

EFEITOS SECUNDÁRIOS DA CASTRAÇÃO COM GOSERELINA

Em mulheres com cancro da mama

SOFIA FRANCO, PAULA LAPA, CARLOS GUERRA, LUÍS PEREIRA, CARLOS F. DE OLIVEIRA
Serviço de Ginecologia do Departamento de Medicina Materno-Fetal, Genética e Reprodução Humana e Serviço de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

RESUMO

Nos últimos anos a castração médica com análogos da GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone*) tem sido uma opção de primeira linha na terapêutica adjuvante do cancro da mama em mulheres pré e peri-menopáusicas. Estes fármacos têm um efeito frenador da função ovárica a nível central pelo que não estão isentos de efeitos secundários em vários órgãos-alvo. Uma série de 35 mulheres pré-menopáusicas, com cancro da mama, submetidas a terapêutica com goserelina, foi alvo de um estudo retrospectivo, para avaliar a sintomatologia relacionada com a falência ovárica iatrogénica. A amenorreia foi um sintoma referido por todas as doentes, enquanto que a sintomatologia vaso-motora, o aumento ponderal e as osteoartralgias foram referidas por metade das pacientes que integraram o estudo. Houve remissão da sintomatologia vaso-motora e das osteoartralgias, no final do tratamento. As repercussões sobre a massa óssea foram estudadas por osteodensitometria. Verificou-se uma redução da densidade mineral óssea e do score T no colo do fémur e coluna lombar, após o tratamento com goserelina, apenas com significado estatístico para o score T na coluna lombar.

Palavras-chave: Análogos da GnRH, cancro da mama, castração médica

SUMMARY

DRAWBACKS OF OVARIAN ABLATION WITH GOSERELIN

In women with breast cancer

In the last few years, ovarian ablation with GnRH agonists has been used as first-line adjuvant therapy in pre and perimenopausal breast cancer. These drugs suppress ovarian function in the hypothalamic-pituitary axis and they have adverse effects in other end-organs. A retrospective study was conducted on 35 premenopausal women, with breast cancer, and treated with goserelin, in order to investigate the effects of iatrogenic estrogen suppression. All women complained of amenorrhea and only half of them referred hot-flushes, weight gain or arthralgias. Hot-flushes and arthralgias remit spontaneously in the end of the treatment. Osteodensitometry was used to assess bone mass. There was a reduction in mineral bone mass and T-score at femoral neck and lumbar spine after the treatment with goserelin, but without statistical significance, except for the T-score in lumbar spine.

Key-words: GnRH agonists, breast cancer, medical castration

INTRODUÇÃO

O facto de o cancro da mama ser hormono-dependente (estrogênio-dependente) permitiu a manipulação de terapêuticas endócrinas correlacionadas com a privação ou o antagonismo estrogénico. Estão publicados vários estudos sobre a supressão da função ovárica como forma de terapêutica adjuvante nos tumores hormono-dependentes¹⁻⁵.

Os primeiros ensaios com quimioterapia citotóxica adjuvante sugeriam que os benefícios, observados em mulheres pré-menopáusicas, estavam dependentes da falência ovárica prematura, que ocorria em mais de 50% destas mulheres. Foi com o aparecimento dos análogos da GnRH (*gonadotrophin-releasing hormone*), e sua aplicação na frenagem da função ovárica, que se foi atribuindo importância crescente à castração médica, em relação a outras formas de castração, como sejam: a ooforectomia cirúrgica, ou a ablação da função ovárica por quimioterapia (QT) ou irradiação^{1,3}.

A ablação ovárica é a forma mais antiga de tratamento sistémico do cancro da mama. A sua utilização como forma de terapêutica paliativa, no cancro avançado da mama, foi inicialmente descrita por um cirurgião escocês, G. T. Beatson, em 1896^{1,2}. A ooforectomia cirúrgica foi o primeiro método a ser utilizado como forma de ablação da função ovárica. Os primeiros resultados publicados apresentavam taxas de complicações elevadas. Com o advento da cirurgia laparoscópica, a morbilidade e mortalidade reduziram-se significativamente. A vantagem da ablação cirúrgica é a rapidez e irreversibilidade da redução do estradiol sérico para níveis pós-menopáusicos. A castração por irradiação é um método mais lento e não totalmente eficaz, enquanto que a castração por QT tem efeitos colaterais muito desencorajantes¹⁻⁵.

A castração médica com análogos emergiu nos últimos anos como a estratégia preferida. Os agonistas da GnRH são a única forma de tratamento que permite assegurar a reversibilidade da ablação da função ovárica. Este efeito pode ser vantajoso ao permitir a preservação da fertilidade e simultaneamente desvantajoso, pela elevação dos níveis estrogénicos após a suspensão do tratamento, o que pode estimular as células tumorais quiescentes^{1,5-7}. Outra vantagem, que tem sido referida por alguns autores, é um efeito anti-tumoral directo *in vitro* dos agonistas da GnRH, tendo-se evidenciado receptores para os mesmos em tumores primários da mama³⁻⁵. No entanto, a aplicação terapêutica principal continua a ser a castração médica.

Nos últimos anos, vários análogos da GnRH (goserelina, leuprolide, busserelina, triptorelina) foram es-

tudados como forma de tratamento no cancro da mama. Apenas um destes, o implante de acetato de goserelina (Zoladex®) foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento do cancro da mama em mulheres na pré e peri-menopausa¹.

Os efeitos secundários do tratamento com análogos prendem-se principalmente com a sintomatologia menopáusicas, presente em 50% dos casos. Outros efeitos mais raros são: náuseas, hipotensão, insónias, cefaleias, mialgias e dores ósseas^{1,5-7}.

Ainda não existem certezas em relação à duração óptima deste tipo de tratamento, as complicações a longo prazo, como a hipercolesterolemia ou a osteoporose, são um factor potencialmente limitante para terapêuticas prolongadas^{5,10}.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo incluiu 35 mulheres consecutivas com diagnóstico de carcinoma invasivo da mama e tratado por cirurgia, associado ou não a tratamento neo-adjuvante ou adjuvante, com quimioterapia (QT) ou radioterapia, no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra. Todas as doentes foram submetidas a castração médica durante 24 meses com análogos da GnRH, neste caso com goserelina - Zoladex 3,6® (uma ampola de administração sub-cutânea mensal). A avaliação dos efeitos secundários desta terapêutica foi determinada numa entrevista médica onde as doentes foram inquiridas sobre a qualidade, duração e intensidade de eventual sintomatologia decorrente da carência estrogénica, como sejam: a amenorreia, a sintomatologia vasomotora ou a atrofia vulvo-vaginal. Os parâmetros laboratoriais avaliados durante o tratamento – hemograma, bioquímica com avaliação da função hepática, função renal e ficha lipídica – foram coligidos dos registos processuais de cada doente. A todas as mulheres foi realizado um exame tomodensitométrico da coluna lombar (L₁-L₄) e colo do fémur, pelo método de *DEXA* (*dual energy X-ray absorptiometry*), no início e no fim do tratamento com goserelina, para avaliar as alterações na densidade mineral óssea. Foram utilizados os critérios da OMS (Organização Mundial de Saúde) para o diagnóstico de eventual osteopenia/osteoporose. Foi aplicado o teste do *qui-quadrado* (χ^2) para determinar o significado estatístico dos diferentes resultados obtidos.

RESULTADOS

A média de idades das doentes estudadas foi 41 ± 5,3 anos, com uma idade mínima de 31 anos e uma idade máxima de 48 anos. Destas 35 mulheres, 13 (38%)

tinham menos de 40 anos.

A duração média do tratamento com goserelina, com a finalidade de realizar castração médica, foi de $26 \pm 7,5$ meses, não se tendo verificado nenhum caso de abandono ou necessidade de interrupção por intolerância grave ou reacção alérgica.

Em relação aos tratamentos realizados, para além do tratamento cirúrgico, 27 (77%) doentes tinham sido submetidas a QT, previamente ao uso de análogos.

Da sintomatologia referida a amenorreia foi a predominante, estando presente na totalidade dos casos (100%). Este sintoma decorre do principal efeito dos análogos da GnRH que é a frenação central do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, que acontece sistematicamente após um curto período inicial de estimulação. Na avaliação realizada 12 meses após a suspensão do tratamento metade (56%) das mulheres continuava a apresentar amenorreia, sendo esta mais frequente no grupo com mais de 40 anos - 27 casos (78%); neste grupo apenas dez mulheres tinham realizado QT prévia. No grupo de mulheres com menos de 40 anos houve retorno dos ciclos menstruais; apenas oito (22%) se mantiveram amenorreicas e todas elas tinham sido submetidas a QT neo-adjuvante.

A sintomatologia vasomotora foi referida durante o período de duração do tratamento com os análogos.

As osteoartralgias foram uma queixa referida por 19 mulheres (54%) e que regrediram espontaneamente no final do tratamento.

O aumento ponderal que foi referido por 24 mulheres (68%) consistiu num aumento médio de 11,6% em relação ao peso corporal anterior. Em 14 casos (39%) houve manutenção deste aumento ponderal no final da terapêutica.

A alopecia foi referida por apenas uma mulher, tendo regredido no período de um ano após o tratamento (quadro I).

QUADRO I – Sintomatologia referida durante e após o tratamento com goserelina e decorrente da falência ovárica iatrogénica

SINTOMATOLOGIA REFERIDA	DURANTE TRATAMENTO	12 MESES APÓS TRATAMENTO
Amenorreia	100%	56% <40 anos 22% >40 anos 78%
Sintomas vasomotores	intensos 25,7% ligeiros 60% ausentes 11,4%	0%
Osteoartralgias	54%	0%
Aumento ponderal	68% (11,6% ± 6,5)	39% (11,2% ± 4,8)
Alopecia	2,2%	0%

Em relação aos parâmetros analíticos relacionados com a função hepática e renal, metabolismo lipídico ou função hematológica não se evidenciaram alterações decorrentes do tratamento com significado estatístico. Foi aplicado o teste do *qui-quadrado* (χ^2) e em todos os parâmetros avaliados o valor de *p* nunca foi igual ou inferior a 0,05 (quadro II).

QUADRO II – Parâmetros laboratoriais analisados antes e depois do tratamento com goserelina (n/s = valor de *p* sem significado estatístico)

PARÂMETROS LABORATORIAIS	ANTES TRATAMENTO (média ± DP)	p	APÓS TRATAMENTO (média ± DP)
Taxa de hemoglobina (gr/dl)	12,8 ± 0,9	n/s	12,83 ± 0,7
Plaquetas (G/L)	248 ± 58	n/s	243 ± 70
Bilirrubina total (mg/dl)	0,67 ± 0,2	n/s	0,67 ± 0,4
Bilirrubina indirecta (mg/dl)	0,48 ± 0,38	n/s	0,38 ± 0,25
TGP (UI/l)	37,6 ± 67	n/s	31,4 ± 19,6
TGO (UI/l)	27,7 ± 32,8	n/s	25,3 ± 10,4
Creatinina (mg/dl)	0,91 ± 0,5	n/s	0,85 ± 0,1
Colesterol total (mg/dl)	208 ± 42	n/s	223 ± 52
Triglicérides (mg/dl)	173 ± 77	n/s	126 ± 70

O efeito mais temível e o mais importante, em tratamentos de longa duração com análogos, é a osteoporose, pela morbidade e custos que acarreta em Saúde Pública. A falência ovárica iatrogénica reduz significativamente a produção de estrógenos endógenos e com ela aumenta o *turn-over* ósseo, condicionando uma rarefação da massa óssea. Na densitometria óssea (DO) realizada no início do tratamento as 27 mulheres submetidas a QT apresentavam uma densidade mineral óssea (média±DP, gr/cm²) no colo do fémur 0,79±0,08 e na coluna lombar 0,90±0,07 e um score T (média±DP) no colo do fémur -0,56±0,82 e na coluna lombar -0,78±0,67. A DO realizada após os 24 meses de tratamento revelou densidade mineral óssea (DMO) no colo do fémur 0,76±0,07 e na coluna lombar 0,86±0,07 e um score T no colo do fémur 0,78±0,67 e na coluna lombar -1,68±0,64. Após aplicação do teste do *qui-quadrado* (χ^2) verificou-se que a redução da DMO e do score T no colo do fémur não apresentavam significado estatístico (*p*>0,05). A redução do score T na coluna lombar foi o único resultado com significado estatístico (quadro III).

QUADRO III – Resultados da densitometria óssea realizada no início e após o tratamento com goserelina (mulheres submetidas a QT neo-adjuvante), (n/s = valor de *p* sem significado estatístico)

MULHERES SUBMETIDAS A QT NEO-ADJUVANTE (n=27)						
Densitometria óssea	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (gr/cm ² , média±DP)			SCORE T (média±DP)		
	Tratamento com goserelina	Antes	p	24 meses após	Antes	p
Colo do fémur	0,79±0,08	n/s	0,76±0,07	-0,56±0,82	n/s	-0,78±0,67
Coluna lombar (L1-L4)	0,90±0,07	n/s	0,86±0,07	-0,78±0,67	<0,01	-1,68±0,64

Nas oito doentes não submetidas a QT prévia os valores da densidade mineral óssea (DMO) antes do tratamento com goserelina eram no colo do fêmur $0,74 \pm 0,22$ e na coluna lombar $1,07 \pm 0,46$ e o score T no colo do fêmur era $-0,97 \pm 0,45$ e na coluna lombar $-1,13 \pm 0,41$. Após os 24 meses de tratamento com goserelina o valor da DMO no colo do fêmur era $0,78 \pm 0,17$ e na coluna lombar $0,94 \pm 0,33$ e o score T no colo do fêmur era $-1,34 \pm 0,32$ e na coluna lombar $-1,24 \pm 0,31$. Após aplicação do teste do *qui-quadrado* (χ^2) verificou-se que nestes casos a redução da DMO e do score T após o tratamento não apresentavam significado estatístico (quadro IV).

QUADRO IV – Resultados da densitometria óssea realizada no início e após o tratamento com goserelina (mulheres não submetidas a QT neo-adjuvante), (n/s = valor de p sem significado estatístico)

MULHERES NÃO SUBMETIDAS A QT NEO-ADJUVANTE (n=7)						
Densitometria óssea	DENSIDADE MINERAL ÓSSEA (gr/cm ² , média±DP)			SCORE T (média ± DP)		
	Antes	p	24 meses após	Antes	p	24 meses após
Tratamento com goserelina						
Colo do fêmur	$0,74 \pm 0,22$	n/s	$0,78 \pm 0,17$	$-0,97 \pm 0,45$	n/s	$-1,34 \pm 0,32$
Coluna lombar (L1-L4)	$1,07 \pm 0,46$	n/s	$0,94 \pm 0,33$	$-1,13 \pm 0,41$	n/s	$-1,24 \pm 0,31$

A todas as doentes foi prescrito Tamoxifeno (20 mg/dia) após os 24 meses de tratamento com goserelina.

DISCUSSÃO

A produção de gonadotrofinas é estimulada pela libertação pulsátil de GnRH do hipotálamo. A goserelina tem maior afinidade que a GnRH nativa para os seus receptores, é mais potente e apresenta uma semi-vida mais longa. A administração de goserelina conduz à ocupação dos receptores da GnRH que são internalizados e desaparecem da superfície, este processo é apelidado de *down-regulation* dos receptores. Todos os novos receptores sintetizados, enviados para a superfície da célula, são sistematicamente ocupados pela goserelina em circulação e são novamente internalizados. Após um pico de secreção estrogénica inicial, o tratamento continuado com os agonistas suprime a secreção endógena de gonadotrofinas, e consequentemente reduz os níveis de estrogéneos circulantes para quantidades ínfimas. A amenorria pode ser utilizada como indicador da supressão da função ovárica¹⁻⁵.

O tratamento com goserelina produziu amenorria em todas as pacientes do estudo, em metade dos casos ela foi reversível, tendo sido irreversível em 15 doente (55,5%) das doente submetidas a QT neo-adjuvante. Estudos retrospectivos publicados têm mostrado não haver alterações significativas em relação ao intervalo-

-livre de doença em mulheres que tiveram e que não tiveram retorno dos seus ciclos menstruais, após tratamento com goserelina. A duração apropriada do período de amenorria ainda não está definida na literatura, apesar de a sua presença estar indubitavelmente correlacionada com um melhor prognóstico do cancro da mama^{6,8-10}.

A goserelina é bem tolerada e os principais efeitos adversos relatados estão dependentes do hipostrogenismo: os sintomas vasomotores, as osteoartralgias, o aumento ponderal e, em menor frequência, a alopecia, a secura vaginal ou as perturbações da libido. Os dados disponíveis na literatura são concordantes com os encontrados neste estudo⁷.

Em relação aos parâmetros laboratoriais: hemograma, avaliação da função hepática, renal e ficha lipídica não houve alterações estatisticamente significativas. Apesar disso verificou-se uma elevação dos valores médios do colesterol total, que se mantiveram em níveis acima dos considerados normais, mesmo após a suspensão do tratamento.

O aumento do *turn-over* ósseo está dependente da carência de estrogéneos inerente ao tratamento com goserelina, podendo resultar uma redução da densidade mineral óssea. O processo de *remodelling* do tecido ósseo significa uma constante destruição com reconstrução associada. Existe activação de novas unidades ósseas com reabsorção pelos osteoclastos e preenchimento com nova matriz e mineral pelos osteoblastos. No final desta sequência o volume de osso novo é o mesmo daquele que foi reabsorvido, mas é a densidade que é inferior, porque a mineralização completa demora meses a ser atingida. Todos os agentes que actuam aumentando o *turn-over* ósseo não causam uma perda de massa óssea, aumentam apenas a porosidade do osso, porque o osso formado *de novo* é menos mineralizado. Verificou-se neste estudo uma redução, em todas as mulheres, da densidade mineral óssea e do score T após o tratamento com goserelina. No entanto os valores encontrados não apresentaram uma diferença estatisticamente significativa, reflectindo também o facto de a amostra ser pequena. Os relatos existentes sobre o tratamento com análogos parecem apontar para uma certa reversibilidade destes efeitos após a suspensão da terapêutica. É importante identificar a população de maior risco antes do tratamento, para que possam ser monitorizadas cuidadosamente. As mulheres que apresentam *ab initio* uma densidade óssea muito baixa, podem atingir valores que condicionam um elevado risco de fratura osteoporótica⁹⁻¹⁴.

CONCLUSÕES

A goserelina é uma boa opção terapêutica para a castração de mulheres pré e peri-menopáusicas com cancro da mama. Tem vantagens em termos de tolerância, toxicidade, morbidade e custos, relativamente às outras formas de ablação da função ovárica por cirurgia, QT ou irradiação.

Os efeitos secundários referidos são toleráveis e sobreponíveis à sintomatologia menopáusicas. Neste estudo verificou-se que após a suspensão do tratamento 19 mulheres (56%) continuavam a referir amenorreia, destas, 15 tinham realizado QT neo-adjuvante. Em 39% dos casos foi referida persistência do aumento ponderal. Em relação à outra sintomatologia referida ocorreu remissão espontânea.

Em relação ao metabolismo ósseo e à redução da densidade óssea, esta parece ser reversível, quando os tratamentos são por curtos períodos de tempo. Neste estudo verificou-se que a perda de massa óssea foi mais acentuada no grupo que fez QT neo-adjuvante, sendo a redução do score T na coluna lombar o único com significância estatística.

BIBLIOGRAFIA

1. E. CLAIRE DEES, NANCY E DAVIDSON: Ovarian Ablation as Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *Seminars in Oncology* 2001; 28 (4): 322-331
2. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomised trials. *Lancet* 1996; 348 (2): 1189-96
3. KLIJN JGM, BLARNEY RW, BOCCARDO F, TOMINAGA T, DUCHATEAU L, SYLVESTER R For the Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer: Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19 (2): 343-353
4. EMONS G, GRUNDKER C, GUNTHER AR, WESTPHALEN S, KAVANAGTF J, VERSCHRAEGER C: GnRH antagonists in the treatment of gynaecological and breast cancers. *Endocrine-Related Cancer* 2003; 10: 291-299
5. EMENS LA, DAVIDSON NE: Adjuvant Hormonal Therapy for Premenopausal Women with Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* 2003; 1 (9): 486-494
6. KAUFMAN M: Luteinizing hormone-releasing hormone analogues in early breast cancer: updated status of ongoing clinical trials. *Brit J Cancer* 1998; 78 (4), 9-11
7. JONAT W: Luteinizing hormone-releasing hormone analogues—the rationale for adjuvant use in premenopausal women with early breast cancer. *British Journal of Cancer* 1998; 78 (4), 5-8
8. WALTER JONAT: Overview of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in early breast cancer— benefits of reversible ovarian ablation. *Breast Cancer Research and Treatment* 2002; 75: 823-826
9. MARTINETTIA A, FERRARIA L, CELIO L, et al: The luteinizing hormone-releasing hormone analogue triptorelin with or without the aromatase inhibitor formestane in premenopausal breast cancer: effects on bone metabolism markers. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2000; 75: 65-73
10. SAINSBURY R: Ovarian ablation in the adjuvant treatment of premenopausal and perimenopausal breast cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 517-526
11. SCHRIOCK ED: GnRH Agonists. *Clin Obstet and Gynecol* 1989; 32 (3): 550-563
12. CHRISTOPHER E. CANN: Bone Densitometry as an Adjuvant to Agonist Therapy. *J Reproductive Med* 1998; 43 (3): 321-330
13. BELL K, LOVERIDGE N, LINDSAY PC et al: Cortical Remodeling Following Suppression of Endogenous Estrogen with Analogs of Gonadotrophin Releasing Hormone. *Journal of Bone and Mineral Research* 1997; 12 (8): 1231-1240
14. BOCCARDO F, RUBAGOTTI A, AMOROSO D: Endocrinological and clinical evaluation of two depot formulations of leuprolide acetate in pre and perimenopausal breast cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43: 461-466

