

## SUPRESIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

**Dr. Michael Baum**

Conferencia pronunciada el 6 de septiembre de 2005  
Transcripción de la videgrabación

*Rev Arg Mastol* 2005; 24(85): 343-348

Señor Presidente, señoras y señores, nuevamente quiero expresar mi agradecimiento por su tolerancia. Quisiera ahora hacer la exploración de las terapias de adyuvancia endocrinas en las premenopáusicas; ayer les hablé de las posmenopáusicas.

Me pregunto, el médico y la paciente, qué dirían hoy en día. El médico diría: "lo que usted necesita es goserelín adyuvante" y actualmente las pacientes dicen o piensan: "espero que esto esté basado en evidencias". Les quiero mostrar las evidencias que avalan el uso adecuado de agonistas LHRH en terapia de adyuvancia del cáncer de mama precoz.

Nuevamente, permítanme explicar, yo soy cirujano y en mi país existe la idea según la cual los cirujanos fueron los responsables del desarrollo de la terapia endocrina para el cáncer de mama, no los oncólogos. ¿Por qué? La razón se remonta al trabajo clásico de George Beatson, en el *Lancet* en 1896, donde se describen 3 casos exitosos de cáncer de mama avanzado, tratados por ooforectomía. Yo indagué en la historia respectiva, para un libro que publiqué el año pasado y en el fundamento teórico detrás de las ooforectomías era algo bizarro, porque esto fue quizás 50 años antes de la comprensión del concepto hormonal. Más aún, aunque él habla de tres éxitos en 3 casos, un colega mío que trabajaba en Glasgow, fue a su libro original de cirugía, y descubrió que él operó 9 casos, de los cuales obtuvo tres éxitos. Así que ya en 1896, vemos

esa tasa de respuesta del 30%, para la terapia endocrina en pacientes no seleccionadas.

El mecanismo de acción de la ooforectomía lo conocemos todos bien. Creo que es muy interesante que recordemos que aproximadamente hace 20 ó 30 años nosotros hacíamos hipofisectomías en mujeres que respondían y después recaían, después de una ooforectomía. De hecho, esta mañana cuando caminaba bajo el sol magnífico de la plaza San Martín, se me ocurrió la respuesta que me surgió anoche. Lo que seguramente estuvimos haciendo en esa época, sin comprender lo que pasaba, fue realizar una adrenalectomía quirúrgica, indirectamente, después del fracaso de una ooforectomía. Así que yo creo que hay buenas evidencias históricas aquí; que podríamos lograr respuestas secundarias o adicionales para los inhibidores de aromatasa después de una supresión ovárica.

Quiero introducir el tema con un matiz emocional, si me lo permiten. Recordemos que muchas mujeres le tienen mucho miedo a la quimioterapia; tanto miedo como al diagnóstico de cáncer de mama. Yo creo que cometimos un error muy grave en 1985, en la época de la primera revisión mundial. La única alternativa de terapia para premenopáusicas se dictaminó que tenía que ser quimioterapia; y sin embargo, al mismo tiempo teníamos evidencias de la visión de la revisión de ensayos de castración, que los beneficios eran del mismo orden que los de la quimioterapia. Necesitamos 20 años para empe-

<b>EVIDENCIA QUE INDICA QUE LA QUIMIOTERAPIA TRABAJA EN PARTE VÍA SUPRESIÓN OVÁRICA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LH y FSH se elevan y cae E2.</li> <li>• La amenorrea inducida por quimioterapia es un factor de pronóstico positivo.</li> <li>• En la revisión el beneficio de la ablación ovárica es de la misma magnitud que el de la quimioterapia adyuvante.</li> <li>• En la revisión no hubo beneficio adicional de la ablación ovárica en presencia de quimioterapia.</li> </ul>

Cuadro 1

zar a reafirmar las virtudes de la supresión ovárica, alejándonos del manejo de la única alternativa. Este recuperar el territorio empezó en el Reino Unido y en Europa, pero no en EE.UU. donde siguen creyendo que la quimioterapia es el único tratamiento para premenopáusicas.

Yo quisiera resumir las evidencias que tenemos, y muestran que en premenopáusicas que responden a hormonas, la quimioterapia funciona en gran medida vía la supresión ovárica. Cuando damos quimioterapia la LH y FSH se elevan y los niveles de estradiol caen, como con la castración (Cuadro 1). La amenorrea que es inducida por la quimioterapia es un factor de pronóstico positivo. En la revisión o visión global, los beneficios de la ablación ovárica son de la misma magnitud que la quimioterapia de adyuvancia, para pacientes que responden a hormonas. En la revisión no se vieron beneficios adicionales alrededor de la ablación ovárica en presencia de quimioterapia. Todo esto sería evidencia indirecta de que la quimioterapia está logrando la supresión ovárica.

Si vemos algunas de las cifras para los distintos regímenes terapéuticos y la incidencia de amenorrea, con CMF clásica en mujeres de más de 40 años, en la mayoría se produce amenorrea. Con CAF o FEC, en la mayoría se produce

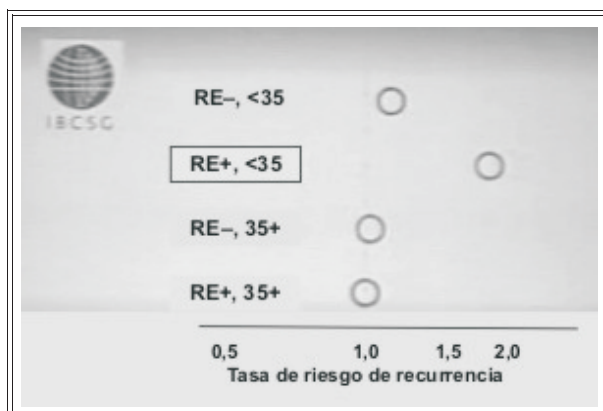
<b>EFFECTOS ENDOCRINOS DE LA QUIMIOTERAPIA</b>			
Edad (n)	No A	A/R	A/sin R
< 35 (90)	88%	4%	8%
35 (964)	34%	7%	59%
A: Amenorrea. R: Recuperación.			

Cuadro 2

amenorrea; acá también después de los 40 años, y así sucesivamente. Pero debajo de los 40 años, muchas mujeres después de la quimioterapia mantienen o recuperan su menstruación.

En el Cuadro 2 nuevamente vemos el resumen de los estados del grupo IBCSG. Esto muestra claramente los efectos endógenos de la quimioterapia con relación a la edad de las pacientes. Por debajo de 35 años no hay amenorrea; encima de los 35 años, el 59% nunca se recupera de su amenorrea.

Después tenemos estos datos donde vemos la tasa de riesgo para recaídas en pacientes tratadas con quimioterapia sin supresión ovárica adicional (Cuadro 3). Así que acá tenemos cuatro categorías de pacientes. Un sector de receptores negativos de menos de 35 años, receptores positivos de menos de 35 años, receptores negativos de más de 35 años y receptores positivos de más de 35 años. Les están dando únicamente quimioterapia. En el ensayo IBCSG pueden ver que hay un grupo extremo con receptores positivos y de menos de 35 años; éstas son las pacientes que retienen los ciclos, es decir, no hay supresión ovárica. Así que éste es el ensayo IBCSG. Lo mismo ocurre en cuanto a los estudios ECOG, Southwest Oncology Group y del NSABP (Cuadro 4). En todos estos estudios de pacientes con receptores positivos y de menos de 35 años, tratadas con quimioterapia únicamente, a este grupo también le va peor con una tasa de riesgo de casi 2, comparada con los otros grupos, según las evidencias indirectas de la im-



Cuadro 3. Quimioterapia sin hormonas.



Cuadro 4. Quimioterapia sin hormonas.

portancia de suprimir la función ovárica en este grupo de pacientes.

¿Hay circunstancias, en consecuencia, en las cuales la terapia endocrina puede reemplazar o mejorar los resultados que obtenemos con quimioterapia? Ésta es la pregunta que les quiero plantear.

Hay una serie de ensayos que exploran esta posibilidad (Cuadro 5). Una comparación directa entre goserelín *versus* quimioterapia. Después están los ensayos en los que reúnen goserelín más tamoxifeno *versus* quimioterapia. Después los ensayos en los que se reúnen goserelín más o menos tamoxifeno después de quimioterapia. El tema es muy complejo. Es complejo por la mis-

#### ¿HAY CIRCUNSTANCIAS EN LAS QUE LA TERAPIA ENDOCRINA PUEDE REEMPLAZAR O MEJORAR LA QUIMIOTERAPIA?

- Goserelín *versus* quimioterapia.
- Goserelín más tamoxifeno *versus* quimioterapia.
- Goserelín más o menos tamoxifeno después de quimioterapia.

Cuadro 5

ma razón que les planteé al principio. Adoptamos la quimioterapia como un tratamiento por *default*, hace 20 años.

En el ensayo Zebra, que todos conocen, hubo una comparación cara a cara de goserelín por 2 años *versus* CMF clásico durante 2 años; en los resultados para las receptor positivo no había diferencias, pero para las receptor negativo, a la quimioterapia le fue mejor que a la supresión ovárica, como sería de anticipar. Éstas son buenas evidencias a favor de los resultados equivalentes de CMF y supresión ovárica en pacientes receptor positivo.

Hay datos interesantes del ensayo Zebra que evalúan estos tratamientos sobre la tasa de amenorrea. A los 2 años con la LHRH, el 100% de las mujeres tienen amenorrea, mientras que apenas encima de un 60% tienen amenorrea. Después de retirar el goserelín y la quimioterapia, la menstruación vuelve o los ciclos vuelven y durante los próximos 6 años más mujeres pasan a tener amenorrea. Después de 8 años, no hay diferencia significativa en este grupo etario, donde aproximadamente el 60% tendrá amenorrea 8 años después.

Un ensayo distinto es el IBCSG, ensayo VIII, con una *randomización* en tres sentidos: goserelín, CMF o CMF seguido por goserelín. En las pacientes con receptores positivos, las líneas se superponen en gran medida, ya sea que se emiece con quimioterapia o goserelín.

También si desglosamos a las poblaciones según la edad, podemos ver para las de menos de 39 años (el grupo etario menor), la importancia de agregarle goserelín a la quimioterapia y encima de los 40 años parece no importar mucho. Así que actualmente recibimos los resultados de ensayos clínicos que avalan las evidencias indirectas que les mostré al comienzo sobre la importancia de la supresión ovárica y su relación con la edad de la mujer premenopáusica.

En este estudio se pueden ver los efectos los efectos adicionales del tamoxifeno y goserelín. Ésta es la justificación, el tamoxifeno solo se asocia con muy altos niveles de estradiol, niveles exagerados. Mi grupo hizo el primer ensayo de tamoxifeno en premenopáusicas. Se consideraba una cosa muy peligrosa, porque el tamoxifeno al bloquear al receptor de estrógeno en el hipotálamo, se producen en niveles muy altos de estradiol. Pero la combinación de una única LHRH más tamoxifeno, se asocia con ningún estradiol detectable, así que esto lo hace un enfoque muy atractivo, por encima y más allá del goserelín.

Hablaré del ensayo austríaco que ha explorado esto, evaluando una combinación de goserelín y tamoxifeno, durante 5 años *versus* 6 ciclos de CMF, estudio austríaco en manos de R. Jakesz. Los resultados para sobrevida libre de recaídas a 6 años de seguimiento, muestran una leve ventaja a favor de la combinación de goserelín y tamoxifeno, por encima de la quimioterapia; aunque es un CMF clásico y no el AC o CAF, como regímenes más modernos.

El próximo estudio que quiero repasar brevemente, es el INT 0101 que es la combinación de ECOG, SWOG y CALGB. En este ensayo hubo regímenes más modernos de quimioterapia, CAF, CAF seguido de goserelín o CAF seguido por goserelín y tamoxifeno; así que la cosa se va complicando. Ya que es un estudio americano, no pudieron resistir dar quimioterapia como única alternativa de terapia. Finalmente los resul-

tados parecen bastantes distintos, según el grupo etario. En el grupo etario de más de 40 años, el mejor resultado se ve con la combinación de la quimioterapia seguido por goserelín y tamoxifeno. En las pacientes de menos de 40 años, se comprueba la importancia de agregar goserelín a la quimioterapia sola. Así que hay una mejoría escalonada debajo de los 40 años.

Las evidencias indican que todo esto se relaciona a los niveles de estradiol. La cantidad de mujeres que logran niveles de estradiol posmenopáusico en los tres grupos, en las de menos de 40 años, la quimioterapia sola no alcanza; mientras que el agregado de terapia endocrina completa la supresión ovárica. En las de más de 40 años no es tan importante.

El estudio más complicado del que soy el responsable (por esto les pido disculpas) es el ZIPP Combined Analysis, es un estudio grande, de casi 3.000 pacientes de menos de 50 años. Aproximadamente la mitad de ellas fueron sometidas a quimioterapia de inicio; después fueron *randomizadas* en cuatro brazos: sin tratamiento ulterior, con goserelín, con tamoxifeno o goserelín más tamoxifeno. Éste fue el primero de los ensayos de goserelín lanzado poco tiempo después de la revisión mundial. Así que esto que tiene casi 20 años acaba de someterse a la publicación por muchas razones, aunque sí la presentamos en ASCO.

Los resultados finales son bastante claros. Tenemos pacientes que recibieron quimioterapia antes de la *randomización* y no hay ventajas extra si damos goserelín. Con y sin goserelín las curvas están sobrepuestas si recibieron quimioterapia antes, pero en las que no habían recibido quimioterapia, el goserelín tenía una ventaja altamente significativa en sobrevida libre de enfermedad.

Algo muy interesante fue ver los cuatro estudios donde se hace un análisis factorial de dos

por dos basado en el estatus de los receptores y de si habían recibido o no quimioterapia antes de la *randomización*. Tenemos el grupo con resultados significativos; quimioterapia que no se había dado, receptores positivos, tratadas con goserelín con una tasa de riesgo de 0,7 altamente significativa. Un 30% de reducción en el riesgo relativo en este grupo, simplemente con goserelín, en ausencia de quimioterapia. Repito, que es tan bueno como podemos anticipar con quimioterapia aislada. Los otros grupos no llegaron a un nivel de significación.

He escrito varios artículos, varias revisiones sobre este tema, que si me los solicitan se los enviaré por correo electrónico. Quisiera resumir lo que yo creo que podría ser el rol del goserelín (Cuadro 6). En las pacientes que son receptor positivo, si son tratadas con quimioterapia, si no logramos inducir la amenorrea, entonces los resultados no serán buenos. Creo que tenemos que agregar la supresión ovárica de algún tipo. Por supuesto, si están cerca de la menopausia, pueden pensar en la castración quirúrgica en vez de dos años de un agonista de la LHRH. Creo que si estamos ante una mujer con receptores positivos que quiere preservar su fertilidad, hay que ofrecerle la supresión ovárica por dos años. Estamos hablando de seres humanos que tienen sus sueños, ambiciones y sus necesidades. Una mujer debe poder elegir, por más incertidumbre que padezca el médico en cuanto a esto de retener la función ovárica, si ella todavía no ha iniciado o completado su familia. A las pacientes hay que informarles estos datos. Tengo muchas pacientes que han tenido embarazos exitosos, después de tratarlas así. Recuerden que un embarazo de por sí no empeora el pronóstico de cáncer de mama. En combinación con tamoxifeno, el goserelín es tan eficaz como CMFT, es decir, quimioterapia más tamoxifeno; así que goserelín más tamoxifeno pueden considerarse equivalentes. El goserelín y el tamoxifeno pueden considerarse una alternativa en todas las pacientes receptor positivo, de más de 40 años. Yo creo que hay datos

#### ROL SUGERIDO DEL GOSERELÍN

- Inducir amenorrea en pacientes tratadas con quimioterapia.
- Como alternativa a la quimioterapia en casos RE+ en mujeres que desean mantener la fertilidad.
- En combinación con tamoxifeno como alternativa a CMFT.
- GT como alternativa a la quimioterapia en todas las pacientes con RH+ mayores de 40 años.
- Haciendo el *priming* a la paciente para un inhibidor de aromatasas.

**Cuadro 6**

suficientes para llegar a hacer esa aseveración. Pero es muy difícil mover los fundamentos, una vez que ya estamos acostumbrados a usar quimioterapia como única alternativa de tratamiento. Finalmente, como me preguntaron ayer, está el llevar a la paciente a hacer un *priming* para un inhibidor de aromatasas.

Yo quiero hablar del rol de los inhibidores de aromatasas en las premenopáusicas. Hay varios ensayos que estudian este tema. Tenemos el ensayo ABCSG 12, que es el grupo austríaco bajo R. Jakesz. Todas son pacientes con goserelín y después *randomizaron* en cuatro brazos, con anastrozol más ácido zoledrónico (es decir, el bifosfonato), anastrozol solo, tamoxifeno más ácido zoledrónico o tamoxifeno aislado. Así que éste es un ensayo factorial de dos por dos, en mujeres que ya tienen supresión ovárica.

Los resultados clínicos surgirán el año que viene, pero mientras tanto ya tenemos datos interesantes que muestran que en premenopáusicas con supresión de estrógeno completa, como resultado de la supresión ovárica y supresión suprarrenal, pueden proteger contra pérdidas óseas utilizando ácido zoledrónico.

Si observamos los resultados para la colum-



na lumbar y el trocánter, eran intervalos de hasta 12 meses. Esto es lo que ocurre en ausencia del bifosfonato y en presencia del bifosfonato. Así que aunque están muy preocupados por la pérdida potencial de densidad mineral ósea por la suspensión de estrógeno total en estas mujeres jóvenes, aparentemente se puede corregir con el uso simultáneo de bifosfonatos.

Nosotros tenemos ensayos que están explorando el mismo tema, pero no tenemos resultado alguno aún. Es el ensayo SOFT que apunta a unas 3.000 pacientes, comparando supresión ovárica más exemestane, tamoxifeno y supresión ovárica más tamoxifeno; y el ensayo TEXT, que es supresión ovárica, ya sea con exemestane o con tamoxifeno. Estos ensayos están en evolución en Europa y están incluyendo pacientes en Europa.

Finalmente les quiero recordar algo acerca de la premenopáusica con cáncer de mama (Cuadro 7). Esta es una imagen hermosa pintada por Heath Roselli, un artista que conozco. Esta es una mujer muy hermosa, y dice la leyenda: "hay vida después de la mastectomía". Al principio no nos damos cuenta que tuvo una mastectomía. Le miramos la cara a esta paciente, le vemos la cara. Para muchas pacientes no es el temor de la mastectomía lo que más pesa, el te-



**Cuadro 7.** Hay una vida después de la mastectomía.  
Heath Roselli.

mor a la recaída y el temor a la quimioterapia, es lo que más contribuye a su ansiedad y depresión. Creo que estamos desaprovechando la supresión ovárica en estas mujeres muy frágiles y vulnerables. Los insto a replantear el uso de la supresión ovárica en los casos que he descrito. Muchas gracias.

**PÁGINA PARA PUBLICIDAD**