

# PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA MULHER COM DOENÇA ONCOLÓGICA

Cláudia FREITAS, Kathleen BRAZÃO, Ângela FARINHA, Joaquim VIEIRA, Miguel FERREIRA

## RESUMO

Toda a doente com o diagnóstico de cancro deve ser informada sobre o impacto da doença e do tratamento na sua função reprodutiva. Diversas estratégias têm sido implementadas com o intuito de ultrapassar a depleção folicular associada aos fármacos quimioterápicos. Quando exequível, a criopreservação de embriões isolada ou associada a outros procedimentos é a técnica com maior evidência científica e melhores taxas de gravidez. Poderão ser propostos vários procedimentos experimentais, no âmbito de estudos clínicos e após consentimento da doente, tais como a criopreservação de tecido ovárico, utilização de agonistas da GnRH e criopreservação de ovócitos. Outras técnicas emergentes também poderão vir a ter lugar no campo da oncofertilidade tais como a maturação in vitro de ovócitos, fármacos anti-apoptose que protejam as gónadas da toxicidade da quimioterapia, células estaminais para melhorar a reserva ovárica. Nas doentes com cancro da mama a técnica com maior êxito continua a ser a criopreservação de embriões, após protocolos de estimulação folicular associados a inibidores da aromatase com menores níveis plasmáticos de estradiol. As crianças constituem um grupo especial em que as opções são limitadas constituindo a criopreservação de tecido ovárico a opção mais viável, ainda que técnica experimental. São necessários mais estudos randomizados com o objectivo de avaliar a eficácia e o perfil de segurança a longo prazo destes procedimentos.

## SUMMARY

### **Fertility Preservation In Women With Oncologic Disease**

Every patient with a cancer diagnosis should be informed about the impact the disease and its treatment have in her future fertility. Several strategies have been implemented with the purpose to overcome the issue of follicular depletion associated with the chemotherapeutic agents. When possible, cryopreservation of embryos, either isolated or associated to other procedures, is the technique that presents more scientific evidence and the best pregnancy rates. Other procedures, more experimental, could be proposed in the setting of clinical studies and allways after informed consent. This is the case of cryopreservation of ovarian tissue, the use of GnRH agonists and the cryopreservation of oocytes. Finally some emerging techniques like in vitro maturation of oocytes, anti-apoptotic drugs that protect the gonadals from the toxicity of chemotherapy or the use of stem cells to improve the ovarian reserve, can in the future have a place in oncofertility preservation. In patients with breast cancer the technique that shows better outcomes continues to be the cryopreservation of embryos after a protocol of follicular stimulation allied to the aromatase inhibitors with lower levels of plasmatic stradiol. Children are a special group in which the options are limited, being the cryopreservation of ovarian tissue the most promising strategy although still constitutes an experimental technique. Further randomized clinical trials are necessary with the aim of assessing the efficacy and security profile at long term of these procedures.

C.F., K.B., Â.F., J.V., M.F.: Serviço de Ginecologia/Obstetria. Hospital Dr. Nêlio Mendonça. Funchal. Portugal.

## INTRODUÇÃO

A preservação da fertilidade nas mulheres que desenvolvem doença oncológica constitui um desafio com grande premência. Actualmente, a probabilidade de ser diagnosticado um cancro até aos 39 anos é de uma em 49 mulheres<sup>1</sup>. Para além disso é frequente os tumores nestas idades serem mais agressivos e de pior prognóstico, implicando subsequente radioterapia ou quimioterapia. Estas terapêuticas citotóxicas prolongam a esperança média de vida das doentes, contudo têm efeitos deletérios na função reprodutiva. São ainda factores agravantes deste problema o atraso voluntário da maternidade que se verifica na sociedade actual e o incremento da infertilidade na população geral. Neste contexto, com o objectivo de preservar a fertilidade vários procedimentos médicos e cirúrgicos têm vindo a se desenvolver. Não obstante, algumas das estratégias para preservação e restauração da fertilidade são ainda experimentais.

## AVALIAÇÃO DO RISCO

As doentes em idades jovens submetidas a terapêuticas do foro oncológico necessitam de ser informadas acerca do risco de diminuição da fertilidade. Preferencialmente deveriam ser encaminhadas para um centro de oncofertilidade, no qual uma abordagem multidisciplinar adequa a celeridade do tratamento do cancro ao desejo de manter a fertilidade<sup>2</sup>. Esta avaliação deve sempre ser efectuada antes do início de qualquer terapêutica. Os principais factores que determinam a escolha dos procedimentos para preservação da fertilidade são: idade, estado geral da doente, o tipo de

cancro, estadio, prognóstico, tempo disponível para iniciar o tratamento, possibilidade de metástases ováricas e o grau de gonadotoxicidade<sup>2,3</sup>.

Na avaliação do risco de infertilidade, a idade da mulher é um dos factores mais influentes devido à progressiva depleção da reserva ovárica (declínio mais acelerado a partir dos 35 anos), menor qualidade ovocitária, maior incidência de aneuploidias e diminuição da receptividade endometrial<sup>4</sup>. O número de folículos antrais (contagem facilmente exequível por ecografia) e os doseamentos no sangue da hormona folículo-estimulante (FSH), hormona anti-Mulleriana e inibina B são marcadores a considerar na avaliação da depleção ovárica. Para além da magnitude da gonadotoxicidade estar directamente relacionada com a idade da mulher, o risco de insuficiência ovárica depende também da afecção oncológica e do tratamento a instituir (*vide* Quadro 1)<sup>5</sup>. Os agentes quimioterápicos mais lesivos são os alquilantes, alcalóides e antimetabolitos (*vide* Quadro 2)<sup>6</sup>. A classe do fármaco e a dose total administrada influenciam a gravidade dos efeitos. Nos tratamentos com radiações ionizantes o efeito na função reprodutiva é dose dependente, como também o fraccionamento da mesma é responsável por maior toxicidade gonadal.

## OPÇÕES PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE NA DOENTE ONCOLÓGICA

### Criopreservação de embriões

É o procedimento com maior evidência científica para preservação da fertilidade, sendo uma técnica estabelecida na PMA convencional, quando existem embriões excedentários. Requer duas semanas com tratamento

Quadro 1 - Avaliação do risco de insuficiência ovárica

RISCO DE INSUFICIÊNCIA OVÁRICA PREMATURA	
RISCO ELEVADO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irradiação corporal total ou radiação directa sobre a pelve</li> <li>• Quimioterapia para transplante de medula óssea</li> <li>• Doença de Hodgkin (terapêutica com agentes alquilantes)</li> <li>• Sarcoma (doença metastática)</li> <li>• Cancro da mama</li> </ul>
RISCO MODERADO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia mieloblástica aguda</li> <li>• Osteossarcoma ou Sarcoma de Ewing</li> <li>• Hepatoblastoma</li> <li>• Linfoma Não-Hodgkin ou Doença de Hodgkin</li> <li>• Tumor cerebral: irradiação superior a 24 Gy</li> </ul>
RISCO BAIXO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucemia linfoblástica aguda</li> <li>• Tumor de Wilms</li> <li>• Sarcoma (estadio 1)</li> <li>• Tumores de células germinativas (sem radioterapia)</li> <li>• Retinoblastoma</li> <li>• Tumor cerebral: irradiação inferior a 24 Gy</li> </ul>

Adaptado de WALLACE WHB, ANDERSON RA, IRVINE DS: *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* Lancet Oncol 2005; 6:209-218

Quadro 2 - Risco estimado de disfunção gonadal com drogas citotóxicas

RISCO ESTIMADO DE DISFUNÇÃO GONADAL		
<b>RISCO ELEVADO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciclofosfamida</li> <li>• Ifosfamida</li> <li>• Clormetina</li> <li>• Bussulfano</li> <li>• Melfalano</li> <li>• Procarbazina</li> <li>• Clorambucil</li> </ul>	<b>RISCO MODERADO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatina</li> <li>• Carboplatino</li> <li>• Doxorubicina</li> </ul>	<b>RISCO BAIXO</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vincristina</li> <li>• Metotrexato</li> <li>• Dactinomicina</li> <li>• Bleomicina</li> <li>• Mercaptopurina</li> <li>• Vimblastina</li> </ul>

Adaptado de SONMEZER M, OKTAY K: *Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update 2004;10:251-266*

hormonal para um desenvolvimento multifolicular do ovário, posterior punção ovárica e fertilização *in vitro* (FIV) ou injeção espermática intracitoplasmática (ICSI). A estimulação ovárica pode ser iniciada irrespectivamente da fase do ciclo. Na fase folicular, pode ser implementado um protocolo convencional com antagonista da GnRH ou protocolo curto *flare up* com agonista da GnRH. Nas restantes fases do ciclo, o protocolo com antagonista da GnRH modificado descrito em 2009 por von Wolff e colaboradores poderá ser empregue<sup>7</sup>. Consiste na administração de um antagonista da GnRH para indução da luteólise associado em simultâneo à FSH recombinante. Após estimulação muitos centros optam pela técnica ICSI para redução de eventuais falhas de fertilização. O sucesso desta técnica depende da idade da mulher, da reserva ovárica e da resposta ao tratamento (número de ovócitos obtidos e fecundados). A taxa de sobrevivência à descongelação é variável (40-90%). Em Portugal a taxa de implantação dos embriões é de 22,5% e de 14,9% de partos por transferência<sup>8</sup>.

### Criopreservação ovocitária

A criopreservação de ovócitos tem particular interesse na mulher sem parceiro. Implica um programa de estimulação e subsequente criopreservação dos ovócitos em metáfase II (sem fertilização). Este procedimento depara-se com algumas dificuldades técnicas. Em comparação com os embriões, os ovócitos têm uma menor viabilidade após a descongelação devido à formação de microcristais que danificam a célula. O processo de criopreservação acarreta um endurecimento da zona pelúcida do ovócito com baixas taxas de fertilização (2% por ovócito). Com a utilização da ICSI e mais recentemente de uma técnica de criopreservação rápida a vitrificação, foram reportadas taxas de gravidez de 63,2% por transferência<sup>9-12</sup>.

### Agonistas da GnRH

O princípio para a sua utilização seria diminuir no ovário quiescente o impacto gonadotóxico da quimioterapia. Vários estudos não randomizados avaliaram o seu benefício na prevenção da lesão ovárica. Contudo, a eficácia da sua utilização em simultâneo com a quimioterapia ainda não está totalmente demonstrada. Julga-se que o meca-

nismo de acção do agonista resulta do hipoestrogenismo hipogonodotrófico que promove uma diminuição da perfusão ovárica e menor recrutamento folicular e do possível efeito directo no ovário com aumento da concentração de uma molécula anti-apoptose a esfingosina-1-fosfato. A utilização do agonista da GnRH desencadeia inicialmente uma libertação de gonadotrofinas, chamado efeito *flare-up*. Devido ao efeito inicial do agonista o intervalo entre a sua administração e o início da quimioterapia deve ser no mínimo de uma semana. Uma opção seria utilizar primeiro um antagonista da GnRH com efeito inibitório imediato (acção competitiva) seguido do agonista<sup>13</sup>. Blumenfeld e colaboradores efectuaram uma metanálise dos estudos publicados onde se verificou um provável efeito protector<sup>14</sup>. Estão a decorrer actualmente quatro estudos randomizados e controlados que nos trarão maior suporte científico para a sua utilização. Englobam, na totalidade 1244 doentes com cancro da mama no estágio I-III medicadas com goserrelina ou triptorelina mensal em simultâneo com a quimioterapia, durante seis meses<sup>15</sup>. Os resultados preliminares do grupo de Badawy A são prometedores, ocorreu ovulação espontânea após oito meses da suspensão terapêutica em 69,2% no grupo medicado com goserrelina na dose de 3,6 mg subcutânea e em 25,6% no grupo controlo<sup>16</sup>.

### Cirurgia conservadora

Se exequível, em casos seleccionados, poder-se-á preservar o útero e os ovários. O exemplo paradigmático é a traquelectomia, nas doentes com carcinoma do colo do útero em estágio precoce.

### Transposição dos ovários

Nas doentes que necessitem de radioterapia pélvica a transposição ovárica (ooforopexia) deverá ser efectuada previamente ao tratamento, com o intuito de diminuir a exposição directa do ovário às radiações ionizantes. Por laparoscopia, os ovários são mobilizados do seu local anatómico e fixados à goteira parietocólica. A taxa de sucesso desta técnica é de 60% a 85%. Os casos de insucesso são motivados pela perda folicular e isquémia decorrente da técnica cirúrgica ou por efeitos indirectos da radioterapia na vascularização ovárica.

Quadro 3 - Risco de metástases no ovário de acordo com o tipo de cancro

RISCO DE METÁSTASES NO OVÁRIO DE ACORDO COM O TIPO DE CANCRO
<b>RISCO ELEVADO</b>
• Leucemia
• Neuroblastoma
• Linfoma de Burkitt
<b>RISCO MODERADO</b>
• Adenocarcinoma do colo do útero
• Cancro do Colon
• Cancro da mama (estadio IV ou subtipo lobular infiltrativo)
<b>RISCO BAIXO</b>
• Tumor de Wilm
• Sarcoma de Ewing
• Cancro da Mama (estadio I-III ou subtipo ductal infiltrativo)
• Linfoma não-Hodgkin
• Rabdomyosarcoma não-genital
• Sarcoma Osteogénico
• Carcinoma Pavimentocelular do Colo

Adaptado de SONMEZER M, OKTAY K: *Fertility preservation in female patients. Hum Reprod Update 2004;10:251-266*

### Criopreservação de tecido ovárico

Esta técnica consiste na realização de uma laparoscopia, para obter uma amostra de córtex ovárico através de biópsia ampla ou descorticação ovárica unilateral. Em centros menos diferenciados, a ooforectomia unilateral laparoscópica poderá ser outra opção. A peça deverá ser transportada em gelo para um centro especializado, para que o material seja devidamente preparado num intervalo máximo de 4-5 horas após a exérese. A preparação da amostra antes da criopreservação é crucial, os fragmentos deverão ter 1 mm de espessura para permitir a difusão uniforme do crioprotector. Outros fragmentos são analisados para excluir a presença de células tumorais (Quadro 3)<sup>6</sup>. Os folículos primordiais encontram-se distribuídos de forma heterogénea na espessura do córtex ovárico e o seu número é finito. Sendo assim, a densidade folicular do tecido ovárico criopreservado tem um profundo impacto no sucesso futuro. Chambers e colaboradores descreveram uma técnica para quantificar a densidade folicular in situ sem comprometer a viabilidade folicular e o seu potencial desenvolvimento<sup>17</sup>.

Num segundo tempo ultrapassado o período de maior risco de recorrência tumoral (2 anos após a conclusão da terapêutica oncológica) procede-se à reimplantação do enxerto ovárico. Na localização ortotópica o enxerto é reimplantado no seu local anatómico sobre a medula do ovário. Esta exerce efeitos anti-apoptóticos a nível folicular por se conservar inalterada a rede neuronal que acompanha os vasos do hilo. Sempre que não exista contraindicação técnica, a amostra deverá ser retirada do ovário direito

devido ao seu aporte vascular mais directo, 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). A gravidez pode ser espontânea ou após FIV. No ano 2000, Oktay e colaboradores publicaram o primeiro transplante ortotópico com tecido ovárico criopreservado que resultou no restabelecimento da função ovárica<sup>18</sup>. Posteriormente foi iniciado pelo mesmo grupo o transplante de tecido ovárico em localização heterotópica subcutânea (a nível do antebraço ou do abdómen)<sup>19,20</sup>. O mecanismo de restabelecimento da função ovárica nestes casos ainda não está completamente compreendido. Sinais endócrinos e parácrinos enviados pelo tecido ovárico transplantado poderão estimular a diferenciação das células germinativas. Os melhores resultados obtiveram-se com a reimplantação em localização ortotópica. Até à data foram reportadas pelo menos 11 gravidezes no mundo após autotransplante ortotópico de tecido ovárico criopreservado.

Com o conhecimento destas técnicas tem havido abertura para o desenvolvimento de outros campos tais como o restabelecimento da função ovárica *per se*. Donnez J e col. reportaram recentemente um caso de alotransplante de medula óssea e posteriormente de tecido ovárico de irmã geneticamente não idêntica (mas HLA compatível) com restauração da função ovárica e sem necessidade de terapêutica imunossupressora (quimerismo completo)<sup>21</sup>.

Qualquer fase do ciclo é apropriada para a colheita de tecido ovárico, não necessitando previamente de estimulação hormonal, obviando perdas de tempo para o

cumprimento da terapêutica oncológica planeada. Os inconvenientes são o risco de reinserção de células tumorais e a eventual depleção folicular do tecido ovárico por lesões de isquémia/reperfusão após o processo de descongelamento<sup>22</sup>.

### **Maturação *in vitro* de ovócitos**

A maturação *in Vitro* (MIV) de ovócitos é um tratamento recente mas promissor. Apresenta-se como uma alternativa atractiva uma vez que não implica a administração de hormonas exógenas. Esta técnica desenvolveu-se sobretudo para diminuir as complicações de síndrome de hiperestimulação ovárica. A recolha de ovócitos imaturos é efectuada através da 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 (média 30h) e criopreservação dos ovócitos. Nos últimos anos verificou-se uma melhoria substancial do resultado clínico tendo sido referidas na literatura o nascimento de mais de 400 crianças após MIV seguido de técnica de procriação medicamente assistida, maioritariamente em doentes com síndrome de ovários poliquísticos, sendo a taxa de gravidez de 9% por aspiração<sup>23,24</sup>. Estas técnicas continuam experimentais, as taxas de fertilização são ainda subóptimas, associado a pior qualidade embrionária e a maior incidência de abortamentos<sup>25,26</sup>. A introdução de substâncias no meio onde é feita a maturação do ovócito, poderá vir a exercer um efeito positivo dando origem a embriões de melhor qualidade, como é o exemplo da molécula de sinalização endógena a FF-MAS, presente na via da biossíntese do colesterol<sup>27</sup>. O que se pretende é a maturação síncrona núcleo/citoplasma do ovócito com obtenção de embriões com o mesmo potencial de desenvolvimento da FIV convencional. No subgrupo de doentes com cancro esta técnica tem a vantagem de poder ser utilizada nas mulheres sem parceiro, e adolescentes, sem os potenciais riscos da estimulação hormonal. Outro campo importante é a avaliação da segurança destas intervenções moleculares. Estudos efectuados não revelaram alterações cromossómicas nos ovócitos<sup>28</sup>.

### **Associação de técnicas**

A combinação de vários procedimentos tem sido alvo de investigação<sup>29</sup>. Huober-Zeeb e col avaliaram a eficácia e segurança da associação entre a criopreservação de tecido ovárico seguida por estimulação ovárica para criopreservação de embriões<sup>30</sup>. O estudo pretendeu averiguar se a biópsia ovárica prévia influenciava o resultado da estimulação ovárica posterior. A duração de estimulação e a taxa de fertilização por ovócito aspirado foram idênticas no grupo que efectuou biópsia comparativamente ao controlo. Este estudo demonstra que a estimulação ovárica pode ser

iniciada logo após a cirurgia permitindo a combinação de duas estratégias, num intervalo de duas semanas. Em contrapartida, não é recomendada a estimulação ovárica previamente à cirurgia, pelo risco de hemorragia do ovário restante e por afectar a qualidade do tecido ovárico extraído. Não se recomenda a estimulação ovárica mesmo após um único ciclo de quimioterapia pela associação a possíveis malformações no recém-nascido. É possível uma estratégia concertada sem detrimento de tempo antes do início da terapêutica citotóxica.

### **A especificidade no cancro da mama**

O cancro da mama é cada vez mais frequente na mulher jovem, estimando-se que afecte uma em cada 228 mulheres antes dos 40 anos. Muitos dos esquemas terapêuticos incluem ciclofosfamida, um agente alquilante conhecido pelos seus efeitos significativos na diminuição da reserva ovárica. Administrado numa dose superior a 300 mg/Kg desencadeia disfunção ovulatória em 80% dos casos. Afigura-se de especial importância o intervalo que deve decorrer após a terapêutica, para obter uma gravidez. Esse intervalo idealmente será de cinco anos por razões de segurança ou necessidade de terapêutica posterior com tamoxifeno. A idade materna assume-se assim como o grande factor de impacto na fertilidade, advogando-se a criopreservação de tecido ovárico até aos 35 anos<sup>31</sup>.

A utilização de agonistas/antagonista da GnRH nas doentes com cancro da mama ainda é experimental, persistindo dúvidas sobre a segurança nos casos com receptores hormonais positivos<sup>32</sup>. Aproximadamente 50% dos cancros da mama expressam receptores para a GnRH e seus análogos. Os antagonistas ao converterem as células tumorais com receptores para a GnRH em fase G0 do ciclo, diminuiriam a resposta à quimioterapia. Os estudos favoráveis à utilização de agonista da GnRH têm sido realizados maioritariamente em doentes com cancro da mama com receptores hormonais negativos.

A maturação *in vitro* de ovócitos também tem sido utilizada pontualmente nas doentes com cancro da mama<sup>33,34</sup>. Contudo para obter mais êxito a criopreservação de embriões requer estimulação com hormonas exógenas, resultando numa elevação dos estrogénios endógenos. Nos tumores com receptores positivos devido ao risco teórico de progressão tumoral por elevação dos níveis de estradiol utilizam-se outros esquemas de estimulação. O ciclo de FIV sem estimulação (natural) tem resultados muito reduzidos e risco de luteinização precoce. A utilização de tamoxifeno, molécula não esteroide com efeitos antiestrogénicos, já foi estudada como indutora da ovulação<sup>35</sup>. O estudo de Oktay e col. realizado em doentes com cancro da mama, reportou maior taxa de gravidez com o uso de tamoxifeno (dose de 40 a 60 mg/dia) em comparação com o ciclo natural<sup>36</sup>. Estudos recentes têm utilizado o Letrozol, um inibidor da aromatase da terceira

Quadro 4 – Opções terapêuticas para preservação da fertilidade

OPÇÕES EM ONCOFERTILIDADE		
	CONSIDERAÇÕES	COMENTÁRIOS
<b>Criopreservação de Embriões</b>	Efectuada em ambulatório Requer 10 a 14 dias de estimulação Mulher com parceiro	Técnica com mais estudos realizados
<b>Criopreservação de Ovócitos</b>	Maior vulnerabilidade à criopreservação Técnica efectuada em ambulatório Requer 10 a 14 dias de estimulação Mulheres sem parceiro	Técnica experimental Estudos com amostras reduzidas
<b>Maturação <i>In Vitro</i></b>	Sem estimulação ovárica prévia Mulheres sem parceiro	Técnica experimental
<b>Criopreservação de Tecido Ovárico</b>	Técnica cirúrgica Pode restabelecer a função ovárica <b>pós transplante</b> Opção para as crianças pré-pubescentes, cancros hormonodependentes e mulheres que não podem aguardar 2 a 4 semanas para iniciar QT	Técnica experimental 11 casos de RN vivos na literatura Eventual risco de micrometástases
<b>Transposição Ovárica</b>	Deverá ser efectuada imediatamente antes da RT para evitar o retorno à localização inicial	Estudos de coorte 60% de sucesso
<b>Cirurgia Ginecológica Conservadora</b>	Procedimento cirúrgico conservador Traquelectomia nos casos de carcinoma do colo do útero em estádios precoces	Estudos com amostras significativas
<b>Supressão Ovárica com Agonista da GnRH</b>	Estudos em doentes com cancro da mama, em idade reprodutiva, com receptores negativos Minimiza a gonadotoxicidade da QT	Terapêutica experimental

Adaptado da *Sociedade Americana de Oncologia, 2006*

geração altamente selectivo, para indução da ovulação. A aromatase é uma enzima da superfamília do citocromo P450 que cataliza a reacção que converte androgénios em estrogénios. Nos estudos comparativos com o tamoxifeno a sua eficácia tem sido superior na estimulação ovárica e obtenção de gravidez<sup>37</sup>. Vários estudos clínicos demonstraram menores níveis de estradiol durante a estimulação ovárica com letrozol ou combinação deste com a FSH em comparação à utilização de FSH isolada ou até mesmo no ciclo de FIV natural. A estimulação com letrozol e FSH recombinante é recomendada nas doentes com cancro da mama com receptores positivos, por desencadear menores níveis plasmáticos de estradiol e maior taxa de gravidez<sup>38</sup>. Estudos recentes não confirmaram alguns efeitos a longo prazo atribuídos à utilização de inibidores da aromatase; não parece aumentar o risco de recorrência do cancro da mama<sup>39</sup> assim como, não se verificou maior incidência de alterações cromossómicas e malformações congénitas<sup>40-43</sup>.

#### A especificidade nas crianças

Neste grupo de doentes as dificuldades são inúmeras. Nem sempre é possível dar um prognóstico preciso sobre o efeito da terapêutica do cancro na fertilidade futura. Por exemplo, as crianças com leucemia linfoblástica aguda, um dos cancros mais prevalentes na infância, têm

uma óptima sobrevida a longo prazo no entanto é difícil prever as recorrências. O tratamento de primeira linha está associado a um excelente prognóstico na fertilidade. Contudo, na recorrência poderá ser necessária irradiação corporal total e quimioterapia mieloablativa, tratamento este inevitavelmente associado a insuficiência ovárica e efeitos deletérios no desenvolvimento do útero<sup>44</sup>. Além disso, nesta faixa etária, os estudos sobre avaliação da reserva ovárica são escassos. A hormona anti-Mulleriana e inibina B poderão refletir a gonadotoxicidade aguda e serem possíveis marcadores preditivos da reserva ovárica<sup>45</sup>. A escassez de estudos sobre a reserva ovárica nesta faixa etária associada à imprevisibilidade do risco absoluto de gonadotoxicidade colocam vários desafios a nível científico e ético. Os procedimentos experimentais em crianças só são exequíveis se considerados terapêuticos e no seu melhor interesse. No estado actual do conhecimento, a única opção realista é a criopreservação de tecido ovárico<sup>46,47</sup>. Futuramente, poderá ser utilizado não exclusivamente para fins de preservação da fertilidade mas também para indução pubertária. Algumas questões terão que ser melhoradas nomeadamente a técnica de criopreservação e a durabilidade do enxerto.

## CONCLUSÕES

Toda a doente com o diagnóstico de cancro deve ser informada sobre o impacto da doença e do tratamento na qualidade de vida futura e na função reprodutiva. As doentes interessadas em preservar a fertilidade deverão ser encaminhadas para um centro de medicina da reprodução, o mais precocemente possível. Uma avaliação exaustiva associada a um plano individualizado será fundamental para indicar a técnica com maior eficácia demonstrada e com o mínimo de risco iatrogénico. Actualmente, a criopreservação de embriões é a técnica com maior evidência científica. Poderão ser propostos vários procedimentos experimentais, no âmbito de estudos clínicos e após consentimento da doente, tais como a criopreservação de tecido ovárico, utilização de agonistas da GnRH e criopreservação de ovócitos. Outras técnicas emergentes poderão vir a ter um lugar no campo da oncofertilidade: maturação *in vitro* de ovócitos, maior optimização da criopreservação do tecido ovárico, protocolos de estimulação nas doentes com cancros hormonodependentes, fármacos anti-apoptose que protejam as gónadas da toxicidade da quimioterapia, células estaminais para melhorar a reserva ovárica. São necessários mais estudos randomizados para avaliarem a eficácia e o perfil de segurança a longo prazo destes procedimentos.

### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

## REFERÊNCIAS

- JEMAL A, SIEGEL R, XU J, WARD E et al: Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60(5):277-300
- LEE SJ, SCHOVER LR, PARTRIDGE AH, PATRIZIO P, WALLACE WH, HAGERTY K et al: American Society of Clinical Oncology Recommendations on Fertility Preservation in Cancer Patients. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2917-2931
- RODRIGUEZ AO: Fertility in cancer survivors. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010;22:1-2
- HEFFNER LJ: Advanced maternal age- How old is too old? *N Engl J Med* 2004;351:1927-1929
- WALLACE WHB, ANDERSON RA, IRVINE DS: Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol* 2005;6:209-218
- SONMEZER M, OKTAY K: Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-266
- VON WOLFF M, THALER CJ, FRAMBACH T, ZEEB C, LAWRENZ B, POPOVICI RM et al: Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009;92(4):1360-1365
- MOUZON J, GOOSSENS V, BHATTACHARYA S, CASTILLA JA, FERRARETTI AP, KORSACK V et al: Assisted reproductive technology in Europe, 2006: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 2010;25(8):1851-21
- YANG D, BROWN SE, NGUYEN K, REDDY V, BRUBAKER C, WINSLOW KL: Live birth after the transfer of human embryos developed from cryopreserved oocytes harvested before cancer treatment. *Fertil Steril* 2007;87:1469e1-1469e4
- COBO A, DOMINGO J, PEREZ S, CRESPO J, REMOHÍ J, PELLICER A: Vitrification: an effective new approach to oocyte banking and preserving fertility in cancer patients. *Clin Transl Oncol* 2008;10:268-273
- GRIFO JA, NOYES N: Delivery rate using cryopreserved oocytes is comparable to conventional in vitro fertilization using fresh oocytes: potential fertility preservation for female cancer patients. *Fertil Steril* 2010;93(2):391-396
- WENNERHOLM UB, DERSTRO SO, ANTTILA M, BERGH C, AITTOMA K, HAZEKAMP K, NYGREN KG et al.: Children born after cryopreservation of embryos or oocytes: a systematic review of outcome data. *Hum Reprod* 2009;24(9):2158-2172
- MARDESIC T, SNAJDEROVA M, SRAMKOVA L, KESLOVA P, SEDLACEK P, STARY J. Protocol combining GnRH agonists and GnRH antagonists for rapid suppression and prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004;25:90-92
- BLUMENFELD Z, VON WOOLFF M: GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Repr update* 2008;14:543-552
- CRUZ MRS, PRESTES JC, GIMENES DL, FANELLI MF: Fertility preservation in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy: a systematic review. *Fertil Steril* 2010;94(1):138-143
- BADAWY A, ELNASCHAR A, EL-ASHRY M, SHAHAT M: Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91(3):694-697
- CHAMBERS EL, GOSDEN RG, YAP C, PICTON HM: *In situ* identification of follicles in ovarian cortex as a tool for quantifying follicle density, viability and developmental potential in strategies to preserve female fertility. *Hum Reprod* 2010;25(10):2559-2568
- OKTAY K, KARLIKAYA G: Ovarian function after transplantation of frozen, banked autologous ovarian tissue. *N Engl J Med* 2000;342:1919
- OKTAY K, ECONOMOS K, KAN M, RUCINSKI J, VEECK L, ROSENWAKS Z: Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *J Am Med Assoc* 2001;286:1490-1493
- OKTAY K, BUYUK E, VEECK L, ZANINOVIC N, XU K, TAKEUCHI T, et al: Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet* 2004;363:837-840
- DONNEZ J, SQUIFFLET J, PIRARD C, JADOU P, DOLMANS MM: Restoration of ovarian function after allografting of ovarian cortex between genetically non-identical sisters. *Human Reprod* 2010; 25(10):2489-2495
- DONNEZ J, MARTINEZ-MADRID B, JADOU P, VAN LANGENDONCKT A, DEMYLLE D, DOLMANS MM: Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: a review. *Hum Reprod Update* 2006;12(5):519-35
- SUIKKARI AM: In-vitro maturation: its role in fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2008;20:242-248
- CAO YX, CHIAN RC: Fertility Preservation with Immature and in Vitro Matured Oocytes. *Semin Reprod Med* 2009;27(6):456-464
- HUANG JY, CHIAN RC, GILBERT L, FLEISZER D, HOLZER H, DERMITAS E et al.: Retrieval of immature oocytes from unstimulated ovaries followed by in vitro maturation and vitrification: A novel strategy of fertility preservation for breast cancer patients. *Am J Surg* 2010;200(1):177-183
- CHIAN RC, GILBERT L, HUANG JY, DEMIRTAS E, HOLZER H, BENJAMIN A et al: Live birth after vitrification of in vitro matured human oocytes. *Fertil Steril* 2009;91:372-376
- GRÖNDAHL C: Oocyte maturation. Basic and clinical aspects of in

- vitro maturation (IVM) with special emphasis of the role of FF-MAS. Dan Med Bull 2008;55(1):1-16
28. CHIAN RC, HUANG JY, GILBERT L, SON WY, HOLZER H, CUI SJ et al: Obstetric outcomes following vitrification of in vitro and in vivo matured oocytes. Fertil Steril 2009;91(6):2391-2398
29. BLUMENFELD Z: How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. Oncologist 2007;12(9):1044-1054
30. HUOBER-ZEEB C, LAWRENZ B, POPOVICI RM, STROWITZKI T, GERMEVER A, STUTE P et al.: Improving fertility preservation in cancer: ovarian tissue cryobanking followed by ovarian stimulation can be efficiently combined. Fertil Steril 2010 (article in press)
31. DUNN L, FOX KR: Techniques for fertility preservation in patients with breast cancer Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:68-73
32. EMONS G, GRÜNDKER C, GÜNTHER AR, WESTPHALEN S, KAVANAGH J, VERSCHRAEGEN C: GnRH antagonists in the treatment of gynaecological and breast cancer. Endocr Relat Cancer 2003;10(2):291-299
33. OKTAY K, BUYUK E, RODRIGUEZ-WALLBERG KA, SAHIN G: In vitro maturation improves oocyte or embryo cryopreservation outcome in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation for fertility preservation. Reprod Biomed Online 2010;20(5):634-638
34. SHALOM-PAZ E, ALMOG B, SHEHATA F, HUANG J, HOLZER H, CHIAN RC et al: Fertility preservation for breast-cancer patients using IVM followed by oocyte or embryo vitrification. Reprod Biomed Online 2010 [FALTA COMPLETAR ESTA REFERÊNCIA]
35. KLOPPER A, HALL M: New synthetic agent for the induction of ovulation: Preliminary trials in women. BMJ 1971;1:152-154
36. OKTAY K, BUYUK E, DAVIS O, YERMAKOVA I, VEECK L, ROSENWAKS Z: Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. Hum Reprod 2003;18(1):90-95
37. OKTAY K, BUYUK E, LIBERTELLA N, AKAR M, ROSENWAKS Z: Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol. 2005;23(19):4347-4353
38. OKTAY K, HOURVITZA A, SAHIN G, OKTEM G, SAFRO B, CILA et al: Letrozole Reduces Estrogen and Gonadotropin Exposure in Women with Breast Cancer Undergoing ovarian stimulation before chemotherapy. J Clin Endocrinol Metabol 2006;91(10):3885-3890
39. AZIM AA, COSTANTINI-FERRANDO M, OKTAY K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. J Clin Oncol 2008;26:2630-2635
40. TULANDI T, MARTIN J, AL FADHLI R, KABLI N, FORMAN R, HITKARI J et al: Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate. Fertil Steril 2006;85:1761-1765
41. ELIZUR SE, TULANDI T. Drugs in infertility and fetal safety. Fertil Steril 2008;89(6):1595-1602
42. TIBONI GM, MAROTTA F, CASTIGLIEGO AP, ROSSI C. Impact of estrogen replacement on letrozole-induced embryopathic effects. Hum Reprod 2009;24(11):2688-2692
43. PRITTS EA: Letrozole for ovulation induction and controlled ovarian hyperstimulation. Curr Opin Obstet Gynecol 2010;22:289-294
44. CRITCHLEY HOD, WALLACE WH. Impact of cancer treatment on uterine function. J Natl Cancer Inst 2005;34:64-68
45. BATH LE, WALLACE WH, SHAW PM, FITZPATRICK C, ANDERSON RA: Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inibin B and ovarian ultrasound. Hum Reprod 2003;18:2368-2374
46. JADOUL P, DOLMANS MM, DONNEZ J: Fertility preservation in girls during childhood: is it feasible, efficient and safe and to whom should it be proposed? Hum Reprod Update 2010 (article in press)
47. WALLACE WHB, BARR RD: Fertility preservation for girls and young women with cancer: what are the remaining challenges? Hum Reprod 2010 (article in press)