

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

CANCRO DA MAMA E PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Inês Marisa Tribuzi de Magalhães Melo

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
Artigo de Revisão Bibliográfica

Orientadora: Doutora Isabel Sousa Pereira

Porto 2016

Inês Marisa Tribuzi de Magalhães Melo

CANCRO DA MAMA E PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina
submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas de
Abel Salazar da Universidade do Porto.

Orientador: Doutora Isabel Sousa Pereira
Categoria – Assistente Hospitalar graduada -
Professora Auxiliar Convidada de Ginecologia/
Obstetrícia na Maternidade Júlio Dinis, CHP

Afiliação – Instituto de Ciências Biomédicas Abel
Salazar da Universidade do Porto, Rua de Jorge
Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313, Porto

Agradecimentos

À Doutora Isabel Sousa Pereira, pelo conhecimento, paciência e disponibilidade que sempre demonstrou.

À minha família, pelo apoio incondicional.

Resumo

Apesar de mais prevalente na mulher em idade pós-menopáusia, cerca de 6,6% dos casos de cancro da mama ocorrem em mulheres com menos de 40 anos de idade, tornando-o a neoplasia mais comum na mulher em idade reprodutiva. Embora a sua incidência se tenha mantido estável nos últimos anos, tem-se verificado uma redução da mortalidade associada, provavelmente devido a um diagnóstico mais precoce e estratégias terapêuticas mais eficazes.

O tratamento de escolha em mulheres pré-menopáusias consiste na terapêutica adjuvante que inclui a quimioterapia citotóxica, a ablação ovárica, a terapêutica anti-estrogénica, ou qualquer combinação destas medidas. Apesar do uso de agentes citotóxicos estar correlacionado com uma diminuição significativa da mortalidade associada ao cancro da mama, levanta problemas associados à toxicidade a longo prazo, tais como a infertilidade.

Atualmente, existem várias estratégias disponíveis para preservação da fertilidade nas sobreviventes de cancro da mama em idade reprodutiva, nomeadamente a criopreservação de ovócitos e embriões, a maturação *in vitro*, a criopreservação de tecido ovárico e a supressão ovárica com análogos GnRH. Assim, nestas mulheres será importante optar por um aconselhamento ativo aquando do planeamento do tratamento, para que medidas de conservação da fertilidade possam ser incorporadas no mesmo.

O objetivo deste trabalho é fazer uma revisão bibliográfica para clarificar aspetos relacionados com o aconselhamento e planeamento do tratamento de mulheres jovens que desejam experienciar a maternidade após o cancro da mama.

Palavras-chave: cancro da mama, preservação da fertilidade, criopreservação de embriões, criopreservação de tecido ovárico, maturação oocitária *in vitro*, análogos GnRH.

Abstract

Although breast cancer is more prevalent in postmenopausal women, about 6.6% of the cases occur in women under the age of forty, making it the most common cancer in women in reproductive age. Even though its incidence has remained stable over the last years, there has been a reduction in the associated mortality, probably due to early diagnosis and more effective therapeutic strategies.

The selected treatment in premenopausal women consists of adjuvant therapy, which includes chemotherapy, ovarian ablation, anti-estrogenic therapy, or any combination of these procedures. Although the use of cytotoxic agents is associated with a significant reduction in breast cancer mortality, it leads to problems related to long-term toxicity, such as infertility.

Currently, there are multiple strategies available for fertility preservation in breast cancer survivors in reproductive age, such as cryopreservation of oocytes and embryos, *in vitro* maturation, cryopreservation of ovarian tissue and ovarian suppression with GnRH analogues. Thus, among these women, it will be important to opt for an active counseling when planning treatment, so that fertility preservation measures can be incorporated in it.

The objective of this dissertation is to make a literature review to clarify aspects related to counseling and treatment planning of young women who want to experience motherhood after breast cancer.

Keywords: breast cancer, fertility preservation, embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, *in vitro* oocyte maturation, GnRH analogues.

Lista de Siglas

CM – Cancro da Mama

RM – Ressonância Magnética

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

ASCO – *American Society of Clinical Oncology*

GnRHa – Análogos da Hormona Libertadora de Gonadotrofina

AMH – Hormona Antimülleriana

FSH – Hormona Folículo Estimulante

LH – Hormona Luteinizante

TGF β – *Transforming Growth Factor Beta*

ASRM – *American Society for Reproductive Medicine*

FIV – Fertilização *in vitro*

hCG – Gonadotrofina Coriónica Humana

Índice

Agradecimentos.....	3
Resumo	4
Abstract	5
Lista de Siglas	6
1. Epidemiologia do cancro da mama na mulher jovem.....	8
1.1 Papel da genética.....	9
2. Cancro da mama na mulher jovem – do diagnóstico ao tratamento.....	10
2.1 Diagnóstico imagiológico.....	10
2.2 Aconselhamento genético	12
2.3 Tratamento.....	13
3. Impacto do tratamento do cancro da mama na fertilidade.....	14
3.1 Quimioterapia.....	14
3.2. Hormonoterapia.....	17
3.3 Radioterapia.....	18
5. Preservação da fertilidade em pacientes com cancro da mama.....	20
5.1 Criopreservação de embriões e óocitos.....	21
5.2 Maturação oocitária <i>in vitro</i>	23
5.3 Criopreservação de tecido ovárico	24
5.4 Supressão ovárica com análogos GnRH.....	25
6. Conclusão.....	27
Bibliografia.....	29

1. Epidemiologia do cancro da mama na mulher jovem

O cancro da mama (CM) é o segundo mais comum a nível mundial e a causa mais frequente de cancro, no sexo feminino, nos países desenvolvidos. Estima-se que a sua incidência seja de 1,4 milhões de casos/ano, sendo responsável por 458,000 mortes/ano. Entre 1970 e 1990, verificou-se um aumento de 30-40% da sua incidência na maioria dos países, em contraste, houve um declínio de 15% na mortalidade entre 1980 e 2000, na Europa, continuando em tendência decrescente. (1,2)

Em Portugal, afeta cerca de 58/100,000 habitantes, sendo mais incidente no sexo feminino. A sua incidência aumentou gradualmente até 2008, concomitantemente com o número de mulheres rastreadas e a área geográfica abrangida pelos rastreios; estabilizando nos últimos anos. (3)

Apesar da prevalência do CM aumentar com a idade, cerca de 6,6% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos, 2,4% ocorrem abaixo dos 35 anos e 0,65% dos casos ocorrem antes dos 30 anos de idade. (4) Alguns estudos recentemente publicados sugerem um aumento da incidência desta patologia em mulheres pré-menopáusicas, particularmente na Europa e EUA (5)

Em relação a diferenças raciais, mulheres caucasianas com mais de 40 anos apresentam taxas de CM superiores às mulheres de raça negra do mesmo grupo etário. No entanto, em mulheres mais jovens o CM é mais prevalente na raça negra. (5) No geral, o CM é menos prevalente entre hispânicos. (2)

Em mulheres pré-menopáusicas pode ocorrer outra situação particular, o CM associado à gravidez. Este é definido como a neoplasia mamária maligna diagnosticada durante a gestação, lactação, ou no primeiro ano após o parto e a sua incidência varia entre 1:3,000 a 1:10,000 gestações. (6)

Atualmente, a idade não é unanimemente aceite, pela comunidade científica, como um fator de prognóstico independente. De facto, o CM em mulheres jovens é geralmente de um subtipo mais agressivo e apresenta-se em estadios mais avançados, o que pode ser devido a um atraso no diagnóstico ou a características desfavoráveis do próprio tumor.(5,7)

Os tumores mamários malignos em mulheres com menos de 35 anos possuem características diferentes em relação àqueles que ocorrem em mulheres após a menopausa, em termos de

estadio e grau ao diagnóstico, tipo histológico mais frequente e expressão dos recetores hormonais e HER2. (5,8)

Em mulheres com menos de 35 anos, pela altura do diagnóstico, os tumores têm geralmente maiores dimensões, envolvimento linfovascular mais frequente e estadio mais avançado, comparativamente aos casos de CM em mulheres mais velhas. (4) Nos casos de CM antes dos 35 anos verifica-se uma menor incidência de carcinoma ductal *in situ*, o que se deve, provavelmente, a uma deteção mais tardia, por não se incluírem mulheres desta faixa etária no programa de rastreio. (8)

Neste grupo etário, o grau histológico e índice de proliferação tumoral são mais elevados, e os recetores hormonais são com maior frequência negativos, sendo mais comum a sobre-expressão do recetor HER2, em relação ao CM mais tardio. (5,8) O subtipo basal (triplo negativo) é o mais frequente abaixo dos 40 anos, constituindo 34% dos casos de CM nestas mulheres (9).

O CM em mulheres com menos de 45 anos está associado a uma probabilidade duas vezes maior de desenvolver cancro na mama contralateral. O uso de radioterapia e a história familiar estão na origem deste risco acrescido, que pode atingir os 13% aos 10 anos. (10)

Assim, o CM num grupo etário mais jovem é considerado por vários autores com uma entidade clínica independente, associada a um maior número de recorrências loco-regionais, metastização à distância mais frequente, e menores taxas de sobrevida aos 5 anos, contribuindo para um pior prognóstico. (7,8)

1.1 Papel da genética

O diagnóstico de CM em mulheres com menos de 40 anos de idade deve ser seguido de uma pesquisa de história familiar de CM e de testes genéticos para pesquisa de mutações BRCA1/2. (11)

Em mulheres com menos de 35 anos e com história familiar de CM, há mutação no gene BRCA1, BRCA2 ou TP53 em 50% dos casos. Em mulheres jovens sem história familiar, a frequência destas mutações é de 10%, o que corresponde a uma frequência 10 vezes superior à da população em geral. Pacientes com história familiar de mutações PTEN (Síndrome de Cowden) têm também risco acrescido de desenvolver CM em idades mais precoces. (5,12)

Mulheres com mutações BRCA1 têm uma maior incidência de tumores de subtipo basal. Por outro lado, mulheres com mutações BRCA1/2 têm risco acrescido de desenvolver cancro ovárico, com risco acrescido de 40-50% para portadores de mutação BRCA1 e de 10-20% para portadores de mutação BRCA2. Vários estudos demonstraram que a salpingooforectomia profilática consegue reduzir a mortalidade e o risco de carcinoma primário em mais de 80%, razão pela qual esta cirurgia está recomendada após as mulheres atingirem os seus objetivos reprodutivos. (8)

Apesar de ser uma condição muito rara, a síndrome de Li-Fraumeni deve também ser considerada como hipótese diagnóstica em mulheres muito jovens que desenvolvem CM. Trata-se de uma doença autossómica dominante, com elevada penetrância, associada a mutações na linha germinativa no gene TP 53, que se caracteriza pelo desenvolvimento de CM em idades precoces em associação com outros tumores raros, como sarcoma, carcinoma adrenocortical e tumores cerebrais. (13)

2. Cancro da mama na mulher jovem – do diagnóstico ao tratamento

2.1 Diagnóstico imagiológico

Segundo a norma veiculada pela Direção Geral de Saúde em 2011, a mamografia para rastreio do CM não está preconizada para mulheres com idade inferior a 50 anos. (14).

Os programas de rastreio devem ter em consideração a incidência da doença, a performance dos exames diagnósticos existentes e os custos associados para o paciente e para a sociedade. A baixa incidência do CM esporádico em mulheres com menos de 40 anos e a performance sub-ótima dos testes diagnósticos existentes para estas mulheres justifica a não aplicação de exames de rastreio neste grupo etário. (15)

A norma vigente recomenda a realização de mamografia de rastreio, a cada 2 anos, em mulheres assintomáticas com idades compreendidas entre os 50 e os 69 anos, e a cada 2-3 anos em mulheres com mais de 69 anos. (14)

Em mulheres sintomáticas, que se apresentem com alterações morfológicas (nódulo mamário, retração, edema ou espessamento cutâneos, retração do mamilo recente, escorrência mamilar uniporo ou eczema do mamilo unilateral), é recomendada a realização de mamografia ou ecografia, consoante a idade da doente. Na mulher com menos de 35 anos, a ecografia é o

exame imagiológico de eleição, enquanto que em mulheres com 35 ou mais anos dever-se-á optar pela mamografia. (14)

Assim, apesar de a mamografia permanecer o exame de eleição para o diagnóstico imagiológico de CM, a ecografia é o exame de primeira linha em mulheres jovens. (16) A mamografia é menos sensível em idades mais precoces devido à maior densidade mamária em mulheres jovens. (17)

Desta forma, em mulheres jovens, dadas as dificuldades intrínsecas no diagnóstico, a avaliação imagiológica e morfológica da mama deve ser realizada por profissionais experientes. Existem determinados critérios que, quando presentes, requerem a referência a um centro especializado em patologia mamária. (15,16)

Referenciação urgente:

1. Nódulo dominante e de aparecimento recente em mulher com mais de 30 anos.
2. Sinais altamente sugestivos de cancro: ulceração, nódulos cutâneos, retração cutânea, eczema mamilar ou retração mamilar recente.
3. Corrimento mamilar, sanguinolento, unicanalicular e espontâneo.

Referenciação sem carácter urgente:

1. Nódulo dominante e de aparecimento recente em mulher com menos de 30 anos.
2. Modificação das características de nódulo pré-existente.
3. Empastamento que persiste após o período menstrual.
4. Abscesso mamário ou cisto mamário recorrente após aspiração
6. Nódulo doloroso
7. Dor intratável
8. Corrimento mamilar persistente, e não hemático, em mulher com 50 ou mais anos.

Quadro 1: Critérios de referenciação. Adaptado de: Oliveira C, Cardoso M, Orvalho M, André S, Sousa J, Soares P, et al. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama. 2009;1–118

Assim, quando anormalidades mamárias suspeitas estão presentes, o diagnóstico rápido é a prioridade. (15).

Quando não apresenta carácter urgente, a mamografia deve ser executada, preferencialmente, durante as 2 primeiras semanas do ciclo menstrual, enquanto a ecografia pode ser realizada a qualquer momento. (15)

A ressonância magnética (RM), é o método mais sensível para o diagnóstico de CM, e deverá ser executada na segunda semana do ciclo menstrual. A RM é mais sensível do que a mamografia na avaliação do tamanho do tumor e na doença multifocal e não é praticamente afetada pela densidade mamária. No entanto, este exame não está indicado em mulheres jovens sem predisposição genética para desenvolver CM, dada a ausência de evidência que demonstre uma melhoria em termos de recorrência local ou à distância e na taxa de re-intervenção. (5,15,16)

O auto-exame da mama, recomendado a todas as mulheres com menos de 40 anos, deve ser realizado, idealmente, após a menstruação. (15)

Uma situação particular, e de importância crescente, é a presença de implantes mamários em mulheres jovens, dado que a sua presença diminui a acuidade diagnóstica da mamografia, podendo retardar o diagnóstico. É importante informar as mulheres que pretendem submeter-se a mamoplastia de aumento desta situação, apesar de estudos recentes não evidenciarem uma diferença estatisticamente significativa no prognóstico, tempo livre de doença e taxa de sobrevivência entre mulheres com implantes mamários e sem implantes mamários com CM. (15)

2.2 Aconselhamento genético

Aconselhamento genético e programas de vigilância imagiológica adequados devem ser providenciados a todas as mulheres jovens com CM e relevante história familiar desta patologia. (15)

É importante considerar que 10% dos CM são de origem hereditária. Assim, em pacientes com predisposição familiar deve ser calculado o risco individual de desenvolvimento de CM. (18)

A *American Cancer Society* recomenda a RM em combinação com a mamografia em mulheres com risco de CM superior a 20%. Em mulheres de risco intermédio, 15%-20%, não há evidência que mostre um benefício na realização de RM periódicas, pelo que a decisão deve ser discutida com o médico assistente. A RM não deve ser executada em mulheres com risco de CM inferior a 15% (baixo risco). (18)

Quando indicada, a RM deve ser iniciada aos 30 anos e ter periodicidade anual. Em portadoras de mutações BRCA1/2 o rastreio poderá, eventualmente, ser iniciado mais precocemente (a partir dos 25 anos), assim como em portadoras de mutação no gene TP53 (a partir dos 20 anos). (15)

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes supressores tumorais e a sua mutação é o defeito genético que mais comumente origina CM. O teste genético para identificação de mutações nestes genes está preconizado para mulheres com CM antes dos 50 anos, com CM bilateral, CM triplo negativo, CM em qualquer idade com familiares próximos com cancro ovárico, mamário ou pancreático, com história pessoal de cancro ovárico ou quando o CM surge no sexo masculino. (18)

Caso o teste genético detete a presença de mutação nestes genes, várias opções são oferecidas ao paciente, como a mastectomia profilática bilateral com reconstrução, a salpingooforectomia (preferencialmente antes dos 40 anos) e a quimioprofilaxia. (18)

2.3 Tratamento

As mulheres jovens que desenvolvem CM enfrentam, não só a ameaça de uma doença potencialmente fatal, mas também um maior risco de recorrência local e sistémica após o diagnóstico de CM. Com efeito, a idade é um fator de risco independente para recorrência local após cirurgia conservadora e radioterapia. (15,17)

Como referido anteriormente, as mulheres jovens tendem a apresentar tipos biológicos mais agressivos de CM (grau histológico elevado e tripla negatividade para os recetores hormonais e HER2), necessitando, muitas vezes, de receber tratamento agressivo e multimodal - cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapêutica endócrina - com impacto significativo na sua qualidade de vida. (19)

Além disso, o uso de terapêutica sistémica pode causar amenorreia (temporária ou persistente, em associação com sintomas que surgem durante a menopausa) e infertilidade que constitui um problema substancial para as mulheres que pretendem formar família no futuro. (19)

3. Impacto do tratamento do cancro da mama na fertilidade

Aproximadamente 5-7% dos casos de CM invasivos ocorrem antes dos 40 anos, sobretudo entre os 30 e os 40 anos de idade. Em Portugal, têm-se assistido a um aumento progressivo da idade das parturientes aquando do primeiro filho, sendo que 34,6% dos partos ocorrem na faixa etária dos 30-34 anos e 13,9% entre os 35 e os 39 anos. (20,21)

Menos de 10% das mulheres com CM invasivo antes dos 40 anos têm filhos após o diagnóstico da doença, no entanto, mais de 50% destas mulheres desejam preservar a sua fertilidade. A aplicação de quimioterapia citotóxica é uma fator determinante na baixa taxa de gestações após o tratamento do CM. (20,22)

O número crescente de sobreviventes pré-menopáusicas com CM tem dirigido a atenção dos profissionais de saúde para os efeitos adversos, a longo prazo, da terapêutica do CM. Adicionalmente ao risco de insuficiência cardíaca e de neoplasias secundárias, é necessário considerar o impacto do tratamento antineoplásico na falência ovárica prematura e, conseqüentemente, na fertilidade. (5)

Neste capítulo serão abordados os efeitos deletérios da quimioterapia, terapêutica endócrina e radioterapia.

3.1 Quimioterapia

Pelo nascimento, os ovários contêm aproximadamente um milhão de folículos primordiais, não renováveis, sendo que este *pool* folicular vai diminuindo ao longo do tempo, primariamente através de apoptose e de atresia. A fertilidade está diretamente relacionada com esta reserva ovárica, sendo que um mecanismo significativo através do qual a terapêutica anti-neoplásica reduz a fertilidade, consiste na depleção da reserva ovárica. Esta depleção pode ser suficiente para causar falência ovárica aguda, ou seja, a entrada na menopausa imediatamente, ou num curto espaço de tempo, após a conclusão do tratamento. Uma depleção não tão severa pode permitir a preservação da fertilidade após a terapêutica mas resultar em menopausa precoce, isto é, antes dos 40 anos de idade. (23)

A magnitude do efeito gonadotóxico da quimioterapia é influenciada pela idade da paciente à data do tratamento e pelo tipo, dose e duração da quimioterapia. (24)

Sendo que há uma redução natural do *pool* de folículos primordiais com a idade, quanto mais velha for a mulher pela altura do tratamento, maior será o risco de falência ovárica prematura. Mulheres com menos de 40 anos têm um risco de 61% de desenvolverem amenorreia após a exposição a agentes quimioterápicos. Em mulheres com mais de 40 anos, este risco ascende aos 95%. (24)

A quimioterapia citotóxica afeta os folículos primordiais, os oócitos e as células da granulosa. O efeito tóxico mais relevante ocorre sobre os folículos em maturação, resultando em disfunção ovulatória e consequente amenorreia. Este efeito deletério pode ocorrer por apoptose direta dos folículos e oócitos, ou por dano vascular. Este dano vascular ocorre através da hialinização dos vasos corticais e da fibrose da íntima, resultando em múltiplas áreas de fibrose subcapsular cortical focal. (25)

A amenorreia secundária à quimioterapia pode ser temporária ou permanente. A amenorreia temporária correlaciona-se com um desenvolvimento folicular insuficiente e por alterações da função hipotalâmica decorrentes de uma disfunção do metabolismo do estrogénio. A amenorreia permanente está mais dependente da toxicidade direta da quimioterapia sobre a reserva ovárica.(5)

A amenorreia temporária é mais comum em mulheres mais jovens, esperando-se um retorno da menstruação em 6-12 meses após a finalização da terapêutica. Estima-se ser este o tempo necessário para que os folículos danificados pelos agentes quimioterápicos sejam substituídos por novos folículos do *pool* de folículos primordiais. No entanto, mesmo nestes casos, é esperada uma antecipação de cerca de 5-10 anos na menopausa definitiva.(5,26)

De realçar que vários estudos demonstraram uma maior sobrevivência em mulheres, com CM em estadios precoces, que desenvolveram amenorreia subsequente à quimioterapia adjuvante. (27)

Como já foi anteriormente referido, a toxicidade da quimioterapia depende do regime utilizado, sendo que os agentes alquilantes são os que comportam maior risco de falência ovárica prematura e amenorreia. Os agentes alquilantes (ex: ciclofosfamida) foram os primeiros agentes antineoplásicos descobertos e são os mais frequentemente utilizados no tratamento do CM, conjuntamente com as antraciclinas (ex: doxorrubicina), os taxanos e os antimetabolitos (metotrexato, 5-fluorouracil, capecitabine e gemcitabine). Os tecidos com altas taxas de proliferação são os mais suscetíveis aos agentes alquilantes. Estes agentes são capazes de alquilar grupos nucleofílicos, formando pontes entre os grupos alquilados na dupla hélice de

DNA e impedindo a sua separação e consequente replicação. Induzem também a ocorrência de quebras no DNA nos locais alquilados. (28,29)

O agente alquilante mais usado no CM é a ciclofosfamida que induz a formação de pontes de DNA nas células da granulosa, leva a uma diminuição dos níveis sanguíneos de estrogénio e progesterona e a fibrose ovárica. Uma mulher a quem são administradas 2,4-3 g/ m² de ciclofosfamida por 12-16 semanas deve esperar uma redução do seu período reprodutivo em cerca de 10 anos. (29,30)

O risco de falência ovárica prematura e amenorreia pode variar entre os 30-50% nos esquemas contendo doxorubicina/ciclofosfamida, podendo ascender aos 40-70% após o tratamento com ciclofosfamida/metotrexato/5-fluorouracil. A adição de taxanos à terapêutica parece acompanhar-se de um incremento do risco. Os antimetabolitos são os menos tóxicos para os ovários. (26)

A falência ovárica prematura tem importantes consequências para estas mulheres, incluindo o desenvolvimento de sintomas vasomotores, osteoporose, o aumento do risco cardiovascular, a disfunção sexual e a infertilidade. (31)

Alto risco de gonadotoxicidade	Risco intermédio	Baixo risco
Ciclofosfamida	Cisplatin	Metotrexato
Busulfan	Doxorrubicina	5-fluorouracilo
Melfalan	Paclitaxel*	Actinomicina D
Procarbazina		Bleomicina
Clorambucil		Vincristina

Tabela 1: Gonadotoxicidade dos diferentes agentes quimioterápicos e categorização do seu risco. * mais estudos são necessários para esclarecer a toxicidade ovárica dos taxanos. Adaptado de: Oktay K, Sönmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2008;20(4):408–15.

O uso de regimes de quimioterapia contendo antraciclinas e/ou ciclofosfamida pode levar a uma perda da reserva ovárica de cerca de 10 anos. A redução da hormona antimülleriana (AMH) é o melhor marcador bioquímico disponível para avaliar a diminuição reserva ovárica após quimioterapia. O seu doseamento pré-tratamento demonstrou ser um fator preditor

independente de amenorreia aos 2 anos após o término da quimioterapia, independentemente da idade. (5,32)

3.2. Hormonoterapia

Em mulheres pré-menopáusicas com recetores do estrogénio presentes, está preconizado pelo *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) o tratamento adjuvante com tamoxifeno por, pelo menos, 5 anos. (27)

Existem poucos dados disponíveis sobre a toxicidade direta do tamoxifeno sobre o ovário, uma vez que o número de mulheres pré-menopáusicas que recebem apenas tamoxifeno e não fazem quimioterapia adjuvante é muito diminuto. (33)

O tamoxifeno, através de um mecanismo de *feedback* negativo, pode aumentar a libertação de gonadotrofinas, com subsequente aumento da produção de estrogénios pelo ovário. O hiperestrogenismo pode conduzir à formação de quistos ováricos e ao desenvolvimento de oligoamenorreia (ocorre em 16-38% dos casos). O tamoxifeno não afeta permanentemente a reserva ovárica, ao contrário da quimioterapia, sendo a oligoamenorreia revertida em 3-6 meses após a descontinuação do tratamento. (34,35)

A supressão ovárica utilizando análogos da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRHa) constitui outro método de terapêutica endócrina que demonstrou reduzir o risco de recorrência e incrementar a sobrevida quando usado isoladamente. No entanto, não existe evidência de uma superioridade na utilização de GnRHa em relação à terapêutica com tamoxifeno, sendo que estes apresentam efeitos sobreponíveis. (36)

Os GnRHa têm um efeito bifásico na hipófise anterior, inicialmente estimulam a produção de hormona folículo estimulante (FSH) e de hormona luteinizante (LH), no entanto, a administração continua leva a uma dessensibilização das células hipofisárias, que se tornam resistentes. Assim, os GnRHa vão conduzir a uma inibição reversível da síntese de FSH e LH, com diminuição subsequente dos níveis circulantes de hormonas sexuais – ação hipogonadotrófica. Os níveis de estrogénio e progesterona começam a diminuir a partir da 3-4 semana de tratamento. Em mulheres sob GnRHa deve dosear-se o nível de estrogénio regularmente (a cada 6 meses), pois em alguns casos, a supressão ovárica não é conseguida. (5,37)

Os inibidores da aromatase atuam bloqueando periféricamente a etapa final de conversão dos androgénios em estrogénio, feita pela aromatase. Existem 2 grandes classes de inibidores da aromatase, os inibidores da aromatase do tipo I (esteroides – ex: exemestano), que se ligam competitiva e irreversivelmente à enzima inativando-a, e os do tipo II (não esteroides – ex: anastrozole e letrozole), que se ligam reversivelmente à enzima. Em mulheres pré-menopáusicas, os inibidores da aromatase têm uma eficácia limitada na redução dos níveis de estrogénio circulantes, pois estas possuem uma grande quantidade de substrato da aromatase no ovário, e a administração destes inibidores originará através de feedback hipofisário, um dramático aumento das gonadotrofinas e consequentemente dos níveis hormonais. Assim, estes inibidores não deverão ser administrados em mulheres pré-menopáusicas isoladamente e sem a administração concomitante de um GnRHa. O efeito estimulador inicial dos GnRHa sobre a FSH e LH, conjugado com a estimulação ovárica desencadeada pelos inibidores da aromatase pode ser usado para a criopreservação de oócitos/embriões. (38,39)

Os inibidores da aromatase são mais eficazes do que o tamoxifeno em mulheres pós-menopáusicas. Em mulheres pré-menopáusicas, o valor da associação de um inibidor da aromatase a um GnRHa é ainda limitado, no entanto parece haver evidência clínica e endócrina da sua utilidade em casos selecionados. (39)

3.3 Radioterapia

Os folículos ováricos são sensíveis à radiação ionizante, que pode cursar com atrofia do órgão e depleção da reserva ovárica. A idade de exposição, a dose e o campo de radiação influenciam os efeitos da radioterapia sobre os ovários. Mulheres com menos de 40 anos são menos sensíveis à radiação relativamente às mulheres mais velhas, necessitando de doses mais elevadas para que ocorra falência ovárica, provavelmente devido à sua maior reserva folicular. (40)

Os efeitos são dose-dependentes, com doses menores a preservarem mais folículos intactos e uma dose única de radiação a ser mais lesiva que doses fracionadas. (40,41)

A dose total de radiação necessária para causar falência ovárica prematura e permanente ronda os 24 Gy, podendo ocorrer para doses menores em mulheres com mais de 35 anos. Dos 50 Gy aplicados sobre a mama durante a radioterapia, apenas 2,1-7,6 Gy atingem o útero por dispersão interna, o que é um valor bastante inferior ao necessário para causar falência ovárica. (40,42)

A radioterapia adjuvante loco-regional preconizada para o CM precoce, não está associada a toxicidade ovárica significativa. Por vezes, paliativamente, pode ser considerada a irradiação da pélvis, para o tratamento de metástases ósseas ou viscerais. (5)

4. Avaliação da fertilidade após o tratamento do cancro da mama

Apesar de em alguns casos poder ocorrer uma recuperação ou a manutenção da menstruação após o tratamento do CM, a fertilidade pode estar comprometida devido a má condição dos oócitos sobreviventes. Mulheres com uma depleção da reserva ovárica têm usualmente ciclos mais curtos, devido ao desenvolvimento folicular acelerado. (5)

A recuperação da função ovárica pode ser monitorizada através do doseamento de alguns biomarcadores como o FSH, estradiol, inibina b e AMH. (43)

Um declínio da reserva ovárica leva a uma redução dos níveis de estradiol, inibina B e AMH, produzidos pelas células granulosas dos folículos ováricos. A AMH é o biomarcador mais sensível, sendo consistente ao longo do ciclo menstrual e permitindo estimar com maior exatidão o número de folículos primordiais. Os seus níveis vão diminuindo naturalmente com o avançar da idade. (44)

A AMH é uma glicoproteína dimérica, pertencente à família do *Transforming Growth Factor Beta* (TGF β), atuando no crescimento e diferenciação tecidual. Nas mulheres é exclusivamente produzida pelo ovário, sendo indetetável no sangue 3-5 dias após ooforectomia bilateral. É produzida pelas células granulosas dos folículos pré-antrais e antrais em fase inicial. A AMH exerce efeito parácrino sobre o folículo primordial, inibe o recrutamento no *pool* de folículos e atenua os efeitos do FSH nos folículos em crescimento. (44,45)

Baixos níveis de AMH antes da quimioterapia e a idade mais avançada são ambos fatores preditores de amenorreia induzida pela quimioterapia, estatisticamente significativos. No entanto, o seu uso tem sido limitado devido ao elevado custo e falta de sensibilidade/reprodutibilidade dos diferentes assays disponíveis. Uma medição isolada reflete a função ovárica apenas nesse momento e não permite prever o potencial de recuperação ovárica. Por outro lado, a utilização dos testes de doseamento da AMH após a quimioterapia para o CM ainda não foi validada e nem todos os autores concordam na sua fiabilidade neste grupo específico de doentes. (46)

Para além do doseamento destes biomarcadores, podem ser feitos exames imagiológicos ecográficos. Estes exames permitem estimar o volume ovárico e fazer a contagem de folículos

antrais, constituindo uma técnica simples e económica para determinação da reserva ovária.(43)

5. Preservação da fertilidade em pacientes com cancro da mama

O CM é a neoplasia maligna mais comum em mulheres em idade reprodutiva. Os recentes avanços no diagnóstico e terapêutica desta patologia permitiram melhorar significativamente o seu prognóstico, sendo que em 80% das mulheres com menos de 40 anos, o seu tratamento é feito com sucesso. (47)

A citotoxicidade do tratamento do CM, associada à crescente protelação da primeira gravidez para idades superiores a 35 anos, faz com que cada vez mais mulheres sejam diagnosticadas com CM sem terem ainda atingido as suas aspirações reprodutivas. (48,49)

Ao longo dos tempos, a falta de informação face ao impacto da gravidez no curso da doença oncológica, o receio do efeito prognóstico negativo dos altos níveis de estrogénios associados à gravidez e do eventual aumento do risco de recorrência pela estimulação hormonal, tornaram o clínico exageradamente conservador no incentivo de uma gravidez nestas mulheres. Por outro lado, é frequente o receio, pela própria mulher, de recorrência ou desenvolvimento de novo cancro com uma gravidez subsequente à sua doença oncológica. Estes dois aspetos traduziram-se ao longo das décadas numa alta taxa de abortos induzidos neste cenário (20 a 45%) e reduzidas taxas de gravidez após CM (cerca de 7%). (49)

A ASCO e a *American Society for Reproductive Medicine* (ASRM) recomendam que o doente seja informado do risco de infertilidade associado ao tratamento antineoplásico, bem como das opções disponíveis para preservação da fertilidade o mais precocemente possível após o diagnóstico, e sempre antes do início da terapêutica gonadotóxica. A preservação da fertilidade deve ser individualizada. A melhor abordagem depende do tipo de tratamento gonadotóxico, tempo disponível, idade da doente, tipo de doença neoplásica, e da existência ou não de parceiro. Apesar destas recomendações, mais de 50% dos oncologistas reconhecem não abordar por rotina o tema da fertilidade com as suas doentes em idade reprodutiva. (50)

De referir que vários estudos comparativos foram efetuados entre mulheres que engravidaram após o CM e aquelas que não conceberam, documentando que uma gravidez subsequente ao tratamento não prejudica o seu prognóstico.(49)

As técnicas atualmente disponíveis para preservação da fertilidade em pacientes com CM incluem a criopreservação de embriões, oócitos ou tecido ovárico, a utilização de GnRHa e a maturação oocitária *in vitro*.

5.1 Criopreservação de embriões e oócitos

O termo “criopreservação” designa o processo de conservação de células e tecidos a uma temperatura de -196°C , de modo a bloquear todos os processos fisiológicos, e preservá-las por tempo indeterminado para uma futura utilização. (51)

A estimulação ovárica e criopreservação de embriões constituem os métodos para preservação de fertilidade que asseguram uma maior taxa de nascimentos e são as opções de eleição para as mulheres pré-menopáusicas com CM. (52)

Alternativamente, em mulheres que não possuem um parceiro e não desejam utilizar esperma proveniente de dador, pode ser feita a criopreservação dos oócitos sem fertilização. (52)

A criopreservação de embriões é usada, por rotina, para conservação dos embriões excedentários resultantes da fertilização *in vitro* (FIV). Este procedimento requer cerca de 2 semanas de estimulação ovárica controlada, de forma a permitir o desenvolvimento multifolicular do ovário, seguido de punção ovárica e FIV. Causará, portanto, um atraso de pelo menos 2 semanas no início da quimioterapia. (53)

Apesar de existirem múltiplos protocolos de estimulação ovárica, a maioria das pacientes são tratadas com um protocolo curto contendo antagonistas GnRH. Convencionalmente, a estimulação ovárica com antagonistas GnRH deve ser iniciada na fase folicular precoce ou na fase lútea, embora possa ser efetuada em qualquer fase. Deve aguardar-se pela menstruação e iniciar a estimulação com gonadotrofinas no 2^o-3^o dia do ciclo (via injeção subcutânea), os antagonistas GnRH devem ser iniciados pelo 6^o dia, quando o tamanho dos folículos atinge os 12-14 mm. Caso o antagonista GnRH seja iniciado na fase lútea, originará a quebra do corpo lúteo, com menstruação após alguns dias. Em pacientes com CM, é frequentemente realizado um ciclo de estimulação ovárica controlada no intervalo entre a cirurgia e a quimioterapia pós-operatória. Uma referenciação rápida, logo após a cirurgia poderá permitir a realização de vários ciclos de estimulação ovárica controlada, sem que se adie o início da quimioterapia. (5,52,54)

O doseamento da AMH e a contagem dos folículos antrais (folículos em estádios precoces de desenvolvimento) por ultrassonografia devem ser executados antes do início da estimulação ovárica. O número de folículos antrais será um importante preditor do número de oócitos que podem ser recolhidos após a estimulação. Durante a estimulação ovárica, o desenvolvimento folicular pode ser estimado através de uma ultrassonografia transvaginal de alta resolução, acompanhada do doseamento dos valores de estradiol e progesterona. (55)

Antes da recolha dos oócitos, a maturação oocitária final é conseguida pela injeção de gonadotrofina coriônica humana (hCG) ou um agonista GnRH se o paciente estiver sob um protocolo contendo antagonistas da GnRH. (52)

A punção folicular para recolha dos oócitos é feita 36 horas após se induzir a ovulação. Os oócitos e o fluido folicular envolvente são aspirados por via transvaginal, sendo os oócitos recolhidos observados microscopicamente, de modo a que se possa aferir sobre a sua maturação. Os oócitos imaturos podem terminar a sua maturação *in vitro*, no entanto, têm uma probabilidade de originarem uma gravidez consideravelmente inferior aos oócitos maturados *in vivo*. (55,56)

A estimulação ovárica resulta num desenvolvimento multifolicular com um aumento dos níveis de estrogénio para níveis superiores aos fisiológicos e que, em mulheres com CM, pode potenciar o crescimento de células neoplásicas que possuem recetores estrogénicos. O aumento dos níveis de estrogénio é diretamente proporcional ao número de folículos em desenvolvimento. Assim, nestas doentes, foram implementados protocolos alternativos e mais seguros, incluindo protocolos de estimulação com tamoxifeno isoladamente ou combinados com gonadotrofinas, protocolos de estimulação com inibidores da aromatase ou FIV em ciclo natural. Os protocolos contendo letrozole são atualmente os preferidos nas mulheres com CM e recetores hormonais positivos pois minimizam o risco de exposição aos estrogénios e da recorrência da neoplasia. (5,55)

Dependendo se a paciente tem ou não parceiro, o oócito fertilizado ou não fertilizado pode ser criopreservado no seu estadio pronuclear (zigoto). É necessário um controlo cuidadoso durante o processo de criopreservação, por forma a prevenir o dano dos oócitos. A sobrevida oocitária está dependente de fatores como o estadio, tamanho e a relação área/volume do oócito. A criosensibilidade dos oócitos resulta do seu elevado teor em água, podendo ser danificados caso se formem cristais de gelo no citoplasma ou na matriz extracelular. Existem dois métodos de congelação dos oócitos: a congelação lenta/convencional e a vitrificação. (56)

Inicialmente, a congelação lenta era o método mais difundido e usado para a criopreservação de embriões humanos. A técnica de congelação lenta envolve a exposição do embrião a soluções cuja temperatura vai decrescendo gradualmente. Tem a vantagem de usar crioprotetores em baixas concentrações. Alternativamente, a vitrificação combina o arrefecimento ultrarrápido associado a uma elevada concentração de crioprotetores. (57)

Desde que foi demonstrada a efetividade da técnica de vitrificação na criopreservação de embriões, que esta tem ganho cada vez mais popularidade entre os embriologistas, sendo atualmente a mais utilizada. De facto, é uma técnica menos dispendiosa e mais rápida, comparativamente à congelação lenta, no entanto, requer altas concentrações de crioprotetores, que podem conduzir a choque osmótico e por conseguinte afetar a sobrevivência embrionária. (57)

5.2 Maturação oocitária *in vitro*

A maturação *in vitro* de oócitos é um tratamento recente mas promissor. Constitui uma alternativa interessante pois não requer a estimulação ovárica com gonadotrofinas reduzindo as complicações decorrentes da hiperestimulação ovárica e não retardando o início da quimioterapia. Assim, apesar de ainda em fase experimental, este procedimento constitui uma opção emergente para mulheres que necessitam de iniciar a quimioterapia rapidamente após o diagnóstico ou para pacientes pré-púberes que não podem submeter-se a estimulação ovárica. (58,59)

A recolha de ovócitos imaturos é feita por punção dos folículos antrais antes da dominância folicular, quando o maior folículo atinge 10-11 mm (ciclos regulares) ou com endométrio superior a 6 mm (ciclos anovulatórios). Posteriormente é feita a maturação *in vitro* durante 24 a 52 horas, seguida pela criopreservação dos oócitos. (58)

De realçar que esta técnica está ainda em fase experimental, associando-se a taxas de fertilização subótimas, a pior qualidade embrionária e a maior incidência de abortamentos. (58)

5.3 Criopreservação de tecido ovárico

A criopreservação de tecido ovárico é a principal opção disponível para preservação da fertilidade em mulheres com menos de 38 anos e que requerem tratamento antineoplásico urgente, como quimioterapia neoadjuvante. Este procedimento permite o início imediato do tratamento e não requer a estimulação ovárica prévia, ou doação de esperma e é independente da fase do ciclo menstrual. A criopreservação de tecido ovárico pode ser a única opção disponível para mulheres com neoplasias sensíveis ao estrogénio, pré-pubertárias ou com neoplasias muito agressivas que requerem uma iniciação urgente do tratamento. (60)

Contrariamente as dificuldades de preservação associadas aos oócitos mais desenvolvidos, os oócitos imaturos dos folículos primordiais encontrados no córtex ovárico são menos sensíveis aos danos inerentes à criopreservação por serem pequenos, pouco desenvolvidos, com poucos organelos, sem zona pelúcida, metabolicamente quiescentes e pouco diferenciados. (61)

Esta técnica é a única que permite restaurar a função ovárica exócrina e endócrina após reimplantação do tecido ovárico, e como tal é uma boa opção para pacientes pré-púberes. (62)

A remoção do tecido ovárico pode ser feita por laparotomia, ou, mais frequentemente, por laparoscopia. Geralmente é excisado 50% do ovário, no entanto, pode remover-se a totalidade do ovário quando o dano ovárico é expectável devido a irradiação pélvica ou administração de altas doses de agentes quimioterápicos. Ainda não está bem estabelecido se a ooforectomia unilateral será preferível à ooforectomia parcial como forma de colheita de tecido para criopreservação. A quantidade de tecido ovárico removido deverá ser suficientemente grande, na medida em que um grande número de folículos será perdido nos processos de congelação, descongelação e transplante. (5,60,62)

O córtex ovárico contém a vasta maioria da reserva folicular, assim, criopreservando a cortical ovárica, consegue salvaguardar-se a maioria dos folículos primordiais. A criopreservação da cortical ovárica é feita geralmente recorrendo ao método de congelação lenta, no entanto, o processo de vitrificação apresenta resultados promissores e é um foco emergente de investigação. (60)

O transplante é realizado, assim que a paciente esteja pronta para engravidar e seja dado o aval pelo oncologista. Este transplante pode ser ortotópico (se feito na cavidade pélvica) ou heterotópico (noutros locais). Existem duas técnicas disponíveis para o transplante ortotópico

consoante ainda exista, ou não, um ovário remanescente. Se um dos ovários estiver presente, o processo de transplante deve iniciar-se pela decorticação do ovário, de forma a permitir o acesso à medula e à sua rede vascular. Se a ooforectomia tiver sido bilateral, opta-se pela construção de uma bolsa peritoneal onde serão colocados os fragmentos ováricos. Sempre que não exista contra-indicação técnica, a amostra deverá ser retirada do ovário direito devido ao seu aporte vascular mais direto, com maior probabilidade de vascularização do enxerto. A função dos tecidos recupera-se algumas semanas após a reimplantação, contudo a sua duração é limitada no tempo (3 a 5 anos, máximo). (64)

A transplantação ortotópica é, geralmente, preferida pois fornece condições favoráveis e próximas das fisiológicas para o desenvolvimento oocitário e folicular e permite a possibilidade de conceção natural. A transplantação heterotópica necessita de uma recolha oocitária e FIV. A transplantação heterotópica poderá ser a opção de escolha para casos em que o compartimento pélvico é afetado pela irradiação com formação de cicatriz. (60)

Esta técnica acarreta no entanto alguns riscos e desvantagens. A maior desvantagem consiste no facto de ser um procedimento invasivo para recolha e transplantação tecidular. Por outro lado, existe o risco de reintrodução de células malignas após o transplante, dado que o CM pode metastizar para o ovário (mais frequentemente em estadios avançados), este ponto deve merecer atenção especial em portadores de mutações BRCA. Outra desvantagem consiste na sobrevida limitada do tecido ovárico transplantado devido à pequena janela de isquemia pós-transplantação e que é responsável pela atresia de até 70% dos folículos. Vários estudos sugerem que o uso de enxertos ováricos vascularizados, fatores angiogénicos e antioxidantes promovem a neovascularização e previnem a isquemia e subsequente perda folicular pós-transplante. (5,60,63)

5.4 Supressão ovárica com análogos GnRH

Como frisado anteriormente, os GnRH tem um efeito bifásico, estimulando inicialmente a produção de FSH e LH, e cronicamente levando a uma *downregulation* dos recetores do GnRH e a uma dessensibilização a longo termo das células pituitárias produtoras de gonadotrofinas. O seu efeito final consiste na diminuição da secreção de FSH com supressão da função ovárica, do desenvolvimento folicular e da secreção de estrogénios.

A supressão ovárica temporária com GnRH durante a quimioterapia, pode ser uma estratégia utilizada para preservação da função ovárica. Um dos mecanismos que se pensa estar

envolvido neste efeito protetor inclui a interrupção da síntese de FSH e consequente redução da perfusão útero-ovárica com diminuição da dose de agentes gonadotóxicos que atinge os ovários. Por outro lado, sabendo que a quimioterapia atinge sobretudo tecidos com rápido *turnover* celular, um estado de inibição da proliferação durante a exposição a agentes citotóxicos terá um efeito protetor sobre os ovários.(31,37)

Há ainda a ter em conta que a ciclofosfamida, assim como a quimioterapia no geral, afeta o estado fisiológico de quiescência dos folículos, induzindo um aumento da ativação, crescimento e apoptose folicular. Este dano à reserva ovárica com consequente redução do nível de estrogénios, inibina e AMH levará a um aumento da FSH, que por sua vez acelera o recrutamento de folículos primordiais. Os GnRHa ao inibirem a libertação de FSH conseguem interromper este ciclo vicioso de depleção da reserva ovárica. (5,37,64)

A supressão ovárica com GnRHa deve ser conseguida antes do início da quimioterapia e estender-se durante todo o período de tratamento citotóxico. Este método tem como vantagem o facto de ser não invasivo e de os GnRHa serem acessíveis à maioria das instituições que presta cuidados oncológicos, além disso, o uso de GnRHa pode ser combinado com outras técnicas de preservação da fertilidade garantindo melhores resultados. Tem como principal efeito lateral o facto de poder originar sintomas semelhantes aos do climatério. (5,37)

6. Conclusão

O CM é a neoplasia mais comum no sexo feminino, nos países desenvolvidos. Aproximadamente 6,6% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos. Apesar de alguns estudos sugerirem um aumento da incidência desta patologia neste grupo etário, a mortalidade por CM continua em tendência decrescente.

O CM em mulheres pré-menopáusicas, apresenta propriedades histológicas, pela altura do diagnóstico, distintas do CM em idades mais tardias, com dimensões superiores, envolvimento linfovascular mais frequente e estadios mais avançados. Além disso associa-se a um maior número de recorrências loco-regionais, a maior probabilidade de metastização à distância e a menores taxas de sobrevida aos 5 anos, o que poderá contribuir para um pior prognóstico.

Esta maior agressividade biológica do CM em idades jovens, requer, muitas vezes, o uso de várias modalidades terapêuticas com impacto considerável na qualidade de vida e na fertilidade. A quimioterapia citotóxica é um fator preponderante na baixa taxa de gestações após o tratamento do CM. Assim, o risco de infertilidade associado ao tratamento antineoplásico e as diferentes opções disponíveis para a preservação da fertilidade devem ser discutidas com a doente antes do início de qualquer terapêutica.

Esta problemática tem assumido maior importância nos últimos anos, devido ao crescente protelar da gravidez para idades superiores a 35 anos, fazendo com que a doença possa constituir uma ameaça para quem deseja iniciar/completar família e atingir as suas aspirações reprodutivas, constituindo uma importante fonte de ansiedade.

Existem vários métodos disponíveis para oferecer a estas mulheres, com o objetivo de preservar a sua fertilidade. Atualmente, a estimulação ovárica e criopreservação embrionária/ocitária são os procedimentos mais utilizados e que se associam a uma maior taxa de nascimentos. Por outro lado, em mulheres que requerem tratamento antineoplásico urgente, a criopreservação de tecido ovárico parece ser a melhor opção.

A maturação oocitária *in vitro* é uma técnica recente, ainda em fase experimental, mas promissora, pois não requer a estimulação do ovário com gonadotrofinas e não adia o início da quimioterapia.

A utilização de GnRH α leva a uma supressão da função ovárica, tendo efeito protetor sobre os ovários durante a exposição a agentes citotóxicos e pode ser combinado com outras estratégias de preservação da fertilidade, de forma a otimizar resultados.

De realçar que a referenciação precoce a especialistas em medicina reprodutiva é crucial para que seja possível disponibilizar o procedimento com maior possibilidade de sucesso, sem comprometer o início do tratamento antineoplásico. É também importante que os oncologistas estejam alerta para as novas possibilidades terapêuticas existentes.

Assim, a integração e a avaliação do doente no âmbito de uma equipa multidisciplinar assume uma importância fulcral para que a sincronização de todos os tratamentos seja conseguida e deve ser feita o mais rapidamente possível após o diagnóstico do CM.

Bibliografia

1. André M do R, Amaral S, 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. Desantis C, Ma J, Bryan L, Jemal A. Breast Cancer Statistics , 2013. *CA Cancer J Clin.* 2014;64:52–62.
3. Nuno Miranda, Portugal C, Nogueira PJ, Farinha CS, Soares A, Alves MI, et al. Portugal - Doenças Oncológicas em números – 2014. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. 2014;85.
4. Assi HA, Khoury KE, Dbouk H, Khalil LE, Mouhieddine TH, El Saghir NS. Epidemiology and prognosis of breast cancer in young women. *J Thorac Dis.* 2013;5 Suppl 1:S2–8.
5. Parazzini F, Villa A, Polverino G, Noli S, Scarfone G. Breast Cancer, Fertility Preservation and Reproduction. 2015. 1-9 p.
6. Monteiro DLM, Menezes DCS, Nunes CL, Antunes CA, De Almeida EM, Trajano AJB. Câncer de mama na gravidez: Diagnóstico e Tratamento. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto.* 2014;13(3):68–72.
7. Litton JK. Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol.* 2012;13:137–45.
8. Gabriel C a, Domchek SM. Breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2010;12(5):212.
9. Azim Jr. HA, Partridge AH. Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res.* 2014;16:1–9.
10. Reyna C, Lee MC. Breast cancer in young women: special considerations in multidisciplinary care. *J Multidiscip Healthc.* 2014;7:419–29.
11. Gewefel H, Salhia B. Breast Cancer in Adolescent and Young Adult Women. *Clin Breast Cancer . Elsevier Inc;* 2014;14(6):390–5.
12. Anders CK, Johnson R, Litton J, Phillips M. Breast Cancer Before Age 40 Years. *Semin Oncol.* 2010;36(3):237–49.
13. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome--a molecular and clinical review. *Br J Cancer.* 1997;76:1–14.

14. Norma nº 051/2011 de 27/12/2011 da Direção Geral de Saúde. 2011
15. 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.
16. Oliveira C, Cardoso M, Orvalho M, André S, Sousa J, Soares P, et al. Recomendações nacionais para diagnóstico e tratamento do cancro da mama. 2009;1–118.
17. Lee H-B, Han W. Unique features of young age breast cancer and its management. *J Breast Cancer*. 2014;17(4):301–7.
18. Stuckey AR, Onstad MA. Hereditary breast cancer: an update on risk assessment and genetic testing in 2015. *Am J Obstet Gynecol*. Elsevier Ltd; 2015;213(2):161–5.
19. Partridge AH, Pagani O, Abulkhair O, Aebi S, Amant F, Azim H a, et al. First international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY1). *Breast*. Elsevier Ltd; 2014;23(3):209–20.
20. Samuel Kim S, Klemp J, Fabian C. Breast Cancer and Fertility Preservation. *Am Soc Reprod Heal*. 2011;72(2):181–204.
21. Estatísticas no Feminino: Ser Mulher em Portugal. Inst Nac Estatística. 2012;
22. Bakkum-Gamez JN, Laughlin SK, Jensen JR, Akogyeram CO, Pruthi S. Challenges in the gynecologic care of premenopausal women with breast cancer. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(3):229–40.
23. Levine JM, Kelvin JF, Quinn GP, Gracia CR. Infertility in reproductive-age female cancer survivors. *Cancer*. 2015;121(10):1532–9.
24. Turan V, Oktay K. Sexual and fertility adverse effects associated with chemotherapy treatment in women. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(6):775–83.
25. Morgan S. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? PhD Thesis Exam Univ Edinburgh. 2014;
26. Vassilakopoulou M, Boostandoost E, Papaxoinis G, de La Motte Rouge T, Khayat D, Psyrris A. Anticancer treatment and fertility: Effect of therapeutic modalities on reproductive system and functions. *Crit Rev Oncol Hematol*. Elsevier Ireland Ltd; 2015;97:328–34.

27. Sarika J, Santa-Maria CA, Gradishar W. The Role of Ovarian Suppression in Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Early-Stage Breast Cancer. *Oncology*. 2015;
28. Ferdinandi, D.M.; Adriano F a. Agentes alquilantes: reações adversas e complicações hematológicas. *AC&T Científica*. 2008;(44):1–12.
29. Oktay K, Sönmezer M. Chemotherapy and amenorrhea: risks and treatment options. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20(4):408–15.
30. Kim SS, Klemp J, Fabian C. Breast cancer and fertility preservation. *Fertil Steril*. Elsevier Ltd; 2011;95(5):1535–43.
31. Del Mastro L, Ceppi M, Poggio F, Bighin C, Peccatori F, Demeestere I, et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues for the prevention of chemotherapy-induced premature ovarian failure in cancer women: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev*. Elsevier Ltd; 2014;40(5):675–83.
32. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey T, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3404–11.
33. Pedro M, Otero B, Martín B. Fertility preservation and breast cancer: a review. *Ecancermedicalsecience*. 2015;9:503.
34. Berliere M, Duhoux FP, Dalenc F, Baurain JF, Dellevigne L, Galant C, et al. Tamoxifen and Ovarian Function. *PLoS One*. 2013;8(6):8–13.
35. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence , Time Course , and Determinants of Menstrual Bleeding After Breast Cancer Treatment : A Prospective Study. 2006;24(7):11–3.
36. Chojecki A, Wong S, Toppmeyer D. Optimal management of the premenopausal patient with estrogen receptor-positive breast cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; 12–5.
37. Blumenfeld Z, Evron A. Preserving fertility when choosing chemotherapy regimens - the role of gonadotropin-releasing hormone agonists. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(7):1009–20.
38. Fabian CJ. The what, why and how of aromatase inhibitors: Hormonal agents for

- treatment and prevention of breast cancer. *Int J Clin Pract.* 2007;61(12):2051–63.
39. Montagna E, Canello G, Colleoni M. The aromatase inhibitors (plus ovarian function suppression) in premenopausal breast cancer patients: Ready for prime time? *Cancer Treat Rev.* Elsevier Ltd; 2013;39(8):886–90.
 40. Hulvat MC, Jeruss JS. Maintaining fertility in young women with breast cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2009;10(5-6):308–17.
 41. Ferreira Lopes SP. *Preservação da Fertilidade em Doentes Oncológicos.* 2010;
 42. Nader Marta G, Abdallah Hanna S, Martella E, Fernandes da Silva JL, Andrade Carvalho. Cancro da mama em estadio inicial e radioterapia: atualização. *Rev Assoc Med Bras.* 2011;57(4):468–74.
 43. Committee Opinion. Ovarian Reserve Testing. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2015;125(618):268–73.
 44. Peigné M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:26.
 45. Kurobe FMC, Dzik A, Cavagna M, Drezett J. Importância da hormona anti-Mulleriana na infertilidade. *Reprod e Clim.* 2012;27(3):104–8.
 46. Chai J, Howie a F, Cameron D a, Anderson R a. A highly-sensitive anti-Müllerian hormone assay improves analysis of ovarian function following chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2014;50(14):2367–74.
 47. Hachem H El, Atallah D, Grynberg M. Fertility preservation in breast cancer patients. *Future Oncol.* 2014;10(10):1767–77.
 48. Azim H a, Peccatori F a, de Azambuja E, Piccart MJ. Motherhood after breast cancer: searching for la dolce vita. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(2):287–98.
 49. Palmira J, Almeida M, Carnide C, Sousa R, Pereira D. Pregnancy after breast cancer : dream or reality? Gravidez após cancro da mama : sonho ou realidade? *Acta Obs Ginecol Port.* 2013;7(1):36–41.
 50. Matos MJ, Torres I, Sousa S, Freitas P, Carvalho D. Preservação da Fertilidade na Mulher com Cancro. *Rev Port Endocrinol Diabetes e Metab.* 2012;7(2):44–51.

51. Patr R, Carneiro B. A realidade da Procriação Medicamente Assistida : - Técnicas laboratoriais - Criopreservação de ovócitos : Que futuro nos centros ? 2013.
52. Moffat R, Güth U. Preserving fertility in patients undergoing treatment for breast cancer: current perspectives. *Dove Med Press*. 2014;6:93–101.
53. Chuai Y, Xu X, Wang A. Preservation of fertility in females treated for cancer. *Int J Biol Sci*. 2012;8(7):1005–12.
54. Depalo R, Jayakrishan K, Garruti G, Totaro I, Panzarino M, Giorgino F, et al. GnRH agonist versus GnRH antagonist in in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012;10(1):26.
55. Solomon CG, Schattman GL. Cryopreservation of Oocytes. *New Engl J Med*. 2015;373(18):1755–60.
56. Findekle S, Lotz L, Heusinger K, Hoffmann I, Dittrich R, Beckmann MW. Fertility Protection in Female Oncology Patients: How Should Patients Be Counseled? *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015;75(12):1243–9.
57. Edris F, Baghdadi S, Fares A. Compared to Vitrification , Slow Freezing Technique is Associated With a Higher Post- Thawed Embryos Survival and Clinical Pregnancy Rates . Is This a Myth or a Fact ? *Med J Obs Gynecol*. 2014;2(4):1047.
58. Freitas C, Brazão K, Farinha Â, Vieira J, Ferreira M. Preservação da Fertilidade na Mulher Com Doença Oncológica. *Acta Med Port*. 2011;24(4):881–8.
59. De Vos M, Smitz J, Woodruff TK. Fertility preservation in women with cancer. *Lancet*. 2014;384(9950):1302–10.
60. Salama M, Winkler K, Murach KF, Seeber B, Ziehr SC, Wildt L. Female fertility loss and preservation: Threats and opportunities. *Ann Oncol*. 2013;24(3):598–608.
61. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet*. 2008;25(7):287–96.
62. Comtet M, Sonigo C, Valdelièvre C, Sermondade N, Sifer C, Grynberg M. Préservation de la fertilité dans le cancer du sein : où en est-on en 2014 ? *Société Française du Cancer*; 2015;102(5):443–53.
63. Salama M, Woodruff TK. New advances in ovarian autotransplantation to restore fertility in cancer patients. *Cancer Metastasis Rev*. 2015;1–16.

64. Donnez J, Dolmans MM, Pellicer A, Diaz-Garcia C, Sanchez Serrano M, Schmidt KT, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: A review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1503–13.