

**Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Terapia hormonal Sustitutiva después de salpingooforectomía reductora de riesgo en pacientes con mutaciones BRCA1 o BRCA2; Una revisión sistemática de riesgos y beneficios."**

Nombre revisor: Tamara Pradillo Aramendi. Hospital Universitario Infanta Elena

### **1. - Artículo Original:**

Sushmita Gordhandas, Barbara M. Norquist, Kathryn P. Pennington, Rachel L. Yung, Mary B. Laya, Elizabeth M. Swisher. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecologic Oncology* 153 (2019) 192–200

### **2.- Resumen del Artículo:**

#### **2.1 Introducción:**

Las mujeres con mutaciones del gen BRCA, tiene mayor riesgo de cáncer de mama y ovario. A los 80 años, las pacientes con mutación BRCA1 tiene un riesgo acumulativo del 72% y 44% y para las BRCA2 del 69% y 17%, respectivamente.

Las directrices de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomiendan salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) entre los 35 y los 40 años de edad en las mujeres con *BRCA1* mutado, y entre los 40 y los 45 años para las que tiene *BRCA 2* mutado, debido a que en éstas el cáncer de ovario suele producirse más tardíamente que en las primeras.

En pacientes con *BRCA* mutado, la realización de una SOB a la edad recomendada disminuye significativamente la mortalidad, sobre todo a expensas de reducir el riesgo de cáncer de ovario/trompa y la mortalidad por el mismo. También reduce el riesgo de cáncer de mama.

La menopausia quirúrgica antes de los 45 años se asocia de manera significativa a un aumento de la mortalidad, sobre todo en las mujeres sin Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), que tienen el doble de riesgo que las que no han sido operadas.

Las mujeres que tienen menopausia pueden tener síntomas molestos como sofocos, alteraciones del sueño, cambios de humor y sequedad vaginal; estos síntomas pueden aliviarse con THS. La menopausia precoz se ha asociado a efectos adversos sobre la cognición, el estado de ánimo, salud cardiovascular, ósea y sexual. La THS puede disminuir algunos de estos riesgos, por lo que muchas sociedades médicas la recomiendan al menos hasta la edad natural de la menopausia.

El uso de THS en pacientes con mutaciones del gen *BRCA* tras la realización de una SOB es controvertido por el potencial aumento del riesgo de cáncer de mama cuando de por sí ya son pacientes de riesgo para cáncer de mama.

El objetivo de esta revisión es sistematizar, revisar y presentar los datos disponibles sobre el uso de THS después de SOB en pacientes con *BRCA* mutado.

## 2.2 Metodología

Revisión utilizando la base de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina (PubMed). De más de mil estudios se seleccionaron aproximadamente cien que fueron revisados en su totalidad. No se encontraron ensayos controlados aleatorios por lo que la revisión incluye estudios observacionales y retrospectivos.

## 2.3 Resultados:

### 2.3.1 Calidad de vida y función sexual

En conjunto los estudios de calidad de vida y función sexual después de SOB en mujeres de alto riesgo para cáncer de ovario/mama muestran claros beneficios. Los profesionales pueden tranquilizar a las mujeres sin contraindicaciones para la THS de que sus síntomas menopáusicos, calidad de vida y función sexual después de la SOB podrán mejorar si toman THS, aunque puede que no vuelvan al nivel que tenían antes de la menopausia quirúrgica. Esta información puede ayudar a las mujeres susceptibles de tomar THS a no demorar la SOB por estas razones.

**Table 1**  
Studies evaluating quality of life and sexual function in premenopausal women undergoing RRSO.

Study	Design	Population studied	Number of proven BRCA mutation carriers	Mean age at RRSO (range)	Number who used HRT after RRSO (n, %)	Measurement tool	Key results and conclusions
Madalinska [21]	Cross sectional observational	Premenopausal women at risk for hereditary breast/ovarian cancer	128	43 (NS)	77 (47%)	FACT-ES, SAQ	Fewer vasomotor symptoms in HRT users ( $p < 0.05$ ), but comparable levels of sexual functioning in users vs. nonusers
Johansen [22]	Retrospective cohort	Women who had RRSO because of an increased cancer risk	NS	48 (31–76)	119 (44%)	SAQ	In subanalyses of the RRSO group, users of systemic HRT reported less discomfort ( $p = 0.001$ ) than did nonusers
Finch [23]	Prospective observational	Women who elected to undergo RRSO due to a BRCA mutation	114 total, 75 premenopausal	47.5 (35–69)	33 (29%)	MENQOL	Premenopausal RRSO was associated with an increase in vasomotor symptoms and decrease in sexual functioning, which was improved by HRT, but not to pre-surgical levels
Vermeulen [24]	Prospective observational	Premenopausal women with increased risk of breast and ovarian cancer	50	NS	27 (47%)	FACT-ES, SAQ	HRT use in the first year after RRSO in premenopausal women had beneficial effects of minimizing endocrine and sexual symptoms
Tucker [25]	Cross sectional observational	Women who had undergone RRSO	32	50 (33–69)	33 (28%)	FSFI, SAQ, FDS-R, RAS, BISC, MENQOL, SF-36, IES	HRT use reduced dyspareunia ( $p = 0.027$ ), and the severity of sexual menopause symptoms ( $p = 0.03$ )

### 2.3.2 Salud Ósea

El impacto de la menopausia precoz quirúrgica en la salud ósea debe ser incorporada en la discusión del planteamiento de THS tras SOB. Mujeres con osteopenia u otros factores de riesgo para la osteoporosis (tabaquismo, esteroides crónicos) y las mujeres que no toman THS deben ser monitorizadas en cuanto a la salud y densidad óseas.

### 2.3.3 Salud cardiovascular y función cognitiva

En la población general la menopausia precoz quirúrgica antes de los 50 años se ha asociado a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Otro estudio observa una mayor mortalidad de causa cardiovascular en las mujeres con menopausia quirúrgica antes de los 45 años en comparación con las mujeres que no se han realizado una SOB. Del grupo de SOB premenopáusicas las que no recibieron THS al menos hasta los 45 años presentaron una mortalidad de causa cardiovascular significativamente mayor que las que recibieron THS.

En la población general la menopausia precoz quirúrgica se ha asociado a un aumento del riesgo de deterioro cognitivo o demencia en comparación con aquellas sin SOB. El riesgo fue significativamente mayor para aquellas que no recibieron THS hasta los 50 años. No se observaron diferencias significativas en las mujeres con SOB que recibieron THS hasta los 50 años y en mujeres sin menopausia precoz quirúrgica.

En portadoras de mutación BRCA no se han observado diferencias en cuanto al diagnóstico de enfermedad cardiovascular si comparamos las que se realizaron SOB antes y después de los 50 años. En el estudio el número de eventos fue muy pequeño y el seguimiento breve. El efecto de la SOB en la enfermedad cardiovascular en pacientes con mutación BRCA no está bien estudiada, son necesario estudios con un mayor tamaño muestral para abordar esta cuestión.

**Table 2**  
Studies on bone, cardiovascular and cognitive health in premenopausal women undergoing RRSO.

Study	Design	Population studied	Number of proven BRCA mutation carriers	Mean age at RRSO (range)	Number who used HRT after RRSO (n, %)	Outcome studied	Results	Conclusions
Garcia [26]	Retrospective chart review	All adult women who tested positive for BRCA mutation	225	52 (NS)	56 (25%)	Number of women screened for osteoporosis with DXA scan	OR 1.2 (95% CI 0.4–3.7) for bone disease (defined as either osteopenia or osteoporosis) in patients who used HRT	Women with normal DXA results were no more likely to have taken HRT than women with bone disease
Challberg [27]	Retrospective chart review	Women at risk for ovarian cancer who had RRSO at <48 years old	123	41 (24–48)	67 (32%)	DXA scans	Bone loss with a T score of <–1.0 was present in 5/31 (16%) who used HRT and 37/78 (47%) who did not use HRT (p = 0.03)	The prevalence of reduced bone mass was far higher among women who had >24 months of estrogen deprivation than in those who had taken HRT
Cohen [31]	Retrospective chart review	Women with BRCA mutations who underwent RRSO	226	47.1 (NS)	11 (5%)	Bone health, frequency of hypertension, hyperlipidemia, CAD, MI, diabetes, hypothyroidism and depression	16% (36/226) had hypertension, 17% (39/226) hyperlipidemia, 2% (5/226), CAD or MI, 2% (4/226) diabetes, 13% (29/226) hypothyroidism and 14% (31/226) depression	Despite the risk reduction RRSO offers, attention should be paid to non-cancer end-points, particularly bone health

#### 2.3.4 Riesgo de cáncer de mama

Las mujeres con mutaciones BRCA tienen un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama.

Numerosos estudios prospectivos realizados en población general han mostrado un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas con THS de duración prolongada, particularmente la combinación de progesterona y estrógeno, lo que genera preocupación sobre el uso de THS en mujeres que ya tienen un alto riesgo de cáncer de mama.

Se ha observado que la THS con estrógenos (E) y progesterona (P) en mujeres postmenopáusicas con una duración superior a 5 años se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama. Estos datos no son aplicables a pacientes con menopausia quirúrgica premenopáusica que reciben THS hasta la edad media de la menopausia natural.

Los cánceres de mama en mujeres con mutaciones *BRCA1* suelen ser Negativos para receptores hormonales como parte de un fenotipo triple negativo, mientras que las mujeres con mutaciones *BRCA2* generalmente tienen receptores hormonales positivos. Por lo tanto, es posible que la THS afecte de manera distinta a estos 2 grupos, aunque algunos estudios los combinan.

En base a la información disponible en la literatura (tabla 3), la reducción del riesgo de cáncer de mama después de SOB en mujeres premenopáusicas portadoras de mutaciones *BRCA* sin antecedentes de cáncer de mama no se modifica con el uso de THS. De los cuatro estudios incluidos en esta revisión, tres fueron en pacientes con mutación *BRCA1* (*Eisen et al.* y *Kotsopoulos et al.* 2016 y 2018) y uno en pacientes con mutación *BRCA 1 y 2* (*Rebec et al.*).

**Table 3**  
Studies assessing breast cancer risk with HRT in BRCA mutation carriers.

Study	Design	Population studied	Number of proven BRCA mutation carriers	Mean age at RRSO (range)	Number (%) who used HRT	Mean duration of HRT use (range)	Breast cancer risk of HRT	Conclusions
Rebeck [35]	Prospective cohort	Cases: women who underwent RRSO Controls: women without RRSO	155 307	42.7 (21.5–73.9) NA	93 (60%) 21 (7%)	NS	HR 0.37 (95% CI 0.14–0.96)	Short-term HRT use did not negate the protective effect of RRSO on subsequent breast cancer risk in BRCA mutation carriers
Eisen [36]	Retrospective matched case-control	Cases: women diagnosed with breast cancer Controls: women without breast cancer	236* 236*	42.3 (28–52) 42.6 (28–52)	47 (20%) 68 (29%)	4.0y 3.7y	OR 0.58 (95% CI 0.35–0.96, p = 0.03)	Among postmenopausal women with BRCA1 mutations, HRT use was not associated with increased risk of breast cancer; rather, it was associated with a decreased risk
Kotsopoulos [37]	Retrospective matched case-control	Cases: women with postmenopausal breast cancer Controls: women who never had breast cancer	432* 432*	42.5 (28–53) 43.0 (29–53)	80 (18.5%) 91 (21.3%)	4.4y (0.1–25.0) 4.3y (0.05–18.0)	OR 0.80 (95% CI 0.55–1.16, p = 0.24)	A short course of HRT is not contraindicated in BRCA1 mutation carriers who have no personal history of breast cancer
Kotsopoulos [38]	Prospective, longitudinal cohort	Women who used HRT after RRSO Women who did not use HRT after RRSO	377* 495*	43.0 (30–70) 48.4 (29–76)	377 (43%) NA	3.9 y (0.5–19.0) NA	HR 0.97 (95% CI 0.62–1.52, p = 0.89)	Use of estrogen after RRSO does not increase the risk of breast cancer among women with a BRCA1 mutation

### 2.3.5 Estrógeno y progesterona

EL tipo de THS puede afectar al riesgo de cáncer de mama. Como ya habíamos comentado se ha observado un aumento del riesgo con el uso prolongado de THS combinada (E y P) en mujeres postmenopausicas. Sin embargo esto no se ha observado para el uso exclusivo de E como THS, que de hecho asoció una disminución del cáncer de mama en algunos estudios.

Veamos lo que se ha observado en el caso de portadoras de mutaciones BRCA:

En el estudio de *Rebec et al.* no mostró diferencias significativas con el uso exclusivo de estrógenos comparado con la THS combinada respecto al riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutación BRCA, pero la mayoría de las pacientes utilizaron sólo E 58% (vs E y P 22%), lo que puede limitar el poder estadístico para identificar diferencias entre grupos.

*Eisen et al.* encontró que parecía haber una asociación inversa y estadísticamente significativa con la THS con estrógeno solo comparado con el no uso de THS y el cáncer de mama en portadoras de mutación BRCA1. La disminución del cáncer de mama con el uso de E + P no fue estadísticamente significativa.

En 2016 el estudio de *Kotsopoulos et al.* en portadoras de mutación BRCA1 no observó efectos adversos con el uso de E solo o de la combinación de E + P sobre el riesgo de cáncer de mama.

A raíz de estudio previo, en 2018 *Kotsopoulos et al.* realizaron un estudio prospectivo en portadoras de mutación BRCA1 que reportó un riesgo a 10 años de cáncer de mama significativamente más bajo para lamujeres que utilizaron E comparado con las que utilizaron E y P (12% versus 22%, p = 0.04). Para cada año de uso de THS con E, hubo una reducción del 8% en el riesgo de cáncer de mama (HR 0.92; IC del 95%: 0,83–1,01, p = 0,07). Hubo un aumento del riesgo no significativo (8%) con el uso de P (HR 1.08, IC 95% 0.92–1.27, p = 0.34). Estas asociaciones fueron más fuertes para las mujeres con SOB antes de los 45 años, para las que cada año de THS con E se asoció con una reducción del 18% en la riesgo de cáncer de mama (HR 0,82; IC del 95%: 0,69 a 0,97, p = 0,02), mientras que cada año de THS con P (P sola o E + P) se asoció con un aumento no significativo (14%) en el riesgo de cáncer de mama (HR 1.14, IC del 95%: 0,90 a 1,46, p = 0,28).

Según los datos disponibles, parece que la THS solo con E se prefiere a la que contiene P en los portadores de la mutación BRCA (Tabla 4). Para los portadores de la mutación BRCA con tejido mamario en riesgo, parece preferible minimizar la exposición sistémica a la P. Para las mujeres que toman E + P, las opciones para minimizar la P sistémica incluyen la retirada intermitente de P cada 3 meses o el uso de DIU de P.

**Table 4**  
Breast cancer risk by HRT formulation in BRCA mutation carriers post RRSO.

Study	Design	Comparison groups	HRT formulation used and number of subjects	Breast cancer risk by formulation	Conclusions
Rebbeck [35]	Prospective cohort	Women who underwent RRSO and used HRT Women without RRSO and did not use HRT	E: 50 E + P: 34 NA	E: HR 0.44 (95% CI 0.12–1.61) E + P: HR 0.43 (95% CI 0.07–2.68)	Breast cancer risk reduction for women who took progestin w/ or w/o estrogen and women who took estrogen-alone was not significantly different
Eisen [36]	Retrospective matched case-control	Cases: women with diagnosed with breast cancer Controls: women without breast cancer	E: 28 E + P: 19 E: 40 E + P: 28	E: OR 0.51 (95% CI 0.27–0.98, p = 0.04) E + P: OR 0.66 (95% CI 0.34–1.27, p = 0.21)	An inverse association with breast cancer risk was observed with use of estrogen only; the association with use of E + P was not statistically significant
Kotsopoulos [37]	Retrospective matched case-control	Cases: women with postmenopausal breast cancer Controls: women who never had breast cancer	E: 46 E + P: 28 E: 42 E + P: 41	E: OR 1.0 (95% CI 0.62–1.62, p = 0.11) E + P: OR 0.65 (95% CI 0.38–1.11, p = 0.23)	There is no adverse effect of estrogen-alone or of combined E + P formulations on breast cancer risk in BRCA1 mutation carriers after RRSO
Kotsopoulos [38]	Prospective, longitudinal cohort	Women who used HRT after RRSO Women who did not use HRT after RRSO	E: 259 E + P: 66 NA	E: HR 0.73 (95% CI 0.41–1.32, p = 0.30) E + P: HR 1.31 (95% CI 0.66–2.57, p = 0.44)	The possible adverse effect of progesterone-containing HRT warrants further study

### 2.3.6 Abordaje quirúrgico

La presencia o la ausencia de útero determina el tipo de THS a utilizar ya que el uso de E sin oposición se asocia a un aumento del riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

La histerectomía no se recomienda de forma universal como parte de la cirugía de reducción del riesgo en pacientes con mutación BRCA ya que no tienen un aumento del riesgo de cáncer de endometrio. No obstante hay algún debate sobre el papel de la histerectomía para un pequeño pero aumentado riesgo de cáncer uterino seroso en portadoras de *BRCA1*. Hay también datos inciertos respecto a un mayor riesgo más pronunciado de cáncer uterino en portadores de *BRCA* con tamoxifeno. Algunos autores han argumentado un beneficio teórico para la histerectomía para una extracción más completa de la trompa de Falopio, aunque no se han reportado casos de carcinoma de trompa originado en la porción ístmica tras SOB en portadoras de mutación BRCA. Un argumento para la histerectomía en el momento de la SOB es permitir el uso de THS solo E, ya que puede ser más favorable para el riesgo de cáncer de mama en comparación con E + P.

En 2008, Gabriel evaluó los factores asociados con la histerectomía y el uso de THS en portadoras de BRCA después de la SOB. Cuarenta de los 73 (55%) pacientes se sometieron a una histerectomía además de SOB, 17 (43%) de los cuales utilizaron THS. Los 33 pacientes restantes (45%) se sometieron a SOB sin histerectomía, y 16 (48%) de estos pacientes utilizaron THS. No hubo diferencias en el uso de hormonas después de las diferentes cirugías (p = 0,6).

*Rebbeck et al.* señaló que los pacientes sometidos a RRSO podrían beneficiarse de la histerectomía para simplificar la THS, pero se debe tener en cuenta el aumento del riesgo quirúrgico y del tiempo de recuperación. *Kotsopoulos et al.* alentó la consideración de la histerectomía en el momento de SOB para evitar la THS que contiene P.

La histerectomía en el momento de la SOB puede ser apropiada en algunos casos y requiere una cuidadosa consideración y asesoramiento individual. El aumento de los gastos y la morbilidad de la histerectomía debe ser Valorada además del aumento potencial de riesgo de carcinoma uterino seroso en portadores de *BRCA 1* y la oportunidad para evitar la exposición a la P en mujeres que planean tomar

THS. Además, algunas mujeres pueden tener otros factores de riesgo para el cáncer uterino o cervical, incluyendo antecedentes de displasia cervical, obesidad mórbida y síndrome de ovario poliquístico, que debe ser discutido antes de la cirugía.

Finalmente, se ha tenido en cuenta la salpingectomía de intervalo con ooforectomía tardía (ISDO) para la reducción del riesgo. En teoría, reduciría las consecuencias adversas de la menopausia precoz. En el estudio de Kwon et al. compara tres estrategias para la reducción del riesgo en mujeres con mutación BRCA: SOB, salpingectomía bilateral e ISDO. SOB tuvo el menor coste y la mayor esperanza de vida en comparación con las otras dos opciones. ISDO tenía las medias más altas de calidad de vida. Sin embargo, el estudio no tiene en cuenta la mejora de la calidad de vida con la THS, por lo que puede haber subestimado su calidad de vida ajustada.

El estudio prospectivo no aleatorio de *Nebgen et al.* cuenta con 43 mujeres con mutaciones BRCA. 19 (44%) eligió ISDO, 12 (28%) eligió SOB, y 12 (28%) eligieron el screening. La SOB y la ooforectomía tardía fueron realizadas de acuerdo con las pautas de la NCCN, a la edad de 40 años para BRCA1 y a la edad de 45 para BRCA2. La preocupación por el cáncer disminuyó de manera significativa en ambos brazos 12 meses tras la cirugía. Los que se sometieron a ISDO indicaron disminución de la ansiedad después de la cirugía ( $p = 0.02$ ). De los 12 pacientes que se sometieron a ISDO, 3 habían completado la ooforectomía en el momento de publicación. Las mujeres que eligieron ISDO eran en promedio 7 años más jóvenes que aquellos que eligieron SOB, y fueron más de 2 años más jóvenes que la edad recomendada para SOB.

ISDO requiere un estudio adicional para determinar la eficacia en la prevención del cáncer de ovario antes de que pueda ser presentado como una alternativa a SOB.

### **3.- Comentario:**

#### **Conclusiones**

La literatura disponible sugiere que la THS puede proporcionar beneficios a portadoras de la mutación BRCA después de SOB. Se recomienda SOB antes de la edad media de la menopausia. La menopausia quirúrgica temprana tiene efectos sobre la calidad de vida, función sexual, salud ósea, salud cardiovascular y función cognitiva. Los estudios sobre la calidad de vida muestran el beneficio de la THS para portadoras de mutación BRCA después de SOB; las usuarias de THS informan de menos síntomas endocrinos, y mejor funcionamiento sexual. Las mujeres que toman THS después de SOB tiene menor probabilidad de que tener una enfermedad ósea. Respecto a la enfermedad cardiovascular y cognitiva, hay datos muy limitado en portadoras de mutación BRCA, pero en la población general, la THS disminuye el riesgo cardiovascular observado en mujeres premenopáusicas con SOB. Comprensiblemente, el riesgo de cáncer de mama supone una preocupación para los portadores de la mutación BRCA; literatura disponible muestra que la reducción del riesgo de cáncer de mama después de SOB en mujeres premenopáusicas no cambia con el uso de THS. Este riesgo puede estar afectado por la formulación de THS; los estudios sugieren que se prefiere la THS con E sólo que los preparados que contienen P. Son necesarios más estudios a largo plazo bien diseñados para obtener conclusiones definitivas sobre los riesgos y beneficios de la THS en esta población de alto riesgo así como la duración óptima de uso.

Se debe informar a las portadoras de mutación BRCA premenopáusicas sobre los efectos esperados de la menopausia precoz tras SOB; estas mujeres también deben ser informadas de los datos sobre los riesgos y beneficios de la THS. Con la mejor captación para la realización de pruebas genéticas y un creciente énfasis en la reducción del riesgo de cáncer, es probable que la SOB se convierta en una cirugía más común; datos sobre riesgos y beneficios de la THS son críticos

