En los portadores de la mutación BRCA1 no aumentó el riesgo de cáncer de mama con el uso de TH

Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1361-1367.

EISEN A, LUBINSKI J, GRONWALD J, ET AL, AND THE HEREDITARY BREAST CANCER CLINICAL STUDY GROUP.

Nivel de evidencia: II-2

El uso de la terapia hormonal (TH) no está asociado con un aumento del riesgo para cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con mutación de BRCA1, es lo que este estudio sugiere. De hecho los investigadores encontraron una disminución del riesgo con uso de TH en esta pequeña cohorte con la mutación. Las participantes fueron sacadas de una cohorte más grande del estudio Hereditary Breast Cancer Clinical, un estudio prospectivo que evalúa los modificadores no genéticos del riesgo de cáncer en los portadores de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Los casos fueron diagnósticados con cáncer invasivo de mama después de llegar a la menopausia. Los controles habían experimentado la menopausia y no habían tenido cáncer de mama. Los casos y controles fueron apareados por años de nacimiento, edad de la menopausia y tipo de menopausia; 236 grupos apareados con mutación BRCA1 se generaron. Un cuestionario se administró a cada mujer obteniendo información de historia médica y reproductiva y uso pasado y actual de TH (promedio de edad, 58.2 años; rango, 32-85). El estudio analizó si el uso de TH después de menopausia quirúrgica o natural está asociado con riesgo subsecuente para cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1.

Más controles que casos habían usado TH (29% frente a 20%); el promedio de duración fue 3.7 años para los controles y 4 años para los casos. Comparadas con las nunca usuarias, las mujeres que habían usado TH tenían un menor riesgo para cáncer de mama (RR 0.58; IC 95%, 0.35-0.96; p = 0.03). No hubo modificación del RR por la duración del uso, y la asociación fue similar para las usuarias anteriores y las actuales. Los resultados también fueron similares para mujeres que habían ido a menopausia quirúrgica en comparación con la menopausia natural. Para mujeres que usaron solo estrógenos, hubo una asociación inversa con el riesgo de cáncer de mama (RR, 0.51; IC 95%, 0.27-0.98; p = 0.04). Los resultados fueron similares con estrógenos más progestágenos (RR, 0.66; IC 95%, 034-1.27; p = 0.21). Sorprendentemente, el uso de TH fue reportado en 12% de pacientes con tumores receptores estrógenos positivos (RE+) y solamente en 23% de mujeres con tumores RE-. El estatus de los receptores de estrógenos estuvo disponible en el 44% de las pacientes.

Comentario. Hay un creciente cuerpo de evidencia que sugiere que la pérdida prematura de la función ovárica causada por ooforectomía bilateral realizada antes de la menopausia natural está asociada con varios desarrollos negativos incluyendo un aumento del riesgo de muerte prematura, enfermedad cardiovascular, daño cognitivo o demencia, parkinsonismo, osteoporosis y fracturas óseas, disminución del bienestar sicológico y disminución de la función sexual.

Después de recibir el resultado de un test genético positivo, el 68% de las mujeres en los EUA y 54% de las mujeres en Canadá con BRCA1 o BRCA2 con mutación han ido a ooforectomía[1]. La cirugía se ha asociado con reducción del riesgo del 50% o más para cáncer de mama y 80% para cáncer ovárico o peritoneal. Algunas mujeres podrían estar reacias a la ooforectomía premenopáusica debido a los efectos adversos de la menopausia quirúrgica y están preocupadas si deben tomar TH para aliviar los síntomas, y por lo tanto su riesgo de cáncer de mama se podría aumentar.

La mayoría de los cánceres de mama asociados a BRCA1 en este estudio (68%) fueron RE-; si los efectos adversos de la TH fueran limitados sólo a los cánceres RE+, entonces no se podría esperar ver un efecto agudo o de similar magni-

tud en las portadoras de la mutación. También puede ser que el uso de TH proteja contra los estados tempranos del desarrollo del cáncer, lo que resultaría en una disminución de la incidencia de cáncer en la vida más tardía. Los estudios publicados muestran que en una población no portadora, la incidencia aumentada de riesgo de cáncer de mama asociado con TH parece ser más fuerte en los cánceres RE+ que en los RE-[2].

Si la TH fuera un factor de riesgo para cáncer de mama RE+ en las portadoras de la mutación BRCA1 también, uno podría esperar que una mayor proporción de mujeres con cáncer RE+ hubieran usado TH que las mujeres con cánceres RE-. Esto no se vio, y estos hallazgos sugieren que el uso de TH menopáusica no está asociado con un aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres con mutación BRCA1, pero el número de casos conocidos de tener RE+ es muy pequeño para sacar conclusiones definitivas.

Puede ser también que el uso de TH protege contra los estados tempranos del desarrollo del cáncer y esto se refleja en una disminución de la incidencia de cáncer de mama más tarde en la vida. Si la TH promueve el crecimiento de cánceres existentes RE+ pero protege contra el desarrollo de estados tempranos de nuevos cánceres (RE+ y RE-) entonces se podría esperar que la TH proteja contra los cánceres de mama en las portadoras de la mutación BRCA1 (quienes son principalmente RE-).

Los escritores del editorial han explicado que los resultados presentados por Eisen y col. acerca del uso de TH en las portadoras de la mutación BRCA1 dan alguna evidencia de seguridad pero son insuficientes para realizar un informe de rutina en la práctica clínica[3]. La decisión acerca de la TH menopáusica en mujeres a un incrementado riesgo de cáncer de mama es compleja. El actual inserto en la TH identifica los síntomas climatéricos como la principal indicación del uso de TH a las dosis más bajas y la más corta duración consistente con las metas terapéuticas. No sabemos cuántas mujeres posmenopáusicas con mutaciones BRCA1 tiene limitados sus síntomas a fogajes, problemas vaginales/vulvares, y/o disfunción sexual que no pueden ser manejadas usando terapias no hormonales, ni sabemos cómo definir los términos "límites" como añadir para el uso de TH.

Eisen y col. dicen que no es posible recomendar una duración óptima de TH, pero algunos expertos (p. ej., la Nacional Comprehensive Cancer Network) han sugerido que en corto tiempo de terapias de "reemplazo hormonal" puede ser prescrito hasta la menopausia natural (p. ej., edad 50-54)[4]. Después de esa edad, se debe considerar el uso de tamoxifen para la reducción del riesgo de cáncer de mama. En los modelos matemáticos la ooforectomía profiláctica alarga la expectativa de vida en mujeres con mutaciones de BRCA1/2, sin importar si es usada TH después de la ooforectomía. Mujeres con mutaciones BRCA1/2 quienes van a ooforectomía profiláctica después de completar su familia deben decidir acerca del uso de TH por corto tiempo basadas en los temas de calidad de vida más que en la expectativa de vida, y considerar descontinuar el tratamiento en el tiempo esperado de la menopausia, aproximadamente a los 51 años.

Victor G. Vogel, MD, MHS
Associate Investigator
Magee-Womens Research Institute
Professor, Medicine and Epidemiology
University of Pittsburgh
Co-Director, University of Pittsburgh Cancer Institute Biochemoprevention Program
Director, UPCI/Magee-Womens Hospital Breast Cancer Prevention Program

Referencias

1. Metcalfe KA, Birenbaum-Carmeli D, Lubinski J, et al. International variation in rates of uptake of preventive options in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *Int J Cancer* 2008; 122: 2017-2022.
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-1674.
3. Chlebowski RT, Prentice RL. Menopausal hormone therapy in *BRCA1* mutation carriers: uncertainty and caution. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1341-1343.
4. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. Available at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf. Accessed December 10, 2008.