Considerar histerectomía después de la salpingooforectomía para reducir el riesgo en mujeres con mutaciones BRCA

Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations [published online ahead of print June 30, 2016]. JAMA Oncol.

SHU CA, PIKE MC, JOTWANI AR, ET AL.

Resumen

Es bien sabido que con salpingooforectomía (SOR) se reduce el riesgo de cáncer de ovario, de trompa de Falopio y de mama en mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2. También hay reducción específica de la enfermedad y la mortalidad general.

Sin embargo, no se sabe si existe una relación entre las mutaciones BRCA y el cáncer uterino. Para determinar el riesgo de cáncer de útero y la distribución de los subtipos histológicos específicos en mujeres con mutaciones BRCA después de SOR sin histerectomía, los investigadores realizaron un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo que incluyó a 1.083 mujeres (edad media, 45,6 años) con una mutación BRCA1 o BRCA2 que se sometieron a SOR sin una histerectomía previa o concomitante. De estas, 627 participantes fueron BRCA1 positivo; 453 eran BRCA2 positivo; y 3 presentaban ambas mutaciones.

Las participantes fueron seguidas de forma prospectiva durante una mediana de 5,1 años después de la determinación, la prueba de BRCA o SOR (lo que se produjo de último). Los datos de seguimiento se incluyeron en los análisis. La censura se produjo en el momento del diagnóstico del cáncer de útero, la histerectomía, el último de seguimiento o la muerte.

Nuevos tipos de cáncer se clasificaron según el subtipo histológico, y los tumores se analizaron disponibles para la pérdida del gen BRCA de tipo salvaje y/o expresión de la proteína. La incidencia de cáncer de útero en las mujeres que fueron BRCA positivo que se sometieron a histerectomía sin SOR se comparó con las tasas esperadas de la Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER, por sus siglas en inglés).

Se observaron ocho cánceres uterinos (P = .09) en las mujeres que se sometieron a SOR sin histerectomía. Cinco carcinomas de endometrio serosos o parecidos a seroso se observaron 7,2 a 12,9 años después de SOR y cuatro en las mujeres BRCA1 positivo (se esperaba 0,18; p <0,001) y uno en las mujeres BRCA2 positivo (se esperaba 0,16; P =. 15). No fue encontrado mayor riesgo de carcinoma endometrial o sarcoma endometrioide después de la estratificación. El análisis del tumor confirmó pérdida del gen BRCA1 de tipo salvaje y/o expresión de la proteína en los tres tumores serosos disponibles/seroso –como BRCA1 positivo–.

Aunque no se incrementó el riesgo general de cáncer uterino después de SOR, el riesgo de carcinoma endometrial seroso o seroso-parecido fue mayor en las mujeres con la mutación gen BRCA1. Este riesgo se debe considerar cuando se habla de las ventajas y los riesgos de la histerectomía en el momento de SOR en mujeres con mutaciones BRCA.

Comentario

La complejidad de opciones para la reducción del riesgo de enfermedad continúa expandiéndose a medida que surgen nuevos datos. Artículos consecutivos publicados hace más de 14 años en el New England Journal of Medicine demostraron que SOR disminuyó la incidencia de cáncer de mama, de ovario y de trompas en las portadoras de mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.[1,2]

Otros estudios determinaron que la SOR reduce cánceres de trompas de Falopio y de

ovario en un 80% a 90%; en efecto, bajó el riesgo subsiguiente de cáncer de mama en un 40% a 70%, y disminuyó la mortalidad específica del cáncer de mama.[3,4]

División celular anormal o inhibición a nivel micromolecular dirigidas por los genes, en combinación con factores epigenéticos o de estilo de vida, proporcionan un marco para la plausibilidad biológica mediante el cual la SOR ofrece beneficios significativos a las portadoras de genes BRCA1 y BRCA2.[5] Ahora bien, puede ser hora de considerar la histerectomía al tiempo de la SOR para la reducción de un subtipo menos común, pero más letal, de cáncer de endometrio.

El riesgo elevado de cáncer de cuerpo uterino se ha documentado, y el seguimiento endometrial de las pacientes en quimioprevención con tamoxifeno puede ser un reto. Respuestas endometriales atípicas y neoplásicas se producen con mayor frecuencia, sobre todo en las portadoras de mutaciones BRCA que también han tenido un cáncer de mama antes.[6-9]

De particular importancia es el aumento de los subtipos serosos o seros-parecidos de carcinomas endometriales observados en el estudio de Shu y colegas. Cuatro de los cinco cánceres serosos se observaron en las 727 mujeres con cáncer de mama previo, tres de las cuales también habían recibido tamoxifeno. Los cánceres serosos del útero confieren una mayor mortalidad, por lo que la prevención primaria es más importante para las portadoras de mutaciones BRCA1, especialmente aquellas en quienes la terapia hormonal adyuvante con tamoxifeno es probable.

Como factores relevantes para nuestras conversaciones de riesgo-beneficio con este tipo de portadoras del gen BRCA, Shu y asociados incluyen el costo y las complicaciones de la SOR con y sin histerectomía. Estos riesgos y costos quirúrgicos son lo suficientemente bajos como para sugerir un valor global significativo y beneficiar al aproximadamente 10% de las pacientes con mayor riesgo de cáncer de mama y de útero, quienes también pueden buscar la quimioprevención con tamoxifeno.

Un beneficio adicional puede ser la habilidad de colocar a las mujeres en la terapia hormonal de estrógenos solos (TE) a largo plazo después de la histerectomía. Como lo revelan los datos del Women's Health Initiative Estrogen-Alone Study después de 10,7 años, incidencia más baja observada de cáncer de mama (riesgo relativo, 0,77); menores riesgos de enfermedades del corazón, diabetes y fractura osteoporótica; y disminución de la mortalidad por todas las causas fueron significativos en estas mujeres.[10] Los datos publicados apoyan el uso de la TH en BRCA1 y BRCA2 para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia quirúrgica y la mejoría de la función sexual sin afectar la sobrevida.[11]

Aunque pueda parecer paradójico, dados los temores que prevalecen, la ciencia actual, los datos de resultados y las consideraciones de bienestar apoyan la terapia con estrógenos solos para nuestras pacientes de genes positivos BRCA que van a SOR-histerectomía.

Ricki Pollycove, MD, MS
Obstetrics and Gynecology
California Pacific Medical Center
San Francisco, California

Referencias

1. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1609-1615.
2. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al; Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1616-1622.
3. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008;26(8): 1331-1337
4. Domchek SM, Friebel TM, SingerCF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA.* 2010;304(9):967-975.
5. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and

mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-1553.

6. American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG on Practice Bulletins; ACOG Committee on Genetics; Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol*. 2009;113(4): 957-966.

7. Segev Y, Iqbal J, Lubinski J, et al; Hereditary Breast Cancer Study Group. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study. *Gynecol Oncol*. 2013;130(1):127- 131.

8. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. ACOG Practice Bulletin No 126: Management of gynecologic issues in women with breast cancer. *Obstet Gynecol*. 2012;119(3):666-682.

9. Carlson RW, Allred DC, Anderson BO, et al; National Comprehensive Cancer Network. Invasive breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9(2):136-222.

10. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet*. 2003;361(9354):296-300.

11. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314.

12. Marchetti C, Iadarola R, Palaia I, et al. Hormone therapy in oophorectomized BRCA1/2 mutation carriers. *Menopause*. 2014;21(7):763-768.

Conflicto de intereses

El Dr. Pollycove no reporta conflictos relevantes de intereses.