



RECOMENDACIONES DE USO DE TERAPIA  
DE REEMPLAZO HORMONAL EN  
PORTADORAS DE MUTACIONES EN GENES  
BRCA1/BRCA2 CON MENOPAUSIA PRECOZ  
QUIRÚRGICA

---

Programa Nacional de Cáncer Familiar

---



Instituto Nacional  
del Cáncer



Ministerio de Salud  
Argentina





## AUTORES

### **Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA)**

#### **Coordinadora**

Dra. Lina Núñez

#### **Equipo**

Dr. Pablo Kalfayan | Lic. Virginia Ortiz de Rozas

#### **Equipo Elaborador**

Dra. María Cecilia Riggi

Médica especialista en ginecología, oncóloga clínica,  
Hospital Italiano de Buenos Aires (CABA)

Dr. Santiago Acevedo

Médico mastólogo, Hospital Británico (CABA)

Dr. Gonzalo Tabares

Médico mastólogo, Hospital Provincial del Centenario (Santa Fe).  
CEMA-Centro de Mastología (Santa Fe)

Dra. María Celeste Díaz

Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Pablo Kalfayan

Médico genetista, Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA), Instituto  
Nacional del Cáncer.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).  
Hospital Italiano de Buenos Aires (CABA).

Revisión general: Dra. Lina Núñez

Médica genetista, Coordinadora del Programa Nacional de Cáncer Familiar  
(PROCAFA), Instituto Nacional del Cáncer.

Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas (CEMIC).  
Hospital Alemán de Buenos Aires (CABA).

## SOCIEDADES MÉDICAS INTERVINIENTES Y PANEL DE EXPERTOS

Asociación Argentina de Ginecología Oncológica (AAGO)	Juan Carlos Staringer
	Francisco Von Stecher
Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC)	Luisina Bruno
	Alicia Verzura
Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (AAPEC)	Claudia Rey
	Juan Mormandi
	Rita Caro
Climaterio y endocrinología ginecológica Hospital Italiano	Alejandra Belardo
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)	Diego Häbich
Sociedad Argentina de Cancerología (SAC)	Clelia Vico
	Mario Bruno
Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo (SAEM)	Miriam Llano
	Mariela Sigal
Sociedad Argentina de Mastología (SAMAS)	Jorge Bustos
	Luciano Cassab
Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires (SOGIBA)	Diego Häbich
	Florencia Petracchi

Fecha última revisión del documento: diciembre 2019



## CONTENIDOS

<b>ALCANCE Y OBJETIVOS .....</b>	<b>07</b>
- Alcance .....	07
- Objetivos .....	07
- Público destinatario .....	07
<b>RECOMENDACIONES .....</b>	<b>08</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>09</b>
- Incidencia .....	09
- Definición del problema .....	10
<b>METODOLOGÍA .....</b>	<b>11</b>
<b>PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>14</b>
<b>RESUMEN DE HALLAZGOS .....</b>	<b>14</b>
- Pregunta 1 .....	15
- Pregunta 2 .....	20
- Pregunta 3 .....	22
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>27</b>



## ALCANCE Y OBJETIVOS

### ALCANCE

El presente documento constituye una guía de recomendaciones desarrolladas por el Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA) y el área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) pertenecientes al Instituto Nacional del Cáncer (INC) del Ministerio de Salud de la Nación, con la colaboración de médicos expertos miembros de distintas sociedades médicas involucradas en la temática.

La necesidad de ordenar la evidencia actual y establecer recomendaciones consensuadas surge de la gran heterogeneidad observada en las conductas clínicas y la ausencia de recomendaciones formales disponibles. Esta guía fue elaborada mediante una revisión bibliográfica sistemática con valoración de evidencia y posterior consenso de sociedades médicas y expertos.

Se evalúan aquí aspectos claves de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en relación al uso de la misma, la utilización de estrógeno sistémico vs. terapia combinada y la duración, en función de su modificación en la incidencia de cáncer de mama (CM) y del impacto en la calidad de vida, densidad ósea y actividad cardiovascular.

La población abarcada por esta guía corresponde a mujeres sanas portadoras de variantes patogénicas en genes BRCA1 o BRCA2 con menopausia precoz quirúrgica (salpingooforectomía reductora de riesgo). No se incluyen pacientes portadores de mutaciones en genes correspondientes a otros síndromes hereditarios.

### OBJETIVOS

**Principal:** Generar recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible sobre el uso de TRH en mujeres sanas salpingooforectomizadas portadoras de variantes patogénicas en genes BRCA1 o BRCA2.

**Secundarios:**

- Unificar criterios de uso de TRH en mujeres portadoras de variantes patogénicas en BRCA1/2 con menopausia precoz quirúrgica
- Fortalecer el trabajo colaborativo entre sociedades médicas y entidades gubernamentales decisoras en salud
- Mejorar el marco normativo oficial de recomendaciones basadas en evidencia

### PÚBLICO DESTINATARIO

La presente guía está destinada a cualquier profesional médico (ginecólogos, mastólogos, oncólogos, cirujanos, endocrinólogos, clínicos, generalistas y genetistas) que intervenga de alguna forma en el manejo de esta población y a decisores en salud que utilicen normativa oficial de referencia.



## RECOMENDACIONES

Se resumen a continuación las recomendaciones finales del trabajo de revisión y consenso. El desarrollo detallado del proceso se describe en las siguientes secciones del documento.

### **1) Se sugiere el uso de TRH en pacientes salpingooforectomizadas menores de 45 años portadoras de mutaciones en genes BRCA1/BRCA2**

Recomendación condicional\*: al momento no existe evidencia que contraindique el uso en esta población (no modificaría significativamente el riesgo de cáncer de mama).

La intervención podría mejorar la calidad de vida, podría disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular y pérdida de masa ósea.

Calidad de evidencia baja: proveniente de estudios observacionales con riesgo de sesgo.

\*La recomendación condicional propone la decisión individualizada discutiendo el balance de riesgos y beneficios con el paciente, teniendo en cuenta sus valores y preferencias.

### **2) No se puede sugerir una recomendación con respecto a la preferencia del uso de Estrógenos vs Estrógenos+Progesterona ni su duración, dado que se cuenta con evidencia de calidad muy baja.**

En caso de considerar la indicación de TRH la selección del compuesto, esquema, vía de administración y dosis debe ser individualizada de acuerdo a edad de la paciente, factores de riesgo asociados y presencia/ausencia de útero.

De acuerdo a la evidencia analizada el tiempo de duración de la TRH en caso de ser considerada podría extenderse hasta los 4 años (Kotsoupoulos 2018)



## INTRODUCCIÓN

### INCIDENCIA

El Síndrome de Cáncer de Mama/Ovario Hereditario, provocado por variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 es el más frecuente de los síndromes de CM Hereditario. En pacientes con variantes patogénicas en el gen BRCA1, el riesgo acumulado de CM y de ovario (CO) a los 80 años es aproximadamente 72% y 44% respectivamente; para las variantes patogénicas de BRCA2, ese riesgo es aproximadamente 69% y 17%, respectivamente **(1,2)**.

Existen estrategias altamente efectivas de prevención que han logrado disminuir la mortalidad de estos pacientes. La realización de la salpingooforectomía bilateral (SOOF) disminuye significativamente la mortalidad al realizarla a la edad recomendada **(3)**.

La realización de la SOOF en pacientes con variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 disminuye la mortalidad por cualquier causa (HR 0.40, 95% CI 0.26–0.61), la mortalidad específica por CM (HR 0.44, 95% CI 0.26–0.76) y la mortalidad específica por CO (HR 0.21, 95% CI 0.06–0.80) **(4)**. Algo para remarcar es que la disminución en la mortalidad específica por CM es estadísticamente significativa en pacientes con mutaciones en el gen BRCA2 (HR 0.45,  $p < 0.0001$ ) pero no así en las pacientes con mutaciones en el gen BRCA1 (HR 0.88,  $p = 0.75$ ) **(5)**.

Las guías NCCN (National Comprehensive Cancer Network) sugieren la SOOF a pacientes con paridad cumplida y/o entre los 35-40 años si son portadoras de variantes patogénicas en el gen BRCA1 y entre los 40-45 años en portadoras de variantes patogénicas en el gen BRCA2. Esta diferencia en la edad para realizar la SOOF se debe a que la incidencia de CO en pacientes con variantes patogénicas BRCA2 es, en promedio, entre 8 a 10 años más tarde que en pacientes con variantes patogénicas en el gen BRCA1 **(6)**.

Las pacientes con SOOF experimentan una menopausia quirúrgica temprana con las posibles consecuencias a corto y largo plazo para la salud asociadas con la abrupta supresión hormonal ovárica **(7)**. Estudios en pacientes premenopáusicas que realizan SOOF antes de los 45 años, han demostrado aumento en la mortalidad global **(8,9)**. Con más de 24 años de seguimiento observaron HR de 1.12 (IC 95% 1.03–1.21) para mortalidad total, 1.17 (IC del 95%: 1.02–1.35) para coronariopatía, y 1,14 (IC del 95%: 0.98–1.33) para accidente cerebrovascular (ACV) **(9)**.

Otro de los principales puntos a tener en cuenta es la disminución en la calidad de vida que la menopausia temprana puede generar en este subgrupo de pacientes, con síntomas vasomotores como calores y sofocos; sequedad vaginal, disminución de la libido; alteraciones en el humor; efectos adversos cognitivos, cardiovasculares y óseos **(10)**.



## DEFINICION DEL PROBLEMA

El principal inconveniente de la SOOF en pacientes con variantes patogénicas en los genes BRCA 1 y BRCA2 es la menopausia precoz y la subsecuente asociación con los efectos adversos a corto y largo plazo que conlleva la misma.

Los sofocos son el síntoma más característico y afectan a casi el 80% de las pacientes, pudiendo alterar significativamente la calidad de vida **(7)**. Casi un 50% de las pacientes refieren disminución en la libido y entre un 17-42% presentan sequedad vaginal **(11)**.

En cuanto al metabolismo óseo, el rol del estrógeno es crucial en la densidad y la estructura ósea, por lo tanto, la falta del mismo aumenta el riesgo de fracturas por osteoporosis. En pacientes con SOOF en edad premenopáusica, la pérdida de densidad ósea fue 2 veces mayor que en las pacientes que tuvieron una menopausia natural **(7)**.

Por último, la falta de estrógenos en pacientes con menopausia precoz puede llevar a una modificación en el perfil lipídico y consecuentemente una disfunción endotelial, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares a edades más tempranas **(12)**.

La utilización de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha demostrado ser efectiva para disminuir algunos de estos efectos adversos y por lo tanto, muchas sociedades médicas recomiendan su uso en situaciones específicas.

Por otro lado, la publicación de un estudio clínico aleatorizado sobre riesgos y beneficios de los estrógenos y progestágenos en mujeres postmenopáusicas **(13)** se asoció a un miedo irracional en la utilización de la TRH, tanto por la población general como por los profesionales médicos que evitan el uso de TRH (estrógenos solos o asociados a progesterona) considerando que puede conllevar riesgos oncológicos, tromboembólicos y hasta incluso puede conducir a un litigio en caso de una potencial complicación relacionada al tratamiento **(14)**.

Sin embargo, cabe señalar que la menopausia prematura y el hipogonadismo también disminuyen la esperanza de vida, por lo que la no indicación de TRH debe estar siempre respaldada por evidencia y sopesarse en cada caso considerando todas las implicancias involucradas.

El rol de la TRH en pacientes con variantes patogénicas en los genes BRCA1 y/o BRCA2 que han realizado SOOF es controvertido y la principal preocupación es aumentar aún más el riesgo de CM.



## METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda electrónica de publicaciones dirigida a los idiomas inglés y español. La franja de tiempo para la búsqueda fue hasta junio 2019 inclusive.

Los tipos de estudios buscados están descriptos en los criterios de inclusión. La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases: PubMed, The Cochrane library, Epistemonikos, BRISA; búsquedas manuales.

Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática en forma independiente por distintos miembros del equipo elaborador. Se consultaron fuentes primarias (trabajos randomizados y controlados) y secundarias (Revisiones sistemáticas y metanálisis realizados bajo una metodología clara, evaluaciones de tecnologías sanitarias). Se sintetizó dicha información y se la analizó.

En aquellos casos donde hubo desacuerdos, las diferencias se resolvieron por consenso entre los revisores.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Artículos en inglés o español;
- fecha de publicación: hasta junio 2019;
- adultos mayores de 18 años;
- artículos con reporte de efectividad, seguridad para la comparación de interés;
- estudios con descripción del diseño y métodos;
- evaluaciones de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios observacionales.
- Población: Pacientes sanas premenopausicas portadoras de mutacion en BRCA1 y/o BRCA2, salpingooforectomizadas.
- Intervenciones: TRH en distintas formulaciones.
- Comparadores: no tratamiento, placebo, distintas formulaciones de TRH.
- Desenlaces: Critico: incidencia de CM.

**Importantes: calidad de vida, efectos cardiovasculares, efectos sobre la densidad ósea**

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Otro idioma por fuera del inglés o español;
- estudios en animales o in vitro;
- reportes de casos.
- otras intervenciones por fuera al objeto de revisión;
- otra situación clínica por fuera a la analizada.

De todos los artículos hallados se realizó una primera selección a través de resúmenes para revisar si cumplían con los criterios de inclusión. Los resultados de la búsqueda y términos MESH se resumen en anexo.

Se analizó la calidad de la evidencia a través de GRADE, utilizándose para la valoración de revisiones sistemáticas, metanálisis la herramienta SIGN y AGREE para las guías de práctica clínica.

Certeza en el nivel de evidencia de acuerdo a metodología GRADE: representa la medida en que las estimaciones de los efectos de las intervenciones son suficientemente adecuada para apoyar una recomendación particular. Se clasifica en 4 niveles:

- Calidad alta: es difícil que los resultados de nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto.
- Calidad moderada: la confianza en la estimación del efecto y su magnitud podrían cambiar con nuevos estudios
- Calidad baja: es probable que nuevos estudios modifiquen la confianza en la estimación del efecto y su magnitud.
- Calidad muy baja: cualquier estimación del efecto es muy incierta.

Se confeccionó un perfil de evidencia utilizando la herramienta GRADEpro®. Luego de la discusión de la evidencia científica, se llegó a acuerdo en la formulación de las recomendaciones en su totalidad. Los comentarios de los expertos en cada una de las recomendaciones se encuentran en el apartado “Discusión”.

Las recomendaciones basadas en el sistema GRADE **(15)** son expresadas como fuertes y condicionales (o débiles) y tienen implicancias específicas (ver Tabla 1).

**Tabla 1. Implicancias de las recomendaciones según GRADE (16)**

Implicancias	Recomendación fuerte	Recomendación condicional (débil)
Para pacientes	La mayoría de las personas en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo haría. Es probable que no sea necesaria la ayuda a las personas en la toma de decisión formal coherente con sus valores y preferencias.	La mayoría de las personas en esta situación desearía el curso de acción sugerido, pero muchos no lo harían.
Para la práctica clínica	La mayoría de las personas deben recibir la intervención. La adhesión a esta recomendación de acuerdo con la guía puede ser utilizado como un criterio de calidad o indicador de rendimiento.	Reconocer que las diferentes opciones serán adecuadas para las pacientes y que se debe ayudar a cada paciente a llegar a una decisión coherente con sus valores y preferencias.
Para la salud pública	La recomendación puede ser adoptada como política en la mayoría de las situaciones	Es necesario un debate sustancial con la participación de todos los interesados.



Panel de Discusión: Para la conformación del panel de discusión se solicitó a las sociedades médicas nacionales dedicadas a la temática que designaran profesionales expertos representantes.

**Participantes:**

- Alejandra Belardo (Climaterio y endocrinología ginecológica, Hospital Italiano de Buenos Aires).
- Alicia Verzura y Luisina Bruno (Asociación Argentina de Oncología Clínica -AAOC-)
- Diego Häbich (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia -FASGO-)
- Claudia Rey, Juan Mormandi y Rita Caro (Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio -AAPEC-)
- Clelia Vico y Mario Bruno (Sociedad Argentina de Cancerología -SAC-)
- Florencia Petracchi y Diego Häbich (Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires -SOGIBA)
- Francisco Von Stecher y Juan Carlos Staringer (Asociación Argentina de Ginecología Oncologica -AAGO-)
- Jorge Bustos y Luciano Cassab (Sociedad Argentina de Mastología -SAMAS-)
- Mariela Sigal y Miriam Llano (Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo -SAEM)

Declaración de conflicto de interés: el equipo elaborador declara no tener conflicto de intereses.

Con respecto a los miembros del panel, se solicitó declaración previamente a su participación. Los formularios de declaración están disponibles en el INC.

Independencia editorial: Se declara que el equipo elaborador goza de independencia editorial para la redacción de las recomendaciones.



## PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Para la confección de la presente guía se eligieron 3 preguntas clave a responder sobre la problemática planteada:

- 1.** ¿Debería usarse TRH comparado con placebo/no tratamiento en pacientes con variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 salpingooforectomizadas?
- 2.** ¿Debería usarse TRH sistémica como estrógenos comparado con estrógeno+progesterona en pacientes con variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 salpingooforectomizadas?
- 3.** ¿Cuál es la duración óptima de la TRH en pacientes con variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 salpingooforectomizadas?



## RESUMEN DE HALLAZGOS: datos de eficacia y seguridad

### Pregunta 1: ¿Debería usarse TRH comparado con placebo/no tratamiento en pacientes con variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 salpingooforectomizadas?

Certainty assessment							N° de pacientes		Efecto		Cer-tainty	Impor-tancia
N°de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsis-tencia	Evidencia indirecta	Impre-cisión	Otras consi-deraciones	TRH	placebo/no tratamiento	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Riesgo de cancer de mama (17)

2	estudios observa-cionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno			HR 0.98 (0.63 a 1.52)	1 menos por 1000 (de 2 menos a 1 menos )	⊕⊕ BAJA	CRÍTI-CO
---	---------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	-----------------------	--	------------	----------

Densidad mineral osea (10)

1	estudios observa-cionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno			OR 1.20 (0.40 a 3.57)	1 menos por 1000 (de 4 menos a 0 menos)	⊕ MUY BAJA	IM-POR-TANTE
---	---------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--	--	-----------------------	---	---------------	--------------

Calidad de vida (10)

5	estudios observa-cionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	Con el uso de TRH se observó menor porcentaje de síntomas vasomotores, menor disconfort y efectos beneficiosos en la severidad de síntomas sexuales asociados a menopausia (por ej. dispareunia).			⊕ MUY BAJA	IM-POR-TANTE
---	---------------------------	--------------------	-------------	-------------	-------------	---------	---	--	--	---------------	--------------

Riesgo cardiovascular(10)

1	estudios observa-cionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>c</sup>	ninguno	Datos de la poblacion general del estudio reportan un incremento de riesgo cardiovascular en pacientes ooforectomizadas (Hipertension 16% (36/226), hiperlipidemia 17% (39/226), Infarto miocardio/enferme-dad coronaria 2% (5/226)). Dado el bajo numero de pacientes tratadas con TRH no se puede establecer el beneficio 2			⊕ MUY BAJA	IM-POR-TANTE
---	---------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	---	--	--	---------------	--------------

CI: Intervalo de confianza; HR: Razón de riesgos instantáneos; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. Evaluacion riesgo de sesgo utilizando la herramienta ROBINS-I como moderado (global)
- b. IC cruza el 1
- c. Numero bajo de pacientes con la intervencion y pocos eventos



La realización de la SOOF en pacientes sanas portadoras de variantes patogénicas en los genes BRCA1 y/o BRCA2 lleva a la menopausia y muchas veces a la menopausia precoz. Se conoce cuál es el impacto de la menopausia precoz en la mujer (calidad de vida, vida sexual, osteoporosis, riesgo cardiovascular, impacto cognitivo) (Birrer et al., 2018; Parker et al., 2013; Rocca et al., 2008,2006) y la utilidad de la terapia hormonal de reemplazo (TRH) en este grupo, sin embargo en la mujer portadora de una variante patogénica en los genes BRCA1 y/o BRCA2 hay más dudas y controversias, debido a su riesgo incrementado de CM.

En el meta-análisis realizado por Marchetti et al, se evaluó el riesgo de CM luego de la SOOF en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2 con TRH.

Analizaron 3 estudios, 2 prospectivos y uno retrospectivo, que representan a 1100 pacientes. Los autores no encontraron diferencias entre el riesgo de CM asociado a TRH vs no TRH en este grupo de pacientes, afirmando que la TRH pareciera ser segura en pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA 1 y/o BRCA2 que hayan realizado la SOOF (HR = 0.98; 95% CI 0.63-1.52). La media de edad de las pacientes en el meta-análisis es 42 (42-43,4) y la duración de la TRH es de 3 años aproximadamente (2,8 a 3,9) lo cual apoya el uso de la TRH por un período corto, inmediatamente después de comenzados los síntomas luego del postoperatorio.

En este análisis no se encontró diferencia significativa en el riesgo de CM según la TRH (sólo estrógenos vs estrógenos + progestágenos). En otros estudios (Kotsopoulos et al., 2018) si han encontrado un posible “efecto protector” del uso de estrógenos solo. Esto llevaría, tal vez, a evaluar el rol de la anexohisterectomía en este grupo de pacientes.

Es importante mencionar que en este meta-análisis la mayoría de las pacientes presentaban mutación en el gen BRCA1, y a su vez la mayoría de las pacientes no realizaron mastectomía de reducción de riesgo.

Con respecto al impacto en calidad de vida, síntomas menopáusicos (sofocos, alteración de la vida sexual, sequedad vaginal, entre otros), el riesgo cardiovascular y la densidad ósea, es conocido en mujeres con menopausia precoz.

En la revisión sistemática de Gordhandas et al., se evaluaron estos efectos en mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y/o BRCA2 y la respuesta a la TRH. Para esta revisión se utilizaron solamente estudios observacionales y retrospectivos ya que no se encontraron estudios randomizados.

Con respecto a la calidad de vida, los síntomas vasomotores, la función sexual y atrofia genital, mejoraron en pacientes que recibieron TRH. La mayoría de los estudios utilizaron cuestionarios de calidad de vida y función sexual (FACT-ES, SAQ, MENQOL). Estos estudios, apuntan a un claro beneficio de la TRH sobre la calidad de vida y la función sexual **(18-22)**. Cabe mencionar que si bien todos ellos reportan una mejoría en la calidad de vida y una disminución de síntomas (sofocos, menor discomfort, función sexual, dispareunia), ninguno reportó una mejoría similar al estado premenopáusico previo a la cirugía.

Se observó una disminución de la salud ósea y un incremento del riesgo cardiovascular en pacientes con menopausia precoz o salpingooforectomizadas antes de los 45 años. En mujeres que recibieron TRH luego de la SOOF la enfermedad ósea es menos probable (osteoporosis, osteopenia) **(23,24)**. Rivera et al. mostró que en población general,

mujeres con SOOF antes de los 45 años tienen un incremento de la mortalidad asociada a enfermedad cardiovascular (HR 1.44, 95% CI 1.01–2.05,  $p = 0.04$ ) (25). Las mujeres que fueron tratadas con TRH luego de la SOOF no se encontró diferencia significativa vs. las que no realizaron la SOOF. (HR 0.65, 95% CI 0.30–1.41,  $p = 0.28$ ).

En las pacientes portadoras variantes patogénicas en los genes BRCA1 y/o BRCA2, la salud ósea, el riesgo cardiovascular y la función cognitiva no ha sido adecuadamente evaluada, ya que hay un número bajo de pacientes y con poco tiempo de seguimiento.

### Estudios que evalúan riesgo de CM con TRH en portadores de mutaciones BRCA. (Adaptado de Gordhandas et al 2018)

Estudio	Diseño	Población estudiada	Número de portadores de mutaciones BRCA	Edad media a la SOOF (rango)	Número (%) que utilizaron TRH	Duración media de uso de TRH (rango)	Riesgo de CM de TRH	Conclusiones
Rebbeck (26)	Cohorte prospectiva	Casos: mujeres que se sometieron a SOOF	155	42.7 (21.5–73.9)	93 (60%)	NE	HR 0.37 (95% IC 0.14–0.96)	El uso de TRH a corto plazo no negó el efecto protector de SOOF sobre el riesgo posterior de CM en portadores de mutaciones BRCA
		Controles: mujeres sin SOOF	307	NA	21 (7%)			
Eisen (27)	Control de casos coincidente retrospectivo	Casos: mujeres con CM	236*	42.3 (28–52)	47 (20%)	4 años	OR 0.58 (95% IC 0.35–0.96, $p = 0.03$ )	Entre las mujeres posmenopáusicas con mutaciones BRCA1, el uso de TRH no se asoció con un mayor riesgo de CM sino con disminución del riesgo
		Controles: mujeres sin CM	236*	42.6 (28–52)	68 (29%)	3.7 años		
Kotsopoulos (28)	Control de casos coincidente retrospectivo	Casos: mujeres con CM posmenopáusicas	432*	42.5 (28–53)	80 (18.5%)	4.4 años (0.1–25)	OR 0.80 (95% IC 0.55–1.16, $p = 0.24$ )	Un curso corto de TRH no está contraindicado en portadores de mutaciones BRCA1 que no tienen antecedentes personales de CM
		Controles: mujeres sin CM	432*	43 (29–53)	91 (21.3)	4.3 años (0.05–18)		
Kotsopoulos (29)	Prospectiva, cohorte longitudinal	Mujeres que usaron TRH después de SOOF	377*	43 (30–70)	377 (43%)	3.9 (0.5–19)	HR 0.97 (95% IC 0.62–1.52, $p = 0.89$ )	El uso de estrógenos después de SOOF no aumenta el riesgo de CM entre las mujeres con mutación BRCA1
		Mujeres que no usaron TRH después de SOOF	495*	48,4 (29–76)		NA		

Referencias: CM, Cáncer de Mama; SOOF, Salpingooforectomía; TRH, Terapia de Reemplazo Hormonal; NA, No Aplica; NE, No especificado; HR, hazard ratio; IC, Intervalo de Confianza; OR, Odds Ratio.

\*Únicamente BRCA1

## Estudios que evalúan la calidad de vida y la función sexual en mujeres premenopáusicas sometidas a SOOF. (Adaptado de Gordhandas et al 2018)

Estudio	Diseño	Población estudiada	Número de portadores de mutaciones BRCA	Edad media a la SOOF (rango)	Número que utilizaron TRH luego de SOOF (n,%)	Herramienta de medición	Resultados claves y conclusiones
Madalinska (18)	Corte transversal observacional	Mujeres premenopáusicas en riesgo de CM/CO hereditario	128	43 (NE)	77 (47%)	FACT-ES, SAQ	Menos síntomas vasomotores en usuarios de TRH (p < 0.05), pero niveles comparables de funcionamiento sexual en usuarios vs. no usuarios
Johansen (19)	Cohorte retrospectiva	Mujeres que tuvieron SOOF debido a mayor riesgo de cáncer	NE	48 (31-76)	119 (44%)	SAQ	En los subanálisis del grupo SOOF, los usuarios de TRH sistémica informaron menos molestias (p = 0,001) que los no usuarios
Finch (20)	Prospectivo observacional	Mujeres que eligieron someterse a SOOF debido a mutación en BRCA	114 total, 75 premenopáusicas	47,5 (35-69)	33 (29%)	MENQOL	La SOOF premenopáusica se asoció con un aumento de los síntomas vasomotores y una disminución del funcionamiento sexual, que mejoró con la TRH, pero no a niveles quirúrgicos
Tucker (22)	Transversal Observacional	Mujeres que se habían sometido a SOOF	32	50 (33-69)	33 (28%)	FSFI, SAQ, FDS-R, RAS, BISC, MENQOL, SF-36, IES	El uso de TRH redujo la dispareunia (p = 0.027) y la gravedad de los síntomas de la menopausia sexual (p = 0.03)

Referencias: SOOF, Salpingooforectomía; TRH, Terapia de Reemplazo Hormonal; NE, No Especificado; FACT-ES, Functional Assessment of Cancer Therapy- Endocrine Symptoms; SAQ, Sexual Activity Questionnaire; MENQOL, Menopause- Specific Quality of Life; FSFI, Female Sexual Function Index; FSDS-R, Female Sexual Distress Scale Revised; RAS, Relationship Assessment Scale; BISC, Body Image Self-Consciousness Scale; SF-36, Short Form Health Survey; IES, Impact of Event Scale.

## Estudios sobre salud ósea, cardiovascular y cognitiva en mujeres premenopáusicas sometidas a SOOF. (Adaptado de Gordhandas et al 2018)

Estudio	Diseño	Población estudiada	Número de portadores de mutaciones BRCA	Edad media a la SOOF (rango)	Número que utilizaron TRH luego de SOOF (n,%)	Outcome Estudiado	Resultados	Resultados claves y conclusiones
Garcia (23)	Revisión de tabla retrospectiva	Todas las mujeres con mutación en BRCA	225	52 (NE)	56 (25%)	Número de mujeres examinadas para osteoporosis con DXA scan	OR 1.2 (IC 95% 0.4-3.7) para enfermedad ósea (osteopenia u osteoporosis) en pacientes que utilizaron TRH	Las mujeres con resultados normales de DXA no presentaban más probabilidades de haber recibido TRH que las mujeres con enfermedad ósea
Challberg (24)	Revisión de tabla retrospectiva	Mujeres en riesgo de CO que tuvieron SOOF a los 48 años	123	41 (21-48)	67 (32%)	Scan DXA	La pérdida ósea con un T score de b-1.0 estuvo presente en 5/31 (16%) que usaron TRH y 37/78 (47%) que no usaron TRH (p = 0.03)	La prevalencia de la reducción de masa ósea fue mucho mayor entre las mujeres que tenían N24 meses de privación de estrógenos que en aquellas que habían recibido TRH
Cohen (30)	Revisión de tabla retrospectiva	Mujeres con mutaciones BRCA que se sometieron a SOOF	226	47,1 (NE)	11 (5%)	Salud ósea, frecuencia de hipertensión, hiperlipidemia, Enfermedad Arterial Coronaria, Infarto de miocardio, diabetes, hipotiroidismo y depresión.	6% (36/226) hipertensión, 17% (39/226) hiperlipidemia, 2% (5/226), CAD o MI, 2% (4/226) diabetes, 13% (29/226) hipotiroidismo y 14% (31/226) depresión	A pesar de la reducción de riesgos que ofrece SOOF, se debe prestar atención a los end points no oncológicos, particularmente a la salud ósea

Referencias: SOOF, Salpingooforectomía bilateral; TRH, Terapia de Reemplazo Hormonal; NE, No Especificado; IC, Intervalo de Confianza; OR, Odds Ratio.

## Pregunta 2: ¿Debería usarse TRH sistémica como estrógenos comparado con estrógeno+progesterona en pacientes con variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 salpingooforectomizadas?

Certainty assessment							N° de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
N° de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Estrógeno	Estrógeno + Progesterona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Riesgo de cancer de mama (17,10,29)

1	estudios observacionales	serio <sup>a</sup>	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	7/136 (5.1%)	9/60 (15.0%)	OR 0.49 (0.22 a 1.08)	70 menos por 1000 (de 113 menos a 10 más )	⊕ MUY BAJA	CRÍTICO
---	--------------------------	--------------------	-------------	-------------	--------------------	---------	--------------	--------------	-----------------------	--	---------------	---------

CI: Intervalo de confianza; OR: Razón de momios

Explicaciones

a. Evaluacion riesgo de sesgo utilizando la herramienta ROBINS-I como moderado (global)

b. IC cruza el 1

En pacientes con variantes patogénicas en el gen BRCA1, la utilización de TRH después de una SOOF no demostró un aumento en la incidencia de CM (**29**). Por el contrario, la utilización de una TRH que solamente consista en estrógenos pareciera tener un efecto protector para el CM. A pesar de que los resultados no fueron estadísticamente significativos, Kotsopoulos y col. registraron una reducción del 8% en el riesgo de CM (HR, 0.92; 95% CI, 0.83-1.01) por cada año de terapia estrogénica. La rama que utilizó terapia progestágena exclusiva presentó un 8% más de riesgo de CM por año (HR 1.08; 95% CI, 0.92-1.27). La principal diferencia se observó entre las mujeres que se sometieron a la SOOF antes de los 45 años, el HR de la rama con reemplazo estrogénico fue de 0,47 (95% CI, 0.20-1.15) y el de estrógeno más progesterona fue de 1,64 (95% CI, 0.68-3.98).

El riesgo de CM a 10 años disminuyó significativamente entre las mujeres que usaban TRH estrogénica vs combinada (12% vs 22%; diferencia absoluta, 10%; p= 0.04) y fue aún más significativa en aquellas pacientes que realizaron SOOF antes de los 45 años de edad (9% vs 24%; p= 0.009). En este mismo subgrupo de pacientes (menores de 45 años) con TRH combinada se observó un aumento no significativo del 14% (95% CI, 0.90-1.46) en el riesgo de CM. Estos hallazgos son consistentes con los reportados por estudios prospectivos realizados en pacientes sin variantes patogénicas en los genes BRCA (**31,32**).

En el estudio PROSE (**26**), se analizaron pacientes premenopáusicas BRCA positivas que realizaron SOOF. El 58% de las pacientes utilizó TRH estrogénica y el 22% TRH combinada (estrógeno más progesterona). El riesgo de CM en las pacientes que utilizaron progesterona (sola o combinada con estrógeno) vs. estrógeno solo no fue estadísticamente significativo (95% CI 0.08-78.13). Cuando se comparó cualquier tipo de TRH (HR 0.37, 95% IC 0.14-0.96) vs sin TRH (HR 0.40, 95% CI 0.18-0.92) tampoco aumentó significativamente el riesgo de CM. Los autores concluyen que es segura la utilización de la TRH por cortos



períodos de tiempo pero que no pueden asegurar que tipo de formulación es la menos riesgosa dado a que la mayoría de las pacientes solamente recibía estrógenos.

Eisen y col. también hallaron una asociación inversa en el riesgo de CM, entre la utilización de estrógeno solo vs. sin TRH (OR 0.51, 95% IC 0.27-0.98,  $p=0.04$ ) **(27)**. La utilización de formulaciones con estrógeno + progesterona tampoco fue estadísticamente significativa (OR 0.66, 95% IC 0.34-1.27;  $p = 0.21$ ).

Gorhandas et al **(10)** en su revisión sistemática concluye que es preferente la utilización de la TRH exclusivamente estrogénica vs la TRH con estrógeno + progesterona. En aquellas pacientes con variantes patogénicas en los genes BRCA1 y/o BRCA2 que realicen tratamientos con progesterona se recomienda utilizarla con intermitencias (suspender cada 3 meses) o en forma de dispositivos intrauterinos.

Los futuros estudios deberían investigar si el tipo de TRH y/o la dosis impactan diferencialmente en el riesgo de CM. El riesgo de la progesterona podría tener poco impacto clínico en las mujeres que realicen SOOF y mastectomía de reducción de riesgo. Para las mujeres que eligen no someterse a una mastectomía el uso de progesterona puede evitarse en los casos cuando la paciente ya realizó una histerectomía o la realizará en el mismo momento que la SOOF.

Cabe destacar que la morbilidad de una histerectomía no es igual a la de una SOOF, pero en aquellas pacientes menores de 45 años que eventualmente realicen una cirugía de reducción de riesgo deben ser aconsejadas que la extirpación del útero erradicaría la necesidad de progestágenos.

## Riesgo de CM por fórmula de TRH en portadores de variantes patogénicas en genes BRCA1 y/o BRCA2 después de SOOF. (Adaptado de Gordhandas et al 2018)

Estudio	Diseño	Grupos de comparación	Fórmula de TRH utilizada y número de individuos	Riesgo de CM por fórmula	Conclusiones
Rebbeck (26)	Cohorte prospectiva	Casos: mujeres que se sometieron a SOOF y utilizaron TRH	E: 50 E+P: 34	E: HR 0.44 (95% IC 0.12-1.61) E+P:HR0.43(95% IC 0.07-2.68)	La reducción del riesgo de CM para las mujeres que tomaron progesterona con o sin estrógeno y las mujeres que tomaron estrógeno solo no fue significativamente distinta.
		Controles: mujeres sin SOOF y que no utilizaron TRH	NA		
Eisen (27)	Control de casos coincidente retrospectivo	Casos: mujeres con CM	E: 28 E+P: 34	E: OR 0.51 (95% IC 0.27-0.98, p = 0.04) E+P:OR0.66(95% IC 0.34-1.27, p = 0.21)	Se observó una asociación inversa con el riesgo de CM con el uso de estrógenos solamente; la asociación con el uso de E + P no fue estadísticamente significativa
		Controles: mujeres sin CM	E: 40 E+P: 28		
Kotso-poulos (28)	Control de casos coincidente retrospectivo	Casos: mujeres con CM posmenopáusico	E: 46 E+P: 28	E: OR 1.0 (95% IC 0.62-1.62, p = 0.11) E+P:OR0.65(95% IC 0.38-1.11, p = 0.23)	No hay ningún efecto adverso de las formulaciones combinadas de estrógeno solo o E + P sobre el riesgo de CM en portadores de mutación BRCA1 después de SOOF
		Controles: mujeres sin CM	E: 46		
Kotso-poulos (28)	Prospectiva, cohorte longitudinal	Mujeres que usaron TRH después de SOOF	E: 259 E+P: 66	E: HR 0.73 (95% IC 0.41-1.32, p = 0.30) E+P:HR1.31(95% IC 0.66-2.57, p = 0.44)	El posible efecto adverso de la terapia de reemplazo hormonal que contiene progesterona requiere más estudio
		Mujeres que no usaron TRH después de SOOF	NA		

Referencias: CM, Cáncer de Mama; SOOF, Salpingooforectomía bilateral; TRH, Terapia de Reemplazo Hormonal; E, estrógeno solamente; E+P, estrógeno más progesterona; NA, No Aplica; HR, hazard ratio; IC, Intervalo de Confianza; OR, Odds Ratio.

### Pregunta 3: ¿Cuál es la duración óptima de la TRH en pacientes con variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 salpingooforectomizadas?

Como resultado de la búsqueda sistemática, no se encontró evidencia directa en la población de interés (portadoras de variantes patogénicas en BRCA1 y BRCA2) acerca de la duración óptima de la TRH y su relación con la aparición de eventos adversos relacionados o incidencia de cáncer de mama.

Cabe mencionar que si bien los trabajos analizados para las preguntas anteriores describen una media de tiempo de 2,79 a 4,4 años, no han sido diseñados con la finalidad de responder esta pregunta en particular.

Por tal motivo, se resumen los datos surgidos de la evidencia indirecta del uso de esta terapia en pacientes menopáusicas no portadoras, de población general.

La administración de TRH para el manejo de síntomas relacionados al climaterio comenzó a extenderse desde alrededor del año 1940 y para la década del 90, cerca del 40% de las mujeres en países como EEUU o el Reino Unido recibían algún tipo de TRH **(33,34)**.



Sin embargo, hasta ese momento, no se disponía de ningún Estudio Clínico Aleatorizado (ECA) que demostrara la utilidad o seguridad de esta estrategia a corto o largo plazo.

En el año 2002 se publicó un ECA con resultados relacionados a salud cardiovascular como principal objetivo a evaluar y riesgo de CM como principal evento adverso a controlar, tanto en el grupo que recibía una combinación de estrógeno/progesterona vs. placebo como un grupo de mujeres hysterectomizadas que recibían estrógenos solo vs. placebo **(32,35)**.

La duración planeada del uso de TRH combinada vs. placebo fue de 8.5 años, sin embargo, se detuvo el estudio porque se llegó a cierto número de eventos adversos (CM) en el grupo intervención comparado contra placebo a los 5.2 años de seguimiento, (HR 1.26 IC 1.00-1.59).

Se continuó con la rama del estudio que incluía mujeres hysterectomizadas, a las cuales se les administró solo estrógeno, hasta una media de uso de 5.9 años, también suspendida por demostrarse un aumento del riesgo de ACV **(35)**.

En este trabajo, el uso de estrógenos no se asoció a un aumento de riesgo de CM en mujeres menopáusicas e hysterectomizadas (que no requieren suplemento con progestágenos), por el contrario, se evidenció una reducción no significativa del mismo, (HR 0.79, IC 95% 0.61-1.02). Asimismo, en el seguimiento de este grupo a largo plazo (11.8 años) este efecto protector no solo se mantuvo sino que se demostró como significativo, (HR 0.77, IC 95% 0.62-0.95);  $p=0.02$  y sostenido aún luego de suspendida la administración de la droga.

Siendo estos los únicos ECA con poder suficiente para sacar conclusiones clínicamente significativas, se carece de mayor información sobre seguridad o eventos adversos mas allá de un tiempo de uso continuo de entre 5.2-5.9 años para las dos estrategias. Por tanto, se estableció que una duración media de 5 años de la combinación de Estrógenos Conjugados de Equino (ECE) y Acetato de Medroxi Progesterona (AMP) está relacionada a un aumento significativo de riesgo de CM en mujeres postmenopausicas de la población general. Asimismo, el uso de TRH combinada no se asoció con un incremento del riesgo de cáncer de ovario (HR 1.41; IC 95%, 0.75-2.66).



## DISCUSIÓN

La reunión de consenso fue realizada en el INC el día 8/11/2019 con participación presencial del panel de expertos convocados. Durante la misma, el equipo elaborador presentó la evidencia analizada con su categorización correspondiente y se discutió sobre distintos aspectos de la temática.

Finalmente se procedió a definir la fuerza y dirección de las recomendaciones para cada pregunta planteada, mediante votación por mayoría simple con un 80% de acuerdo (ver sección “Recomendaciones”).

Se resumen a continuación algunos temas que surgieron durante la reunión de consenso que si bien no se encuentran estrictamente incluidos en la evidencia analizada, complementan las consideraciones a tener en cuenta en estos casos:

- El tipo de TRH (formulación, dosis, combinación, etc.) fue ampliamente debatido y se coincidió en que los esquemas utilizados en la mayoría de los trabajos referidos (principalmente WHI) no son actualmente utilizados y por lo tanto, los riesgos descritos no pueden ser confiablemente extrapolados a pacientes en la actualidad. También se discutió sobre la escasa información que los estudios dan sobre este punto e incluso sobre la posibilidad de consultar a los autores que tipo de TRH recibieron las pacientes (vaginal, continuo, secuencial, etc.).
- Se planteó la problemática de administrar solo estrógenos a mujeres con útero y se mencionaron opciones alternativas posibles como deprivación periódica con progestero-na, uso de dosis muy bajas o evaluar histerectomía en casos donde haya factores de ries-go o morbilidad agregada (miomatosis, tamoxifeno, engrosamiento endometrial, etc.).
- La utilización de estrógenos locales vaginales y su efecto beneficioso en el alivio de sín-tomas ginecológicos (sequedad vaginal, dispareunia, etc.) fue discutido como opción, si bien se desconoce la efectividad de esta estrategia en pacientes portadoras y además no incidiría sobre las consecuencias sistémicas de la menopausia precoz quirúrgica (obser-vación sobre terapia local y/o sistémica). De forma similar se mencionó la posibilidad de utilizar otras terapias no hormonales/alternativas que minimicen los síntomas vasomoto-res y ginecológicos sin exponer a estas pacientes a tratamientos hormonales.
- Se discutió si la TRH debería ser considerada solamente en pacientes sintomáticas (va-somotores y ginecológicos) o en todas las pacientes portadoras con menopausia precoz quirúrgica, aún aquellas que no presenten síntomas. Los puntos debatidos en este con-texto incluyen el beneficio que la TRH produce a largo plazo en áreas no sintomáticas (sistemas cardiovascular y óseo), razón por la cual debería ser utilizada en todos los ca-sos independientemente de la presencia de síntomas. Sin embargo esta afirmación pierde peso al considerar que el uso de TRH en pacientes portadoras debería ser por períodos cortos, en cuyo caso los efectos beneficiosos a largo plazo son desconocidos.



- Existe evidencia reciente que avalaría la salpingectomía SIN ooforectomía en mujeres portadoras, como intervención inicial (1er tiempo) para demorar la menopausia quirúrgica en estas pacientes. Sin embargo esta estrategia no se utiliza por el momento para dilatar las edades de SOOF formalmente recomendadas, sino que podría utilizarse para adelantar una intervención de disminución de riesgo en mujeres con historia familiar de CO antes de los 35 años (familias con alta penetrancia clínica). Existen estudios en proceso que permitirán evaluar la efectividad e impacto de esta estrategia.

- Se mencionó también la cantidad de pacientes con mastectomía reductora de riesgo (MRR) incluidas en los estudios analizados ya que éste sería un factor determinante en la evaluación del riesgo de CM. Meta-análisis de Marchetti: 2 estudios prospectivos con pacientes SIN MRR, 1 estudio retrospectivo con 50% mastectomizadas. Revisión sistemática Gordhandas: ninguna de las pacientes presentaban MRR.

## ANEXO

### BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

#### Pubmed

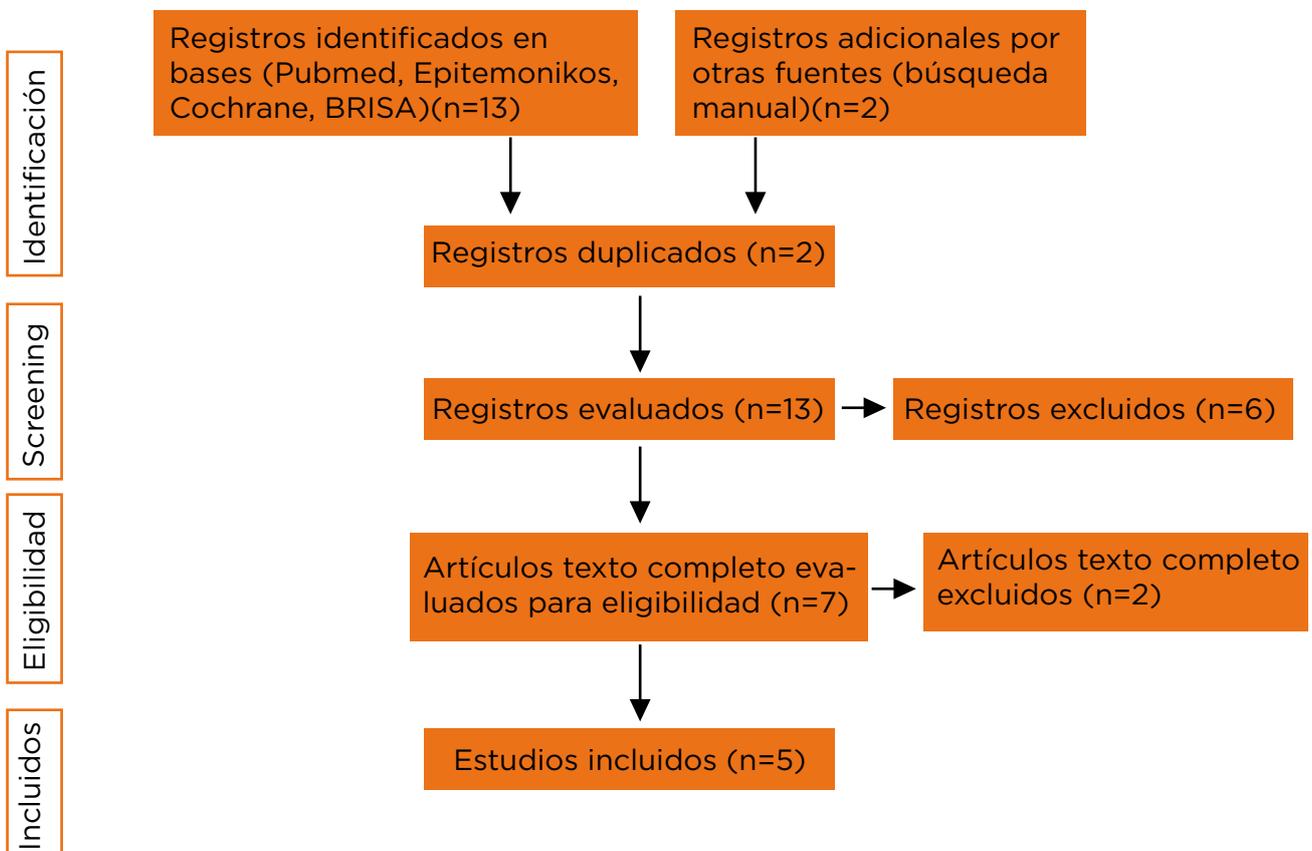
(hrt[All Fields] AND (“breast neoplasms”[MeSH Terms] OR (“breast”[All Fields] AND “neoplasms”[All Fields]) OR “breast neoplasms”[All Fields] OR (“breast”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “breast cancer”[All Fields]) AND (“risk”[MeSH Terms] OR “risk”[All Fields]) AND (“genes, brca1”[MeSH Terms] OR (“genes”[All Fields] AND “brca1”[All Fields]) OR “brca1 genes”[All Fields] OR “brca1”[All Fields]) AND (“genes, brca2”[MeSH Terms] OR (“genes”[All Fields] AND “brca2”[All Fields]) OR “brca2 genes”[All Fields] OR “brca2”[All Fields])) AND (“2014/04/26”[PDAT] : “2019/04/24”[PDAT])

#### Epistemonikos

(title:(hormone replacement therapy) OR abstract:(hormone replacement therapy)) AND (title:(brca mutation carriers) OR abstract:(brca mutation carriers)) OR abstract:(hormone replacement therapy) AND (title:(brca mutation carriers) OR abstract:(brca mutation carriers))

Términos generales: “hormone replacement therapy”, “BRCA mutation carriers”

#### PRISMA





## BIBLIOGRAFÍA

1. K.B. Kuchenbaecker, J.L. Hopper, D.R. Barnes, K.-A. Phillips, T.M. Mooij, M.-J. Roos-Blom, S. Jervis, F.E. van Leeuwen, R.L. Milne, N. Andrieu, D.E. Goldgar, M.B. Terry, M.A. Rookus, D.F. Easton, A.C. Antoniou, L. BRCA1 and BRCA2 Cohort Consortium, L. McGuffog, D.G. Evans, D. Barrowdale, D. Frost, J. Adlard, K.-R. Ong, L. Izatt, M. Tischkowitz, R. Eeles, R. Davidson, S. Hodgson, S. Ellis, C. Nogues, C. Lasset, D. Stoppa-Lyonnet, J.-P. Fricker, L. Faivre, P. Berthet, M.J. Hooning, L.E. van der Kolk, C.M. Kets, M.A. Adank, E.M. John, W.K. Chung, I.L. Andrulis, M. Southey, M.B. Daly, S.S. Buys, A. Osorio, C. Engel, K. Kast, R.K. Schmutzler, T. Caldes, A. Jakubowska, J. Simard, M.L. Friedlander, S.-A. McLachlan, E. Machackova, L. Foretova, Y.Y. Tan, C.F. Singer, E. Olah, A.-M. Gerdes, B. Arver, H. Olsson, Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers, *JAMA* 317 (2017) 2402–2416, <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7112>.
2. Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. Hopper, N. Loman, H. Olsson, O. Johannsson, Å. Borg, B. Pasini, P. Radice, S. Manoukian, D.M. Eccles, N. Tang, E. Olah, H. Anton-Culver, E. Warner, J. Lubinski, J. Gronwald, B. Gorski, H. Tulinius, S. Thorlacius, H. Eerola, H. Nevanlinna, K. Syrjäkoski, O.-P. Kallioniemi, D. Thompson, C. Evans, J. Peto, F. Lalloo, D.G. Evans, D.F. Easton, Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies, *Am. J. Hum. Genet.* 72 (2003) 1117–1130, <https://doi.org/10.1086/375033>.
3. A.P.M. Finch, J. Lubinski, P. Møller, C.F. Singer, B. Karlan, L. Senter, B. Rosen, L. Maehle, P. Ghadirian, C. Cybulski, T. Huzarski, A. Eisen, W.D. Foulkes, C. Kim-Sing, P. Ainsworth, N. Tung, H.T. Lynch, S. Neuhausen, K.A. Metcalfe, I. Thompson, J. Murphy, P. Sun, S.A. Narod, Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation, *J. Clin. Oncol.* 32 (2014) 1547–1553, <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.2820>.
4. S.M. Domchek, T.M. Friebel, C.F. Singer, D.G. Evans, H.T. Lynch, C. Isaacs, J.E. Garber, S.L. Neuhausen, E. Matloff, R. Eeles, G. Pichert, L. Van t'Veer, N. Tung, J.N. Weitzel, F.J. Couch, W.S. Rubinstein, P.A. Ganz, M.B. Daly, O.I. Olopade, G. Tomlinson, J. Schildkraut, J.L. Blum, T.R. Rebbeck, Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality, *JAMA* 304 (2010) 967–975, <https://doi.org/10.1001/jama.2010.1237>.
5. Eleje, G.U.; Eke, A.C.; Ezebialu, I.U.; Ikechebelu, J.I.; Ugwu, E.O.; Okonkwo, O.O. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018, 8, CD012464.
6. M.B. Daly, R. Pilarski, M. Berry, S.S. Buys, M. Farmer, S. Friedman, J.E. Garber, N.D. Kauff, S. Khan, C. Klein, W. Kohlmann, A. Kurian, J.K. Litton, L. Madlensky, S.D. Merajver, K. Offit, T. Pal, G. Reiser, K.M. Shannon, E. Swisher, S. Vinayak, N.C. Voian, J.N. Weitzel, M.J. Wick, G.L. Wiesner, M. Dwyer, S. Darlow, NCCN guidelines insights: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian, version 2.2017, *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 15 (2017) 9–20, <https://doi.org/10.6004/jnccn.2017.0003>.
7. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, RoccaWA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483–491.

- 
- 8.** W.H. Parker, M.S. Broder, E. Chang, D. Feskanich, C. Farquhar, Z. Liu, D. Shoupe, J.S. Berek, S. Hankinson, J.E. Manson, Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study, *Obstet. Gynecol.* 113 (2009) 1027-1037, <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181a11c64>.
  - 9.** W.A. Rocca, B.R. Grossardt, M. de Andrade, G.D. Malkasian, L.J. Melton, Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study, *Lancet Oncol.* 7 (2006) 821-828, <https://doi.org/10.1016/S1470>.
  - 10.** S. Gordhandas, B.M. Norquist, K.P. Pennington, et al., Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits, *Gynecologic Oncology*, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.12.014>.
  - 11.** Tucker, P.E.; Cohen, P.A. Sexuality and Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2017, 27, 847-852.
  - 12.** Kalantaridou, S.N.; Naka, K.K.; Papanikolaou, E.; Kazakos, N.; Kravariti, M.; Calis, K.A.; Paraskevidis, E.A.; Sideris, D.A.; Tsatsoulis, A.; Chrousos, G.P.; et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: Normalization with hormone therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004, 89, 3907-3913.
  - 13.** W.G. for the W.H.I, Writing group for the women's health initiative investigators, risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial, *JAMA, J. Am. Med. Assoc.* 288 (2002) 321-333, <https://doi.org/10.1001/jama.288.3.321>.
  - 14.** Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone replacement therapy in cancer survivors: review of the literature. *Pathol Oncol Res.* 2019 Jan 08; [doi: 10.1007/s12253-018-00569-x]
  - 15.** Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ: British Medical Journal.* 2008;336(7650):924-926. doi:10.1136/bmj.39489.470347.AD.
  - 16.** Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. Going from evidence to recommendations. *BMJ: British Medical Journal.* 2008;336(7652):1049-1051. doi:10.1136/bmj.39493.646875.AE.
  - 17.** C. Marchetti, F. De Felice, S. Boccia, C. Sassu, V. Di Donato, G. Pergnola, I. Palaia, M. Monti, L. Muzii, V. Tombolini, P. Benedetti Panici. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Critical Reviews in Oncology / Hematology* 132 (2018) 111-115; 2018.
  - 18.** J.B. Madalinska, M. van Beurden, E.M.A. Bleiker, H.B. Valdinarsdottir, J. Hollenstein, L.F. Massuger, K.N. Gaarenstroom, M.J.E. Mourits, R.H.M. Verheijen, E.B.L. van Dorst, H. van der Putten, K. van der Velden, H. Boonstra, N.K. Aaronson, The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic Salpingo-oophorectomy, *J. Clin. Oncol.* 24 (2006) 3576-3582, <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.05.1896>.

- 
- 19.** N. Johansen, A.H. Liavaag, T.G. Tanbo, A.A. Dahl, A.H. Pripp, T.M. Michelsen, Sexual activity and functioning after risk-reducing salpingo-oophorectomy: impact of hormone replacement therapy, *Gynecol. Oncol.* 140 (2016) 101-106, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.11.016>.
- 20.** Finch, K.A. Metcalfe, J.K. Chiang, L. Elit, J. McLaughlin, C. Springate, R. Demsky, J. Murphy, B. Rosen, S.A. Narod, The impact of prophylactic salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual function in women who carry a BRCA mutation, *Gynecol. Oncol.* 121 (2011) 163-168, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.326>.
- 21.** R.F.M. Vermeulen, M. van Beurden, J.M. Kieffer, E.M.A. Bleiker, H.B. Valdimarsdottir, L.F.A.G. Massuger, M.J.E. Mourits, K.N. Gaarenstroom, E.B.L. van Dorst, H.W.H.M. van der Putten, N.K. Aaronson, Hormone replacement therapy after risk-reducing salpingo-oophorectomy minimises endocrine and sexual problems: a prospective study, *Eur. J. Cancer* 84 (2017) 159-167, <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.018>.
- 22.** P.E. Tucker, M.K. Bulsara, S.G. Salfinger, J. Jit-Sun Tan, H. Green, P.A. Cohen, The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy, *Maturitas* 85 (2016) 42-48, <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.12.004>.
- 23.** C. Garcia, L. Lyon, C. Conell, R.D. Littell, C.B. Powell, Osteoporosis risk and management in BRCA1 and BRCA2 carriers who undergo risk-reducing salpingo-oophorectomy, *Gynecol. Oncol.* 138 (2015) 723-726, <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.020>.
- 24.** J. Challberg, L. Ashcroft, F. Laloo, B. Eckersley, R. Clayton, P. Hopwood, P. Selby, A. Howell, D.G. Evans, 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* 105 (2011) 22-27, <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.202>.
- 25.** C.M. Rivera, B.R. Grossardt, D.J. Rhodes, R.D. Brown, V.L. Roger, L.J. Melton, W.A. Rocca, Increased cardiovascular mortality following early bilateral oophorectomy, *Menopause* 16 (2009) 15-23, <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31818888f7>.
- 26.** T.R. Rebbeck, T. Friebel, T. Wagner, H.T. Lynch, J.E. Garber, M.B. Daly, C. Isaacs, O.I. Olopade, S.L. Neuhausen, L. van 't Veer, R. Eeles, D.G. Evans, G. Tomlinson, E. Matloff, S.A. Narod, A. Eisen, S. Domchek, K. Armstrong, B.L. Weber, PROSE study group, effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE study group, *J. Clin. Oncol.* 23 (2005) 7804-7810, <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.00.8151>.
- 27.** Eisen, J. Lubinski, J. Gronwald, P. Moller, H.T. Lynch, J. Klijn, C. Kim-Sing, S.L. Neuhausen, L. Gilbert, P. Ghadirian, S. Manoukian, G. Rennert, E. Friedman, C. Isaacs, E. Rosen, B. Rosen, M. Daly, P. Sun, S.A. Narod, Hereditary breast cancer clinical study group, hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers, *J. Natl. Cancer Inst.* 100 (2008) 1361-1367, <https://doi.org/10.1093/jnci/djn313>.

- 
- 28.** J. Kotsopoulos, T. Huzarski, J. Gronwald, Pal Moller, Henry, T. Lynch, S.L. Neuhausen, L. Senter, Rochelle Demsky, W.D. Foulkes, C. Eng, B. Karlan, N. Tung, Christian, F. Singer, P. Sun, J. Lubinski, S.A. Narod, Hormone replacement therapy after menopause and risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers: a case-control study, *Breast Cancer Res. Treat.* 155 (2016) 365–373, <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3685-3>.
- 29.** Kotsopoulos, J., Gronwald, J., Karlan, B.Y., Huzarski, T., Tung, N., Moller, P., Armel, S., Lynch, H.T., Senter, L., Eisen, A., Singer, C.F., Foulkes, W.D., Jacobson, M.R., Sun, P., Lubinski, J., Narod, S.A.. Hereditary breast cancer clinical study group. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol.* 4 (8), 1059–1065.; 2018.
- 30.** J.V. Cohen, L. Chiel, L. Boghossian, M. Jones, J.E. Stopfer, J. Powers, T.R. Rebbeck, K.L. Nathanson, S.M. Domchek, Non-cancer endpoints in BRCA1/2 carriers after risk-reducing salpingo-oophorectomy, *Familial Cancer* 11 (2012) 69–75, <https://doi.org/10.1007/s10689-011-9480-8>.
- 31.** Beral, V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003, 362, 419–427.
- 32.** Rossouw, J.E.; Anderson, G.L.; Prentice, R.L.; LaCroix, A.Z.; Kooperberg, C.; Stefanick, M.L.; Jackson, R.D.; Beresford, S.A.; Howard, B.V.; Johnson, K.C.; et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 288, 321–333.
- 33.** Million Women Study Collaborators. Patterns of use of hormone replacement therapy in one million women in Britain, 1996–2000. *BJOG* 2002; 109: 1319–30.
- 34.** Greendale GA, Judd HL. The menopause: health implications and clinical management. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 426–36.
- 35.** Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, et al. Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(5): 476-486.



**Instituto Nacional del Cáncer**

Av. Julio A. Roca 781 10º piso  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
[www.argentina.gob.ar/salud/inc](http://www.argentina.gob.ar/salud/inc)

**INC responde:  
0800 333 3586**



**Instituto Nacional  
del Cáncer**



**Ministerio de Salud  
Argentina**

