

Uso de Terapia Hormonal Sistémica en portadores de mutación BCRA

A medida que se identifican los portadores de mutaciones BRCA, los médicos se enfrentan cada vez más a pacientes con estas mutaciones en busca de asesoramiento en relación con el uso de la terapia hormonal sistémica (TH). En los portadores de BRCA1, los riesgos acumulados estimados de cáncer de mama y de ovario por los 70 años de edad están en el rango de 60% a 65% y 39% a 59%, respectivamente, y estos riesgos van desde 45% a 55% y 11% a 17%, respectivamente, en las mujeres que albergan mutaciones^{1,2} BRCA2.

Cuando se realiza salpingooforectomía bilateral (BSO) en mujeres premenopáusicas, se reducen los riesgos de cáncer de ovario, trompa de Falopio, y peritoneal en un 72% a 80% y los riesgos de cáncer de mama en un 46% a 48%.^{3,4} Mujeres portadoras de la mutación sin antecedentes personales de cáncer de mama o cáncer de ovario (conocidas como "sobrevivientes" en la comunidad BRCA) deberían ser alentadas a completar la maternidad y someterse a BSO para reducción del riesgo a los 35 a 40 años. Las mujeres que portan una mutación BRCA1 tienen un riesgo estimado de 4% de ser diagnosticadas con cáncer de ovario clínicamente o en el momento de la cirugía antes de los 40. Este riesgo aumenta a 14,2% con la edad si tales mujeres difieren BSO hasta 50,4 años.

Sin el uso de la TH sistémica, mujeres jóvenes con menopausia quirúrgica en los estudios observacionales parecen tener un riesgo elevado de deterioro cognitivo o demencia.⁵ Además, los síntomas vasomotores suelen ser más graves, y los riesgos para la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares pueden estar elevados en mujeres con principios de menopausia que no son tratadas con TH. Por consiguiente, en ausencia de contraindicaciones, el uso de TH sistémica se debe considerar para mujeres con menopausia precoz y, en general,

se debe continuar por lo menos hasta la edad normal de menopausia.⁶ Sin embargo, las portadoras de la mutación pueden retrasar o evitar la reducción de riesgos con BSO debido a las preocupaciones sobre la seguridad de la TH sistémica.⁷

La evaluación de la seguridad de la terapia hormonal en sobrevivientes con mamas intactas

No se han realizado ensayos aleatorios para informar la toma de decisiones relacionada con la utilización de la TH en sobrevivientes. Sin embargo, a medida que más mujeres están siendo asesoradas y tamizadas, los médicos se enfrentan cada vez a más mujeres con mutaciones genéticas BRCA1 y BRCA2 identificadas. Existen, aunque de forma limitada, datos que indican que el riesgo de cáncer de mama no se incrementa con el uso de la terapia hormonal sistémica por menopáusicas portadoras de mutaciones BRCA con la mamas intactas. Jóvenes con o sin senos intactos, portadoras de la mutación, no deben diferir o evitar la reducción de riesgos (y salvavidas) con la salpingooforectomía bilateral debido a la preocupación de que el uso posterior de la terapia hormonal sistémica elevará el riesgo de cáncer de mama.

Tres estudios observacionales abordan el riesgo de cáncer de mama con el uso de la TH sistémica en sobrevivientes menopáusicas con mamas intactas.

Un estudio realizado en 2005 siguió una cohorte de 462 mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2, 155 de las cuales habían sido sometidas a reducción de riesgo con BSO. Entre estas mujeres, el 60% de las que habían sido sometidas a BSO utilizaban TH; 7% de las que no habían sido objeto de BSO utilizaban TH.⁷ Con un seguimiento medio de 3,6 años, los

investigadores observaron que la BSO se asoció con una reducción del riesgo del 60% de cáncer de mama ($P < 0,05$), con la reducción de riesgo similar observada si las mujeres usaban o no usaban TH. Tendencias similares se observaron con el uso de la terapia con estrógeno solo (TE) y la terapia con estrógenos y progestágenos (TEP). Sin embargo, pocas mujeres en este estudio utilizaron TEP, lo que refleja que muchas de estas mujeres se habían sometido a histerectomía previa. Aunque los investigadores no informaron sobre la duración del uso de TH, esta duración, presumiblemente, era similar a una media de seguimiento de 3,6 años, porque la mayoría de TH se inició después de la reducción del riesgo con BSO.

Un estudio de casos y controles publicado en el 2008 evaluó 472 portadoras de mutaciones BRCA1 o BRCA2, 155 de las cuales habían sido diagnosticadas con cáncer de mama (casos); la otra mitad de esta población de estudio fueron sobrevivientes (controles).⁸ Aproximadamente tres cuartas partes de los casos y los controles habían ido a la menopausia espontánea. Había una historia de uso de TH anterior y actual en un 20% y un 29% de los casos y controles, respectivamente. En consecuencia, el uso de TH se asoció con una reducción del 43% ($P = 0,02$) en el riesgo de cáncer de mama. La duración media del uso de TH fue de 4,0 y 3,7 años en los casos y controles, respectivamente. La duración del uso de TH no se asoció significativamente con el riesgo de cáncer de mama. Del mismo modo, el uso de TE frente a TEP no se asoció con diferencias en el riesgo de cáncer de mama.

Una presentación 2011 describe una expansión y el seguimiento de un estudio realizado por Rebbeck y col.⁷ que midieron el riesgo de cáncer de mama en 1.299 supervivientes que portan mutaciones de BRCA1 o BRCA2 que habían sido sometidas a reducción del riesgo con BSO en comparación con las portadoras de mutaciones que no fueron sometidas.⁹ Las mujeres que usaban TH fueron seguidas después de la operación durante una media de 5,4 años (rango, 0,6-24,4 años). En comparación con las no usuarias que no habían sido sometidas a la BSO, el uso de TH entre las mujeres que se habían sometido a la BSO no se asoció con un riesgo elevado de cáncer de mama. Como con el

estudio de casos y controles, en mujeres con mutaciones BRCA1, el uso de TH sistémica se asoció con una reducción del riesgo del 48% de cáncer de mama ($P < 0,05$).

Los tres estudios dirigidos al efecto de la administración de TH a supervivientes están limitados por su diseño observacional, tamaño y duración limitada de seguimiento. Sin embargo, estos informes proporcionan cierta seguridad para los médicos y sobrevivientes que usan TH sistémica (ya sea TE o TEP), pues se muestra que esta no aumenta sustancialmente el riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1 o BRCA2 con mamas intactas.

Angelina Jolie Pitt, la cirugía de reducción del riesgo y el uso de la terapia hormonal

Muchas mujeres con la mutación del gen BRCA llegan a la clínica con alguna información acerca de las declaraciones públicas hechas por Angelina Jolie, de 39 años de edad, la actriz y realizadora, portadora de la mutación BRCA1. Puede ser clínicamente útil para discutir sus declaraciones y experiencia con las mujeres. En 2015 ella escribió un artículo de opinión en el New York Times que detalla su BSO de reducción del riesgo. Dos años antes, Jolie Pitt había descrito su mastectomía bilateral de reducción de riesgos en el mismo periódico. Después de su cirugía ginecológica de reducción del riesgo, ella inició TEP.¹⁰

Al describir públicamente su experiencia, ella ha animado a las sobrevivientes para proceder con la mastectomía de reducción del riesgo y la cirugía ginecológica y, de forma individual, se ha animado probablemente a iniciar HT sistémica.

Sobrevivientes menopáusicas que se niegan a utilizar la terapia hormonal

Algunas sobrevivientes menopáusicas se niegan al uso de TH a pesar de la orientación de los médicos a cerca de que, en algunos estudios observacionales limitados, esta parece segura para las portadoras de la mutación BRCA. En esta configuración, sobrevivientes con síntomas vasomotores molestos deberían ser alentadas a utilizar las terapias no hormo-

nales. Ahora bien, aunque no son tan eficaces como las dosis estándar de TH, los inhibidores de la recaptación de serotonina, paroxetina, y el inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, la venlafaxina, son más eficaces que el placebo y representan los agentes no hormonales mejor estudiados para aliviar los síntomas de la menopausia. En contraste con la venlafaxina, tabletas de dosis bajas de sal de paroxetina 7,5 mg están aprobadas para el tratamiento de los sofocos posmenopáusicos. Además de la sal de paroxetina en dosis bajas y de venlafaxina, de venta libre, el uso de gabapentina es más eficaz que el placebo para aliviar los fogajes.¹¹

Recomendaciones clínicas para sobrevivientes menopáusicas

Existen datos, aunque limitados, que indican que los riesgos de cáncer de mama no están aumentando con el uso de la TH sistémica por las portadoras de mutaciones BRCA menopáusicas con mamas intactas. Sobrevivientes jóvenes con o sin mamas intactas no deben aplazar o evitar la BSO de reducción de riesgo debido a las preocupaciones de que con el uso posterior de TH sistémica se elevará el riesgo de cáncer de mama

Susan Domchek, MD
(University of Pennsylvania, Philadelphia, PA)
Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP
(University of Florida College of Medicine-
Jacksonville, FL)

Use of Systemic Hormone Therapy in BRCA
Mutation Carriers
Released May 5, 2016
Susan Domchek, MD
(University of Pennsylvania, Philadelphia, PA)
Andrew M. Kaunitz, MD, FACOG, NCMP
(University of Florida College of Medicine-
Jacksonville, F)

Conflicto de intereses

La Dr. Domchek no reporta relaciones financieras relevantes. El Dr. Kaunitz reporta ser consultant/advisory board for Allergan, Bayer, Merck, Pfizer, Shionogi; grant/research support for Bayer, Merck, Therapeutics MD; y royalties/patents for UpToDate.

Referencias

1. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1117-1130.
2. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al.; EMBRACE. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 812-822.
3. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 2010; 304: 967-975.
4. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1547-1553.
5. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007; 69: 1074-1083.
6. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257-271.
7. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al.; PROSE Study Group. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-7810.
8. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1361-1367.
9. Domchek SM, Friebel T, Neuhausen SL, et al.; PROSE Consortium. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA1 (B1)- and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? [abstract]. *J Clin Oncol* 2011; 29(suppl): Abstract 1501.

10. Pitt AJ. Angelina Jolie Pitt: Diary of a surgery. New York Times. March 24, 2015. www.nytimes.com/2015/03/24/opinion/angelina-jolie-pitt-diary-of-a-surgery.html. Accessed April 25, 2016.
11. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2015;22: 1155-1172.