

Artículo de revisión

Guía de diez puntos sobre el manejo de mujeres sanas portadoras de mutaciones BRCA1/2

Author links open overlay panelMarta Caretto, Elisa Casula, Ilaria Catrambone, Andrea Giannini, Tommaso Simoncini

Abstracto

Las mujeres sanas que portan mutaciones patogénicas de la línea germinal en los genes BRCA1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de cáncer de mama y de ovario. La cirugía ginecológica profiláctica incluye la salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo, que, en casos seleccionados, puede combinarse con la histerectomía. La cirugía ginecológica profiláctica se recomienda después de la finalización de la maternidad y se puede realizar en mujeres de 35 años o más para BRCA1 o de 40 años o más para portadoras de la mutación BRCA2. La salpingooforectomía bilateral reductora de riesgo tiene varios efectos adversos relacionados con la privación de estrógenos, por lo que la terapia hormonal podría ser la principal estrategia para mujeres sanas. Sin embargo, los profesionales de la salud tienen muchas dudas sobre si pueden ofrecer un asesoramiento claro sobre el manejo de los síntomas de la menopausia temprana (es decir, síntomas vasomotores y genitourinarios) en mujeres sanas con predisposición hereditaria al cáncer femenino. Esta "Guía de diez puntos" resume la evidencia con respecto a la cirugía ginecológica profiláctica y apoya a los proveedores de atención médica en el manejo de mujeres sanas portadoras de mutaciones de línea germinal BRCA1 y BRCA2.

Introducción

Las guías internacionales recomiendan la salpingooforectomía bilateral de reducción de riesgo (RRBSO, por sus siglas en inglés) para mujeres sanas portadoras de mutaciones germinales BRCA1 y BRCA2, debido a su mayor riesgo de cáncer de ovario y cáncer de mama [1], [2]. La cirugía ginecológica profiláctica se recomienda a la edad de alrededor de 35 a 40 años para BRCA1 y 40 a 45 años para portadoras de la mutación BRCA2 y después de completar la maternidad. Por lo tanto, RRBSO induce una menopausia temprana/prematura, antes de la edad promedio de la menopausia natural (51 años) [3], lo que puede causar efectos secundarios relacionados con la privación de estrógenos. Estos efectos secundarios se pueden dividir en síntomas agudos y afecciones a largo plazo: los síntomas agudos incluyen síntomas vasomotores (SVM), cambios de humor, trastornos del sueño, síntomas depresivos, artralgia, disminución de la libido y síndrome genitourinario, mientras que la osteopenia/osteoporosis, las enfermedades cardiovasculares y la demencia se consideran afecciones a largo plazo [4], [5]. La terapia hormonal (TH) es el tratamiento más efectivo para los síntomas de la menopausia, pero puede no ser la mejor terapia para todas las mujeres, debido a preferencias personales o contraindicaciones médicas (antecedentes médicos personales de cáncer hormonosensible o de eventos tromboembólicos venosos). Existen varios mitos y malas

interpretaciones sobre la prescripción de TH para mujeres con predisposición familiar al cáncer. Massarotti et al. [6] publicaron la primera encuesta que informa sobre el uso de anticonceptivos hormonales y TH en portadores sanos de BRCA1/2 en Italia. Concluyeron que se requieren iniciativas educativas tanto para médicos como para pacientes. Aquí presentamos una "Guía de diez puntos" para ayudar a los profesionales de la salud a manejar a mujeres sanas que portan mutaciones de BRCA1 y BRCA2 en la línea germinal.

Fragmentos de sección

Asesoramiento quirúrgico de la menopausia

La menopausia quirúrgica conduce a una reducción abrupta de las hormonas esteroides sexuales ováricas, a diferencia de la reducción gradual de las hormonas en la menopausia natural. RRBSO en premenopáusicas sanas portadoras de la mutación BRCA1/2 provoca la pérdida de la fertilidad y el inicio inmediato de la menopausia. Hay varios mitos y malentendidos comunes con respecto al uso de TH en mujeres con predisposición familiar al cáncer.

Cirugía

Las pautas internacionales recomiendan RRBSO para mujeres sanas con mutaciones hereditarias de línea germinal BRCA1 y BRCA2, debido a su mayor riesgo de cáncer de ovario, además de cáncer de mama. La cirugía ginecológica reductora de riesgo se puede realizar en mujeres a partir de los 35 años para BRCA1 y a partir de los 40 años para portadoras de la mutación BRCA2 y se recomienda después de que ya no se desea el embarazo. Los procedimientos quirúrgicos para RRBSO incluyen realizar una evaluación clara de la cavidad abdominal.

¿Es la histerectomía la clave?

La literatura reciente ha sugerido que puede haber un mayor riesgo de carcinomas serosos uterinos en mujeres con mutaciones del gen BRCA, específicamente para mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 [9]. Las guías internacionales no recomiendan la histerectomía profiláctica durante la RRBSO [10]. Las pacientes y los proveedores de salud deben tener en cuenta que no existe un consenso general sobre los beneficios potenciales de la histerectomía que justifiquen los riesgos quirúrgicos asociados con el procedimiento.

Cirugía mínimamente invasiva con preservación de la imagen corporal

La cirugía de reducción de riesgos para mujeres sanas con alto riesgo de cáncer de mama y ginecológico puede producir cambios importantes en la apariencia de la paciente. La cirugía mamaria profiláctica puede alterar la imagen corporal y disminuir la sexualidad. Y hay que tomarlo en cuenta y resolverlo.

El abordaje laparoscópico convencional es, la técnica preferida actualmente para RRBSO, ya que se caracteriza por una menor morbilidad que el abordaje laparotómico tradicional [8]. Una nueva técnica mínimamente invasiva es por orificio natural: transvaginal.

Adaptación de la terapia hormonal: estrógenos

Para mitigar los síntomas de la menopausia en mujeres sanas con mutaciones BRCA que se sometieron a RRBSO antes de la menopausia natural, la prescripción de hormonas exógenas tiene comentarios clínicos favorables, pero las mujeres deben estar bien informadas sobre los beneficios y los riesgos de la terapia con estrógenos o estrógenos/progestágenos. Las mujeres deben saber que existen varios preparados y vías de administración para la TH: estradiol oral o transdérmico en combinación con progesterona oral o progestágeno local.

El uso de progestágenos

Si no se realiza la histerectomía, las mujeres deben tomar progestágenos (durante 12 a 14 días por ciclo en un régimen secuencial en mujeres peri menopáusicas o en un régimen combinado continuo en mujeres posmenopáusicas) para minimizar el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer endometrial asociado con el estrógeno sin oposición a su exposición. Los regímenes secuenciales se pueden administrar a través de preparaciones orales o de parches transdérmicos, mientras que las preparaciones orales y un sistema intrauterino liberador de levonorgestrel se prescriben para mujeres con sangrados.

Síndrome genitourinario de la menopausia

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) es una combinación de varios síntomas y signos causados por la reducción de estrógenos y otros esteroides sexuales, que implica cambios en los labios mayores/menores, clítoris, vestíbulo/introito, vagina, uretra y vejiga [16]. Se pueden recomendar estrógenos tópicos, lubricantes, humectantes u ospemifeno. Los tratamientos tópicos se pueden utilizar en combinación con la TH sistémica. Los estrógenos tópicos se pueden utilizar en

las dosis recomendadas sin necesidad de añadir un progestágeno para proteger endometrio hasta por un año.

Calidad de vida sexual

Se ha informado disfunción sexual después de RRSBO en hasta el 74% de las mujeres, que es más alta que las tasas observadas en la población general (40-45%) [18]. El uso de TH disminuye los síntomas endocrinos y sexuales en mujeres pre menopáusicas que se someten a cirugía ginecológica profiláctica. Los estudios han demostrado que la tibolona, un esteroide con actividad estrogénica, progestágena y androgénica, puede tener un efecto beneficioso sobre la libido como resultado de su componente androgénico [15].

Condiciones a largo plazo: osteoporosis

La TH ha demostrado ser eficaz en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Los bisfosfonatos se consideran la opción de primera línea para las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis debido a su eficacia anti fracturas. Sin embargo, la TH se considera una intervención de primera línea para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP)/menopausia precoz (40-45 años) [18].

Seguimiento y evaluación

El seguimiento debe ser individualizado. La primera revisión generalmente se planifica alrededor de los 3 meses para corregir cualquier problema inicial y, a partir de entonces, las mujeres que toman TH deben tener una consulta anual para evaluar la eficacia, la dosis, el tipo, la vía de administración y la duración del tratamiento. Las recomendaciones actuales sugieren que el riesgo de cáncer de mama en relación con los años de exposición a TH en mujeres con POI/menopausia precoz (40-45 años de edad) debe contarse a partir de la edad media de la menopausia natural.

Agenda de investigación

Se necesitan estudios que se centren en los síntomas de la menopausia en portadoras sanas de variantes patogénicas genéticas BRCA1/2 de la línea germinal, para evaluar cómo el manejo puede equilibrar el riesgo de cáncer con la mejor calidad de vida.