

SESIÓN CIENTÍFICA

Supresión de la función ovárica en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama hormonosensible: ¿Cuándo y Cómo? La experiencia en un centro universitario de la Ciudad de Buenos Aires.

Ángeles Nico¹, Natalia Zeff¹,
Laura Lay¹, Ariel Sánchez¹,
Dolores Mansilla², Hernán
Ursino², Jorgelina Cavallero²,
Eduardo Armanasco², Juan
Martín Ipiña², Gastón Berman²,
Vanesa López³, Mariana
Savignano³, Andrea Aguilar³,
Marcela Ostojich¹, María Eugenia
Azar², Valeria Cáceres³

RESUMEN

Introducción

El paradigma actual del tratamiento del cáncer de mama hormonosensible en la mujer premenopáusica (CMHSp), contempla la supresión de la función ovárica (SFO) como parte de la adyuvancia hormonal. Su impacto es especialmente significativo en mujeres jóvenes con alto riesgo de recurrencia. La supresión de la función ovárica puede realizarse de manera farmacológica o mediante la castración quirúrgica: cada método tiene sus beneficios y los criterios para la elección de uno u otro no han sido establecidos. La ooforectomía parece ser el método de mayor costo efectividad, pero sus efectos deletereos a largo plazo han sido ampliamente descriptos. Por el contrario, se desconocen los efectos a largo plazo de la castración temporal con análogos GnRH, su costo es mayor y su acceso es limitado para nuestra población. El presente trabajo pretende comparar las características clínicas y terapéuticas de las pacientes dependiendo de la indicación o no de SFO, del método elegido para SFO y del acceso a la misma.

1. Departamento de Ginecología. Instituto de Oncología Ángel Roffo.

2. Departamento de Mastología. Instituto de Oncología Ángel Roffo.

3. Departamento de Oncología, Unidad Funcional de Tumores Femeninos. Instituto de Oncología Ángel Roffo.

Correo electrónico: angeles.nico@gmail.com

Material y método

Estudio analítico de corte transversal: Se evaluaron historias clínicas de pacientes con diagnóstico de cáncer de mama hormonosensible diagnosticado en la premenopausia tratadas en el Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR) entre 2017 y 2020. Se incluyeron pacientes con estadios I a III. Se consideró "dificultad para acceso a análogos GnRH" a una demora mayor a 2 meses por falta de acceso, registrada en la historia clínica. Los datos se analizaron con SPSS y se utilizó la prueba de χ^2 y T de Student para pruebas de asociación y curvas ROC para estudios de sensibilidad.

Resultado

Se incluyeron 127 pacientes, 81(64%) recibieron tratamiento hormonal sin SFO y 46 (36%) con SFO. Entre las pacientes con SFO, 29 (63%) recibieron supresión farmacológica y 17 (37%) quirúrgica. Las características que mostraron asociación con la SFO fueron la edad ($p<0.001$) y haber recibido quimioterapia ($p<0.05$). La elección de análogos GnRH por sobre la castración quirúrgica mostró asociación con edad y deseos de paridad. El 42% de las pacientes tuvo dificultad para acceso a los análogos y ésta fue mayor en pacientes sin cobertura. (OR 6; IC95% 1.28-28; $p=0.018$).

Discusión

El 36% de las pacientes evaluadas recibió algún tipo de SFO, y en concordancia con lo recomendado en la literatura, la indicación de SFO fue mayor en pacientes de alto riesgo y en pacientes más jóvenes. A pesar de no ser un método costo efectivo, la SFO reversible farmacológica con GnRH fue el método de elección (62%); su preferencia mostró asociación con la edad y el deseo de paridad de la paciente. Si bien la falta de cobertura o los problemas de acceso no condicionaron las indicaciones médicas en el 42% de las pacientes con GnRH la supresión ovárica se vio comprometidas por problemas en el acceso a la medicación.

Palabras Clave

Cáncer de mama premenopáusico, Supresión de la función ovárica, Acceso

ABSTRACT

Introduction

Suppression of ovarian estrogen production (SFO) has demonstrated a benefit in Hormone Receptor positive breast cancer premenopausal women (CMHSp). Its impact is especially significant in younger women with high recurrence risk. Suppression of ovarian function can be achieved either chemically or by surgical castration; each method has its pros and cons and the criteria to choose between them has not been established. Oophorectomy seems to be the most cost-effective method but there is substantial evidence on its deleterious effects on the long term. On the contrary the long-term effects of chemical castration in young women with breast cancer are still unknown and the use of GnRH analogues is more expensive and of limited access to our patients. This work describes and compares the clinical and therapeutical characteristics of our patients base on the indication or not of SFO, the method chosen to achieve it and the access to it.

Materials and method

Cross sectional study: Medical histories of women with CMHSp treated at Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR) between 2017 y 2020 were examined. We included patients with stage I to III. We considered "limited access to GnRH analogues" when 2 months or more delay in the application of the drug due to access problems was registered in the medical history. Data was analyzed with SPSS, χ^2 and Student T test were used for association analysis and ROC curves for sensitivity analysis.

Results

One hundred and twenty-seven patients were included, 81 (64%) received hormonal treatment without SFO and 46(36%) with SFO. Between patients with SFO, 29 (63%) received pharmacological suppression and 17 (37%) surgical. Age ($p<0.001$) and the prior treatment with chemotherapy($p<0.05$) where the two characteristics associated with SFO indication. GnRH election over surgical castration was associated with age and parity desire. Forty-two percent of our GnRH cohort had access difficulties, and this limitation was more important in patients without health insurance. (OR 6; IC95% 1.28-28; $p=0.018$).

Discussion

In our study 36% of premenopausal women with hormone receptor positive breast cancer received ovarian function suppression. The indication was associated with younger and high recurrence risk. Despite being described as not cost effective, reversible pharmacological SFO was the most elected method (62%); and its preference was associated with younger age and parity desire. Forty-two percent of these patients had delays in the access to GnRH, nevertheless absence of health insurance and access difficulties did not condition medical indications,

Key words

premenopausal breast cancer, Ovarian function suppression, Access

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Mama (CM) es el más frecuente en el mundo, se estima que 20.000 mujeres son diagnosticadas de CM al año en la Argentina.¹ Alrededor del 85% de los CM son hormonosensibles (CMHS), el 20-30% de los mismos ocurren en pacientes premenopáusicas, (CMHSp).^{2,3} El EBCTG en 2011 encontró un 25% de riesgo de recurrencia en mujeres menores de 45 años diagnosticadas con CMHSp a pesar del uso de Tamoxifeno por 5 años.⁴ En la actualidad se reconoce el beneficio de completar 10 años de tratamiento hormonal con tamoxifeno en pacientes con alto riesgo de recurrencia o realizar un cambio a inhibidores de la aromatasa (IA) en caso de alcanzarse estado menopáusico.^{5,6} Si bien múltiples estudios encontraron un beneficio pronóstico en las pacientes con menopausia secundaria al tratamiento sistémico, fue la publicación de los trabajos SOFT y TEXT en el 2014 lo que demostró que el agregado de la supresión de la función ovárica (SFO) al tratamiento hormonal habitual (Tamoxifeno) mejora el pronóstico de las pacientes. Las últimas actualizaciones con seguimientos de 8 años demostraron un aumento significativo en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global con el agregado de 5 años de SFO al tamoxifeno.⁷ El impacto de la SFO fue mayor para las pacientes con mayor riesgo de recurrencia: aquellas que hubieran realizado quimioterapia previa y que permanecieran premenopáusicas luego de la misma (HR 0.59; IC95% 0.42-0.84). En el estudio ASTRRA el agregado de dos años de SFO con análogos GnRH demostró impacto en SLE (HR 0.69; IC95% 0.48-0.97; p=0.03) en pacientes menores de 45 años que persistieron premenopáusicas

luego de la quimioterapia neoadyuvante.⁸ La revisión sistemática de Bui y colaboradores sobre más de 10.000 pacientes, encontró que el agregado de la SFO al tamoxifeno en CMHSp disminuye la mortalidad (HR 0.86 IC95% 0.78-0.94) tras 12 años de seguimiento.⁹ Si bien los estudios actuales demuestran el beneficio de la SFO para pacientes con CMHSp con alto riesgo de recurrencia, su impacto en pacientes de bajo riesgo parece mínimo y debe ser ponderado con los efectos adversos a corto y largo plazo asociados al tratamiento.

Las estrategias disponibles para SFO son farmacológicas, quirúrgicas o mediante el uso de radioterapia pelviana. La castración farmacológica se realiza con análogos de GnRH, de manera subcutánea (mensual o trimestral). La quirúrgica mediante la ooforectomía bilateral video laparoscópica (OB); y la radiante mediante la irradiación pelviana modificada (DT 20 Gy) actualmente reservada para pacientes con indicación de castración definitiva sin acceso a otros métodos.¹⁰ Los criterios para elección del método de castración, la duración del mismo y las consecuencias y costos a largo plazo de la SFO no han sido establecidos. El uso de análogos GnRH tiene como principal beneficio su reversibilidad, pero conlleva mayores costos y se asocia a inhibiciones incompletas de la función ovárica por dificultades en el acceso o adherencia. Sus efectos a largo plazo sobre morbimortalidad no han sido determinados. La OB ofrece beneficios en costo y no tiene problemas de adherencia, pero es un método irreversible y sus efectos negativos a largo plazo fueron demostrado es múltiples trabajos: en el Nurses´ Health Study la OB aumenta un 13% la mortalidad por cualquier causa.¹¹

El presente trabajo pretende describir las características clínicas y terapéuticas de las pacientes según la indicación o no de SFO. Y en segunda medida, evaluar el tipo de SFO recomendada y el acceso a la misma. Esta información nos permitirá conocer el uso y preferencias de tipo de ablación ovárica en CMHSp en el Instituto de Oncología Ángel Roffo y evaluar si los problemas de acceso determinan cambios en las conductas elegidas.

MATERIALES Y MÉTODO

Se trata de un trabajo de corte transversal, analítico. Se filtró la base de datos de Anatomía Patológica del Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR). Se examinaron 334 historias clínicas de pacientes tratadas entre enero 2017 y diciembre 2020 con los siguientes criterios: CM invasor, RE>1%, edad<50 años. Se incluyeron para el estudio únicamente pacientes con CM invasor, hormonosensible, estadios I a III,

premenopáusicas según lo revelado en la consulta inicial. Se definió menopausia como un período mayor a 12 meses sin ciclos menstruales y se consideró como “dificultad para acceso a análogos GnRH” que constara en la historia clínica, una demora mayor a dos meses en el tratamiento por falta de acceso a la medicación.

Se registraron en una planilla de Excel datos epidemiológicos, clínicos, anatómicos patológicos y terapéuticos. El análisis estadístico fue realizado con el SPSS24, la asociación entre variables fue calculada utilizando la prueba de χ^2 ANOVA o test de Student. Se graficó una curva ROC para evaluar el impacto de la edad como factor determinante en la elección de SFO.

RESULTADO

Se revisaron 334 historias clínicas de pacientes con Cáncer de Mama hormonosensible (receptor de estrógeno >1%), menores de 50 años, tratadas de manera completa en el Instituto de Oncología Ángel Roffo (IOAR). Cumplieron criterios de inclusión 127 pacientes, siendo el criterio de exclusión principal no haber realizado tratamiento sistémico en el IOAR. Se excluyeron 23 pacientes con estadio IV.

La mediana de edad de nuestra población fue 42 años (IQ 37-46). El 55% de los tumores fue clasificado como Luminal B y casi dos tercios (n=78; 62%) presentó compromiso axilar al diagnóstico. La mayoría de las pacientes fue diagnosticada en estadios FIGO II (n=44; 36%) y III (n=45; 36%) y el 78% (n=96) recibió tratamiento con quimioterapia, 44%(n=46) previo a la cirugía. Todas las pacientes HER+ recibieron tratamiento blanco específico. El 90%(n=114) de las pacientes la hormonoterapia fue con tamoxifeno. El plan de duración de la hormonoterapia fue encontrado únicamente en 31 historias clínicas y en 29 (93%) de ellas se planificó hormonoterapia extendida por 10 años. En 13 (10%) pacientes la hormonoterapia se realizó con Inhibidores de la aromataasa, 7 de ellas no recuperaron los ciclos menstruales luego de la quimioterapia, 4 realizaron SOF con GnRH y 2 con OB.

La mayoría (102, 81%) de las pacientes tenía al menos un hijo al momento del diagnóstico y el 77% (n=71) refirió haber completado su deseo de paridad. En 4 pacientes el diagnóstico fue durante el embarazo o lactancia y 21 (23%) pacientes refirieron deseo de maternidad futura, 4 de ellas realizaron análogos GnRH durante la quimioterapia y dos tuvieron acceso a criopreservación ovárica.

Tabla 1: Características Poblacionales

		n	%
Cobertura	Sin Cobertura	70	53%
	Con Cobertura	61	47%
Hijos	Si	102	82%
	No	23	18%
Paridad Cumplida	Si	71	77%
	No	21	23%
Histología	Ductal	88	81%
	Lobulillar	21	17%
	Otro	3	2%
Biología Tumoral	Luminal A	39	31%
	Luminal B	69	55%
	Luminal HER	18	14%
Estadíos	I	35	28%
	II	44	36%
	III	45	36%
Quimioterapia	Si	96	78%
	No	27	22%
QT Neo	Si	45	47%
	No	51	53%
Rta. QT Neo	PCR	13	29%
	RCB I	2	4%
	RCB II	16	36%
	RCB III	13	31%
QT	AC+T	95	95%
	CMF	1	1%
	Platino/Taxanos	3	3%
	Sin Acceso	1	1%
Hormono terapia	Tamoxifeno	114	90%
	Anastrozol	11	9%
	Exemestane	2	1%

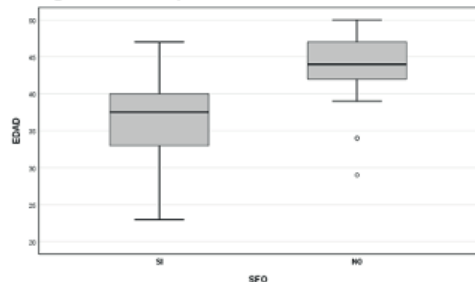
El 53% (n=70) de la población no contaba con cobertura de salud. (Tabla 1: características poblacionales).

En nuestra población, 46 (36%) pacientes recibieron SFO, 29 (63%) con GnRH y 17 (37%) quirúrgica (2 de ellas secuencial). En el 24% de los casos (4/17 pacientes), la castración quirúrgica se realizó en un contexto de oportunidad por patología ovárica benigna, o mutación germinal detectada (n=2).

Al analizar la SFO en relación con las características de las pacientes, se encontró que la edad tuvo un impacto significativo en la indicación: la mediana de edad de fue 37 y 44 años para los grupos con y sin SFO respectivamente ($p<0.001$) (Gráfico 1). La curva ROC para evaluar la indicación de SFO en función de la edad, mostró una gran asociación con un AUC del 88% y edad de 40 años como límite para la indicación de SFO (Gráfico 2). El uso de quimioterapia como tratamiento adyuvante, fue el otro factor asociado con la indicación de SFO ($p<0.05$). A una única paciente menor de 40 años (39a al diagnóstico) que recibió quimioterapia adyuvante, no se le indicó SFO (Tabla 2). No encontramos asociación entre otros factores vinculados a un mayor riesgo de recurrencia: histología, biología tumoral, estadio, estatus axilar, grado histológico y la indicación de SFO. El contar con cobertura de salud tampoco modificó la indicación de SFO. (Tabla 2)

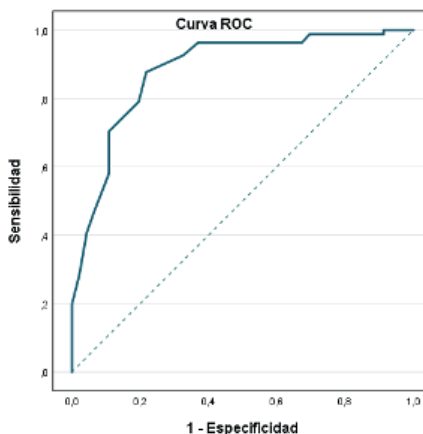
Entre las pacientes seleccionadas para SFO, el método reversible farmacológico (GnRH) fue el más utilizado (62%). La preferencia del uso de análogos GnRH se asoció con la edad (mediana de edad de 35 años para GnRH y 39 años para OB ($p=0.03$) y con el deseo de paridad de la paciente ($p<0.05$) con un OR de 7,4 (IC95% 1,4-39,8) para ablación quirúrgica en pacientes con paridad cumplida. No se encontró asociación entre la elección del método de SFO y las características tumorales o la falta de cobertura de salud. (Tabla 3)

Gráfico 1: Edad en función de la indicación de Supresión de la función ovárica



	N	Media	95% IC	
			Limite inferior	Limite superior
SI	46	37	34.9	38.2
NO	81	44	43.2	44.9

Gráfico 2: Curva ROC de la indicación de SFO en función de la edad



Con un AUC de 88% la edad con mayor eficacia para predecir la SFO fueron los 40 años.

Tabla 2: SFO en función de edad y tratamiento con quimioterapia

			Con SFO	Sin SFO
<40a	Quimioterapia	SI	31	1 ¹
		NO	1	2
>40a	Quimioterapia	SI	10 ²	55
		NO	4 ³	20

1. 39 años al diagnóstico, 40 años al momento de indicación de la hormonoterapia.

2. 5 pacientes tenían 40 años al diagnóstico, 3 recibieron GnRH, 7 OB en 4 de ellas en contexto de cirugía de oportunidad

3. En 3 pacientes la SFO fue en contexto de cirugía de oportunidad y en una por pedido de la paciente.

Tabla 3: Características clínicas, patológicas y de cobertura en función de la SFO

		SFO		p valor
		SI	NO	
		Frecuencia	Frecuencia	
Estadio	I	10(29%)	25(71%)	0.34
	II	16(36%)	28(64%)	
	III	20(44%)	25(56%)	
Histología	Ductal	40(40%)	59(60%)	0.07
	Lobulillar	4(19%)	17(81%)	
	Otro	0	3(100%)	
Grado Histológico	1	6(35%)	11(65%)	0.94
	2	26(39%)	40(61%)	
	3	8(40%)	12(60%)	
Quimioterapia	NO	5(19%)	22(81%)	0.02*
	SI	41(43%)	55(57%)	
Biología	LUMINAL A	12(31%)	27(69%)	0.35
	LUMINAL B	29(42%)	40(57%)	
	LUMINAL HER	5(27%)	13(73%)	
Cobertura	SI	17(29%)	42(71%)	0.11
	NO	29(43%)	39(57%)	

*El uso de quimioterapia neo o adyuvante fue el único criterio además de la edad que tuvo impacto significativo en la indicación de SFO

Tabla 4: Criterios para elección de método de SFO

		GnRH	Cirugía	
Edad		35 (33-37)	39 (36-41)	p=0.03*
Paridad Cumplida	SI	5(38%)	8(62%)	p=0.01*
	NO	14(82%)	3(18%)	
Cobertura de Salud	SI	13(48%)	14(52%)	p=0.15
	NO	16(55%)	13(45%)	

*La edad y el deseo de embarazo fueron los únicos dos factores determinantes a la hora de elegir el método de SFO.

Si bien la falta de cobertura o los problemas de acceso no condicionaron las indicaciones médicas (no encontramos asociación entre las indicaciones y tipo de cobertura), en el 42% de las pacientes con GnRH, la supresión ovárica se vio comprometidas por el acceso a la medicación, con una demora de entre 2 a 6 meses. La falta de acceso fue 6 veces mayor en pacientes sin cobertura. (OR 6; IC95% 1.28-28; p=0.018). (Tabla 4)

Tabla 5: Dificultad para acceso a GnRH en función de cobertura de salud

		Con Dificultad	Sin Dificultad	
Cobertura de Salud	SI	3(20%)	12(80%)	p=0.02*
	NO	12(60%)	8(40%)	

* La falta de cobertura de salud condiciona el acceso a análogos.

DISCUSIÓN

En este trabajo describimos las características clínicas y terapéuticas de pacientes con CMHSp con el objetivo de evaluar las indicaciones de la SFO y los métodos elegidos para llegar a la misma. El 40% de las pacientes evaluadas recibió algún tipo de SFO. Aquellas seleccionadas para SFO fueron pacientes más jóvenes y con el antecedente de haber recibido quimioterapia adyuvante.

El tratamiento hormonal adyuvante en la premenopausia, se vio sustancialmente modificado tras los resultados del SOFT/TEXT y ASTRRA.^{7,8,12} Si bien los estudios con un seguimiento a 5 y 8 años demostraron beneficios en toda la población premenopáusica estudiada (OS HR0.67 IC95% 0.48-0.92 para SFO+T vs T)⁷ el impacto del beneficio fue mayor para aquellas que conservaran su función ovárica luego del tratamiento sistémico y que hubieran requerido quimioterapia por su riesgo de recurrencia. El estudio ASTRRA, que incluyó pacientes menores de 45 años más de 82% de las pacientes recuperó su función ovárica luego del tratamiento quimioterápico adyuvante dentro de los dos primeros años.⁸ Con el objetivo de optimizar la elección de las candidatas a recibir SFO, Regan y colaboradores incorporaron la utilización de un score denominado "composite risk" que determina el riesgo de recurrencia de estas pacientes y encontraron que la SFO mejora un 10-15% el período libre de CM en pacientes

de alto riesgo, un 5% en pacientes de riesgo intermedio y no tiene impacto en pacientes de riesgo bajo.¹³ En nuestra institución, las indicaciones terapéuticas fueron discutidas en comité y se tuvieron en cuenta la edad y la necesidad de quimioterapia como subrogante del riesgo de recurrencia para la indicación de SFO. Otros marcadores de riesgo de recurrencia como estadío o estatus ganglionar no mostraron impacto probablemente por el tamaño de la muestra y el bajo porcentaje de estadíos iniciales.

En nuestro estudio el registro en la historia clínica sobre la recuperación del ciclo menstrual fue inconstante, pero fue determinante a la hora de indicar IA. En nuestro trabajo únicamente 6 pacientes recibieron IA+SFO (4 con GnRH y 2 OB). Si bien ha demostrado ser la combinación de mayor impacto en SLE, el bajo porcentaje de uso en nuestra población podría explicarse por la mayor tasa de efectos adversos, el mayor costo y la dificultad para el acceso regular a los análogos en nuestra población.

La duración óptima de la SFO debe aún establecerse. En el congreso de St. Gallen 2021 el 87% de los panelistas acordó en prolongar el tratamiento con tamoxifeno en pacientes con CMHSp y compromiso axilar, pero las opiniones sobre la duración de la SFO estuvieron divididas: Un 41% sugirió prolongar la SFO mientras que un 45% decidió indicar únicamente tamoxifeno.¹⁴ En los estudios SOFT/TEXT la duración de la SFO es de 5 años y ASTRRA de 2. El registro en historias clínicas de la planificación a largo plazo del tratamiento fue inconstante, pero en la mayoría de las pacientes con GnRH la SFO se indicó 5 años de SFO y el tamoxifeno por 10. Las tasas de abandono del SFO farmacológica en la bibliografía es del 19% y 25,9%^{8,15}; si bien el seguimiento de nuestra corte es limitado, no encontramos entre nuestras pacientes casos de abandono voluntario de la medicación y los intervalos sin tratamiento se debieron únicamente a problemas de acceso a la medicación.

El registro de efectos adversos en las historias clínicas fue escaso. En la bibliografía la SFO a corto plazo se asoció a sofocos, disfunción sexual, depresión, deterioro de la salud ósea y mayores tasas de hipertensión e intolerancia a la glucosa.¹⁵ A largo plazo la menopausia precoz produce un aumento en el riesgo de demencia, ansiedad, depresión, osteoporosis, enfermedad cardiovascular y mortalidad.¹⁶ El estudio de salud de las enfermeras, demostró que la ooforectomía antes de los 50 años aumenta la mortalidad por cáncer (HR1.16), por enfermedad cardiovascular (HR1.23) y mortalidad de cualquier causa

(HR 1.13). A ninguna edad la ooforectomía en la premenopausia se asoció a un aumento en la sobrevida y la reducción de mortalidad por cáncer de ovario y por CM fueron opacados por los efectos globales.¹¹

Los efectos a largo plazo de la SFO transitoria con GnRH no han sido descritos aún, por tal motivo, con la esperanza de que sus efectos deletéreos sean menores que los de la castración quirúrgica, hoy es el método de elección en la mayoría de los trabajos de investigación, a pesar de no ser el mejor método costo efectividad en la mayoría de los modelos de simulación desarrollados. Kwon realizó un modelo de simulación de Monte Carlo aplicando tantos los beneficios de la SFO como su resultante morbilidad. Concluyó que para mujeres premenopáusicas de bajo riesgo el tamoxifeno es la estrategia dominante, con una ganancia de vida de 18 años y el menor costo. En pacientes con antecedentes de quimioterapia la OB aumento la expectativa de vida a un costo razonable, y si bien los análogos GnRH fueron más efectivos (ganancia calculada de 0.4 años) su costo es inaceptable. El mismo modelo predice para el grupo de alto riesgo (teniendo en cuenta únicamente las muertes por CM y los efectos adversos a corto plazo) 6612, 6020 y 5915 muertes anuales en Estados Unidos según fueran las mujeres tratadas mediante Tamoxifeno, GnRH+IA o OB+IA. Si al mismo modelo se le agregan los efectos adversos a largo plazo se agregan 577 y 787 muertes a los grupos GnRH y OB respectivamente.¹⁷ Otros estudios con modelos matemáticos, concluyen de manera similar que la SFO con GnRH no resulta un tratamiento costo efectivo y que debería considerarse la OB como método de elección de SFO en pacientes con paridad cumplida.^{18,19} En nuestro trabajo, las pacientes con paridad cumplida tuvieron 7 veces más probabilidad de realizar SFO quirúrgica, lo cual responde a las indicaciones y posibilidades sanitarias de nuestro medio. La SFO secuencial (GnRH y luego OB) es un método que permite evaluar la tolerancia de las pacientes a los síntomas menopaúsicos antes de hacer una castración definitiva y creemos que es la mejor estrategia sanitaria en nuestro medio para pacientes sin deseo de maternidad.

Por otro lado, si bien la falta de cobertura, las dificultades de acceso y demoras en el tratamiento no condicionaron las indicaciones terapéuticas, afectaron al 42% de las pacientes con indicación de GnRH; y la dificultad fue 6 veces mayor en pacientes sin cobertura. En nuestro estudio únicamente 15 pacientes fueron menores de 40 años, recibieron quimioterapia adyuvante y tenían al diagnóstico deseo de maternidad: representa el 12% de la muestra total y consideramos que

es en ellas en donde el uso de análogos es imprescindible y su acceso debe estar garantizado por el sistema de salud independientemente de la cobertura.

CONCLUSIÓN

En la última década la SFO ha emergido como una estrategia terapéutica para el CMHSp. Restan por definirse los criterios para su utilización y el método para llevarla a cabo. En nuestra institución, tras una evaluación clínica de riesgo el 90% de las pacientes menores de 40 años recibió algún tipo de ablación ovárica. La edad y el haber recibido quimioterapia adyuvante fueron los dos criterios asociados significativamente a su uso.

La SFO se realizó en 29 (63%) pacientes con GnRH y en 17 (37%) mediante cirugía (2 de ellas secuencial). Si bien la estrategia SFO+IA demostró ser la más efectiva en la literatura, en nuestra institución únicamente el 10% de las pacientes con SFO recibió IA, mientras que el 90% fue tratada con tamoxifeno. El 43% de las pacientes con análogos tuvo dificultad para el acceso a la medicación, lo cual debe tenerse en cuenta al momento de indicar un IA en mujeres premenopáusicas. La falta de acceso fue mayor para pacientes sin cobertura médica, pero esto no determinó la conducta de los profesionales de nuestra institución al momento de indicar la SFO o el método elegido para alcanzarla.

REFERENCIAS

1. Global Cancer Observatory WHO. Globocan 2020 Argentina.; 2020. ◀
2. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6). doi:10.1093/jnci/djv048 ◀
3. Fidler-Benaoudia MM, Heer E, Harper A, Escandor N, Sung H, McCormack V. Global Burden and Trends in Premenopausal and Postmenopausal Breast Cancer: A Population-Based Study. Vol 8.; 2020. www.thelancet.com/lancetgh ◀
4. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. Published online 2011. doi:10.1016/S0140 ◀
5. Breast Cancer Trialists E, Group C. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *The Lancet.* 2011; 378:771-784. doi:10.1016/S0140 ◀
6. Davies C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *The Lancet.* 2013;381(9869):805-816. doi:10.1016/S0140-6736(12)61963-1 ◀
7. Francis PA, Pagani O, Fleming GF, et al. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2018;379(2):122-137. doi:10.1056/nejmoa1803164 ◀◀
8. Kim HA, Won Lee J, Jin Nam S, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Breast Cancer: A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2019; 38:434-443. doi:10.1200/JCO.19 ◀◀◀
9. Bui KT, Willson ML, Goel S, Beith J, Goodwin A. Ovarian suppression for adjuvant treatment of hormone receptor-positive early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2020;2020(3). doi:10.1002/14651858.CD013538 ◀
10. Burstein HJ, Lacchetti C, Anderson; Holly, et al. Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2019; 37:423-438. doi:10.1200/JCO.18 ◀
11. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstetrics and Gynecology.* 2013;121(4):709-716. doi:10.1097/AOG.0b013e3182864350 ◀◀
12. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant Exemestane with Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2014;371(2):107-118. doi:10.1056/nejmoa1404037 ◀
13. Regan MM, Francis PA, Pagani O, et al. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor-positive, Human epidermal growth factor receptor 2-Negative early breast cancer: TEXT and SOFT Trials. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(19):2221-2230. doi:10.1200/JCO.2015.64.3171 ◀◀
14. Sella T, Ruddy KJ, Carey LA, Partridge AH. Optimal Endocrine Therapy in Premenopausal Women: A Pragmatic Approach to Unanswered Questions. *JCO Oncol Pract.* 2022; 18:211-216. doi:10.1200/OP.21 ◀
15. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(5):436-446. doi:10.1056/nejmoa1412379 ◀
16. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-491. doi:10.3109/13697137.2015.1020484 ◀
17. Kwon JS, Pansegrau G, Nourmoussavi M, Hammond G, Carey MS. Long-term consequences of ovarian ablation for premenopausal breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2016;157(3):565-573. doi:10.1007/s10549-016-3842-8 ◀
18. Love RR. Citation: Love RR (2017) Surgical Oophorectomy Plus Tamoxifen Provides the Optimal Systemic Treatment for Pre-Menopausal Women with Hormone Sensitive Breast Cancer. *J Surg.* Published online 2017. doi:10.29011/JSUR-139.000039 ◀
19. Hagemann AR, Zigelboim I, Odibo AO, Rader JS, Mutch DG, Powell MA. Cost-benefit of laparoscopic versus medical ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *Breast Journal.* 2011;17(1):103-105. doi:10.1111/j.1524-4741.2010.01017.x ◀

DEBATE

Dr. Cassab: Muchas gracias Dra. Nico. ¿Cuándo comenzaron la supresión de la función ovárica las pacientes con deseo de paridad?.

Dra. Nico: De las pacientes con deseo de paridad que fueron veintiuna, dos hicieron criopreservación y cuatro hicieron análogos durante la quimioterapia.

Dr. Cassab: Perfecto. Porque eso no estaba ahí aclarado. Porque todos dejan a la supresión de la función ovárica cuando finalizan el tratamiento, para acompañar después al tratamiento hormonal, y no lo hacen durante la quimioterapia que es donde se debería realizar para proteger el ovario. ¿Observaron mejorías en la enfermedad contralateral con la supresión de la función ovárica?.

Dra. Nico: No lo evaluamos. Creo que había una sola paciente con enfermedad bilateral y esto no fue evaluado para el trabajo.

Dr. Cassab: Esto ya está visto en los dos trabajos que mencionaste de SOFT y de TEXT, que la supresión de la función ovárica ayuda a predecir respuesta y mejora la sobrevida libre de enfermedad. Tampoco tuvieron en cuenta, seguramente porque no es tan accesible, el Breast Cancer Index, que nos ayuda a predecir la terapia extendida, pero también ahora se está utilizando para predecir la respuesta a la supresión de la función ovárica. Qué pacientes se van a beneficiar. O sea, si uno pudiera tener acceso a esa plataforma sería ideal como para saber qué paciente se beneficia.

Muchas gracias Dra.

Dra. Nico: Gracias