

Menopausia quirúrgica en pacientes con mutación BRCA, el papel de la terapia hormonal

María A. Belardo[✉] y Magalí L. Galarza Taborda[✉]

Sección de Endocrinología Ginecológica, Servicio de Ginecología, Hospital Italiano Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: las mujeres con mutación BRCA1/2 (mBRCA) tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama (CM) y ovario (CO). La salpingo-ooforectomía bilateral (SOB) se asocia con la reducción del riesgo del 80% para CO y un 50% para CM. Se recomienda realizarla entre los 35 y 40 años. Como consecuencia se produce una menopausia prematura, con un impacto negativo sobre la calidad de vida por la presencia de síntomas climatéricos, aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis y riesgo de alteración cognitiva. La terapia hormonal (THM) es el tratamiento más eficaz para la prevención de estos síntomas.

Estado del arte: distintos estudios han demostrado un mayor riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas que reciben THM en particular con terapia combinada, estrógeno + progesterona (E+P). Según el metanálisis de Marchetti y cols., en las mujeres portadoras de mBRCA que recibieron THM, no hubo diferencias en el riesgo de CM comparando E solo con E+P. En el estudio de Kotsopoulos, incluso se encontró un posible efecto protector en aquellas que usaron E solo. Otro estudio en portadoras sanas demostró que, en las mujeres menores de 45 años al momento de la SOB, la THM no afectó las tasas de CM. Sin embargo, en las mujeres mayores de 45 años, las tasas de CM fueron más altas. Como el esquema de E+P se asocia con un mayor riesgo relativo (RR) de CM, las dosis de progestágenos utilizados se deberían limitar, eligiendo derivados naturales de progesterona, de uso intermitente para disminuir la exposición sistémica. Según diferentes guías internacionales, a las portadoras de mBRCA sanas que se someten a una SOB se les debe ofrecer THM hasta la edad promedio de la menopausia.

Conclusión: la menopausia prematura disminuye la expectativa de vida; es por ello que una de las herramientas para mejorar y prevenir el deterioro de la calidad de vida es la THM. El uso de THM a corto plazo parece seguro para las mujeres portadoras de mBRCA que se someten a una SOB antes de los 45 años, al no contrarrestar la reducción del riesgo de CM obtenida gracias a la cirugía.

Palabras clave: BRCA, cáncer de mama, salpingooforectomía bilateral, menopausia temprana, terapia hormonal de la menopausia.

Autor para correspondencia: mariaalejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar, Belardo MA.

Recibido: 31/08/23 Aceptado: 29/09/23 En línea: 29/09/2023

DOI: <http://doi.org/10.51987/revhospitalbares.v43i3.255>

Cómo citar: Belardo MA, Galarza Taborda ML. Menopausia quirúrgica en pacientes con mutación BRCA, el papel de la terapia hormonal. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. 2023;43(3):128-133.

INTRODUCCIÓN

Las mujeres que presentan mutación del gen BRCA1/2 (mBRCA) tienen un riesgo aumentado de desarrollar cáncer de mama (CM) y cáncer de ovario (CO). Más del 90% de los cánceres de mama y ovario hereditarios son el resultado de la mutación en estos genes, que es más frecuente en pacientes con ascendencia judía askenazi, con una prevalencia del 2,5% en esta población¹. El riesgo acumulado de cáncer a la edad de 80 años en pacientes con mutación BRCA1 es de hasta el 72% para el CM y hasta 44% para el CO, mientras que para la mutación BRCA2, el riesgo de cáncer a los 80 años es del 69% y hasta un 17%, respectivamente².

La mastectomía bilateral reductora de riesgo es el procedimiento más eficaz para reducir el riesgo de CM en las portadoras de la mBRCA1/2, disminuyendo el riesgo de CM casi al 90%. La salpingooforectomía bilateral (SOB) se asocia con la reducción del riesgo cercana al 80% para el CO. El papel de la SOB para la reducción del riesgo de CM ha sido evaluado en múltiples estudios, en su mayoría informando una reducción del riesgo. Sin embargo, esta reducción puede haber sido sobreestimada debido al sesgo de selección en los estudios observacionales existentes. La magnitud de la reducción de riesgo del CM y su implicancia clínica no están bien definidas^{2,3}. La menopausia temprana y la caída abrupta de los estrógenos posquirúrgica causan una disminución en la calidad de vida debido a los síntomas de la menopausia y también pueden aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis y alteración cognitiva. Los síntomas climatéricos, en estos casos, suelen ser más intensos con respecto a la menopausia natural³. Hay cierta evidencia de que la SOB en la población general se asocia con un aumento de la mortalidad, especialmente cuando se realiza en edades tempranas si no se prescribe terapia hormonal de la menopausia (THM). La THM es el tratamiento más eficaz para el control de los síntomas vasomotores y para mejorar la calidad de vida de las mujeres sintomáticas. Sin embargo, el uso de THM en portadoras de mBRCA después de la SOB es controvertido siendo la principal preocupación el aumento potencial del riesgo de CM.

METODOLOGÍA

Búsqueda electrónica de literatura en PubMed de los siguientes términos: mutación BRCA, cáncer de mama, cáncer de ovario, salpingooforectomía bilateral, terapia de reemplazo hormonal. Se encontraron 24 artículos relevantes.

ESTADO DEL ARTE

Momento de efectuar la SOB

Distintas guías internacionales recomiendan la realización de la SOB para reducir el riesgo de cáncer en pacientes con mBRCA. La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)¹ recomienda realizarla entre los 35-40 años, mientras que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)⁴, la Sociedad de Obstetras y

Ginecólogos de Canadá (SOGC)⁵ y la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)⁶ hacen diferencia entre ambos tipos de mutación, recomendándola entre los 35-40 años en pacientes con mBRCA1 y entre los 40-45 años en mujeres con mBRCA2; la máxima protección contra el CM se logra cuando la ooforectomía se realiza de forma temprana. SOGC menciona que en mujeres con mBRCA2 pueden diferir la cirugía hasta los 50 años, pero el mayor beneficio de la reducción del riesgo de CM se obtiene cuando se realiza antes de los 45 años⁵. El NCCN (National Comprehensive Cancer Network)⁷ y RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists)⁸ recomiendan realizarla entre los 35 y 40 años, una vez finalizada la maternidad. Para las portadoras de mBRCA2 es razonable diferirla hasta los 45 años. Pero la RCOG establece que la reducción del riesgo de CM es más significativa cuando la SOB se lleva a cabo antes de los 40 años de edad.

Consecuencias de la SOB

Se ha demostrado que el uso de THM mejora la calidad de vida después de la SOB en portadoras de la mutación. En un estudio observacional prospectivo, participaron 178 mujeres premenopáusicas con alto riesgo de CO hereditario, se evaluaron los síntomas climatéricos con el cuestionario FACT-ES (*Functional Assessment of Cancer Therapy Endocrine*) y la función sexual con el SAQ (*Sexual Activity Questionnaire*), en mujeres que se sometieron a SOB con THM posterior o sin ella. Las mujeres que realizaron THM tenían significativamente menos síntomas vasomotores ($p = 0,001$, $p < 0,001$, respectivamente) y mejor función sexual ($p < 0,001$) después de la cirugía en relación con las mujeres no usuarias de THM. Se concluye que el uso de THM en el primer año después de la SOB en mujeres premenopáusicas tiene un efecto beneficioso al minimizar los síntomas climatéricos y mejorar la función sexual⁹.

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbimortalidad entre las mujeres en el mundo occidental, y la menopausia prematura se asocia con un mayor riesgo de ECV tal como se demostró en el estudio *Nurses' Health Study*. Este incluyó a 29 380 mujeres de entre 30 y 55 años; el 55,6% se había sometido a una anexohisterectomía (AHT) o histerectomía sin ooforectomía, el 44,4% por patología benigna, con seguimiento durante 24 años. Se observó que las mujeres con AHT presentaron mayor mortalidad total (HR 1,12; IC 95%: 1,03-1,21), mayor riesgo de cardiopatía coronaria fatal y no fatal (HR 1,17; IC 95%: 1,02-1,35) y un riesgo aumentado de accidente cerebrovascular (HR 1,14; IC 95%: 0,98-1,33)¹⁰.

En otro estudio en el que se comparó mujeres con ooforectomía vs. conservación ovárica, las mujeres con ooforectomía bilateral realizada antes de los 45 años presentaban mayor mortalidad por enfermedad cardiovascular (HR 1,44; IC 95%: 1,01-2,05; $P = 0,04$). A su vez, la mortalidad fue significativamente mayor en las mujeres que no recibieron tratamiento con estrógenos antes de los 45 años (HR 1,84; IC 95%: 1,27-2,68; $P = 0,001$), pero esto no se vio en las mujeres tratadas con THM (HR

0,65; IC 95%: 0,30-1,41; P = 0,28)¹¹. Sin embargo, los datos de estudios en la población general indican que la THM reduce el riesgo de ECV.

También se demostró que el uso de THM protege contra la pérdida ósea tanto en la población general como en mujeres portadoras de mBRCA después de SOB. La evidencia de los estudios en población general muestra que la densidad mineral ósea (DMO) disminuye a un ritmo significativamente mayor después de la ooforectomía (pérdida de hueso trabecular de la columna 12-19% durante el primer año) en relación con las mujeres con menopausia natural (2,5% en el primer año). Esta pérdida es menor en mujeres que utilizan THM después de la cirugía¹². Challberg y cols.¹³, en un estudio de cohorte retrospectivo, evidenciaron que la incidencia de osteoporosis y osteopenia fue mayor en portadoras de mBRCA que no utilizaban THM después de SOB, en comparación con mujeres que realizaron THM (osteoporosis: 13% vs. 3%, osteopenia: 33% vs. 13%, respectivamente).

El estudio de la Mayo Clinic sobre la ooforectomía y el envejecimiento, incluyó mujeres que se sometieron a ooforectomía durante la premenopausia (n = 2390) y un grupo de mujeres control (n = 2390). Ambos grupos fueron seguidos con una media de 29,5 años. Los datos muestran un aumento estadísticamente significativo de riesgo de demencia en mujeres menores de 48 años sometidas a ooforectomía bilateral que no reciben THM hasta la edad de 50 años (HR 1,89; IC 95%: 1,27-2,83; p = 0,002), mientras que en mujeres que se someten a ooforectomía bilateral antes de los 48 años pero que recibieron THM no se encontró mayor riesgo de demencia (HR 0,79; IC 95%: 0,25-2,54; p = 0,69)¹².

Según un estudio de cohorte retrospectivo de 12 837 mujeres con menopausia quirúrgica prematura, solo se le prescribió THM al 55,3% y el 47,9% de esas mujeres la utilizaron menos de 1 año¹⁴. Quienes se someten a una menopausia quirúrgica prematura y no reciben THM corren el riesgo de sufrir consecuencias adversas para la salud a largo plazo.

Riesgo de CM con THM

Una de las preocupaciones que concierne al uso de THM es la posibilidad de mayor riesgo de CM. Números estudios prospectivos en la población general han demostrado un mayor riesgo de CM en mujeres posmenopáusicas que reciben THM, en particular con terapia combinada, estrógeno + progesterona (E+P).

En el estudio de Chlebowski y cols. (2020)¹⁵ se evaluó la asociación de la THM con la incidencia y mortalidad del CM a largo plazo del estudio WHI (*Women's Health Initiative*). En el estudio WHI, en una rama participaron 16 608 mujeres sin histerectomía, 8506 fueron asignadas al azar a recibir 0,625 mg/d de estrógenos conjugados equinos (ECE) más 2,5 mg/d de acetato de medroxiprogesterona acetato de (AMP) y 8102 placebo, mientras que en la otra rama que involucró a

10 739 mujeres con histerectomía 5310 fueron aleatorizados para recibir 0,625 mg/d de ECE solo y 5429 placebo, con una duración media de tratamiento de 5,6

y 7,2 años, respectivamente. Después de más de 20 años de seguimiento acumulativo, en el grupo de ECE solo en comparación con el placebo se asoció con una incidencia estadísticamente significativamente menor de CM (238 casos vs. 296 casos HR, 0,78; IC 95%: 0,65-0,93; P = 0,005). Por el contrario, en la rama que recibió ECE+AMP en comparación con placebo se encontró mayor incidencia de CM (584 casos vs. 447 casos; HR, 1,28; IC 95%: 1,13-1,45; P < 0,001). Los resultados de este estudio sugieren que el uso de la THM de E+P en forma combinada y continua aumenta el riesgo de CM en la población general, durante el tratamiento y también después de este, mientras que la terapia de reemplazo con estrógeno solo reduce significativamente la incidencia de CM.

Un metanálisis reciente de 58 estudios¹⁶ también demostró un aumento significativo en el tiempo del riesgo de CM asociado con la THM, donde el aumento fue mayor con la combinación de E+P. En ese estudio, 108 647 mujeres posmenopáusicas desarrollaron CM a la edad media 65 años; 55 575 (51%) habían recibido THM con una duración media de 10 años en usuarias actuales al momento del diagnóstico y de 7 años aproximadamente en usuarias anteriores. Todos los tipos de THM, excepto los estrógenos vaginales, se asociaron con un exceso en casos de CM. Es importante aclarar que el riesgo aumentó en relación con la duración: fue mayor para la combinación de E+P que cuando se utilizaron preparaciones de E solo, y aún más al utilizar el progestágeno diario. Entre las usuarias actuales, el riesgo relativo (RR) durante los primeros 4 años de uso para E+P fue de 1,60 (IC 95%: 1,52-1,69) y para E solo, RR 1,17 (IC 95%: 1,10-1,26). Con el uso de THM durante 5 a 14 años fue E+P RR 2,08 (IC 95% 2,02-2,1) y para E solo, el RR 1,33 (IC 95%: 1,28-1,37). Cabe aclarar que, cuando se discrimina el tipo de progestágeno usado en la THM, el riesgo no se modifica. En síntesis, el uso de THM durante 5 años a partir de los 50 años de edad aumentaría la incidencia de CM entre los 50 y los 69 años en aproximadamente una de cada 50 usuarias con E+P que realicen esquema continuo, una de cada 70 usuarias de E+P con uso intermitente y una de cada 200 usuarias de preparados con solo E.

De todas maneras, los datos son el resultado del uso de THM en mujeres posmenopáusicas, por lo cual extrapolar estos resultados a mujeres con menopausia quirúrgica prematura, más jóvenes y con un riesgo basal ya aumentado de cáncer de mama como son las pacientes con mBRCA, no sería del todo acertado.

THM en mujeres con mBRCA y riesgo de cáncer

Las mujeres portadoras de mBRCA1 suelen ser receptoras hormonales negativas, mientras que las mujeres con mBRCA2 generalmente son receptoras hormonales positivas⁸. Diversos estudios que evaluaron a pacientes con mBRCA y que usaron THM no encontraron una asociación entre su uso y el riesgo de CM.

Marchetti y cols., en su metanálisis¹⁷ basado en tres cohortes (Kotsopoulos y cols., 2018; Gabriel y cols., 2009; Rebbeck y cols., 2005). tuvieron como objetivo aclarar si la THM después de la SOB podría tener un impacto

negativo en el riesgo de CM en mujeres portadoras de mBRCA1/2. Se incluyeron 1100 mujeres con mBRCA1/2 que se habían realizado SOB. Entre las usuarias de THM luego de la cirugía, 326 utilizaron E solo y 114 utilizaron E+P durante una duración media de aproximadamente 3,3 años. Los resultados mostraron que el riesgo de CM asociado con el uso de THM después de la SOB fue de 1,01 (IC 95%: 0,16-1,54) para toda la cohorte. No hubo diferencias significativas en el riesgo de CM cuando compararon mujeres que usaron E y mujeres que usaron formulación con E+P. Cuando se analizó el estudio de Kotsopoulos y cols.¹⁸ individualmente, se encontró un posible efecto protector en aquellas mujeres que usaron E. Incluyeron 872 portadoras de la mBRCA1, 377 mujeres usaron THM después de la ooforectomía, con una duración media de 3,9 años. Cuando se consideró el riesgo de CM a 10 años entre las mujeres con THM y las que no la utilizaron, no apareció una diferencia significativa, diagnosticando un total de 92 (10,6%) casos de CM en el seguimiento. El HR fue de 0,97 (IC 95%: 0,62-1,52; P = 0,89) para el uso de cualquier tipo de THM. Sin embargo, los efectos del E solo y la terapia hormonal combinada fueron diferentes. El riesgo a 10 años de CM fue significativamente más bajo para las mujeres que usaron E solo en comparación con mujeres que usaron E+P (12% frente a 22%; diferencia absoluta, 10%; P = 0,04). Este efecto fue más importante para las mujeres que se sometieron a una ooforectomía antes de los 45 años (9% frente a 24%; P = 0,009). Por cada año de uso de THM con E solos, hubo un 8% de reducción del riesgo de CM (HR, 0,92; IC 95%: 0,83-1,01; P = 0,07). En contraste, el HR para cada año de uso de E+P fue 1,08 (IC 95%: 0,92-1,27), pero esto no fue estadísticamente significativo (p = 0,34). Si se analizan estos resultados, la THM parecería ser una opción terapéutica segura en portadoras de esta mutación.

En un estudio retrospectivo de Michaelson-Cohen y cols. (2021)¹⁹, 306 portadoras sanas de la mBRCA1/2 que se habían sometido a SOB fueron seguidas durante 7,26 años y compararon la incidencia de CM a lo largo del tiempo en las portadoras que recibieron THM durante 4 años versus las que no recibieron. Según los resultados, hubo 36 diagnósticos de CM, 20 de 148 pacientes (13,5%) en el grupo de THM y 16 de 155 (10,3%) en el grupo sin THM (OR 1,4; IC 95%: 0,7-2,7). En mujeres que tenían 45 años o menos al momento de la SOB, la THM no afectó la tasa de CM. Sin embargo, en las mayores de 45 años sometidas a SOB, las tasas de CM fueron más altas en las usuarias de THM (OR 3,43, p < 0,05, IC 95%: 1,2-9,8). Los autores llegaron a la conclusión de que el uso de THM luego de la SOB a corto plazo se asoció con un riesgo tres veces mayor de CM en portadoras mayores de 45 años. Estos resultados sugieren que el riesgo puede estar relacionado con el tiempo de exposición a la THM alrededor de la edad natural de la menopausia, incluso entre las portadoras de BRCA1/2. Este resultado es consistente con estudios en la población general donde la THM en mujeres posmenopáusicas aumenta el riesgo de CM.

Armstrong y cols.²⁰ demostraron que mujeres con mBRCA1/2 que se someten a una ooforectomía profiláctica

entre los 30 y 40 años experimentarán una ganancia significativa en expectativa de vida, independientemente de su decisión sobre la THM después de la ooforectomía. Ese efecto depende de la duración del uso de la THM, la edad en el momento de la cirugía y la presencia o ausencia de mastectomía concurrente.

Cómo disminuir el riesgo de CM con la THM

Los esquemas de E+P generalmente se asocian con un mayor RR de CM. Sin embargo, no todos los esquemas combinados conllevan el mismo riesgo. El AMP, el levonorgestrel y el acetato de noretisterona están asociados con un mayor riesgo que la progesterona micronizada (RR en el rango de 1,5-2 y entre 1,1-1,3, respectivamente)²¹.

El potencial efecto adverso de la THM con progestágenos en relación con el CM se debería a la activación de la vía de señalización del factor nuclear -B (RANK)²². Teniendo en cuenta este problema, especialmente en portadoras de tales mutaciones, las dosis de progestágenos utilizados se deberían limitar, eligiendo composiciones que asocien dosis más bajas o derivados naturales de progesterona, con uso intermitente o con dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel para disminuir la exposición sistémica.

La guía holandesa de CO hereditario y familiar hace una diferencia entre las mujeres que se sometieron o no a una mastectomía reductora de riesgo. La tibolona es el tratamiento de primera línea cuando las mamas están presentes, ya que permite una mejor interpretación mamográfica. Luego de realizada la mastectomía profiláctica recomiendan la terapia combinada, y, luego de la histerectomía, la terapia con estrógenos solos es la primera opción²³.

La Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE), el Colegio Americano de Endocrinología (ACE) y la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) recomiendan el uso de progesterona micronizada como una alternativa segura²⁴. Según los distintos estudios, el uso de estrógenos solos tiene un perfil de riesgo más favorable que la terapia combinada de E+P. Sin embargo, todas las mujeres que conservan su útero necesitan de la progesterona para contrarrestar el efecto estrogénico en el endometrio. Esto conducirá a preguntar si se justifica realizar la histerectomía profiláctica en el momento de la SOB para evitar el uso de progesterona; sin embargo, la histerectomía solo para obviar la necesidad de tomar progesterona no está exenta de riesgos. De acuerdo con SOGC⁵, la histerectomía debe ser considerada cuando existan factores de riesgo de cáncer uterino, otras patologías uterinas y el uso de tamoxifeno, pero no está claro si es viable la recomendación de la histerectomía para la reducción del riesgo de cáncer uterino seroso en pacientes con mBRCA1. Por su parte, ACOG⁴ y NCCN⁷ establecen que la decisión de realizar una histerectomía debe ser individualizada, se debe discutir con la paciente el riesgo de cáncer uterino de alto grado en portadoras de la mBRCA1 y decidir según las preferencias de ella.

Recomendaciones actuales

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) expresa que los riesgos de CM no aumentan con el uso de TH sistémica en portadoras de mBRCA menopáusicas y que las sobrevivientes jóvenes con mamas o sin ellas no deben diferir o evitar la SOB reductora de riesgo debido a la preocupación del posible aumento de CM con la THM²⁵.

El Instituto Nacional del Cáncer, según las últimas recomendaciones del año 2020, sugiere el uso de THM en pacientes con SOB menores de 45 años portadoras de mBRCA1/2, sin antecedente de CM. La duración de la THM podría extenderse hasta 4 años. En pacientes con antecedente de CM está contraindicada la THM²⁶.

Según SOGC⁵, ACOG⁴ y RCOG⁸, a las portadoras de BRCA que se someten a una SOB se les debe ofrecer THM hasta la edad promedio de la menopausia. El estrógeno local puede ser considerado en cualquier mujer que sufra síndrome genitourinario, pero las opciones no hormonales deben utilizarse como primera opción. Según ACOG⁴ y NCCN⁷, la terapia hormonal a corto plazo no eleva significativamente el riesgo de CM.

El tratamiento breve con THM después de la SOB es seguro para las portadoras de mBRCA sanas mientras que la THM después del CM debe evitarse.

Hasta el momento no existe evidencia que contraindique el uso de TRH en mujeres con mBRCA. En caso de considerar la selección del compuesto, el esquema, la vía de administración y la dosis deben ser individualizados de acuerdo con el perfil individual de cada paciente (Tabla 1).

CONCLUSIÓN

La menopausia prematura disminuye la expectativa de vida de las mujeres a través de los efectos deletéreos cardiovasculares y sobre del tejido óseo. Es por ello que una de las herramientas para mejorar y prevenir el deterioro de la calidad de vida es la THM, aun en mujeres que no presentan síntomas climatéricos. El uso de THM a corto plazo, parece seguro para las mujeres portadoras de BRCA que se someten a una SOB antes de los 45 años, al no contrarrestar la reducción del riesgo de CM obtenida gracias a la cirugía. Para aquellas mujeres histerectomizadas, el estrógeno solo parece ser la opción más segura y razonable. Es imprescindible explicar a cada mujer en particular los riesgos y beneficios basándose en la evidencia bibliográfica y en los intereses y expectativas individuales. En definitiva, con la información adecuada, la decisión será siempre una decisión individualizada y consensuada con la paciente.

Conflictos de interés: los autores declaran no poseer conflictos de interés relacionados con el contenido del presente trabajo.

Tabla 1. Escenarios posibles luego de una SOB reductora de riesgo

Pacientes con mBRCA luego de una SOB, sobrevivientes de CM	Pacientes con mBRCA luego de una SOB, sin antecedente de CM
Se contraindica la Terapia hormonal	Los beneficios de la terapia hormonal superan los riesgos
	Se debe ofrecer a toda paciente con menopausia quirúrgica prematura, hasta a una edad promedio cercana de la menopausia.

REFERENCIAS

- Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl 5):v103-v110.
- Huber D, Seitz S, Kast K, et al. 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
- Silva Filho A, Carvalho G, Sena L, et al. Hormone therapy after risk-reducing surgery in patients with BRCA1/BRCA2 mutation: evaluation of potential benefits and safety. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2020;66(8):1134-1138. doi:10.1590/1806-9282.66.8.1134
- Practice Bulletin No 182: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e110-e126. doi:10.1097/AOG.0000000000002296
- Jacobson M, Bernardini M, Sobel M, et al. No. 366-Gynaecologic Management of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(11):1497-1510. doi:10.1016/j.jogc.2018.05.046
- González-Santiago S, Ramón Y Cajal T, et al. SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer. *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):193-200. doi:10.1007/s12094-019-02262-0
- Daly M, Pal T, Berry M, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(1):77-102. doi:10.6004/jnccn.2021.0001
- RCOG. Management of Women with a Genetic Predisposition to Gynaecological Cancers. Scientific Impact Paper No. 48. 2015
- Vermeulen R, Beurden M, Kieffer J, et al. Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: A prospective study. *Eur J Cancer.* 2017;84:159-167. doi:10.1016/j.ejca.2017.07.018
- Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol.* 2009;113(5):1027-1037. doi:10.1097/AOG.0b013e3181a11c64
- Rivera C, Grossardt B, Rhodes D, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2009;16(1):15-23. doi:10.1097/gme.0b013e31818888f7
- Gaba F, Manchanda R. Systematic review of acceptability, cardiovascular, neurological, bone health and HRT outcomes following risk reducing surgery in BRCA carriers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;65:46-65. doi:10.1016/j.bpobgyn.2020.01.006
- Challberg J, Ashcroft L, Lalloo F, et al. Menopausal symptoms and bone health in women undertaking risk reducing bilateral salpingo-

- oophorectomy: significant bone health issues in those not taking HRT. *Br J Cancer*. 2011;105(1):22-27. doi:10.1038/bjc.2011.202
14. Jang JH, Arora N, Kwon J, et al. Hormone Therapy Use After Premature Surgical Menopause Based on Prescription Records: A Population-Based Study. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(12):1511-1517. doi:10.1016/j.jogc.2020.03.022
 15. Chlebowski R, Anderson G, Aragaki A, et al. Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA*. 2020;324(4):369-380. doi:10.1001/jama.2020.9482
 16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159-1168. doi:10.1016/S0140-6736(19)31709-X
 17. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;132:111-115. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.09.018
 18. Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan B, et al. Hormone Replacement Therapy After Oophorectomy and Breast Cancer Risk Among BRCA1 Mutation Carriers. *JAMA Oncol*. 2018;4(8):1059-1065. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0211
 19. Michaelson-Cohen R, Gabizon-Peretz S, Armon S, et al. Breast cancer risk and hormone replacement therapy among BRCA carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Eur J Cancer*. 2021;148:95-102. doi:10.1016/j.ejca.2021.02.007
 20. Armstrong K, Schwartz JS, Randall T, et al. Hormone replacement therapy and life expectancy after prophylactic oophorectomy in women with BRCA1/2 mutations: a decision analysis. *J Clin Oncol*. 2004;22(6):1045-1054. doi:10.1200/JCO.2004.06.090
 21. Rozenberg S, Di Pietrantonio V, Vandromme J, et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101577. doi:10.1016/j.beem.2021.101577
 22. Grandi G, Caroli M, Cortesi L, et al. Postmenopausal hormone therapy in BRCA gene mutation carriers: to whom and which?. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(8):1025-1030. doi:10.1080/14740338.2020.1791818
 23. Commissie Richtlijnen Gynaecologische Oncologie (CRGO). Richtlijn Erfelijk en familiaal ovariumcarcinoom. 2015
 24. Vermeulen R, Korse C, Kenter G, et al. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric*. 2019;22(4):352-360. doi:10.1080/13697137.2019.1582622
 25. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause*. 2016;23(9):1026-1027. doi:10.1097/GME.0000000000000724
 26. Kalfayan P, et al. Recomendaciones de uso de terapia de reemplazo hormonal -TRH- en portadoras de mutaciones en genes BRCA1-BRCA2 con menopausia precoz quirúrgica. Instituto Nacional del Cáncer. 2020;1-32