

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

FERTILIDADE APÓS CANCRO DA MAMA

Ana Isabel Correia de Sá

Dr.^a Susana Maria Correia Marta Moutinho
Orientador

Porto 2017

FERTILIDADE APÓS CANCRO DA MAMA

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Artigo de Revisão Bibliográfica

Ana Isabel Correia de Sá

ana_isabelsa@hotmail.com

Orientador: Dr.^a Susana Maria Correia Marta Moutinho

Assistente Hospitalar, Centro Materno Infantil do Norte

Centro Hospitalar Universitário do Porto

Professora Assistente Convidada do Mestrado Integrado em Medicina do ICBAS

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Porto 2017

Agradecimentos

À Dr.^a Susana Marta, minha Orientadora, pelo conhecimento, disponibilidade e confiança que demonstrou ao longo do desenvolvimento da presente Dissertação de Mestrado.

Aos meus pais, pelo apoio incondicional, por sempre acreditarem em mim e nunca me deixarem baixar os braços.

Por fim, aos amigos que me acompanharam ao longo deste percurso e que fizeram parte das minhas alegrias e conquistas.

Resumo

Introdução: O cancro da mama em mulheres com menos de 40 anos é incomum. Apesar disso, constitui a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva. Um número significativo de sobreviventes ainda não completaram o seu desejo de constituir família quando são diagnosticadas, sendo que 70% desejam engravidar após completarem o tratamento oncológico. No entanto, a taxa de gravidez subsequente é quase 70% inferior à da população em geral. Com este estudo pretende-se concluir sobre os desafios adicionais de uma gravidez em mulheres jovens sobreviventes ao cancro da mama, nomeadamente o risco oncológico associado.

Materiais e Métodos: A pesquisa teve como base de dados a *PubMed* e as revistas médicas disponíveis na biblioteca virtual do Centro Hospitalar Universitário do Porto. Limitada a artigos publicados, maioritariamente, entre 2010 e 2017, inclusive, e a artigos de anos anteriores através de referências cruzadas.

Resultados: A maioria dos estudos sugerem que a gravidez está associada a um prognóstico semelhante ou até melhor. Apesar disso, o número de concepções é reduzido. Várias etiologias podem explicar esta tendência, incluindo os tratamentos sistémicos a que estas mulheres são submetidas. Não há nenhuma evidência definitiva que esclareça o intervalo ideal entre o fim do tratamento oncológico e a concepção, estando recomendado um período de dois anos na maioria dos casos. Todas as pacientes devem ser informadas sobre os métodos de preservação da fertilidade existentes. Existem evidências da ausência de efeitos prejudiciais no risco de recorrência da gravidez resultante de técnicas de procriação medicamente assistida, apesar da escassez e limitações dos estudos existentes.

Conclusões: A todas as mulheres jovens diagnosticadas com cancro da mama deve ser disponibilizado um aconselhamento multidisciplinar e personalizado. Estas devem ser informadas que a gravidez não parece acarretar um risco acrescido de recorrência da doença oncológica e durante o planeamento do tratamento oncológico devem estar cientes dos métodos de preservação de fertilidade disponíveis.

Palavras-Chave: Cancro da Mama, Gravidez, Risco Oncológico, Preservação da Fertilidade, Procriação Medicamente Assistida

Abstract

Introduction: Breast cancer in women under 40 years is uncommon. Despite this, it is the most common neoplasia among women in reproductive age. A significant number of survivors have not fulfilled their desire of starting a family when they are diagnosed, being that 70% of those women wish to become pregnant after completing cancer treatment. However, the subsequent pregnancy rate is almost 70% lower than that of the general population. This study intends to conclude about the additional challenges of a pregnancy in young women that survived to breast cancer, namely the associated oncological risk.

Materials and methods: The research was performed using PubMed database and medical journals available in the virtual library of Centro Hospitalar Universitário do Porto. Limited to published articles mostly between 2010 and 2017, inclusively, and articles from previous years through cross-references.

Results: Most studies suggest that pregnancy is associated with a similar or even better prognosis. Despite this, the number of conceptions is reduced. Several etiologies may explain this trend, including the systemic treatments to which these women are subjected. There is no definitive evidence that clarifies the ideal interval between the end of oncologic treatment and conception, being recommended a period of two years in the majority of cases. All patients should be informed about the methods of fertility preservation. There is evidence of the absence of pregnancy harmful effects caused by assisted reproductive technology techniques on the risk of recurrence, despite the scarcity and limitations of the existing studies.

Conclusion: Young women diagnosed with breast cancer should have a multidisciplinary and personalized counseling. They should be informed that pregnancy does not seem to lead to an increased risk of breast cancer recurrence and during the cancer treatment planning they should be aware about the available methods of fertility preservation.

Keywords: Breast Cancer, Pregnancy, Oncological Risk, Fertility Preservation, Assisted Reproductive Technology

Índice

Resumo	iii
Abstract	iv
Índice	v
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	vi
1. Introdução.....	1
2. Material e Métodos	3
3. Risco oncológico de gravidez após cancro da mama.....	4
3.1. Hormonas esteroides do ovário	4
3.2. Risco oncológico	5
3.3. Efeito protetor da gravidez.....	6
4. Fertilidade após o tratamento oncológico.....	7
4.1. Quimioterapia adjuvante	7
4.1.1. Co-administração de análogos da hormona libertadora de gonadotrofina...8	
4.2. Radioterapia	9
4.3. Terapia adjuvante hormonal	9
4.4. Avaliação da reserva ovárica.....	10
5. Risco oncológico de técnicas de procriação medicamente assistida.....	11
6. Preservação da fertilidade	12
6.1. Criopreservação de embriões e oócitos.....	12
6.1.1. Estimulação ovárica.....	13
6.2. Criopreservação de tecido ovárico.....	14
7. Intervalo ideal entre a doença e a conceção.....	14
7.1. Efeito bidirecional da gravidez	14
7.2. Intervalo ideal dependente da idade	15
7.3. Intervalo ideal dependente do tratamento oncológico	15
8. Conclusões.....	17
Referências Bibliográficas	19

Lista de Siglas e Abreviaturas

AMH- Hormona Anti-mulleriana

CM – Cancro da Mama

E2 - Estradiol

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH- Hormona Folículo Estimulante

GnRH – Hormona libertadora de Gonadotrofina

HER2 - *Human Epidermal growth factor Receptor 2*

QT- Quimioterapia

RE- Recetores de Estrogénio

RP- Recetores de Progesterona

RT- Radioterapia

PMA – Procriação Medicamente Assistida

1. Introdução

O Cancro da Mama (CM) é o segundo mais comum a nível mundial e o tipo mais frequente de cancro no sexo feminino, nos países desenvolvidos. Mundialmente, estima-se que a sua incidência seja de 1,4 milhões de casos por ano, sendo responsável por 458.000 mortes por ano, correspondendo a 23% do total de novos casos e 14% do total de mortes por cancro, respetivamente. (1)

Em Portugal, o CM afeta cerca de 62,5 por 100.000 habitantes. O sexo mais afetado é o sexo feminino, com uma incidência de 118,5 por 100.000 habitantes, a maior taxa de incidência de tumores malignos neste sexo. Apesar do aumento significativo da incidência, concomitantemente com o número de mulheres rastreadas e a área geográfica abrangida pelos rastreios, a mortalidade por CM tem-se mantido estável, em valores reduzidos. A mortalidade por CM, em Portugal, é uma das mais baixas da União Europeia, com uma taxa de 30,4 por 100.000 habitantes em 2014, sendo que parte deste efeito resulta dos programas de rastreio em vigor. (2)

O risco de desenvolver CM é dependente da idade. A probabilidade é de 0,04% por ano em mulheres entre os 30 e os 39 anos com risco normal e é superior a 10% por ano em mulheres com mais de 80 anos. Sendo que, o CM em mulheres com menos de 40 anos é incomum, apesar de constituir a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva e do aumento alarmante que se tem verificado em vários países. Assim, apesar de ser mais prevalente na pós-menopausa, cerca de 6,6% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos, 2,4% com menos de 35 anos e 1% antes dos 30 anos. (3, 4)

Deste modo, um número significativo de sobreviventes a esta patologia oncológica ainda não completaram o seu desejo de constituir família quando são diagnosticadas, já que os últimos anos têm revelado uma tendência para se diferir a gravidez para idades superiores a 35 anos quer por motivos pessoais, culturais educacionais e/ou profissionais. Das mulheres jovens com CM, 70% deseja engravidar após completar o tratamento oncológico, o que condicionou que o tema da gravidez após o CM tenha assumido uma importância crescente na sociedade atual. (5-7)

O CM é uma doença potencialmente curável quando diagnosticada precocemente e se tratada adequadamente, quer local quer sistemicamente. Mesmo em mulheres jovens, em que

o CM tem tipicamente um curso mais agressivo, prognóstico menos favorável e piores taxas de sobrevivência em comparação com mulheres mais velhas. (8)

No entanto, em geral, constatou-se que as taxas de gravidez são 40% inferiores em mulheres que tiveram cancro em comparação com a população em geral ajustada para a idade, escolaridade e paridade. Em particular as mulheres sobreviventes a CM, têm a taxa de gravidez subsequente ao cancro mais baixa, sendo quase 70% inferior à da população em geral. Acredita-se que este valor tão baixo seja consequência dos tratamentos frequentes com quimioterapia (QT) e consequente toxicidade gonadal, períodos prolongados de tratamento com tamoxifeno em pacientes com doença hormono-sensível e também ao pressuposto equívoco de que a gravidez pode estimular a recorrência do cancro. (9)

Com este estudo de revisão bibliográfica pretende-se concluir sobre os desafios adicionais de uma gravidez em mulheres jovens sobreviventes ao CM, nomeadamente o risco oncológico associado, a fertilidade após o tratamento, o risco oncológico das técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA), os métodos de preservação da fertilidade disponíveis e o intervalo ideal entre a doença e a concepção.

2. Material e Métodos

A elaboração deste artigo de revisão bibliográfica teve por base a revisão da literatura mais recente relativa à fertilidade após CM, utilizando como base de dados a *PubMed* e as revistas médicas disponíveis na biblioteca virtual do Centro Hospitalar Universitário do Porto. Para tal, foram utilizadas combinações das seguintes palavras-chave: *Breast Cancer, Pregnancy, Oncological Risk, Fertility Preservation, Assisted Reproductive Technology*.

A pesquisa foi limitada, maioritariamente, a artigos publicados entre 2010 e 2017, inclusive. Além disso, quando se revelou necessário foram acedidos artigos de anos anteriores através de referências cruzadas.

3. Risco oncológico de gravidez após cancro da mama

3.1. Hormonas esteroides do ovário

O CM é uma doença complexa. Os patologistas caracterizaram dezoito subtipos histopatológicos distintos e o perfil molecular revelou quatro grandes classes de CM. Apresentando como fatores clínicos particularmente relevantes o grau tumoral, o estado dos recetores hormonais e a amplificação do *Human Epidermal growth factor Receptor 2* (HER2).

Estudos em ratos revelaram que as hormonas esteroides do ovário, o 17 β -estradiol e a progesterona, são fundamentais para o controlo do desenvolvimento mamário e a sua fisiologia. Estudos experimentais e epidemiológicos demonstraram que as duas hormonas estão intimamente relacionadas com a carcinogénese mamária, sendo a terapêutica de manipulação endócrina um dos tratamentos eficazes no CM precoce e avançado. (10)

Para todos os tipos de CM, o risco oncológico aumenta com a menarca precoce, menopausa tardia e interlúnios curtos. Todos estes fatores aumentam o número de ciclos menstruais que uma mulher experiencia durante a vida, aumentando portanto o tempo de exposição do epitélio mamário às hormonas esteroides do ovário. (11)

Os estrogénios desempenham um papel crucial na promoção da proliferação, tanto do epitélio normal como neoplásico da mama, tendo-se reconhecido uma forte associação entre a dose de estrogénio e a duração da exposição com o aumento do risco de CM. Três grandes mecanismos são postulados como estando envolvidos nos efeitos carcinogénicos: a estimulação da proliferação celular através de recetores mediados hormonalmente, efeitos genotóxicos diretos pelo aumento da taxa de mutação através da atividade metabólica mediada pelo citocromo P450 e a indução de aneuploidia. (12)

A progesterona, uma das hormonas críticas para o desenvolvimento mamário normal, também tem sido implicada na última década como uma fator de risco crucial no desenvolvimento de CM. Várias linhas de evidência sugerem que a exposição repetida à fase luteínica, associada ao aumento dos níveis séricos de progesterona, aumenta o risco de CM.(11)

3.2. Risco oncológico

Considerando os fatores anteriormente referidos é de fácil compreensão a preocupação associada a níveis elevados de estrogénios gestacionais na doença micrometastática residual em mulheres que engravidam posteriormente ao tratamento para o CM. (13)

Atualmente, é conhecido que a falta de informação científica validada relativa ao impacto da gravidez em mulheres com história prévia de CM, o receio de um prognóstico negativo dos altos níveis de estrogénios associados à gravidez e do eventual risco de recorrência pela estimulação hormonal, tornaram os médicos reticentes relativamente a uma futura conceção, mesmo em mulheres que já terminaram o tratamento oncológico. Paralelamente, é reconhecido também o receio da própria mulher de recorrência ou de desenvolvimento de novo cancro com uma gravidez subsequente à sua doença oncológica.

Estes dois fatores refletiram-se, ao longo das décadas, numa alta taxa de abortamentos induzidos, 20 a 45%, e reduzidas taxas de gravidez após CM, aproximadamente 7%. (6)

Nesse sentido, vários estudos foram realizados com mulheres que engravidaram após o CM e mulheres que não conceberam, para se conseguir chegar a uma conclusão relativamente à existência, ou não, de risco oncológico associado à gravidez após CM. No geral, a maioria dos estudos demonstraram que não há efeitos adversos da gravidez na sobrevivência de mulheres após CM. Pelo contrário, resultados de alguns estudos sugerem que a gravidez nestas mulheres está associada até a um melhor prognóstico.(5, 13) Em estudos efetuados por Kroman et al. (2008), mulheres com uma gravidez de termo após CM apresentaram um risco significativamente menor de morte em comparação com outras mulheres tratadas para CM. Os resultados obtidos não foram modificados significativamente pela idade de diagnóstico, tamanho do tumor, envolvimento linfático ou gravidez prévia ao diagnóstico de CM. Ainda nestes estudos, restringindo a análise a pacientes com baixo risco de recorrência e morte, que não receberam terapêutica sistémica adjuvante, os resultados não alteraram significativamente, já que este grupo também obteve resultados associados a um aumento da sobrevivência. (14)

No entanto, estes estudos que avaliaram o risco oncológico de gravidez após CM têm sido associados a falhas, fundamentalmente de natureza metodológica, podendo a baixa percentagem de gestações descritas nos estudos publicados não representar toda a população que concebe após o CM. A explicação pode em parte residir no chamado “efeito mãe saudável”, que reflete que apesar do grupo de mulheres que conceberam ser comparado com um grupo de mulheres que não conceberam com a mesma idade e estadio de doença oncológica, o grupo de mulheres que conceberam ainda assim representa um grupo particular,

mais saudável e livre de recorrências, já que apenas as mulheres clinicamente bem e sem recorrências ponderam e projetam uma gravidez. Por outro lado, mulheres com pior prognóstico são aconselhadas a não engravidar, sugerindo assim, viés de seleção nos grupos utilizados nos estudos. (6, 13)

O prognóstico das pacientes com CM é avaliado através do Índice de Prognóstico de Nottingham, este é baseado numa combinação de fatores histopatológicos (tamanho do tumor, estadio dos gânglios linfáticos e grau tumoral), que são integrados numa fórmula para estratificar as pacientes com CM. (15)

Outro fator que dificulta a interpretação dos estudos até então realizados é a própria definição de gravidez, já que alguns estudos incluem apenas as gestações que atingem o termo e outros incluem também abortamentos induzidos e espontâneos. (14)

3.3. Efeito protetor da gravidez

Vários estudos sugerem que a gravidez está associada a prognóstico semelhante ou até melhor nas sobreviventes de CM, como referido anteriormente.

Azim et al. (2011), numa meta-análise de 14 estudos, concluíram precisamente isso, ou seja, que as mulheres sobreviventes de CM que engravidaram têm um risco de morte significativamente menor em comparação com mulheres que não conceberam após o CM. Esta meta-análise demonstrou que apenas três fatores aparentam ter a capacidade de modificar os resultados observados: o “efeito mãe saudável”, o tipo de estudo e o estadio de atingimento dos gânglios linfáticos. (13)

Para sustentar o papel protetor da gravidez nas mulheres sobreviventes a CM foram surgindo teorias. A teoria endócrina defende que altos níveis de estrogénios, progesterona e gonadotrofina coriónica humana característicos da gravidez induzem a apoptose de células mamárias tumorais com positividade para recetores de estrogénio (RE) e recetores de progesterona (RP). (6) Asztalos et al. (2010) forneceram alguns conhecimentos acerca deste assunto através da análise de padrões de expressão genética na mama após a gravidez. Neste estudo, demonstraram que mulheres múltíparas, precocemente (0-2 anos) e posteriormente (5-10 anos) após a gravidez, reduziram significativamente a expressão de RE-alfa, RP e HER2, com uma expressão duas vezes superior de RE-beta em comparação com mulheres nulíparas. Estes resultados sugerem que a gravidez pode conferir um efeito protetor em pacientes com RE positivo para cancro da mama.(16) Infelizmente, a falta de informação relativamente ao

estado de RE nos estudos analisados na meta-análise dificultam a extração de conclusões sólidas acerca desta teoria. (13)

A outra teoria proposta, designada teoria imunológica, refere-se a uma aloimunização protetora que pode ocorrer durante a gravidez. Está comprovado que células fetais e células mamárias cancerígenas partilham antigénios comuns. Normalmente, durante a gestação as células fetais circulam na circulação materna, logo os antigénios presentes nessas células podem ativar o sistema imune materno, eliminando as possíveis células tumorais metastáticas quiescentes e, conseqüentemente, diminuindo o risco de recorrência e melhorando a sobrevivência. No entanto, esta teoria é especulativa, necessitando de validação futura. (6, 13)

4. Fertilidade após o tratamento oncológico

Apesar dos estudos realizados não sugerirem que a gravidez tem um impacto negativo no prognóstico, o número de mulheres que engravida após o CM é bastante reduzido, tal como referido anteriormente. Várias etiologias podem explicar esta tendência, incluindo a contribuição significativa dos tratamentos sistémicos a que são submetidas, que interferem com a fertilidade ao reduzirem a reserva ovária.(17)

Os tratamentos adjuvantes podem incluir quimioterapia citotóxica; ablação ovária por cirurgia, irradiação ou supressão ovária química; terapia anti-estrogénio ou qualquer combinação destas terapias. (18)

4.1. Quimioterapia adjuvante

A maioria das *guidelines* para CM invasivo em estadio precoce com RE negativo recomenda tratamento com terapia adjuvante citotóxica. Desta forma, a maioria das mulheres jovens diagnosticadas com CM em estadio precoce são submetidas a QT adjuvante. (18)

A QT aumentou a esperança de vida de mulheres em idade reprodutiva com CM. No entanto, frequentemente causa uma lesão temporária ou permanente devido à destruição da reserva ovária, podendo implicar menopausa precoce ou infertilidade. (17) Taxas de amenorreia entre 40 a 68% foram registadas com este tratamento.(18) Sendo importante referir que o retorno da menstruação não é sinónimo de preservação da fertilidade. (6)

O mecanismo exato pelo qual a QT induz falência ovárica é pouco compreendido. Modelos *in vitro* demonstraram que no ovário humano a QT atua majoritariamente nos folículos primordiais, por indução de mecanismos apoptóticos nas células pré-granulosas, que levam a uma perda irreversível de folículos e oócitos, havendo também evidência de fibrose.(18)

O grau de toxicidade gonadal está dependente da idade da paciente, dos agentes utilizados e da dose total administrada. (4)

Mulheres mais velhas têm uma incidência maior de falência ovárica prematura e infertilidade permanente, provavelmente devido à limitada reserva folicular primordial. (18)

Os agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, de todos os agentes quimioterápicos utilizados, são os que apresentam maior risco de causar falência ovárica. Quanto maior a dose cumulativa de ciclofosfamida, maior a incidência de menopausa. O regime clássico CMF (ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil) apresenta taxas de incidência superiores de amenorreia do que os regimes baseados em antraciclina como o FEC (5-fluorouracil, epirubicina e ciclofosfamida). Os regimes baseados em antraciclina estão associados a taxas de incidência menores, muito provavelmente devido às dosagens cumulativas de ciclofosfamida no regime FEC serem menores em comparação com o regime clássico CMF.

O recurso a taxanos não parece ter um efeito significativo na reserva ovárica, no entanto, a sua implicação é difícil de avaliar devido à sua administração sequencial com ciclofosfamidas e antraciclina. (6, 18)

4.1.1. Co-administração de análogos da hormona libertadora de gonadotrofina

Os análogos da Hormona libertadora de Gonadotrofina (GnRH) induzem uma supressão ovárica profunda e criam um estado pobre em estrogénio, apresentando por isso uma possível utilidade terapêutica no CM com RE positivo. (19) Alguns estudos demonstraram resultados positivos na utilização de análogos de GnRH para preservação da fertilidade durante a QT, no entanto, as evidências existentes são insuficientes, havendo múltiplos ensaios publicados com conclusões contraditórias. Assim, os dados atuais não são suficientemente fidedignos para uma forte recomendação desta terapêutica. (4, 17)

4.2. Radioterapia

O tratamento locoregional com radioterapia (RT) na região torácica provavelmente tem pouco impacto na fertilidade. Os estudos realizados não demonstraram consequências na taxa e sucesso da gravidez, sendo apenas referido, em alguns estudos, uma diminuição na lactação na mama irradiada, nas mulheres que foram submetidas a RT após cirurgia mamária conservadora, o que presumivelmente está relacionado com a consequente atrofia dos lóbulos mamários. (6, 18)

4.3. Terapia adjuvante hormonal

A terapia de modulação hormonal com tamoxifeno é recomendada em pacientes com RE positivo, que constituem aproximadamente 70% dos casos de CM. Esta terapêutica, durante 5 anos, reduz o risco de recorrência em 47% e a mortalidade em 26% nestas mulheres. Estudos recentes referem ainda que pode ser benéfico um prolongamento do tratamento até 10 anos. O estudo *The Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter* (ATLAS), de 2013, demonstrou que a recorrência e mortalidade por CM, durante a segunda década após o diagnóstico, são reduzidas mais efetivamente com 10 anos com terapia adjuvante com tamoxifeno do que com os habituais 5 anos. Apesar dos efeitos adversos conhecidos, como o cancro do endométrio, que aumentam com o prolongamento do tratamento, particularmente em mulheres em pós-menopausa, a redução absoluta na mortalidade por CM foi superior ao aumento absoluto da mortalidade por esses efeitos. (20, 21)

O tamoxifeno é um modelador seletivo do RE, estando comprovado que induz quistos nos ovários e pólipos endometriais. No entanto, os efeitos a longo prazo relativamente à fertilidade são desconhecidos, não estando claro se o tamoxifeno tem um efeito adicional, independente ou até sinérgico na redução da reserva ovárica para além do efeito da QT. (22)

Segundo um estudo realizado por Shandley et al. (2017), as mulheres que realizaram terapêutica com tamoxifeno, em comparação com as que não realizaram, têm substancialmente menor probabilidade de engravidarem após o diagnóstico de CM, sendo que este facto não resulta de uma diminuição na reserva ovárica nas mulheres que realizaram tamoxifeno. A explicação mais óbvia para o facto de as mulheres a realizarem terapêutica com tamoxifeno terem uma menor probabilidade de engravidarem após o diagnóstico está relacionado com o facto destas serem aconselhadas a não engravidar enquanto estão a realizar a terapêutica, já que este fármaco tem efeitos teratogénicos comprovados. Assim,

recomenda-se a mulheres que estejam a realizar esta terapêutica e que queiram engravidar a sua interrupção pelo menos 2 a 3 meses antes de tentarem a concepção. (4, 22)

Apesar do benefício comprovado na sobrevivência e da falta de evidência epidemiológica conclusiva do efeito do tamoxifeno na fertilidade, a aderência é má, principalmente em mulheres jovens. Llarena et al. (2015) concluíram com o seu estudo que 13,4% das mulheres recusaram o início de hormonoterapia com tamoxifeno e outras 15,5% descontinuaram o tratamento antes dos 5 anos recomendados. Das mulheres em estudo, 35% revelaram que as preocupações com a fertilidade são um dos fatores que favorecem a decisão de recusarem este tratamento.

Assim, no aconselhamento das mulheres jovens é essencial referir a importância do tamoxifeno, quer no plano de tratamento multidisciplinar, quer na maximização da prevenção e da sobrevivência livre de doença. Melhores taxas de adesão ao tamoxifeno podem ser alcançadas se a preservação da fertilidade for encarada como um dos elementos prioritários do plano terapêutico multidisciplinar. (21)

4.4. Avaliação da reserva ovárica

A avaliação precisa da fertilidade nestas mulheres, após o tratamento oncológico, está limitada pela falta de dados fidedignos e reprodutíveis sobre as medidas de avaliação da reserva ovárica. A presença ou ausência de cataménios não reflete com precisão a reserva ovárica, pois mulheres com diminuição da mesma apresentam frequentemente mais ciclos, sendo estes mais curtos e regulares devido ao desenvolvimento acelerado dos folículos.

Na maioria dos estudos, os níveis hormonais de Hormona Folículo Estimulante (FSH), estradiol (E2), Inibina B e Hormona Anti-mulleriana (AMH), e os testes ecográficos de contagem folicular antral e de volume ovárico têm sido os instrumentos utilizados na avaliação da capacidade reprodutiva. No entanto, estes ficam aquém do desejado. O FSH, E2 e Inibina B sofrem variações com o ciclo menstrual o que dificulta a determinação da reserva ovárica. O teste mais promissor é o que determina os níveis de AMH, uma vez que estes refletem os estadios iniciais do desenvolvimento folicular, que por sua vez se aproximam mais do número real de folículos primordiais e que não varia substancialmente durante o ciclo menstrual.

O uso generalizado da medição destas hormonas foi travado pelo custo associado e pela falta de sensibilidade e reprodutibilidade dos ensaios disponíveis. Além disso, estas medições refletem a função ovárica num determinado momento, não predizendo o potencial de recuperação.

Nesse sentido, a contagem folicular antral e do volume ovárico por ecografia transvaginal são alternativas para predizer a função ovárica.

No entanto, os tratamentos oncológicos para o CM interferem com muitos destes indicadores. Mesmo quando as pacientes não se encontram a realizar nenhuma terapia adjuvante hormonal, nenhum teste laboratorial ou imagiológico reflete com perfeição a capacidade de concepção futura. (23, 24)

5. Risco oncológico de técnicas de procriação medicamente assistida

Nas últimas duas décadas, questões referentes ao risco oncológico induzido pelos tratamentos de PMA foram surgindo. Vários estudos foram realizados com vista a esclarecer esta questão, no entanto os resultados obtidos foram contraditórios. No sentido de clarificar esta problemática uma meta-análise (2010) com 15 estudos *coorte* e 8 casos-controlo foi realizada, não tendo ficado demonstrada uma associação significativa entre vários procedimentos de PMA; como indução da ovulação com citrato de clomifeno, gonadotrofinas, GnRH e agentes inespecificados; e o risco de desenvolver CM. (25)

Pelo contrário, apenas poucos dados estão disponíveis sobre a utilização de procedimentos de PMA em mulheres previamente tratadas para CM. Alguns *case-reports* publicados descrevem a estimulação ovárica para Fertilização *In Vitro* (FIV) em cinco destas pacientes. Mas o *follow-up* a curto prazo após a gravidez apenas foi disponibilizado a uma paciente, não demonstrando evidência de recorrência.

Goldrat et al. (2015) avaliaram, pela primeira vez, o impacto da utilização de terapêuticas de PMA na gravidez e o prognóstico a longo prazo em mulheres jovens sobreviventes a CM, sendo que todos os procedimentos de PMA foram realizados após a conclusão da terapia adjuvante para CM. Aproximadamente 90% das mulheres do estudo receberam QT primária adjuvante e mais de 50% apresentavam doença hormono-sensível. Das técnicas de PMA, a doação de óocitos foi o procedimento mais comum, seguido pela estimulação ovárica para FIV e a indução da ovulação. Os resultados obtidos sugerem que as mulheres que engravidaram espontaneamente, o grupo controlo, eram mais jovens e apresentavam com mais frequência tumor de grau histológico III. Por outro lado, o grupo de estudo, constituído por mulheres submetidas a PMA, apresentavam mais tumores de grau histológico I e II, sem invasão dos gânglios linfáticos e com RE positivos, que são indicadores de prognóstico mais favorável.

Isto sugere que os médicos são provavelmente mais seletivos a oferecer procedimentos de PMA a mulheres que apresentam um prognóstico relativamente bom, o que evidencia o receio relativamente à segurança dos procedimentos de PMA em mulheres com história prévia de CM. A idade de concepção era significativamente superior no grupo submetido a PMA. CM contralateral ocorreu em 7 pacientes, todas pertencentes ao grupo controlo. Este estudo reportou pela primeira vez a ausência de efeitos prejudiciais de gravidez por técnicas de PMA no risco de recorrência de CM em mulheres com história prévia de diagnóstico e tratamento.

No entanto, o estudo apresenta algumas limitações, entre as quais uma referida pelos próprios autores, nomeadamente o número reduzido de pacientes, apenas 198, sendo que destes apenas 25 (12.6%) realizaram PMA. Assim, são necessários mais estudos para confirmação dos resultados obtidos. (26)

6. Preservação da fertilidade

Em resposta às elevadas taxas de sobrevivência e ao aumento da qualidade de vida das mulheres que sobrevivem ao CM, a preservação da fertilidade ganhou uma importância crescente. Deste modo, todas as pacientes com cancro que consideram uma gravidez futura, devem ser referenciadas para ponderarem a preservação da fertilidade, antes de iniciarem a terapêutica sistémica. (9, 27, 28) Nestas mulheres em idade reprodutiva, os esclarecimentos sobre as questões de preservação de fertilidade têm um papel fundamental na aceitação do plano terapêutico oncológico. (29)

A criopreservação de embriões, de oócitos ou de tecido ovárico são as três principais opções de preservação da fertilidade.(30)

6.1. Criopreservação de embriões e oócitos

Enquanto a criopreservação de embriões é um método amplamente estabelecido desde 1983, com uma probabilidade de engravidar entre 25 e 35%, a criopreservação de oócitos ainda se encontra em fase de investigação, mas as taxas de sucesso estão a aumentar, devendo ser considerada como alternativa em mulheres solteiras e em mulheres que não desejam um dador de esperma. (18, 28)

6.1.1. Estimulação ovárica

A criopreservação de embriões ou oócitos requer estimulação ovárica controlada. A estimulação ovárica implica o uso de injeções de gonadotrofinas causando recrutamento folicular múltiplo seguido da recuperação dos oócitos por via transvaginal. No entanto, os regimes tradicionais de estimulação ovárica estão associados a elevados níveis de estrogénios, por vezes 10 a 20 vezes superiores aos níveis observados nos ciclos naturais, não estando por isso recomendados em mulheres com CM, já que como referido previamente os estrogénios e hormonas sexuais em geral são determinantes no risco de desenvolvimento e progressão de CM. (28, 30)

No sentido de proteger as pacientes com CM dos efeitos deletérios dos elevados níveis de estrogénios durante a estimulação ovárica para preservação da fertilidade, foram desenvolvidos protocolos com o uso de inibidores da aromatase. O letrozol, inibidor potente e altamente seletivo da aromatase de 3^o geração, quando combinado com gonadotrofinas demonstrou reduzir a exposição dos tecidos aos estrogénios sem consequências negativas observadas na qualidade dos oócitos e embriões colhidos. O uso de letrozol e gonadotrofinas na estimulação ovárica é seguro, não tendo sido demonstrado um aumento da taxa de recorrência de CM nestas mulheres. O Letrozol, ao reduzir os níveis séricos de estrogénios, estimula o aumento da FSH, permitindo, assim, que o uso de inibidores da aromatase também provoque estimulação ovárica. (30)

Uma das principais preocupações com a realização de estimulação ovárica antes do início da QT no CM é o potencial atraso no início do tratamento. A estimulação ovárica leva aproximadamente 2 semanas desde o início da menstruação. Azim et al. (2008) verificaram que o intervalo de tempo entre a cirurgia definitiva e o início da QT foi significativamente maior no grupo em estudo a realizar preservação da fertilidade em comparação com o grupo controlo. Múltiplos estudos demonstraram que não há nenhum impacto na sobrevivência ou recorrência do CM se a QT for iniciada até 12 semanas após a cirurgia, provavelmente porque o tempo de latência está dentro do intervalo clinicamente aceitável e considerado padrão. Apesar disso, há uma necessidade de aumentar a consciencialização sobre as técnicas de preservação da fertilidade para que as pacientes sejam encaminhadas o mais precocemente possível. (28)

Turan et al. (2013) defendem ainda que a realização de dois ciclos de estimulação ovárica com letrozol e gonadotrofinas para preservação da fertilidade antes do início do tratamento oncológico com QT é viável e pode fornecer um grande número de oócitos e embriões para criopreservação. Além disso, o encaminhamento precoce das mulheres com CM

que desejam preservar a fertilidade pode proporcionar tempo adicional, permitindo dois ciclos consecutivos sem atrasos significativos no início da QT. (30)

6.2. Criopreservação de tecido ovárico

A criopreservação de tecido ovárico através de autotransplantação posterior é uma hipótese a considerar nas mulheres com CM que não desejam ou não possuem tempo suficiente para um ciclo de FIV, que requer 10 a 14 dias de estimulação ovárica. Apresenta, contudo, o risco de perda folicular associada a um eventual período inicial de isquemia e o risco potencial de re-implantação de células malignas, caso haja micrometástases ováricas. (31)

Apesar dos vários métodos disponíveis, algumas mulheres jovens não são submetidas a procedimentos de preservação da fertilidade antes de iniciarem a terapêutica sistêmica, quer por escassez de tempo para estimulação ovárica, quer devido a sentimentos ambivalentes sobre uma gravidez futura ao enfrentarem uma doença que ameaça a vida, ou até, em alguns casos por limitações financeiras.(26)

7. Intervalo ideal entre a doença e a concepção

7.1. Efeito bidirecional da gravidez

No CM, alguns estudos demonstram que a gravidez parece exercer um efeito bidirecional dependente do intervalo de tempo decorrido, já que a gravidez a longo prazo é aparentemente protetora, mas a curto-prazo a incidência e agressividade tumoral aumentam. A explicação para este aumento do risco a curto prazo não é bem compreendida, sendo que alguns autores sugerem que o processo de remodelação mamária que ocorre após a gravidez está associado a processos de angiogénese, inflamação e modificações na matriz extracelular, que podem estimular as lesões mamárias existentes previamente.(13)

Com o objetivo de possibilitar a manifestação de recorrências precoces e evitar a gravidez num período de maior risco de disseminação da doença oncológica, a maioria dos estudos é consensual na recomendação de um intervalo de tempo entre a terapia adjuvante e

a concepção. No entanto, não há nenhuma evidência definitiva que esclareça o intervalo ideal entre o fim da terapia adjuvante e a concepção. (4, 23)

Apesar da falta de evidência científica concreta alguns autores recomendam, para a maioria das mulheres, um período de dois anos entre o fim da terapia adjuvante e a concepção, tendo em consideração que o risco de recorrência é superior nos primeiros três anos após o diagnóstico e posteriormente diminui. Contudo, recorrências podem surgir dez ou mais anos após o diagnóstico. (19)

O intervalo recomendado varia consoante vários fatores, como a idade da mulher, a sua fertilidade residual, o tipo de tumor e o estadió, o tratamento e a resposta ao mesmo, o prognóstico e as preferências da própria paciente, sendo importante ter em consideração que o adiamento da concepção deve ser discutido caso a caso. (4, 23)

7.2. Intervalo ideal dependente da idade

A idade é um dos fatores relevantes. Como referido anteriormente, mulheres jovens, em comparação com mulheres mais velhas em pré-menopausa com patologia similar, apresentam pior prognóstico. Deste modo, mulheres mais jovens associam-se a taxas de sobrevivência menores, com taxas de recorrência local e à distância mais elevadas. Tal serve como fundamento a alguns estudos que sugerem que na faixa etária abaixo dos 33 anos se deve protelar a gravidez no mínimo 3 anos. (6)

7.3. Intervalo ideal dependente do tratamento oncológico

A inclusão da semi-vida do tratamento administrado também deve ser tida em conta devido à preocupação com efeitos nocivos sobre o feto e a resolução de efeitos secundários relacionados com o tratamento, como a recuperação da toxicidade ovárica induzida pela QT. (13) Em geral, um intervalo de pelo menos 4 a 6 meses após fim da QT é recomendado. Já os dados sobre o tratamento endócrino são menos conclusivos. Geralmente, um intervalo de pelo menos 2 a 3 meses após o término ou interrupção da terapia é recomendado devido à semi-vida do tamoxifeno.(4, 22)

O tratamento com tamoxifeno tem ainda uma outra implicação, já que como referido anteriormente em mulheres com RE positivo está recomendada hormonoterapia com este fármaco durante um período de 5 anos, sendo que esta terapêutica está contra-indicada na

gravidez. (32) Desta forma, não é surpreendente que o intervalo de tempo decorrido entre o diagnóstico de CM e a gravidez seja diferente entre mulheres que realizam terapêutica com tamoxifeno e em mulheres que não a realizam, sendo que nas primeiras o intervalo de tempo é maior, cerca de 5 anos, enquanto no segundo grupo o intervalo de tempo é de apenas 3 anos.(22)

Shandley et al. (2017) referem que num estudo realizado a idade média de diagnóstico das mulheres com CM era de 32 anos. Se considerarmos a realização da terapêutica recomendada de 5 anos com tamoxifeno, só com 37 anos é que estas mulheres podem tentar conceber, a não ser que sejam aconselhadas de outra forma. Assim, estas mulheres podem ficar numa situação em que a sua janela reprodutiva está quase a terminar quando completam o tratamento oncológico, podendo este facto ser agravado se durante o tratamento tiver ocorrido exposição a agentes alquilantes ou outros agentes gonadotóxicos.

Assim, apesar destas pacientes serem aconselhadas sobre o benefício do tamoxifeno contra a recorrência do cancro, hesitam em continuar ou interromper a terapêutica. (22)

Nas pacientes que planeiam engravidar antes de completarem a terapêutica com tamoxifeno, a sequenciação da gravidez e do tratamento com tamoxifeno pode ser considerada.

A terapêutica com Tamoxifeno pode ser adiada e ainda assim manter os seus benefícios terapêuticos. Pacientes que adiaram durante 2 anos o início da terapêutica e seguidamente completaram os 5 anos de tratamento demonstraram uma redução de 35% no risco de recorrência, em comparação com o grupo controlo, concluindo-se que existe benefício comprovado da terapêutica com tamoxifeno se o adiamento for até 8 anos. (21)

Assim, as potenciais desvantagens da interrupção dos tratamentos recomendados devem ser discutidas e balanceadas com o risco de infertilidade devido ao envelhecimento e aos próprios efeitos iatrogénicos do tratamento oncológico. As pacientes devem ser plenamente informadas sobre o risco de parar a hormonoterapia prematuramente, sendo que quanto mais precoce a interrupção, maior o risco de recidiva. (4) Llarena et al. (2015) referem que 28% das mulheres do seu estudo desconheciam a possibilidade do benefício potencial da utilização de tamoxifeno após um adiamento ou intervalo da terapêutica.(21) Por enquanto, é recomendado que se a hormonoterapia for interrompida, esta deve ser completada após a gravidez. (4)

8. Conclusões

O CM em mulheres com menos de 40 anos é incomum. Apesar disso constitui a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva e tem-se verificado um aumento alarmante em vários países.

O CM é uma doença potencialmente curável quando diagnosticado precocemente e se tratado adequadamente, mesmo em mulheres jovens em que o CM tem tipicamente um curso mais agressivo e prognóstico menos favorável.

Múltiplas questões pessoais, culturais, educacionais e/ou profissionais condicionam que um número significativo de sobreviventes a esta patologia oncológica não tenham completado o desejo de constituir família quando são diagnosticadas. Após o tratamento, 70% destas mulheres desejam engravidar. No entanto, a taxa de gravidez subsequente ao cancro é quase 70% inferior à da população em geral. Várias etiologias podem explicar esta tendência, desde a atitude clínica histórica conservadora, aos tratamentos sistêmicos a que são submetidas que interferem com a fertilidade, ao receio das próprias mulheres.

Classicamente, a gravidez em mulheres previamente tratadas para CM era considerada um fator de risco acrescido para recorrência da doença. Nesse sentido, as mulheres eram desencorajadas a conceber. Ao longo dos anos, novas evidências documentaram ser improvável que a gravidez afete negativamente o prognóstico destas mulheres. No entanto, o número de mulheres previamente tratadas para CM que concebe manteve-se extremamente reduzido.

Assim, urge a necessidade de garantir que todas as mulheres diagnosticadas com CM sejam informadas e aconselhadas da melhor forma acerca da possibilidade de engravidarem no futuro. Estas devem ser informadas que apesar das limitações inerentes aos estudos efetuados até ao momento, a gravidez parece ser segura, sendo improvável que tenha algum efeito adverso no seu prognóstico, podendo ter até um eventual papel protetor. O aconselhamento deve ser multidisciplinar e personalizado, considerando o tipo de cancro da mulher, a sua resposta ao tratamento e prognóstico, sempre com o objetivo de optimização das decisões clínicas.

Tendo em consideração que não há nenhuma evidência definitiva que esclareça o intervalo ideal entre o fim da terapia adjuvante e a concepção, o intervalo recomendado deve ser ponderado tendo por base vários fatores que devem ser analisados caso a caso.

Atualmente, não há evidência que as técnicas de PMA condicionem um risco acrescido de recorrência de cancro nestas mulheres. No entanto, os estudos são escassos e apresentam limitações, sendo esta uma área que merece estudos futuros. Todas as mulheres devem ser informadas dos métodos de preservação de fertilidade disponíveis.

Apesar das limitações ainda existentes, a gravidez após CM passou a ser uma realidade nestas mulheres.

Referências Bibliográficas

1. André MR, Mayer A, Miranda A. Sobrevivência de Cancro da Mama e Factores Associados: Resultados do Registo Oncológico Regional Sul. *Acta Med Port* 2014;27(3):325–30.
2. Miranda N, Nogueira JP, Farinha CS, et al. Portugal - Doenças Oncológicas em Números - 2015. Programa Nacional para Doenças Oncológicas. 2016.
3. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M, Bleyer A. Breast cancer before age 40 years. *Semin Oncol*. 2009;36(3):237-49.
4. Cardoso F, Loibl S, Pagani O, Graziottin A, Panizza P, Martincich L, et al. The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(18):3355-77.
5. de Bree E, Makrigiannakis A, Askoxylakis J, Melissas J, Tsiftsis DD. Pregnancy after breast cancer. A comprehensive review. *J Surg Oncol*. 2010;101(6):534-42.
6. Almeida JPM, Sousa R, Pereira-da-Silva D. Gravidez após cancro da mama: sonho ou realidade? *Acta Obstet Ginecol Port* 2013;7(1):36-41.
7. Lawrenz B, Banys M, Henes M, Neunhoeffler E, Grischke EM, Fehm T. Pregnancy after breast cancer: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(4):837-43.
8. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. *Ginekol Pol*. 2016;87(9):659-63.
9. Peccatori FA, Azim HA, Jr., Orecchia R, Hoekstra HJ, Pavlidis N, Kesic V, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
10. Clarke M. Meta-analyses of adjuvant therapies for women with early breast cancer: the Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview. *Ann Oncol*. 2006;17 Suppl 10:x59-62.
11. Brisken C. Progesterone signalling in breast cancer: a neglected hormone coming into the limelight. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):385-96.

12. Russo J RI. The role of estrogen in the initiation of breast cancer of breast. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006. 102(1-5): 89–96.
13. Azim HA, Jr., Santoro L, Pavlidis N, Gelber S, Kroman N, Azim H, et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer.* 2011;47(1):74-83.
14. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B, Danish Breast Cancer Cooperative G. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008;47(4):545-9.
15. Green AR, Soria D, Stephen J, Powe DG, Nolan CC, Kunkler I, et al. Nottingham Prognostic Index Plus: Validation of a clinical decision making tool in breast cancer in an independent series. *J Pathol Clin Res.* 2016;2(1):32-40.
16. Asztalos S, Gann PH, Hayes MK, Nonn L, Beam CA, Dai Y, et al. Gene expression patterns in the human breast after pregnancy. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010;3(3):301-11.
17. Maltaris T WM, Mueller A, Schmidt M, et al. Cancer and fertility preservation: fertility preservation in breast cancer patients. *Breast Cancer Research.* 2008;10:206.
18. Kasum M, Beketic-Oreskovic L, Peddi PF, Oreskovic S, Johnson RH. Fertility after breast cancer treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;173:13-8.
19. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Pregnancy and Breast Cancer.Green–top Guideline No. 12. March 2011
20. Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, 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):805-16.
21. Llarena NC, Estevez SL, Tucker SL, Jeruss JS. Impact of Fertility Concerns on Tamoxifen Initiation and Persistence. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(10).
22. Shandley LM, Spencer JB, Fothergill A, Mertens AC, Manatunga A, Paplomata E, et al. Impact of tamoxifen therapy on fertility in breast cancer survivors. *Fertil Steril.* 2017;107(1):243-52 e5.
23. Del Pup L SF, Guido M, Giorda G, Vucetich A, Scgettinis S, Borini A, Peccatori F. Fertility and Pregnancy after Breast Cancar Treatment: Evidence-Based answers to the main questions that patient ask. *WCRJ* 2014; 1 (4): e413

24. Pagani O, Partridge A, Korde L, Badve S, Bartlett J, Albain K, et al. Pregnancy after breast cancer: if you wish, ma'am. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;129(2):309-17.
25. Zreik TG MA, Chen Y, Vannucci M, et al. Fertility drugs and the risk of breast cancer: a meta-analysis and review. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;124:13–26.
26. Goldrat O, Kroman N, Peccatori FA, Cordoba O, Pistilli B, Lidegaard O, et al. Pregnancy following breast cancer using assisted reproduction and its effect on long-term outcome. *Eur J Cancer.* 2015;51(12):1490-6.
27. Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, et al. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2013;31(19):2500-10.
28. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol.* 2008;26(16):2630-5.
29. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM, Ginsburg ES, Schapira L, Come SE, et al. Prospective study of fertility concerns and preservation strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(11):1151-6.
30. Turan V, Bedoschi G, Moy F, Oktay K. Safety and feasibility of performing two consecutive ovarian stimulation cycles with the use of letrozole-gonadotropin protocol for fertility preservation in breast cancer patients. *Fertility and Sterility.* 2013;100(6):1681-5.e1.
31. Dolmans MM, Luyckx V, Donnez J, Andersen CY, Greve T. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1514-22.
32. Braems G DH, Dewever O, Cocquyt V, Van Den Broeck R. Use of Tamoxifen Before and During Pregnancy. *The Oncologist* 2011;16:1547–1551.