutación BRCA1 y que el riesgo aumenta con la duración del uso. Cabe destacar que debido al pequeño número de portadoras de la mutación BRCA2, no se evaluó el impacto de la TRH en el riesgo de cáncer de mama, los cuales tienden a ser receptores hormonales positivos y responder de manera diferente a las exposiciones hormonales exógenas [2].

**Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147(7):2035-2045. doi:10.1007/s00432-021-03629-z**

Esta revisión concluye que la TRH no parece tener un efecto relevante sobre el riesgo de cáncer en portadores de mutaciones BRCA. Dice que la salpingooforectomía bilateral (cirugía reductora de riesgo) no debe posponerse para evitar la TRH posterior en esta población, sino que se debe ofrecer la misma de manera adecuada para cada paciente para evitar sintomatología resultante de niveles bajos de estrógeno [3].

**Gasparri ML, Taghavi K, Fiacco E, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm. Medicina (Kaunas). 2019;55(8):415. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/medicina55080415**

Este estudio, sugiere que la TRH no disminuye el efecto protector de salpingooforectomía bilateral en portadoras de mutación BRCA, pero las preocupaciones con respecto a la seguridad de la ingesta de estrógeno y progesterona reducen el uso en este entorno. Además, hay datos sólidos que demuestran que el uso de estrógeno solo después de la salpingooforectomía bilateral no aumenta el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres con una mutación BRCA1. Por otro lado, la ingesta adicional de progesterona para la protección del endometrio, justifica más estudios. Se sabe que cuando se realiza una histerectomía, la indicación de la adición de progesterona decae y, en consecuencia, su efecto potencial sobre el riesgo de cáncer de mama. De manera similar, en pacientes que conservan el útero pero se someten a una mastectomía para reducir el riesgo, la adición de progesterona ya no debería generar preocupaciones significativas [4].

**Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers [published correction appears in JAMA Oncol. 2018 Aug 1;4(8):1139]. JAMA Oncol. 2018;4(8):1059-1065. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0211**

El objetivo del estudio "Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers" de Kotsopoulos, también fue determinar la asociación entre el uso de TRH y el cáncer de mama asociado a BRCA1. Se incluyeron un total de 872 portadoras de la mutación BRCA1 con un período medio de seguimiento postoforectomía de 7,6 años. La edad media de las participantes fue de 43,4 años. Entre estos, se diagnosticaron 92 (10,6%) cánceres de mama incidentes. En general, el uso de TRH después de la ovariectomía no se asoció con un mayor riesgo de cáncer de mama, aunque los efectos del estrógeno solo y la terapia hormonal combinada fueron diferentes. Después de 10 años de seguimiento, la incidencia acumulada de cáncer de mama en pacientes que utilizaron solo estrógeno y terapia combinada, fue de 12% y 22% respectivamente. En

consecuencia, el posible efecto adverso de la TRH combinada con progesterona merece más estudio [5].

**Manuel Nölting, Mónica Ñañez, Belén Pérez Lana, María Alejandra Belgrado, Blanca Campostrini, Alejandra Elizalde Cremonte, Mabel Martino, María Susana Moggia, Carina Ugarteche. Consenso FASGO: Estado actual del tratamiento del climaterio. REVCOG 2016; 21:(4):102-112**

Según el consenso de la FASGO sobre tratamiento actual del climaterio, el riesgo de cáncer de mama aumenta sólo en aquellos estudios donde las pacientes usaron terapia estrogénica por más de 10-20 años. Es decir que por cada mil (1000) mujeres que inician TRH, hay seis (6) casos más de cáncer. Además, en un estudio de cohorte se demostró un aumento de cáncer de mama en las pacientes que usaban terapia combinada (RR:1.4) con respecto a las que usaban estrógenos solos (RR:1.2). El riesgo relativo se incrementó un 8% por cada año de TRH combinada y 1% por cada año de estrógenos. Por otro lado, dice que la incidencia de cáncer de mama no aumentó en usuarias de Estrógenos + Progesterona natural micronizada, a diferencia de las que usaron otro tipo de progestágenos, donde el riesgo aumentó. El consenso también describe que las mujeres que realizan menos de 5 años de TRH, no incrementaron significativamente el riesgo de cáncer de ovario. El riesgo es mayor para los E solos [6].

### Conclusión

Los estudios revisados, concluyen que no hay relación entre la terapia de reemplazo hormonal y el aumento de riesgo de cáncer en las pacientes portadoras de BRCA1. A pesar de ser autores diferentes y los estudios realizados en años distintos, concuerdan en que la salpingooforectomía bilateral es una cirugía que efectivamente reduce el riesgo de padecer cáncer a futuro y que a su vez estas pacientes requieren un asesoramiento cuidadoso sobre los escenarios posteriores a la cirugía. Es decir hay que tener en cuenta la sintomatología propia de la menopausia y sugerir el uso de la terapia de reemplazo hormonal, teniendo en cuenta a cada paciente de manera individualizada. Como apreciación personal, considero que es un tema que se debería charlar en las consultas, y de esta manera, mediante la utilización de la evidencia ayudar a las pacientes a contrarrestar el miedo y así quizá mejorar su calidad de vida, siempre ponderando la toma de decisiones compartidas y la individualidad de cada paciente.

### Citas

1. Manuel Nölting, Mónica Ñañez, Belén Pérez Lana, María Alejandra Belgrado, Blanca Campostrini, Alejandra Elizalde Cremonte, Mabel Martino, María Susana Moggia, Carina Ugarteche. Consenso FASGO: Estado actual del tratamiento del climaterio. REVCOG 2016; 21:(4):102-112
2. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;155(2):365-373. doi:10.1007/s10549-016-3685-3
3. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(7):2035-2045. doi:10.1007/s00432-021-03629-z
4. Gasparri ML, Taghavi K, Fiacco E, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for BRCA Mutation Carriers and Hormonal Replacement Therapy: If It Should Rain, Better a Drizzle than a Storm. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(8):415. Published 2019 Jul 29. doi:10.3390/medicina55080415
5. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2018 Aug 1;4(8):1139]. *JAMA Oncol.* 2018;4(8):1059-1065. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0211

6. Manuel Nölting, Mónica Ñañez, Belén Pérez Lana, María Alejandra Belgrado, Blanca Campostrini, Alejandra Elizalde Cremonte, Mabel Martino, María Susana Moggia, Carina Ugarteche. Consenso FASGO: Estado actual del tratamiento del climaterio. REVCOG 2016; 21:(4):102-112