



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA CAROLINA DE ALMEIDA COSTA

***PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES JOVENS COM
CARCINOMA DA MAMA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DRA. DANIELA CRISTINA SOUSA DE MELO

FEVEREIRO/2023

Índice

1. Resumo.....	3
2. Abstract.....	4
3. Abreviaturas, Acrónimos e Siglas.....	5
4. Introdução	6
5. Metodologia.....	7
6. Discussão.....	8
6.1. O carcinoma da mama na mulher jovem: epidemiologia e diagnóstico	8
6.1.1. Classificação do carcinoma da mama	10
6.2. Tratamento do carcinoma da mama na mulher jovem	12
6.2.1. Toxicidade da quimioterapia no ovário	13
6.2.2. Consequências no potencial reprodutivo	15
6.3. Preservação da fertilidade	18
6.3.1. Criopreservação de oócitos e de embriões.....	21
6.3.2. Criopreservação do tecido ovárico	23
6.3.3. Supressão da função ovárica	24
6.3.4. Maturação <i>in vitro</i>	25
7. Conclusão	26
8. Bibliografia	27

1. Resumo

O carcinoma da mama nas jovens é raro. No entanto, a sua incidência aumentou no decorrer dos últimos anos. Caracteriza-se por um prognóstico mais desfavorável, sendo o triplo negativo (TNBC) o subtipo mais frequente.

A terapêutica dirigida ao carcinoma da mama afeta a fertilidade da mulher. À luz da evidência científica de uma meta análise de 7 estudos em mulheres com carcinoma da mama, os valores da hormona anti mülleriana (HAM), um marcador sensível da reserva ovárica, diminuía significativamente após a quimioterapia. A toxicidade da quimioterapia reflete-se numa insuficiência ovárica prematura. A hormonoterapia com tamoxifeno, administrada durante 5 a 10 anos, induz amenorreia ao interferir nas concentrações das hormonas sexuais da mulher.

Recomenda-se que antes do início do tratamento, se informem todas as mulheres relativamente às estratégias de preservação da fertilidade disponíveis. Aconselha-se um acompanhamento individualizado e multidisciplinar que inclua apoio psicológico.

Entre os métodos de preservação da fertilidade, em contexto de carcinoma da mama, destacam-se a criopreservação de oócitos e de embriões que são técnicas seguras e eficazes. A criopreservação de tecido ovárico destina-se a situações específicas.

A supressão ovárica com *gonadotropin releasing hormone agonist* (aGnRH) realiza-se em todas as mulheres durante a quimioterapia. Pretende preservar a função ovárica e não substitui as estratégias de preservação da fertilidade existentes.

A maturação *in vitro* constitui uma técnica de preservação da fertilidade experimental com resultados desfavoráveis.

Palavras-chave: carcinoma da mama, preservação da fertilidade, mulher jovem

2. Abstract

Breast cancer in young women is rare, however its incidence increased. Its prognosis is unfavourable and triple negative breast cancer (TNBC) is the most frequent subtype in young women.

Breast cancer treatment has an impact on women's fertility. According to meta-analyse, AMH values, a sensitive marker of ovarian reserve, decrease significantly after chemotherapy. Chemotherapy toxicity manifests itself in premature ovarian failure. Endocrine therapy with tamoxifen for 5 or 10 years induces amenorrhea because it interferes with the concentration of gonadal steroids.

Informing all women about the available fertility preservation strategies is significant. Individualised and multidisciplinary follow-up with psychological support is important.

Among the methods of fertility preservation in the context of breast cancer, oocytes and embryos cryopreservation are safe and effective techniques. The cryopreservation of ovarian tissue can be used in specific situations.

Gonadotropin releasing hormone agonists (aGnRH) to suppress their ovaries and preserve ovarian function are available to all young women during chemotherapy and don't replace the fertility preservation strategies.

In vitro maturation is an experimental fertility preservation technique with unfavourable results.

Keywords: breast cancer, fertility preservation, young woman

3. Abreviaturas, Acrónimos e Siglas

4HC: 4- hidroxiciclofosfamida

AC: antraciclina, ciclofosfamida

ACS: *American Cancer Society*

aGnRH: *gonadotropin releasing hormone agonist*

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*

BRAC 1/2: *Breast Cancer gene 1/2*

CAF: ciclofosfamida, antraciclina, 5-fluorouracil

CEF: ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracil

CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracil

CPA: cyclophosphamide

ER: *oestrogen receptor*

ESO/ESMO: *European School of Oncology and the European Society of Medical Oncology*

FIV: fertilização *in vitro*

FSH: *follicle-stimulating hormone*

HAM: hormona anti-mulleriana

HER2: *human epidermal growth factor receptor-2*

Ki67: *cellular marker for proliferation*

MTX: metotrexato

PMA: procriação medicamente assistida

PR: *progesterone receptor*

RM: ressonância magnética

SOFT: *Suppression of Ovarian Function Trial*

TAC: docetaxel, antraciclina, ciclofosfamida

TEXT: *Tamoxifen and Exemestane Trial*

TNBC: *triple-negative breast cancer*

TNM: *tumor size, lymph node status, metastasis*

TP53: *tumor protein p53 (Li-Fraumeni syndrome)*

4. Introdução

O carcinoma da mama é a neoplasia mais diagnosticada nas mulheres em todo o mundo, constituindo uma das principais causas de morte por doença maligna no sexo feminino (1).

Nas mulheres jovens, embora pouco frequente, continua a ser o tumor maligno mais comum (2). O conceito de carcinoma da mama em mulheres jovens não é claro sendo, frequentemente, definido como cancro da mama diagnosticado antes dos 40 anos de idade. Contudo, pode estar algumas vezes associado às mulheres em pré-menopausa ou ser definido como cancro da mama em mulheres com idade inferior a 35 anos (2,3).

O cancro da mama na mulher jovem apresenta aspetos clínicos e biológicos únicos, que lhe conferem características clínico patológicas mais desfavoráveis, como a presença de um maior grau histológico. O diagnóstico é feito, geralmente, em estadios mais avançados da doença, já que a mulher jovem não é incluída nos programas de rastreio do cancro da mama para a população geral. Apresentam também um maior risco de recidiva e de mortalidade associadas. Todas estas particularidades contribuem para um pior prognóstico geral (2,3).

O aumento da sobrevivência no cancro da mama e a tendência global para o adiamento da maternidade para idades mais avançadas contribuem para que se tenha em atenção potenciais efeitos secundários a longo prazo que possam resultar das terapêuticas realizadas, como a insuficiência ovárica e consequente infertilidade. Assim, torna-se fundamental abordar as técnicas de preservação da fertilidade e o planeamento familiar nestas mulheres, antes do início da terapêutica sistémica (2,4).

A crescente incidência do carcinoma da mama nas jovens e a preocupação com a possibilidade de ficarem inférteis e não completarem as suas famílias é de grande interesse científico. Para além do medo que advém do diagnóstico em si, o receio que o seu potencial reprodutivo fique afetado desencadeia em muitas mulheres quadros de ansiedade e angústia (5).

Torna-se importante compreender se todas as mulheres têm acesso a um acompanhamento multidisciplinar nesta fase de vulnerabilidade das suas vidas e se, de uma forma global, existe um aconselhamento das técnicas de preservação da fertilidade disponíveis e da sua fiabilidade.

O objetivo deste trabalho consiste na elaboração de uma revisão narrativa com base na literatura científica existente sobre as diferentes técnicas de preservação da fertilidade nas mulheres jovens com cancro da mama. Serão inicialmente abordados os métodos de diagnóstico e de tratamento do cancro da mama nestas mulheres, os efeitos da terapêutica na fertilidade e, por fim, as técnicas de preservação da fertilidade.

5. Metodologia

A pesquisa realizada teve como base de dados a *Pubmed*, cujas palavras-chave foram «breast cancer young women» e «breast cancer AND fertility preservation». Adicionalmente, utilizaram-se os termos *Medical Subject Headings (MeSH)*: «tissue cryopreservation», «oocyte cryopreservation», «embryo cryopreservation» e «premature ovarian failure».

Os artigos selecionados foram publicados ao longo dos últimos 12 anos e estavam escritos em inglês. Optou-se pela análise de revisões narrativas, meta-análises e revisões sistemáticas sobre o tema, tendo a sua escolha recaído no título, objetivos e conclusões com relevância para o tema a abordar. Os artigos com texto completo indisponível e que abordavam o cancro da mama sem fazer referência às jovens foram excluídos. Analisaram-se também artigos referenciados a partir dos artigos previamente selecionados.

Posteriormente, analisou-se a legislação portuguesa e foram selecionados 50 artigos, a partir dos quais se elaborou a presente revisão literária.

6. Discussão

6.1. O carcinoma da mama na mulher jovem: epidemiologia e diagnóstico

No ano de 2020, o carcinoma da mama nas mulheres foi o cancro com maior incidência a nível global. Apesar de ter sido a 5ª causa de morte por cancro em 2020, ao longo dos últimos 30 anos as taxas de mortalidade têm tendencialmente melhorado em diversos países, não se refletindo, no entanto, nos últimos 10 anos nas jovens nos países em vias de desenvolvimento (3). Em contrapartida, na generalidade dos países ocidentais, as taxas de mortalidade nas mulheres jovens com carcinoma da mama diminuíram em virtude dos avanços na terapêutica e no diagnóstico precoce (8).

Embora raro, estima-se que 1 em 68 mulheres jovens oriundas de países desenvolvidos virá a manifestar carcinoma da mama antes dos 40 anos e 1 em 220 antes dos 30 anos. A partir de 1995, verificou-se um aumento gradual da incidência nas mulheres com < 50 anos (cerca de 0,2% por ano), tendência que também se constatou nas mulheres com < 40 anos (6). O aumento da incidência nas mulheres jovens tem sido observado em vários países a nível global (7).

Estima-se que certos fatores como ciclos menstruais irregulares, a menarca precoce, a exposição prolongada a contraceptivos orais, a elevada densidade mamária, o adiamento da maternidade para idades mais avançadas, a predisposição genética, a prévia exposição a radioterapia torácica e a presença de atipia mamária contribuam para o desenvolvimento de carcinoma da mama nas jovens. Acredita-se que um estilo de vida associado ao tabagismo, sedentarismo, obesidade abdominal e consumo de álcool possa contribuir também como um fator de risco (3).

De acordo com as recomendações apresentadas pela *European School of Oncology and the European Society of Medical Oncology* (ESO/ESMO) na quarta conferência direcionada ao carcinoma da mama na mulher jovem, a idade jovem não deve ser considerada um fator independente para os atrasos no seu diagnóstico (6). Contudo, estas mulheres não estão incluídas nos programas de rastreio do carcinoma da mama existentes devido à raridade da neoplasia na sua faixa etária e à baixa sensibilidade das mamografias em mamas densas, que são características das jovens (7). As mulheres que são portadoras da mutação no *Breast cancer gene 1 or 2* (BRCA1/ 2), no gene codificador da proteína p53 (TP53), entre outros, que apresentam uma história familiar relevante e que dispõem de uma história pessoal de radioterapia em idade jovem, devem realizar uma vigilância anual com recurso a ressonância magnética e mamografia, em concomitância ou alternância (8).

O surgimento de carcinoma da mama em idade jovem, por si só, constitui um fator de risco para associação a mutações genéticas nas células germinativas. Os genes BRCA1 e

BRCA2 são os mais frequentemente envolvidos. Já as mutações TP53 são menos comuns. As mulheres diagnosticadas com carcinoma da mama antes dos 35 anos têm uma maior probabilidade de apresentar mutações em BRCA1/2 (7).

De notar que o autoexame da mama e uma regular palpação mamária em contexto de consulta médica contribuem para a deteção de um terço dos casos de carcinomas da mama a nível global, dos quais 80% são mulheres com idade inferior a 35 anos (2).

O diagnóstico de carcinoma da mama é realizado através da associação do contexto clínico e exame mamário com os resultados imagiológicos, e, posteriormente confirmado pela anatomia patológica (8). Deste modo, é fundamental que se realize uma história clínica completa, com destaque para a colheita de informação acerca de sinais e sintomas, tais como o aparecimento de um nódulo na mama, alterações nos mamilos (modificação da sua aparência, retração ou corrimento mamilar), mastalgia e outras anomalias na mama como a presença de sinais inflamatórios, alterações cutâneas e ulcerações (9). Também é importante obter informação acerca dos antecedentes familiares de carcinoma, principalmente cancro da mama e ovário, e realizar exame físico com palpação bilateral das mamas e das regiões axilares (8). A avaliação imagiológica deve priorizar a ecografia mamária como exame de primeira linha nas jovens. Para além de apresentar uma sensibilidade superior à mamografia, não as expõe a radiações ionizantes (7). Por seu lado, a ressonância magnética (RM) é indicada quando os resultados ecográficos são inconclusivos e em casos excecionais. De acordo com as recomendações da *American Cancer Society* (ACS), deve solicitar-se a ressonância magnética como exame complementar de diagnóstico inicial nas mulheres de alto risco, uma vez que este método de diagnóstico apresenta elevada sensibilidade em mamas densas. Por outro lado, é pouco específica, pelo que pode induzir falsos positivos e a realização de biópsias desnecessárias (7).

A confirmação anatomopatológica baseia-se na histologia do tumor primário e dos gânglios axilares, quando presentes clínica ou imagiologicamente. A colheita é obtida por biópsia com agulha grossa eco-guiada ou estática e, posteriormente, avaliada numa perspetiva imunohistoquímica, através da análise dos recetores de estrogénio (ER), de progesterona (PR), do fator de crescimento epidermoide (HER2) e de um marcador de proliferação celular (Ki67) (8).

Conforme as recomendações da ESMO, para o estadiamento desta neoplasia deve recorrer-se à classificação utilizada pela *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), na qual o T se relaciona com o tamanho do tumor primário, o N com os gânglios linfáticos loco regionais afetados e o M com as metástases à distância (TNM). A metastização à distância assintomática é rara pelo que perante a sua suspeita se recomenda a realização de tomografia

computorizada do tórax, tomografia computadorizada ou ecografia ou ressonância magnética do abdómen e cintigrafia óssea (8).

Para obter prognósticos e chegar a uma decisão terapêutica, os tumores são agrupados tendo por base a sua histologia e imunohistoquímica (8).

6.1.1. Classificação do carcinoma da mama

O carcinoma da mama pode ser classificado consoante a sua histologia e a sua expressão genética. Em concordância com os recetores alvo da terapêutica como os ER, os PR e os HER2 e com as suas características clínicas categorizaram-se em Luminal A, Luminal B, triplo negativo ou *basal-like* (TNBC) e HER2. O subtipo triplo negativo e HER2 apresentam piores prognósticos, ao contrário do Luminal A, que é o mais favorável (3).

Tabela 1: Classificação molecular com base nos resultados imunohistoquímicos.

	ER	PR	Ki67	HER2
Luminal A	Positivo	Elevada Positividade	Baixo	Negativo
Luminal B <i>HER2 -</i>	Positivo	Fraca positividade	Alto	Negativo
Luminal B <i>HER2+</i>	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
<i>HER2</i>	Negativo	Negativo		Positivo
Triplo negativo	Negativo	Negativo		Negativo

ER: oestrogen receptor. HER2: Human Epidermal growth factor Receptor-2. Ki67: cellular marker for proliferation. PR: progesterone receptor (8).

Num estudo realizado que procurava evidenciar as diferenças histológicas e imunohistoquímicas do carcinoma da mama entre as mulheres com idade inferior ou igual a 30 anos, as mulheres com idade compreendida entre os 31 e os 35 anos e aquelas cuja idade estava entre os 36 e os 40 anos de idade inclusive, Collins e os colegas concluíram que entre as 399 mulheres jovens analisadas não existiam alterações estatisticamente significativas a nível histológico e molecular, a não ser um maior grau de necrose no grupo mais jovem. Já num estudo retrospectivo com 500 doentes com menos de 35 anos de idade detetou-se uma maior tendência para ausência de recetores de estrogénio (31% vs. 23%) e para tumores proliferativos (Ki67 > 30%, 59% vs. 49%) nas jovens com menos de 30 anos relativamente às que se encontram entre os 31 e os 35 anos (10).

Perante a comparação histológica e imunohistoquímica do carcinoma da mama entre as jovens e as mulheres com > 60 anos, Erić, num estudo com 687 doentes, detetou uma tendência para um maior grau histológico, para a multicentricidade (23% vs. 5%), para o subtipo triplo negativo (32% vs. 10%) e para um maior índice de ki67 (25% vs. 10%) nas mulheres jovens. Estes resultados corroboram o facto de as mulheres jovens apresentarem um tumor mais agressivo e um prognóstico mais desfavorável relativamente à sobrevivência e ao risco de recidiva (11).

Histologicamente, o carcinoma da mama ductal invasivo é o mais comum na jovem, estando presente em 70,9% das mulheres jovens analisadas no estudo de Erić, seguindo-se o carcinoma lobular invasivo, presente em 13,9% das mulheres deste estudo (11). A nível molecular, o triplo negativo caracteriza-se por uma maior frequência nas mulheres em pré-menopausa, estando, também, muitas vezes associado às mulheres portadoras da mutação BRCA 1 (3,9).

Sistematizando, o subtipo de carcinoma da mama mais frequente na jovem a nível molecular é o triplo negativo que apresenta um pior prognóstico e que está associado a um maior risco de recidiva. Já histologicamente, o carcinoma ductal invasivo é o mais prevalente na jovem.

6.2. Tratamento do carcinoma da mama na mulher jovem

Em conformidade com as *guidelines* internacionais desenvolvidas pela ESO-ESMO, a abordagem terapêutica nos carcinomas da mama em estadios iniciais na mulher jovem é loco regional incluindo uma terapêutica cirúrgica adaptada a cada mulher. Sempre que existir essa possibilidade deve optar-se pela cirurgia conservadora da mama em vez da mastectomia (12). A mastectomia bilateral profilática destina-se a mulheres de alto risco de recidiva, pelo que, não está indicada na presença de um carcinoma invasivo ou de lesões pré-invasivas em mulheres que não sejam portadoras de mutações de alto risco de carcinoma da mama (8, 12). Assim, perante a necessidade de mastectomia, a reconstrução mamária imediata com o apoio da cirurgia plástica, se apropriada do ponto de vista médico, deve ser acessível a todas as mulheres (12).

A pesquisa do gânglio sentinela avalia a invasão ganglionar nos carcinomas em estadios iniciais. Perante positividade do gânglio sentinela procede-se ao esvaziamento ganglionar (8).

Após cirurgia conservadora da mama é recomendada radioterapia adjuvante. É importante que as mulheres tenham conhecimento do risco de recidiva se não realizarem radioterapia, assim como quais são os efeitos tóxicos associados (12). A radioterapia, na sequência de uma mastectomia, é reservada para as mulheres de alto risco, com $\geq 1-3$ gânglios, margens positivas ou nos tumores T3-T4 (8).

A associação de terapêutica sistémica está dependente das comorbilidades, das preferências das jovens e de características biológicas como o tamanho do tumor primário, a invasão ganglionar, a expressão de recetores hormonais e o índice de proliferação celular ki67. Todas as jovens devem ser informadas relativamente aos riscos de amenorreia e de menopausa precoce relacionados com a terapêutica sistémica, pelo que se recomenda a referenciação para consultas de oncofertilidade antes do início dos tratamentos. Quando expressam recetores de estrogénio recomenda-se que sejam primeiramente sujeitas a supressão da função ovárica e só depois submetidas às terapêuticas sistémicas (12).

A quimioterapia adjuvante está indicada, essencialmente, nos carcinomas triplo negativo e nos HER2 positivos (8). A idade jovem não constitui uma recomendação para a prescrição de terapêutica citotóxica mais agressiva. No entanto, a abordagem ideal na relação benefício/toxicidade a longo prazo ainda permanece desconhecida. Aconselha-se a realização de um mínimo de 4 ciclos de quimioterapia e de um máximo 8 ciclos, o equivalente a 12-24 semanas sendo os agentes de quimioterapia mais utilizados as antraciclina, os alquilantes e os taxanos. Para além de serem mais bem tolerados, os regimes sequenciais são iguais ou superiormente eficazes quando comparados com as combinações (12).

Por seu lado, a quimioterapia neoadjuvante pode ser indicada no carcinoma triplo negativo e nas portadoras da mutação BRCA. Nestes casos, recorre-se a agentes de platina que permitem uma resposta patológica completa. No entanto, a sua integração ainda é questionável visto que a toxicidade nas gónadas pode implicar mudanças na dose e na duração da terapêutica. Para além disso, não são recomendados como terapêutica adjuvante (12). Na quinta conferência para o carcinoma da mama na mulher jovem organizada pela ESO-ESMO, foi abordado um estudo recente que comparou os resultados da administração neoadjuvante de 4 ciclos de cisplatina e de 4 ciclos de doxorrubicina e ciclofosfamida (AC) em mulheres com o carcinoma triplo negativo com mutações BRCA 1, tendo-se demonstrado que o regime AC obtinha uma resposta patológica completa mais favorável (12).

Nas mulheres com carcinoma da mama em estádios avançados, o regime de quimioterapia de eleição é a monoterapia sequencial com preferência pelas antraciclinas e os taxanos. Perante um rápido avanço da doença pode optar-se pela combinação de fármacos (13). Verificou-se um efeito superior dos agentes de platina em comparação com os taxanos nas mulheres portadoras de mutação BRCA (12).

Associadamente à quimioterapia, as mulheres com expressão HER2, com gânglios positivos e com tumor primário com uma dimensão > 0,5 cm, são candidatas à terapêutica adjuvante com trastuzumab durante um ano (12).

Para todas as mulheres, que expressem recetores hormonais, quer apresentem baixo ou elevado risco de recidiva, a prescrição de tamoxifeno está indicada durante 5 ou 10 anos, respetivamente (12). Na quinta conferência direcionada para o carcinoma da mama, tendo como base os resultados atualizados dos estudos de *Suppression of Ovarian Function Trial* (SOFT) e *Tamoxifen and Exemestane Trial* (TEXT), a administração de tamoxifeno isoladamente nas doentes em pré-menopausa de baixo risco de recidiva foi considerada a terapêutica hormonal padrão. Nas mulheres que apresentam um grande risco de recidiva deve associar-se um agonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (aGnRH) ao tamoxifeno, ou então, a um inibidor da aromatase. A idade jovem está associada a uma menor adesão ao cumprimento da hormonoterapia (12). De acordo com os dados de um estudo de coorte prospetivo em centros europeus selecionados, as preocupações reprodutivas contribuíram para que 13% das mulheres jovens com carcinoma da mama não concluíssem a terapêutica hormonal, isto é, cerca de 1% destas mulheres recusaram cumprir hormonoterapia e 12% realizaram-na num período inferior a 5 anos (5).

6.2.1. Toxicidade da quimioterapia no ovário

Os folículos primordiais estão presentes no ovário desde o nascimento da mulher, esgotando-se no decorrer de cada ciclo menstrual e não regeneram (14).

O mecanismo subjacente à toxicidade da quimioterapia nas gónadas femininas não é totalmente conhecido, uma vez que a maioria da informação obtida até à atualidade tem como base de dados os resultados de estudos realizados em animais, como ratos, cuja fisiologia reprodutiva é diferente da mulher. Para além disso, a dose de fármaco usada nas mulheres também pode diferir (15).

Considera-se que o principal efeito da quimioterapia nas células germinativas, oócitos e células da granulosa é a apoptose celular que desencadeia a ocorrência de atresia folicular e posterior degeneração dos folículos. O estroma ovárico é também danificado, mas neste caso, os mecanismos associados são o stress oxidativo e lesões na vascularização (15). Diversos estudos evidenciam sinais de fibrose no estroma ovárico e alterações nos seus capilares após a exposição à quimioterapia. Através de uma análise molecular, em tempo real, verificou-se uma diminuição do fluxo sanguíneo e uma desintegração da parede vascular. Este fenómeno foi observado *in vivo* com a administração de doxorrubicina, não estando associado às outras classes de fármacos (16).

Tendo como referência os diversos estudos realizados, pode concluir-se que os vários agentes da quimioterapia induzem diferentes mecanismos que culminam em apoptose celular e lesão no estroma do ovário (15).

Um fármaco muito utilizado na quimioterapia é a ciclofosfamida (CPA) que consiste num agente alquilante. Interfere na proliferação celular, através da quebra da cadeia dupla do ácido desoxirribonucleico (DNA), mas também danifica diretamente os oócitos, culminando na apoptose celular. A sua combinação com outros fármacos, como o metotrexato (MTX) ou 5-fluorouracil, torna a sua toxicidade limitada. Em comparação com outros fármacos, os agentes alquilantes provocam uma maior diminuição do número de folículos primordiais incluindo aqueles que não iniciaram o processo de crescimento (15). Existe a hipótese de que a danificação dos folículos secundários estimula de forma exagerada o recrutamento dos folículos primordiais para assim iniciarem o processo de crescimento e maturação e serem sujeitos aos danos da quimioterapia (16,17,18). A ciclofosfamida pode afetar os mecanismos antioxidantes da célula ao esgotar o glutatião e contribuir para um aumento das espécies reativas de oxigénio, através da conversão espontânea do seu metabolito ativo, 4-hidroxíciclofosfamida (4HC) num metabolito de fosfamida reativo (16).

A cisplatina, por seu lado, liga-se ao DNA, inibindo a transcrição e a replicação celular. Danifica diretamente os oócitos e induz a apoptose celular. A associação de imatinib tem uma ação protetora (15).

As antraciclina, como a doxorrubicina, são muito usadas nas jovens com carcinoma da mama, acumulando-se tanto no núcleo como nas mitocôndrias (16). Interferem na replicação celular através da inibição da Topoisomerase II. Para além de afetarem os oócitos

e as células da granulosa, o que leva a uma interrupção do ciclo celular e consequente apoptose também podem provocar toxicidade no estroma do ovário ao interferirem na vascularização dos ovários e induzirem stress oxidativo (15).

Considera-se que os taxanos interferem no crescimento folicular, através de danificação dos seus microtúbulos. Não afetam de forma direta os oócitos, mas sim as células somáticas, refletindo-se numa redução do número de folículos primordiais. A sua associação ao esquema doxorubicina-CPA contribui para um agravamento da função ovárica (15).

Acredita-se que os efeitos associados à quimioterapia, como os danos na vascularização do ovário e no DNA se assemelham ao que acontece no ovário das mulheres em pós-menopausa decorrente do envelhecimento (15).

Tabela 2: Sugestão dos mecanismos de toxicidade ovárica das classes de fármacos utilizadas na quimioterapia na mulher com carcinoma da mama (16).

Classe do fármaco	Toxicidade
Agentes alquilantes	Direta no ovário, stress oxidativo
Antraciclinas	Direta no ovário, vascularização, stress oxidativo, DNA
Compostos de platina	Direta no ovário, vascularização, DNA, stress oxidativo
Taxanos	citoesqueleto
Bevacizumab	vascularização

6.2.2. Consequências no potencial reprodutivo

O potencial reprodutivo da mulher com cancro da mama é mais afetado, pelo tratamento que lhe vai ser instituído do que, propriamente, por eventuais efeitos que a doença possa provocar na sua fertilidade (19).

A função ovárica numa mulher submetida a terapêutica sistémica, em contexto de cancro da mama é influenciada por diversas condições, entre as quais, a sua prévia reserva ovárica, a sua idade, os tipos de fármacos usados na quimioterapia e respetiva dosagem, a terapêutica endócrina e fatores ambientais e genéticos associados (20).

Como abordado anteriormente, a quimioterapia contribui para o aumento da perda dos folículos existentes nos ovários, o que se traduz numa insuficiência ovárica prematura, e, consequente infertilidade e menopausa precoce (14). No ciclo reprodutivo da mulher, esta aceleração da perda folicular que a quimioterapia induz inicia-se a partir dos 35 anos (21).

Entre 20-80% das mulheres submetidas a regimes de quimioterapia apresentam disfunção ovárica (22).

O risco das formas isoladas dos fármacos mais utilizados na terapêutica induzirem amenorreia permanente é diferente. A ciclofosfamida apresenta um risco elevado (> 80%), a cisplatina, a carboplatina e os taxanos um risco intermédio. Por seu lado, a bleomicina, o metotrexato, o fluorouracil, o tamoxifeno e os aGnRH estão associados a um risco reduzido (23). O risco do trastuzumab induzir amenorreia permanente é desconhecido (14).

Embora a amenorreia seja frequentemente utilizada como indicador de dano ovárico não deve ser utilizada na avaliação da fertilidade uma vez que não constitui um marcador sensível (14). Isto é, a mulher pode ter ciclos menstruais regulares após a quimioterapia e, no entanto, apresentar oócitos com uma qualidade insatisfatória em resultado dos efeitos da terapêutica sistémica a que foi submetida, sendo que o contrário também pode ser observado (21).

A reserva ovárica evidencia o número de folículos que, em qualquer idade, estão aptos a evoluir para folículo dominante revelando-se fundamental no aconselhamento relacionado com a fertilidade (23). Pode ser avaliada através da contagem ecográfica dos folículos antrais, do doseamento da hormona estimulante de folículos (FSH), dos estrogénios e da hormona anti-mülleriana (HAM) (14).

A HAM é uma glicoproteína sintetizada pelas células da granulosa dos folículos pré-antrais e antrais que atua na inibição do recrutamento inicial dos folículos primordiais (25). Constitui um marcador sensível que permite avaliar a toxicidade dos diferentes agentes de quimioterapia, pelo que a análise dos seus níveis permite determinar a perda e recuperação folicular existente (25,26). Nos últimos anos, tem-se verificado que apresenta uma melhor correlação com a reserva ovárica comparativamente aos outros marcadores, como o FSH. Nas mulheres saudáveis, os seus valores séricos aumentam até aos 25 anos, altura em que atingem o valor máximo. A partir dessa idade diminuem em cerca de 5,6% por ano (16,27).

Diversos estudos procuram mostrar o efeito da quimioterapia nos valores de HAM. Uma meta-análise de 7 estudos analisou os valores de HAM imediatamente após a quimioterapia, 6 meses e 1 ano depois em mulheres de todas as idades com carcinoma da mama. Verificou-se uma acentuada diminuição dos valores de HAM após a quimioterapia, um ligeiro aumento dos seus valores 6 meses depois e uma redução adicional 1 ano depois. Este declínio 1 ano depois pode estar associado ao envelhecimento fisiológico (27). Um estudo transversal demonstrou que os valores séricos de HAM nas 100 mulheres sobreviventes ao carcinoma da mama avaliadas eram equivalentes aos das mulheres saudáveis, em média, 12 anos mais velhas. Ou seja, as mulheres sobreviventes com 25 anos apresentavam valores de HAM equivalentes aos das mulheres da população geral com 36 anos, as sobreviventes com

30 anos às mulheres saudáveis com 42 anos e as sobreviventes com 35 e 40 anos às mulheres com mais de 45 anos (22).

Num ensaio clínico com 142 mulheres que procurava demonstrar o efeito da administração de quimioterapia adjuvante no potencial reprodutivo avaliando a reserva ovárica através dos níveis de HAM, concluiu-se que, com a administração do regime de doxorubicina e ciclofosfamida (AC) e do regime ciclofosfamida, metotrexato e 5-fluorouracil (CMF) existia uma diminuição significativa dos valores de HAM 12 meses após a quimioterapia sem que existisse uma recuperação significativa dos seus valores a partir daí. Neste estudo, os níveis séricos de HAM foram doseados antes do início da quimioterapia, 12, 18 e 24 meses após a sua conclusão ou antes do início da terapêutica com tamoxifeno (28).

Tabela 3: Relação entre os regimes de quimioterapia nas mulheres jovens e os níveis de HAM após o tratamento

6 ciclos de CMF, CEF, CAF ou TAC < 40 anos	4 ciclos de AC < 40 anos
Declínio de HAM significativa	Declínio de HAM significativa
Menopausa precoce	

AC: doxorubicina, ciclofosfamida. CAF: ciclofosfamida, doxorubicina, 5-fluorouracil. CEF: ciclofosfamida, epirubicina, 5-fluorouracil. CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5- fluorouracil. TAC: docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida (24).

A hormonoterapia com tamoxifeno está associada a uma redução da probabilidade de gravidez em mulheres sobreviventes ao carcinoma da mama uma vez que interfere no normal mecanismo de *feedback* negativo do eixo hipotálamo-hipófise contribuindo para um aumento dos níveis de FSH e conseqüentemente de estrogénio no plasma. Associadamente, pode também interferir nos recetores de LH e nas células da granulosa. A sua administração não provoca danos diretos no ovário. No entanto, através da alteração das concentrações das hormonas sexuais induz amenorreia (29).

Num ensaio clínico realizado com 20 mulheres sobreviventes ao carcinoma da mama das quais 50% foram submetidas a tamoxifeno, verificou-se uma diminuição dos níveis de HAM nas mulheres em hormonoterapia quando comparadas com aquelas que não foram sujeitas a tamoxifeno (30).

Indiretamente, o tamoxifeno pode também afetar a fertilidade das mulheres ao contribuir para o atraso da gravidez por ser administrado ao longo de 5-10 anos. Em resultado

dos seus efeitos teratogénicos desaconselha-se uma gravidez durante a hormonoterapia com tamoxifeno (24).

A radioterapia no contexto de carcinoma da mama está associada a um efeito mínimo na reserva ovárica e consequentemente na fertilidade da mulher. Contudo, não se recomenda que se realizem estratégias de preservação da fertilidade e que ocorra uma gestação durante a realização de tratamentos de radioterapia (29).

6. 3. Preservação da fertilidade

Numa perspetiva global, o progresso do tratamento do carcinoma da mama contribuiu para o aumento da sobrevivência das mulheres com esta neoplasia (31). Consequentemente, apresentam mais preocupações com os efeitos que possam advir a longo prazo (32).

O diagnóstico de carcinoma da mama numa mulher jovem envolve componentes físicas, psicológicas e sociais que interferem na sua qualidade de vida. As principais preocupações destas mulheres estão associadas a alterações da fertilidade, alterações da autoimagem, risco de menopausa precoce e de disfunção sexual. Estes receios têm um grande impacto emocional despoletando em muitas delas quadros de angústia e ansiedade. Para além disso, vivem esta fase das suas vidas com elevadas taxas de solidão devido à falta de contacto com jovens que estejam a atravessar a mesma situação ou que sejam sobreviventes do carcinoma da mama. Apresentam, também, uma maior dificuldade em lidar com o impacto desta doença nas suas relações interpessoais. A fertilidade constitui uma das suas maiores preocupações devido à tendência para o adiamento da maternidade motivada por circunstâncias socioeconómicas e culturais (5).

De acordo com um estudo de coorte prospetivo realizado na Europa acerca das adversidades na qualidade de vida das mulheres diagnosticadas com carcinoma da mama e as preocupações reprodutivas associadas, 54% das mulheres desejava ter filhos antes do diagnóstico e, destas, 71% mantinha o desejo de ter filhos biológicos após o diagnóstico. Nas mulheres que pretendem engravidar, os seus maiores receios prendem-se com a incapacidade de cuidarem dos seus filhos perante a ocorrência de uma recidiva (38% das mulheres), e de estes terem uma maior predisposição para desenvolverem cancro no futuro (47% das mulheres). Também mostram receio que uma gravidez induza uma recidiva do carcinoma da mama (32% das mulheres) (5). Na abordagem da decisão terapêutica a instituir, cerca de 29% das mulheres apresentavam-se preocupadas com o impacto do tratamento na sua fertilidade (5). As preocupações reprodutivas não afetaram 58% das decisões terapêuticas, contudo tiveram interferência em cerca de 39% das doentes (5).

É crucial que na presença de um diagnóstico de carcinoma da mama em idade reprodutiva, todas as mulheres, independentemente de tencionarem ou não engravidar no futuro, sejam encaminhadas o mais brevemente possível para uma consulta de oncofertilidade. A abordagem deve ser individualizada e ter em consideração diversos fatores, entre os quais, a idade, os antecedentes patológicos e familiares, os regimes de terapêutica planeados e o prognóstico individual. É recomendado que se facultem informações acerca do risco de toxicidade que a terapêutica sistémica possa induzir na função ovárica, da segurança de uma futura gravidez e das estratégias de preservação de fertilidade disponíveis. A tendência para o adiamento da maternidade para idades mais avançadas e o facto de muitas destas mulheres ainda não terem completado o seu projeto reprodutivo servem de suporte para a necessidade de um aumento do acesso a informações relacionadas com a fertilidade (24).

As decisões são muitas vezes influenciadas pelo momento em que a consulta de oncofertilidade se realiza, pela informação disponibilizada, pelo receio de um impacto negativo no seu prognóstico, pela sua história pessoal e pelo contexto socio económico (33). Este processo desencadeia frequentemente quadros de ansiedade, tristeza e angústia. Neste sentido, um acompanhamento psicológico revela-se muito importante (34).

Do ponto de vista ético, existem variados casos que podem ser considerados complexos e que necessitam de ser abordados por uma equipa multidisciplinar que inclua a doente, um endocrinologista, um oncologista e um psicólogo. É fundamental que se comuniquem os riscos, os benefícios e o impacto das estratégias de preservação de fertilidade no prognóstico. O médico deve também, aconselhar as mulheres relativamente às opções mais indicadas, apoiar no processo de decisão e ter em consideração o bem-estar psicológico destas mulheres. As situações de conflito ético devem ser regidas por princípios da ética médica como a não maleficência, a autonomia, a beneficência e a justiça distributiva. No caso das mulheres que pretendem engravidar e que, no entanto, apresentem um elevado risco de metastização, numa perspetiva ética, a esperança de vida não pode impedir que estas mulheres se submetam a estratégias de preservação da fertilidade. Contudo, pode interferir nas suas decisões. Por outro lado, existem situações em que as estratégias de preservação da fertilidade podem ser potencialmente prejudiciais para o estado clínico da mulher uma vez que podem implicar o atraso do início do tratamento para o carcinoma da mama, risco de infeções e hemorragias, associados aos procedimentos cirúrgicos e à estimulação ovárica. Estes casos colocam os princípios de autonomia e de não maleficência em conflito sendo muito importante que o médico refira às doentes quais são os riscos e os benefícios associados. Raras são as circunstâncias em que o médico apresenta justificação ética para recusar o acesso a métodos de preservação da fertilidade. No entanto, nos casos em que o

médico obtém conhecimento do quão prejudicial para o prognóstico da mulher podem ser os tratamentos de preservação da fertilidade é inquestionável do ponto de vista ético e legal recusar oferecer-lhes estas estratégias. O desenvolvimento de linhas de orientação e a preparação dos profissionais de saúde para lidar com estas situações revelam-se importantes para que a prática clínica seja eticamente responsável (34).

No ordenamento jurídico português, o artigo 4º da Lei nº 32/2006 de 26 de julho, no ponto nº2 refere que as técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) podem ser utilizadas no tratamento de doenças graves, e no ponto nº3 menciona que o acesso não está dependente de um diagnóstico de infertilidade. O artigo 2º desta mesma lei, no ponto nº1, refere que o médico responsável deve propor aos beneficiários a técnica de PMA que, cientificamente, lhes seja mais adequada. No ponto nº2, afirma que não se pode obrigar nenhum profissional de saúde a colaborar na realização de qualquer técnica de PMA se, médica ou eticamente entender que não o dever fazer. No ponto nº3 declara que o profissional pode recusar determinadas técnicas desde que apresente as razões de ordem clínica ou de outra índole que o motivam, entre as quais a objeção de consciência. De acordo com o ponto nº1 do artigo 5º, as técnicas de PMA só podem ser ministradas em centros públicos ou privados autorizados pelo Ministério da Saúde (51).

Analisando a Lei nº 58/2017, de 25 de julho de 2017, a última alteração da Lei nº32/2006, pode ler-se no ponto nº1 do artigo 16º- A que os oócitos e tecido ovárico recolhidos e não utilizados são criopreservados por um prazo máximo de 5 anos. De acordo com o ponto nº2 desse artigo, os prazos podem ser alargados por mais 5 anos e assim sucessivamente renovados no mesmo período desde que seja devidamente justificado. A criopreservação de embriões de acordo com o ponto nº1 do artigo 25º dessa lei, destina-se a embriões que em contexto de fertilização *in vitro* não foram transferidos sendo criopreservados num prazo máximo de 3 anos, podendo também o prazo ser alargado nas situações devidamente justificadas. No ponto nº1 do artigo 24º afirma-se que a fertilização *in vitro* apenas deve contemplar a criação de embriões num número que permita êxito do processo. O ponto nº1 do artigo 14º refere que os beneficiários devem prestar o seu consentimento livre, de forma expressa e por escrito, perante o médico responsável. Pelo que, relativamente à parentalidade o ponto nº1 do artigo 20º, aborda que se do recurso às técnicas de procriação medicamente assistida previstas na lei resultar o nascimento de uma criança, esta é considerada filha das pessoas envolvidas no consentimento, ou seja, da pessoa beneficiária e da pessoa casada ou em união de facto com ela que também tenha consentido o recurso à técnica (52). Casos de divórcio e conseqüente disputa embrionária pelo casal não estão incluídos na legislação portuguesa sendo necessária intervenção judicial.

O Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida é referido no artigo 30º da Lei nº 58/ 2017, de 25 de julho e, de acordo com o ponto nº1, é da sua competência pronunciar-se sobre as questões éticas, sociais e legais da PMA. O ponto nº2 na alínea a) afirma que a atualização da informação científica sobre a PMA e as técnicas legisladas é da sua responsabilidade. Na alínea b) do mesmo ponto pode ler-se que também estão a seu encargo as autorizações dos centros em que as técnicas de PMA podem ser ministradas e que os oócitos, o tecido ovárico e os embriões podem ser criopreservados. A alínea j) do ponto nº2 declara que também é da sua competência pronunciar-se sobre a implementação das técnicas de PMA no Serviço Nacional de Saúde (52).

As estratégias de preservação da fertilidade que constituem os métodos de referência são a criopreservação de oócitos para efeitos de fertilização *in vitro* (FIV) e a criopreservação de embriões. A criopreservação de tecido ovárico está também legalizada em Portugal sendo, no contexto do carcinoma da mama, preferida em situações específicas como será abordado em seguida (35).

6.3.1. Criopreservação de oócitos e de embriões

A criopreservação de oócitos e de embriões revela-se uma estratégia de preservação da fertilidade segura e eficaz. O primeiro protocolo de criopreservação de embriões em mamíferos que teve sucesso ocorreu em 1972, cujas temperaturas de arrefecimento estavam compreendidas entre aproximadamente 1°C e - 70°C, sendo denominada congelação de equilíbrio (24,36).

Atualmente, os dois métodos conhecidos para criopreservação dos oócitos e de embriões são a congelação lenta e a vitrificação. A primeira congelação lenta foi aplicada a cerca de - 30°C. Este método provoca uma desidratação celular diminuindo a formação de gelo intracelular (24,36).

Por seu lado, a vitrificação induz a solidificação celular e extracelular num estado físico diferente do gelo, utilizando elevadas concentrações de crioprotectores e taxas de arrefecimento extremamente rápidas. A sua primeira introdução na embriologia humana foi destinada a embriões em fase de clivagem, em 1998, e, posteriormente, em oócitos no ano de 1999. Ao longo dos últimos 15 anos, têm-se desenvolvido vários protocolos com recurso a variados crioprotectores, como o etilenoglicol e/ou a sacarose. Atualmente, a maioria dos embriões/oócitos são criopreservados em contacto com o azoto líquido. Estudos recentes demonstram que a sua sobrevivência está mais relacionada com o grau de desidratação celular do que com a dose ou o tipo de crioprotetor utilizado. Jin e Mazur consideram que remover uma grande quantidade de água antes do arrefecimento é a estratégia chave para

uma que uma vitrificação seja bem-sucedida (36). Os resultados de uma meta-análise corroboram que a introdução da vitrificação nos últimos 10 anos contribuiu para um aumento da sobrevivência dos oócitos e dos embriões humanos quando comparada com a congelação lenta (36).

A criopreservação de embriões, ao contrário da criopreservação de oócitos, necessita de esperma que pode ser do parceiro ou de um banco de dadores (24). De acordo com o ponto nº1 do artigo 10º da Lei nº 58/ 2017 de 25 de julho, pode recorrer-se a espermatozoides de dadores nos casos em que, com os conhecimentos médico-científico disponíveis, não possa ocorrer uma gravidez ou uma gestação sem doença genética grave (52).

Previamente à criopreservação, são necessárias cerca de 2 semanas de estimulação ovárica com gonadotrofinas (24). Esta estimulação pode iniciar-se em qualquer fase do ciclo menstrual da mulher e tem de ser concluída antes do início da terapêutica sistémica (37). Posteriormente, sucede-se a realização da punção folicular (24).

Nas mulheres com uma reduzida reserva ovárica e que não precisem de iniciar a terapêutica imediatamente, pode optar-se por uma dupla estimulação que decorre ao longo de 4 semanas e permite que se obtenha um maior número de oócitos (38). Os resultados da estimulação ovárica numa mulher com cancro da mama não são significativamente afetados, embora dependam da idade da mulher (38,39). Verifica-se um maior sucesso nas mulheres mais jovens em termos de obtenção de oócitos maduros após a estimulação ovárica (40).

Nos carcinomas da mama que expressam recetores de estrogénios os protocolos de estimulação ovárica podem ser considerados prejudiciais para o prognóstico destas mulheres, como consequência do aumento dos níveis de estrogénio (41). Daí que, se recorra a inibidores da aromatase, como o letrozole, que contribuem para uma diminuição dos níveis séricos do estrogénio. O letrozole não é teratogénico, não prejudica uma futura gravidez e não interfere no prognóstico da mulher (41,42,43). Um ensaio com 131 mulheres, com carcinoma da mama, submetidas a 5mg de letrozole por dia, concomitantemente à estimulação ovárica realizada antes da criopreservação de embriões e da quimioterapia adjuvante concluiu que não existem discrepâncias significativas relativamente às taxas de gravidez esperadas em mulheres saudáveis que recorrem a fertilização *in vitro* (41). As informações acerca do uso de tamoxifeno, um modulador seletivo dos recetores de estrogénio, ainda são limitadas, embora a sua utilização nesta fase não seja teratogénica (42).

Como consequência da estimulação ovárica e da recolha de oócitos podem ocorrer hemorragias ováricas, infeções pélvicas e síndrome de hiperestimulação ovárica (24).

Num ensaio com 497 mulheres, das quais 41% decidiram eleger estratégias de preservação da fertilidade não se evidenciaram diferenças estatisticamente significativas em

termos de recidiva e de mortalidade nestas mulheres quando comparadas com aquelas que recusaram. Neste estudo, apenas 10% recorreram às espécies criopreservadas, tendo daí resultado cerca de 16 nados-vivos (44).

6.3.2. Criopreservação do tecido ovárico

A criopreservação de tecido ovárico requer dois procedimentos cirúrgicos que incluem a remoção de parte ou da totalidade do tecido ovárico, mais frequentemente por via laparoscópica (ooforectomia parcial ou total) antes do início da quimioterapia e o posterior transplante do tecido ovárico, após a realização da quimioterapia e da hormonoterapia (29, 35).

O transplante pode ser ortotópico (no ovário restante ou na cavidade pélvica) ou heterópico. Este último destina-se às mulheres que pretendem reestabelecer a função ovárica residual (35).

O facto de não necessitar de uma prévia estimulação hormonal constitui uma vantagem desta técnica assim como a possibilidade de preservação da fertilidade e da função ovárica. No entanto, acarreta os riscos associados aos procedimentos cirúrgicos, como infeções e hemorragias e riscos associados à anestesia. A isquemia folicular pode ser evitada com transplante da totalidade do tecido ovárico (29).

Esta técnica não está recomendada nas mulheres portadoras das mutações em BRCA1/2 devido ao risco associado de carcinoma do ovário e a possibilidade de implantação de células com elevado potencial neoplásico. No caso das portadoras da mutação em BRCA 1, o risco de desenvolvimento de carcinoma no ovário aos 70 anos é de 39% e nas portadoras da mutação em BRCA 2 é de 10% (35).

A criopreservação de tecido ovárico é, essencialmente, utilizada por jovens em pré-adolescência ou em mulheres diagnosticadas com carcinoma em estadios avançados que necessitam de iniciar o tratamento urgentemente e não podem realizar a vitrificação de oócitos, e por aquelas que apresentam um risco elevado de insuficiência ovárica prematura (29).

Numa revisão sistemática que pretendia analisar o risco de recidiva de diversas neoplasias, incluindo o carcinoma da mama, com a transplantação de tecido ovárico autólogo previamente criopreservado e com ausência de metástases, observou-se apenas um caso de recidiva de carcinoma da mama numa mulher transplantada com tecido ovárico. Este resultado sugere que o risco de recidiva associado à transplantação de tecido ovárico é reduzido (45).

6.3.3. Supressão da função ovárica

A proteção da função ovárica durante a quimioterapia realiza-se através da sua supressão temporária com agonistas GnRH, como a goserrelina, a triptorrelina e o acetato de leuprolida (24). Constitui um procedimento seguro e eficaz, que pode ser realizado em qualquer idade e que não acarreta risco de infeções e hemorragias, habitualmente associados aos procedimentos cirúrgicos (24,46). A administração dos aGnRH deve começar uma semana antes do início da quimioterapia (24).

A supressão temporária da função ovárica durante a quimioterapia pretende diminuir o risco de insuficiência ovárica prematura, contribuindo assim para a preservação da fertilidade da mulher. Não pode ser vista como um método substituto das técnicas de criopreservação existentes, mas pode ser oferecida no seguimento destes procedimentos. Pode também ser aplicada em mulheres que não pretendam engravidar, mas que queiram preservar a sua função ovárica (24).

Tendo como base cerca de 14 ensaios aleatórios, que procuravam evidenciar a eficácia da administração de aGnRH durante a quimioterapia como estratégia de preservação da fertilidade, pôde concluir-se que a temporária supressão ovárica com goserrelina em 8 ensaios, com triptorrelina em 5 ensaios e com acetato de leuprolida num ensaio reduzem os níveis de insuficiência ovárica. Apenas em 4 ensaios a associação de aGnRH não foi eficaz na diminuição dos índices de insuficiência ovárica associada à quimioterapia. A diminuição da insuficiência ovárica foi observada tanto em doentes que expressam recetores hormonais como nas que apresentam ausência destes recetores. No entanto, a maioria das mulheres presentes no estudo apresentavam ausência de recetores hormonais, o que pode ter conduzido a estes resultados. Uma das maiores preocupações relativamente à segurança da utilização de aGnRH prende-se com a sua utilização em tumores com expressão hormonal cuja prevenção da insuficiência ovárica poderia prejudicar o prognóstico das mulheres. Contudo, os ensaios TEXT-SOFT têm demonstrado não existir diferenças em termos de sobrevivência nas mulheres em pré-menopausa que expressam recetores de estrogénio e que receberam aGnRH, tanto simultaneamente à quimioterapia como no seu seguimento. As informações relativamente à sua utilização em mulheres com a mutação em BRCA1/2 foram escassas. Associadamente, o potencial reprodutivo não pôde ser avaliado uma vez que a maioria dos estudos apresentava um limitado número de doentes e o seu seguimento foi realizado num curto período, que não permitia a sua avaliação (47).

De acordo com uma meta-análise, que comparou 609 doentes que utilizaram aGnRH simultaneamente à quimioterapia e 599 doentes que foram apenas sujeitas a quimioterapia, a supressão temporária da função ovárica revelou-se significativamente benéfica. Para além disso, as taxas de gravidez espontânea foram também superiores nestas mulheres (48).

As principais desvantagens relacionadas com a administração dos aGnRH associam-se ao aparecimento de sintomas relacionados com a menopausa, como a sudorese (24).

Acredita-se que ainda sejam necessárias investigações futuras com marcadores de reserva ovárica mais sensíveis, como a HAM, para se aprofundar a proteção ovárica associada à administração de aGnRH (24).

6.3.4. Maturação *in vitro*

A maturação *in vitro* dos oócitos imaturos para efeitos de criopreservação ou de fertilização e, neste caso, consecutiva criopreservação dos embriões constitui uma técnica experimental (29).

É uma estratégia que não necessita de uma prévia estimulação ovárica, evitando assim a exposição a elevadas concentrações de estrogénio e reduzindo os custos associados. Permite que a recolha seja realizada tanto na fase folicular como na fase lútea do ciclo menstrual e não atrasa o início da quimioterapia uma vez que não requer qualquer estimulação ovárica (29). Num artigo de revisão narrativa de Pedro, Otero e Martín, verificou-se que cerca de 50% dos oócitos imaturos obtidos estavam aptos a ser amadurecidos e posteriormente fertilizados (49).

A principal desvantagem desta técnica associa-se às taxas de sucesso serem reduzidas. Num ensaio clínico em que 73,2% dos 6860 oócitos obtidos atingiam a maturidade *in vitro* com subsequente fertilização observou-se que as taxas de implantação variavam entre 5,5% e 21,6%. Este resultado é considerado inferior ao esperado nas mulheres com a mesma idade submetidas à técnica de fertilização *in vitro* com oócitos que atingiram a maturação *in vivo*. Também se observaram taxas de gravidez inferiores comparativamente à fertilização *in vitro* convencional (23% vs. 34%) (50).

7. Conclusão

Nas mulheres jovens com carcinoma da mama, a fertilidade deve ser considerada uma das suas maiores preocupações. Esta questão tem um grande impacto na sua qualidade de vida contribuindo, muitas vezes, para a debilitação do seu estado emocional e para o desenvolvimento de quadros de ansiedade e depressão. Com a crescente incidência de diagnósticos de carcinoma da mama, a problemática da preservação da fertilidade tem cada vez mais relevância.

À luz da evidência de uma meta análise de 7 estudos os níveis de HAM diminuem significativamente após os regimes de quimioterapia que, geralmente, são instituídos nas mulheres jovens. A HAM constitui um marcador sensível da reserva ovárica pelo que os seus valores permitem prever o potencial reprodutivo da mulher. A hormonoterapia frequentemente administrada durante 5 ou 10 anos também interfere na fertilidade da mulher ao induzir amenorreia, através da alteração das concentrações hormonais.

A ESMO recomenda que todas estas jovens mulheres antes de iniciarem a terapêutica sejam encaminhadas para uma consulta de oncofertilidade, independentemente, de ambicionarem engravidar ou não no futuro. Deve ser-lhes disponibilizada toda a informação que necessitem relativamente a estratégias de preservação da fertilidade disponíveis.

Entre as técnicas de preservação da fertilidade acessíveis, no contexto de carcinoma da mama destacam-se a criopreservação de oócitos, de embriões e de tecido ovárico. Estas técnicas são asseguradas pelo Sistema Nacional de Saúde e estão incluídas no ordenamento jurídico português. A beneficiária deve utilizá-los no prazo estabelecido, mas com as devidas justificações, o prazo pode ser renovado. A criopreservação de tecido ovárico é utilizada, essencialmente, nas mulheres em que a estimulação ovárica não é possível pela necessidade de iniciar imediatamente o tratamento.

Os aGnRH podem ser administrados a todas as mulheres durante a quimioterapia de modo a preservar a função ovárica. A supressão temporária da função ovárica não é uma técnica substituta das estratégias de preservação da fertilidade existentes, utilizando-se no seguimento das mesmas.

A maturação *in vitro* é considerada uma técnica experimental cujas taxas de sucesso são reduzidas.

Diversos casos podem colocar os princípios de ética médica como a não maleficência, a autonomia, a beneficência e a justiça distributiva em conflito pelo que o desenvolvimento de linhas de orientação e a preparação dos profissionais de saúde para lidar com estas situações se revela fundamental.

8. Bibliografia

1. Smolarz B, Zadrożna Nowak A, Romanowicz H. Breast Cancer—Epidemiology, Classification, Pathogenesis and Treatment (Review of Literature). Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
2. Radecka B, Litwiniuk M. Breast cancer in young women. Vol. 87, *Ginekologia Polska*. Studio K Krzysztof Molenda; 2016. p. 659–63.
3. Kumar R, Abreu C, Toi M, Saini S, Casimiro S, Arora A, et al. Oncobiology and treatment of breast cancer in young women. Vol. 41, *Cancer and Metastasis Reviews*. Springer; 2022. p. 749–70.
4. Arecco L, Perachino M, Damassi A, Latocca MM, Soldato D, Vallome G, et al. Burning Questions in the Oncofertility Counseling of Young Breast Cancer Patients. Vol. 14, *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*. SAGE Publications Ltd; 2020.
5. Ruggeri M, Pagan E, Bagnardi V, Bianco N, Gallerani E, Buser K, et al. Fertility concerns, preservation strategies and quality of life in young women with breast cancer: Baseline results from an ongoing prospective cohort study in selected European Centers. *Breast*. 2019 Oct 1; 47: 85–92.
6. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO 4th International Consensus Guidelines for Breast Cancer in Young Women (BCY4). *Annals of Oncology*. 2020 Jun 1;31(6):674–96.
7. Rossi L, Mazzara C, Pagani O. Diagnosis and Treatment of Breast Cancer in Young Women. Vol. 20, *Current Treatment Options in Oncology*. Springer; 2018.
8. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2019 Aug 1;30(8):1194–220.
9. M. M., von Wagner, C., Abel, G. A., McPhail, S., Rubin, G. P., & Lyrtzopoulos, G. (2017). Typical and atypical presenting symptoms of breast cancer and their associations with diagnostic intervals: Evidence from a national audit of cancer diagnosis. *Cancer Epidemiology*, 48, 140–146. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2017.04.010>
10. Azim HA Jr, Partridge AH (2014) Biology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res* 16(4):427
11. Erić I, Erić AP, Kristek J, Koprivčić I, Babić M. Breast cancer in young women: Pathologic and immunohistochemical features. *Acta Clin Croat*. 2018;57(3):497–502.
12. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Partridge AH, Abulkhair O, Azim HA, Bianchi-Micheli G, et al. ESO–ESMO fifth international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY5). *Annals of Oncology*. 2022 Nov 1;33(11):1097–118.

13. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020 Dec 1;31(12):1623–49.
14. Tomasi-Cont N, Lambertini M, Hulsbosch S, Peccatori AF, Amant F. Strategies for fertility preservation in young early breast cancer patients. Vol. 23, *Breast*. Churchill Livingstone; 2014. p. 503–10.
15. Codacci-Pisanelli G, del Pup L, del Grande M, Peccatori FA. Mechanisms of chemotherapy-induced ovarian damage in breast cancer patients. Vol. 113, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017. p. 90–6.
16. Ben-Aharon, I., Shalgi, R., 2012. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction* 144 (2), 153–163.
17. Roness, H., Kalich-Philosoph, L., Meirou, D., 2014. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum. Reprod. Update* 20 (5), 759–774.
18. Chang, E.M., Lim, E., Yoon, S., Jeong, K., Bae, S., Lee, D.R., et al., 2015. Cisplatin induces overactivation of the dormant primordial follicle through PTEN/AKT/FOXO3a pathway which leads to loss of ovarian reserve in mice. *PLoS ONE* 10 (12), e0144245.
19. Anderson RA, Wallace WHB. Antimüllerian hormone, the assessment of the ovarian reserve, and the reproductive outcome of the young patient with cancer. Vol. 99, *Fertility and Sterility*. Elsevier Inc.; 2013. p. 1469–75.
20. Barnabei A, Strigari L, Marchetti P, Sini V, de Vecchis L, Corsello SM, et al. Predicting Ovarian Activity in Women Affected by Early Breast Cancer: A Meta-Analysis-Based Nomogram. *Oncologist*. 2015 Oct 1;20(10):1111–8.
21. Christinat A, Pagani O. Fertility after breast cancer. Vol. 73, *Maturitas*. Elsevier Ireland Ltd; 2012. p. 191–6.
22. Morarji K, McArdle O, Hui K, Gingras-Hill G, Ahmed S, Greenblatt EM, et al. Ovarian function after chemotherapy in young breast cancer survivors. *Current Oncology*. 2017;24(6):e494–502.
23. Torino F, Barnabei A, de Vecchis L, Sini V, Schittulli F, Marchetti P, et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. Vol. 89, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2014. p. 27–42.
24. Lambertini M, Peccatori FA, Demeestere I, Amant F, Wyns C, Stukenborg JB, et al. Fertility preservation and post-treatment pregnancies in post-pubertal cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Annals of Oncology*. 2020 Dec 1;31(12):1664–78.
25. 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. Vol. 12, *Reproductive Biology and Endocrinology*. BioMed Central Ltd.; 2014.

26. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer*. 2013 Nov;49(16):3404–11.
27. Romito A, Bove S, Romito I, Zace D, Raimondo I, Fragomeni SM, et al. Ovarian reserve after chemotherapy in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Pers Med*. 2021 Aug 1;11(8).
28. Goldfarb SB, Turan V, Bedoschi G, Taylan E, Abdo N, Cigler T, et al. Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2021 Jan 1;185(1):165–73.
29. Moragón, S., di Liello, R., Bermejo, B., Hernando, C., Olcina, E., Chirivella, I., Lluch, A., Cejalvo, J. M., & Martínez, M. T. (2021). Fertility and breast cancer: A literature review of counseling, preservation options and outcomes. In *Critical Reviews in Oncology/Hematology* (Vol. 166). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2021.103461>
30. Partridge, A. H., Ruddy, K. J., Gelber, S., Schapira, L., Abusief, M., Meyer, M., & Ginsburg, E. (2010). Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertility and Sterility*, 94(2), 638–644. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.03.045>
31. Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;51(1):77-86.
32. Partridge AH, Gelber S, Peppercorn J, Sampson E, Knudsen K, Laufer M, et al. Web-based survey of fertility issues in young women with breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(20):4174–83.
33. Jones G, Hughes J, Mahmoodi N, et al. What factors hinder the decision-making process for women with cancer and contemplating fertility preservation treatment? *Hum Reprod Update*. 2017;23(4):433-457.
34. Walsh SK, Ginsburg ES, Lehmann LS, et al. Oncofertility: fertile ground for conflict between patient autonomy and medical values. *Oncologist*.2017;22(7):860-863.
35. Fleury, A., Pirrello, O., Maugard, C., Mathelin, C., & Linck, C. (2018). Breast cancer and ovarian tissue cryopreservation: Review of the literature. In *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* (Vol. 47, Issue 8, pp. 351–357). Elsevier Masson SAS. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2018.05.008>
36. Rienzi L, Gracia C, Maggiulli R, et al. Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Hum Reprod Update*. 2017;23(2):139-155.

37. von Wolff M, Capp E, Jauckus J, et al. Timing of ovarian stimulation in patients prior to gonadotoxic therapy: an analysis of 684 stimulations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:146-149.
38. Tsampras N, Gould D, Fitzgerald CT. Double ovarian stimulation (DuoStim) protocol for fertility preservation in female oncology patients. *Hum Fertil.* 2017;20(4):248-253.
39. von Wolff M, Bruckner T, Strowitzki T, et al. Fertility preservation: ovarian response to freeze oocytes is not affected by different malignant diseases: an analysis of 992 stimulations. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35(9):1713-1719.
40. Cobo A, García-Velasco J, Domingo J, et al. Elective and onco-fertility preservation: factors related to IVF outcomes. *Hum Reprod.* 2018;33(12):2222-2231.
41. Oktay K, Turan V, Bedoschi G, et al. Fertility preservation success subsequent to concurrent aromatase inhibitor treatment and ovarian stimulation in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(22):2424-24
42. Rodgers RJ, Reid GD, Koch J, et al. The safety and efficacy of controlled ovarian hyperstimulation for fertility preservation in women with early breast cancer: a systematic review. *Hum Reprod.* 2017;32(5):1033-1045.
43. Sharma S, Ghosh S, Singh S, et al. Congenital malformations among babies born following letrozole or clomiphene for infertility treatment. *PLoS One.* 2014;9(10): e108219.
44. Moravek MB, Confino R, Smith KN, et al. Long-term outcomes in cancer patients who did or did not pursue fertility preservation. *Fertil Steril.* 2018;109(2):349-355.
45. Bastings L, Beerendonk CCM, Westphal JR, et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2013;19(5):483-506.
46. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient level data. *J Clin Oncol.* 2018;36(19):1981.
47. Lambertini M, Horicks F, Del Mastro L, et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev.* 2019; 72: 65-77.
48. Senra JC, Roque M, Talim MCT, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian protection during cancer chemotherapy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(1):77-86.
49. de Pedro, M., Otero, B., & Martín, B. (2015). Fertility preservation and breast cancer: A review. In *ecancermedicalscience* (Vol. 9). *Cancer Intelligence*. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.503>

50. In vitro maturation: A committee opinion. (2013). *Fertility and Sterility*, 99(3), 663–666.
<https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.12.031>
51. Decreto Lei nº 32/2006, de 26 de julho, sobre a Procriação Medicamente Assistida, disponível no Diário da República n.º 143/2006, Série I, 26 de julho de 2006, páginas 5245 – 5250, em : <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/32-2006-539239>
52. Decreto Lei nº 58/2007, de 25 de julho, Quarta alteração à Lei n.º 32/2006, de 26 de julho (Procriação medicamente assistida), disponível no Diário da República n.º 142/2017, Série I de 25 de julho de 2017, páginas 3915 – 3922 em : <https://dre.pt/dre/detalhe/lei/58-2017-107745743>