

21-11-2015

Recomendações Clínicas para a Preservação da Fertilidade no Doente Oncológico

Coordenação

Ana Teresa Almeida Santos

Gabriela Sousa

SOCIEDADE PORTUGUESA DE HEMATOLOGIA

SOCIEDADE PORTUGUESA DA MEDICINA DA REPRODUÇÃO

SOCIEDADE PORTUGUESA DE ONCOLOGIA



Índice:

1. Introdução	2
2. Impacto dos tratamentos oncológicos na fertilidade	5
2.1. Mecanismos	5
2.2. Impacto por tipo de tratamento	6
3. Técnicas de preservação da fertilidade	10
3.1. <i>Mulher</i>	<i>10</i>
Técnicas para preservação da fertilidade:	10
Técnicas para proteção da fertilidade:	13
3.2. <i>Homem</i>	<i>15</i>
Técnicas para preservação da fertilidade	15
Técnicas para proteção da fertilidade:	17
<i>Contextualização portuguesa</i>	<i>17</i>
4. Situações Clínicas Específicas	18
4.1. Mulher	18
4.2. Homem	24
Doenças hematológicas	25
Resumo	29
5. O caso particular de jovens pré-púberes	31
6. Gravidez após o cancro	32
7. Aspetos éticos e legais	34
8. Considerações Finais	34
9. Bibliografia	36

1. Introdução

Nas últimas décadas tem-se assistido a um aumento das taxas de sobrevivência de doença oncológica, apesar do aumento do número de novos casos de cancro por ano¹. De facto, os avanços no diagnóstico precoce e no tratamento têm aumentado significativamente a esperança de vida dos doentes oncológicos, permitindo um interesse crescente na promoção da qualidade de vida na sobrevivência. Em Portugal, em 2009, a taxa de incidência de doença oncológica era de 426,5 casos por 100000 indivíduos, o que corresponde ao valor mais elevado alguma vez registado². No entanto, Portugal é também indicado como um dos países europeus com a taxa de sobrevivência aos cinco anos mais elevada em diferentes tipos de neoplasias, como o melanoma e o cancro do cólon³.

Neste contexto, importa ter em conta que o tratamento sistémico do cancro prolonga a esperança média de vida dos doentes, mas tem efeitos deletérios na sua função reprodutiva. É de notar também que é cada vez mais provável encontrarmos um doente oncológico em idade reprodutiva, dado o aumento da incidência de certos tumores em idades mais jovens⁴ e a tendência atual para o adiamento do nascimento do primeiro filho para idades mais tardias⁵. Mais ainda, importa notar que a idade jovem é geralmente um fator de mau prognóstico e, conseqüentemente, o tratamento muitas vezes implica a necessidade de radioterapia ou quimioterapia, como complemento do tratamento cirúrgico.

Tendo em conta esta multiplicidade de fatores, o futuro reprodutivo de cada vez mais jovens com doença oncológica está ameaçado e é neste contexto que têm sido desenvolvidas e aprimoradas técnicas de preservação da fertilidade. A oncofertilidade surge assim como uma nova área de intervenção e investigação, que estabelece uma ponte entre a oncologia e a medicina da reprodução e que a partir de “uma rede integrada de recursos clínicos, se foca no desenvolvimento de métodos para poupar ou restaurar a função reprodutiva dos doentes diagnosticados com cancro”⁶.

Apesar da tomada de decisão em relação à preservação da fertilidade ser muitas vezes complexa e ocorrer num contexto particularmente difícil e emocionalmente exigente dado o recente diagnóstico de cancro, os doentes revelam a importância de poderem ter um papel ativo nesta decisão^{7,8}, num contexto particularmente pautado por falta

de controlo. Paralelamente, a parentalidade biológica após a doença oncológica parece assumir muita importância para os sobreviventes. Por um lado, estes apresentam mais motivações positivas para a parentalidade do que os doentes saudáveis⁹ e, por outro, perante o diagnóstico de infertilidade resultante dos tratamentos da doença oncológica, estes apresentam níveis elevados de sintomatologia psicopatológica, como ansiedade¹⁰ e depressão¹¹, por vezes, tão dolorosos como a notícia do diagnóstico da neoplasia¹². De notar que os doentes que tiveram a oportunidade de tomar uma decisão relativamente à preservação da sua fertilidade junto de um especialista em medicina da reprodução revelam uma melhor adaptação individual na sobrevivência do que aqueles que não tiveram esta oportunidade, mesmo aqueles que decidiram não realizar qualquer técnica de preservação da fertilidade¹³.

Apesar da importância que a fertilidade parece assumir para os doentes e sobreviventes, estes revelam carências de informação sobre os riscos dos tratamentos da doença oncológica na fertilidade, formas de os tentar contornar e preocupações associadas à gravidez após o tratamento, o que pode levar a que não tomem uma decisão em relação à preservação da sua fertilidade¹⁴. O oncologista tem sido apontado pelos doentes como a figura de suporte mais valorizada neste processo e a informação por si transmitida é considerada crucial⁸.

Por seu lado, os oncologistas indicam diversos fatores para a ausência ou insuficiência de debate da fertilidade com doentes oncológicos, tais como tempo reduzido para a consulta, urgência do tratamento da doença oncológica e a existência prévia de filhos¹⁵. No caso particular das mulheres, a falta de confiança na eficácia das técnicas de preservação da fertilidade feminina é indicada pelos clínicos como desmotivadora do debate com as doentes sobre a possível preservação da sua fertilidade⁸.

Neste sentido, as recomendações clínicas de várias sociedades de oncologia mundiais (e.g., *American Society of Clinical Oncology*, *Clinical Oncological Society of Australia*, *European Society for Medical Oncology*, *The European Society of Breast Cancer Specialists*) têm vindo a já realçar a responsabilidade dos profissionais de saúde da

área da oncologia em informar todos os doentes oncológicos, aquando do seu diagnóstico, sobre o risco de infertilidade associado aos tratamentos a que irão ser submetidos e sobre as formas de preservar a sua fertilidade devendo encaminhá-los, em caso de interesse, para médicos especialistas em medicina da reprodução a fim de tomarem uma decisão em relação à preservação da sua fertilidade^{16,17,18,19}.

Especificamente em Portugal, resultados preliminares de um estudo em curso (Projeto 2ReproChoose) estão de acordo com a literatura internacional e realçam a importância atribuída pelas doentes oncológicas em idade reprodutiva à discussão com o seu oncologista sobre o seu futuro reprodutivo, nomeadamente os riscos de infertilidade futura e as opções de preservação da fertilidade e as acentuadas necessidades de informação percebidas. Destaca-se também a valorização da preservação da fertilidade por parte destas doentes²⁰. Para além disto, os resultados deste projeto atestam também a importância atribuída pelos oncologistas portugueses de diferentes instituições e especialidades clínicas à formação em oncofertilidade, assim como a escassa referenciação dos doentes para centros especializados com o objetivo de tomar uma decisão em relação à preservação da fertilidade²¹.

Paralelamente, é de realçar que a 7 de Agosto de 2015 foi publicada no Diário da República (1ª série-nº 153) a Resolução da Assembleia da República n.º 112/2015, que recomenda ao Governo que o Serviço Nacional de Saúde assegure a preservação de gâmetas de doentes que correm risco de infertilidade devido a tratamentos oncológicos.

Neste contexto surgiu a necessidade do estabelecimento de recomendações clínicas que suportem a discussão por parte dos profissionais de saúde da área da oncologia com os doentes oncológicos em idade reprodutiva acerca do seu futuro reprodutivo, facilitando a sua referenciação para os centros que disponibilizam as técnicas de preservação da fertilidade masculina e feminina.

2. Impacto dos tratamentos oncológicos na fertilidade

Diversos estudos epidemiológicos internacionais^{1,2,3,4} investigaram a fertilidade de sobreviventes de doença oncológica, face a controlos saudáveis, e demonstraram que

a probabilidade destes doentes produzirem descendência é significativamente inferior, quer em homens quer em mulheres.

A fertilidade no sobrevivente de cancro é influenciada por um conjunto de fatores (inerentes ao próprio doente ou à doença) e relacionados com o tratamento.

Têm sido desenvolvidas algumas ferramentas, nomeadamente tabelas, com base no tipo de neoplasia e nos esquemas terapêuticos mais frequentemente utilizados, para o cálculo estimado de risco de infertilidade (Tabela –anexo 1)

Considera-se risco elevado de falência gonadal permanente quando a probabilidade é superior a 80%, intermédio quando entre 20 e 80% e baixo quando inferior a 20%.

Contudo, e apesar destas ferramentas permitirem aferir o impacto dos tratamentos na função reprodutiva, é importante salientar que, mesmo para terapêuticas com baixo risco ou risco desconhecido, **a preservação da fertilidade deve ser discutida previamente ao início do tratamento oncológico**, de forma a permitir a implementação de técnicas de preservação da fertilidade antes de qualquer procedimento terapêutico.

2.1. Mecanismos

Os tratamentos usados no contexto da doença oncológica (cirurgia, radioterapia e terapêutica sistémica) podem ter influência sobre a fertilidade por meio de um ou mais dos seguintes mecanismos^{5,6,7}:

- **Gonadotoxicidade direta**, quando há lesão direta do ovário ou do epitélio seminífero no testículo.
- **Gonadotoxicidade indireta**, quando as alterações são ao nível do funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gónadas, sobretudo através do efeito na função endócrina

- Alterações ao nível da função uterina na mulher, e das funções erétil ou ejaculatória no homem, que podem ser causadas por irradiação pélvica ou por alguns tipos de cirurgia do aparelho reprodutor.

2.2. Impacto por tipo de tratamento

Cirurgia

O local da cirurgia é o fator mais relevante, na medida em que as cirurgias dos aparelhos reprodutores masculino (orquidectomia, sobretudo se bilateral, amputação do pênis e prostatectomia) e feminino (histerectomia e ooforectomia bilateral), têm impacto direto na função reprodutora, com possibilidade de infertilidade permanente. A cirurgia conservadora/preservadora de fertilidade deve ser oferecida sempre que possível, aos doentes em idade fértil e que manifestem desejo de vir a ter filhos.

Radioterapia

A radioterapia é utilizada no curso de tratamento de diversas neoplasias e pode ser aplicada em campos que afetam os órgãos reprodutores⁸ (linfoma de Hodgkin, Sarcoma de Ewing, e outros)

As gónadas são muito sensíveis à radioterapia e os seus efeitos gonadotóxicos dependem da dose, do esquema de fracionamento e sobretudo do campo de irradiação⁸.

Na mulher a radioterapia pélvica, para além do risco de induzir falência ovárica, acarreta também o risco de lesão uterina, que pode ter implicações no sucesso de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e aumenta o risco de uma gravidez futura, a nível obstétrico e neonatal⁹. O risco de lesão uterina é maior em mulheres mais jovens. Por estes motivos, deve ser sempre realizada proteção dos órgãos reprodutores não envolvidos pela doença oncológica⁸.

No homem e rapazes pré-púberes

Os espermatozoides são extremamente sensíveis à radiação independentemente da idade. As células de Leydig, por outro lado, são altamente sensíveis à radiação antes do

início da puberdade⁸ enquanto que, no adulto as células tornam-se mais resistentes pelo que doentes adultos podem manter a função das células de Leydig e a produção hormonal testicular, apesar de se tornarem azoospermicos.

O elevado risco a nível da função testicular verifica-se quando é efetuada irradiação corporal total (como acondicionamento para transplante de medula óssea ou de células estaminais), e se a irradiação testicular é superior a 2.5 Gy no homem adulto ou superior a 6 Gy nos rapazes pré-púberes. Para doses de radiação entre 1 a 6 Gy o risco é intermédio.

A radioterapia cranioespinhal tem efeito sobre a hipófise, e em doses superiores a 25 Gy tem também um risco intermédio de afetar a função reprodutora, com possível alteração na produção endócrina, nomeadamente hormonas sexuais ou gonadotrofinas.¹⁰

Tratamento sistémico

Quimioterapia

O uso de quimioterapia na mulher, pode originar toxicidade direta no ovário por depleção direta do pool folicular, ou seja diminuição da reserva ovárica (agentes alquilantes), mas também pode ter efeitos a nível celular, mediados pelo stress oxidativo (ciclofosfamida, antraciclinas) ou ainda por toxicidade vascular (doxorubicina)¹¹.

No homem, os anti-neoplásicos causam predominantemente, lesões no epitélio seminífero e, conseqüentemente alterações da espermatogénese, embora também possam danificar as células de Leydig, responsáveis pela produção de testosterona. Adicionalmente, o tratamento sistémico da doença oncológica é potencialmente causador de mutações nas células germinativas⁷.

Terapêuticas biológicas

Existe ainda pouca informação sobre o impacto das **terapêuticas biológicas** na fertilidade¹². A grande maioria dos Anticorpos Monoclonais e das pequenas moléculas inibidoras da tirosina-cinase apresentam reservas na gravidez pelo risco teratogénico. O Bevacizumab é o fármaco melhor estudado, com falência ovárica reportada em 34% das doentes que o receberam associado a quimioterapia para tumores do cólon¹³.

Hormonoterapia

A indução de amenorreia prolongada tem impacto na fertilidade devendo ter-se em consideração que a administração de hormonoterapia por períodos prolongados pode, por si só, levar a uma situação de infertilidade decorrente apenas do inexorável envelhecimento ovárico.

Imunoterapia

Nos últimos anos tem-se assistido a um significativo desenvolvimento nesta área terapêutica. Na prática clínica atual, a imunoterapia apenas é usada no contexto da doença metastizada ou avançada, irressecável. Contudo, dado ser uma área terapêutica emergente, com a possibilidade de aplicação mais precoce num futuro próximo, entendemos fazer uma reflexão sobre os dados existentes na literatura acerca do impacto dos vários tratamentos no sistema reprodutor. Atualmente existem 3 grupos principais de terapêuticas dirigidas ao sistema imune:

- Citoquinas (interferon e interleucinas) – usadas desde há alguns anos, sobretudo no tratamento do carcinoma de células renais e no melanoma metastizado.
- Anticorpos monoclonais ou pequenas moléculas inibidoras da tirosina-kinase (TKI's) dirigidos às chamadas moléculas *checkpoints* imunes (CTLA4) que desempenham importante papel na resposta imune mediada pelas células-T (ipilimumab, aprovado no tratamento do melanoma avançado ou metastizado) ou anti-PD-1 (vemurafenib, pembrolizumab)
- Terapias celulares (linfócitos T ativados, linfócitos T citotóxicos, células natural killer ou células dendríticas)

O impacto destas novas moléculas na fertilidade é mal conhecido.

O Ipilimumab pode interferir com a fertilidade por endocrinopatia imune.

Tratamentos combinados

A utilização concomitante de **quimioterapia** (QT) e **radioterapia** (RT) aumenta o risco de infertilidade. Na associação de tratamentos de QT + RT (p. ex. no Sarcoma de Ewing), a RT tem-se mostrado a principal preditora de risco elevado de infertilidade¹⁴. O transplante de medula óssea acarreta taxas de falência ovárica entre 72-100%, de acordo com vários estudos¹⁵. Estas taxas devem-se à utilização de irradiação corporal total ou associação de ciclofosfamida e busulfano¹⁶.

Os tratamentos com Iodo Radioactivo não são causadores de infertilidade (masculina ou feminina), ou problemas durante a gravidez, nomeadamente abortos ou prematuridade. No entanto, por precaução deve ser evitada a gravidez durante 1 ano após tratamento¹⁷.

3. Técnicas de preservação da fertilidade

Diversas estratégias foram propostas nos últimos anos para proteger e/ou preservar a fertilidade nas mulheres e homens com cancro. A eficácia de algumas destas técnicas está comprovada (técnicas estabelecidas), enquanto de outras ainda se encontra por esclarecer (técnicas experimentais).

3.1. Mulher

Técnicas para preservação da fertilidade:

1. Criopreservação de embriões

A preservação da fertilidade através da criopreservação de embriões compreende uma fase inicial de estimulação hormonal, seguida de punção folicular para recolha de ovócitos e posterior inseminação por fecundação *in vitro* (FIV) ou por microinjeção de

espermatozoides (ICSI). Os embriões obtidos são então criopreservados. Quando o casal assim o pretender, os embriões são descongelados e transferidos para o útero. De acordo com a legislação portuguesa, esta técnica é destinada a mulheres casadas ou em união de facto, desde que não existam objeções morais e/ou éticas à criopreservação de embriões. A mesma legislação restringe a aplicação das técnicas de PMA a casais com um diagnóstico de infertilidade (o que, em rigor, não se verifica nesta situação). A criopreservação de ovócitos e/ou embriões, antes de tratamentos potencialmente lesivos da fertilidade, afigura-se-nos como uma estratégia preventiva de uma situação (infertilidade) que, inexoravelmente, até pelo avançar da idade, ocorrerá. Assim, apesar de não existir um diagnóstico de infertilidade no momento da colheita dos gâmetas, ele será muito provável num futuro próximo como consequência da terapêutica a instituir.

A opção pela criopreservação de embriões, apesar de clinicamente estabelecida e de eficácia largamente comprovada (embora menor do que a taxa de gravidez por transferência a fresco de embrião, que ronda os 40% em mulheres até aos 35 anos)¹ pode limitar a autonomia reprodutiva da mulher, já que os embriões resultantes só poderão ser utilizados pelo casal que lhes deu origem. Por este motivo entendemos que esta opção não seja considerada em primeira instância.

Em julho de 2015 o Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida emitiu uma recomendação que desaconselha a criopreservação de embriões para preservação da fertilidade.

2. Criopreservação de ovócitos

Em Outubro de 2012 a Sociedade Americana de Medicina da Reprodução retirou o rótulo de “experimental” à criopreservação de ovócitos², passando a ser considerada uma técnica de preservação da fertilidade com eficácia bem estabelecida, depois de se ter demonstrado que a vitrificação dos ovócitos permite taxas de sobrevivência após desvitrificação superiores a 90%, não existindo diferenças nas taxas de fecundação, no número de embriões de boa qualidade ou na taxa de gravidez clínica por ciclo relativamente aos ovócitos utilizados a fresco².

A preservação da fertilidade através da criopreservação de ovócitos compreende uma fase inicial de estimulação hormonal, seguida de punção folicular e criopreservação por vitrificação (congelamento ultra-rápido). A técnica de vitrificação veio melhorar significativamente a sobrevivência dos ovócitos, as taxas de fecundação e a proporção de embriões de elevada qualidade, face à congelamento lento.

A evidência mais recente indica que as taxas de fecundação e gravidez resultantes das técnicas de Fertilização *in vitro* (FIV) e Injeção intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) são similares quando se utilizam ovócitos frescos ou quando ovócitos vitrificados/desvitrificados, o que atesta a eficácia da técnica de vitrificação³. Esta técnica tem uma eficácia aceitável e evita os problemas éticos decorrentes do armazenamento de embriões de casais em que um dos elementos sofre de doença oncológica.

Recentemente, a utilização de protocolos com antagonista da hormona libertadora de gonadotrofina (GnRH) e de protocolos *random start* que permitem iniciar a estimulação ovárica em qualquer fase do ciclo menstrual, tem-se revelado uma estratégia útil quando há estrangimentos de tempo por necessidade de iniciar rapidamente tratamento gonadotóxico^{4,5}. Neste caso, todo o processo (estimulação hormonal, punção folicular e criopreservação) pode ser concluído em cerca de duas semanas. Este protocolo pode mesmo permitir a realização de dois ciclos de estimulação ovárica antes da quimioterapia, com o conseqüente aumento do número de ovócitos criopreservados.

Para a criopreservação de ovócitos ou embriões é necessário realizar uma estimulação ovárica, para recrutamento multifolicular, seguida de punção folicular para recolha de ovócitos. Estes tratamentos acarretam um aumento suprafisiológico dos níveis circulantes de estrogénios que impõem alguma cautela no caso de cancro da mama hormonossensível (com expressão de recetores hormonais >1%) (ver secção de situações clínicas). Existem, no entanto, protocolos que associam às gonadotrofinas o letrozol (um inibidor da aromatase) com o intuito de reduzir os níveis plasmáticos de estrogénios nestas doentes⁶.

3. Criopreservação de tecido ovárico

Para a técnica de criopreservação de tecido ovárico deve ser realizada colheita de vários fragmentos ou da totalidade do ovário por cirurgia laparoscópica. Não é consensual a realização de ooforectomia ou mesmo salpingooforectomia, havendo autores que optam pela realização de biópsias ováricas múltiplas.

A utilização do tecido criopreservado implica o transplante no ovário restante (transplante ortotópico). Tem sido descrita a possibilidade de realizar o transplante em bolsa peritoneal ou mesmo noutras localizações (transplante heterotópico).

Esta técnica, ainda considerada experimental, é a única que não exige estimulação ovárica nem punção folicular, não implicando por isso qualquer adiamento do tratamento da doença oncológica.

De notar que a criopreservação de tecido ovárico não será uma boa opção nas doentes com mutação germinativa patogénica *BRCA* e em doentes com leucemia (ver secção de situações clínicas). No futuro poderá recorrer-se a estratégias alternativas, como o isolamento de folículos existentes no tecido criopreservado com subsequente maturação *in vitro* e fecundação.

As maiores desvantagens da técnica são a necessidade de cirurgia e o risco de existência de células tumorais no tecido criopreservado.

A Criopreservação de tecido ovárico não deve ser efetuada após os 38 anos (dado que a reserva ovárica nesta idade já será muito menor considerando o sucesso de uma gravidez futura)

Nota: O processo de tomada de decisão relativa à preservação da fertilidade é particularmente complexo nas mulheres comparativamente com o dos homens, pois os procedimentos são mais invasivos e um deles ainda experimental (em muitos casos o único executável face à urgência de iniciar os tratamentos da doença oncológica) e é necessário ponderar rapidamente, antes do início dos tratamentos da doença oncológica, vários fatores de natureza sociodemográfica e clínica⁷.

4. Maturação ovocitária *in vitro*

Alguns centros realizam a colheita de ovócitos imaturos (sem recurso à estimulação ovárica e, portanto, sem risco de elevação dos estrogénios plasmáticos) para posterior

maturação *in vitro* antes ou depois da vitrificação. Trata-se de uma alternativa cuja eficácia é difícil de definir já que não existe uma ampla utilização e apenas foi reportado um nascimento após a realização desta técnica em doentes oncológicas. No entanto, a eficácia da técnica tem sido demonstrada no contexto da realização de técnicas de PMA em mulheres com síndrome dos ovários micropoliquísticos.

Técnicas para proteção da fertilidade:

1. Transposição ovárica (ooforopexia)

A transposição ovárica pode ser oferecida quando é necessário recorrer à radioterapia pélvica. Contudo, existe o perigo da dispersão de radiação e os ovários podem não ficar completamente protegidos. As mulheres devem ser avisadas que esta técnica nem sempre é eficaz na preservação da fertilidade.

Esta técnica deve ser realizada o mais próximo possível da data planeada para o início do tratamento devido ao risco de migração dos ovários⁸.

2. Cirurgia ginecológica conservadora

A cirurgia conservadora do colo do útero (traquelectomia radical) pode ser oferecida a mulheres com cancro cervical em estadios precoces e com lesões ≤ 2 cm, que pretendam preservar a sua fertilidade.

No cancro do ovário em estadio inicial, a cirurgia conservadora (laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo) pode ser considerada.

No tratamento de outras neoplasias ginecológicas, as intervenções para preservação da fertilidade têm de respeitar o compromisso entre um adequado resultado oncológico e a cirurgia menos radical possível com a intenção de preservar os órgãos reprodutores tanto quanto possível.

3. Supressão da função ovárica

Têm sido publicados vários estudos acerca da eficácia dos análogos da GnRH e outras formas de supressão ovárica para preservação da fertilidade com resultados contraditórios^{9,10}.

Estes ensaios têm tido dificuldades de recrutamento (amostras pequenas e heterogêneas em termos de tratamento citostático), definição controversa dos *endpoints*, além de que não é consensual a segurança da administração de análogos da GnRH concomitante com a quimioterapia¹⁰.

Recentemente, foi publicado o estudo POEMS (*Prevention of Early Menopause Study*), um ensaio de fase III que, apesar de não ter concluído o recrutamento previsto, reforça a possível eficácia dos análogos da GnRH na prevenção da falência ovárica associada à quimioterapia em doentes com cancro da mama com recetores hormonais negativos¹¹. Neste ensaio, as doentes foram aleatorizadas em dois grupos: um grupo realizou terapêutica com agonista GnRH (Goserelina) em associação com a quimioterapia adjuvante ou neoadjuvante *standard* e outro grupo realizou apenas quimioterapia. As doentes realizaram esquemas de quimioterapia com ciclofosfamida, sendo o esquema à escolha do investigador. Os doentes incluídos no braço do agonista GnRH receberam goserelina na dose de 3.6 mg, via subcutânea a cada quatro semanas, iniciando uma semana antes da primeira dose de quimioterapia. A terapêutica foi mantida até duas semanas antes ou após a última dose de quimioterapia. Apesar das falhas metodológicas do ensaio, que não completou o recrutamento planeado, foram publicados os resultados finais relativos às 218 doentes que puderam ser avaliadas. Neste grupo de doentes, a gravidez ocorreu em mais mulheres no grupo tratado com goserelina, de forma estaticamente significativa (21% versus 11%, $p=0.03$).

A evidência publicada até à data é, de facto, contraditória e não é suficiente para recomendar a utilização de análogos GnRH em detrimento de outras técnicas de preservação de fertilidade. Mesmo que seja considerada a utilização desta técnica durante a quimioterapia, nomeadamente em doentes com carcinoma da mama com receptores hormonais negativos, deverá ser sempre assegurada a referenciação da doente a consulta de Medicina da Reprodução, se indicado.

Em situação de verdadeira emergência ou em raras circunstâncias, quando as opções validadas não possam ser utilizadas, a proteção da função ovárica com análogos GnRH pode ser considerada uma opção, preferencialmente em contexto de ensaio clínico. Caso esta seja uma opção, e de acordo com o estudo POEMS, deve iniciar-se este tratamento uma semana antes do início da quimioterapia e mantê-lo até 2 semanas antes ou após o último ciclo de quimioterapia.

3.2. Homem

Técnicas para preservação da fertilidade:

1. Criopreservação de espermatozoides

A recolha e armazenamento de espermatozoides para preservação da fertilidade masculina é um procedimento bem estabelecido e na maioria das vezes simples. Esta técnica apresenta boas taxas de sucesso, com uma taxa de gravidez por transferência de embriões resultantes de Fertilização *in vitro* com espermatozoides congelados de, aproximadamente, 40 a 50%^{12,13}. Este é o método recomendado em adultos e rapazes pós-púberes. A criopreservação de espermatozoides foi reportada com sucesso em rapazes com idade superior a 13 anos, com amostras com contagem e volume de espermatozoides normais^{14,15}.

A Sociedade Americana de Medicina da Reprodução defende que idealmente devem ser efetuadas três colheitas, após um período de abstinência de, pelo menos, 48h entre as amostras, pelo que, apesar de ser um procedimento simples e rápido, os doentes devem ser referenciados atempadamente para maximizar as taxas de sucesso da técnica.

Por vezes, não é possível fazer a colheita de espermatozoides por masturbação (e.g. na presença de ansiedade, fadiga, hipogonadismo, diabetes, patologia neurológica, doentes medicados com antidepressivos ou opióides). Nestes casos a recolha de espermatozoides pode ser feita por meio de outros procedimentos (e.g. electroejaculação, estimulação com recurso a vibrador ou mesmo através de biópsia testicular).

3. Criopreservação de tecido testicular

Esta é uma técnica de preservação da fertilidade masculina que poderá ser oferecida a doentes que não conseguem obter uma amostra de esperma adequada ou a rapazes que ainda não atingiram a puberdade (sendo nesta idade considerada experimental). O objetivo final é a utilização dos espermatozoides isolados do tecido biopsiado em técnicas de PMA, ou a transplantação deste tecido de volta para o doente após a cura (no caso das colheita em crianças), com a possibilidade de restaurar a espermatogénese a partir das espermatogónias criopreservadas. Até à data, ainda não foi possível demonstrar a eficácia do transplante de tecido testicular colhido antes da puberdade em seres humanos. No entanto, em modelos animais foi demonstrada a eficácia do transplante do epitélio germinativo^{16,17}.

Técnicas para proteção da fertilidade:

1. Cirurgia conservadora

Nos doentes com cancro do testículo a produção hormonal e de espermatozoides pode ser mantida através do recurso a uma orquidectomia parcial. A abordagem conservadora deve ser considerada quando a massa tumoral é de pequenas dimensões e se a orquidectomia radical pode resultar em anorquia. Nos casos de abordagem cirúrgica conservadora do cancro do testículo devem avaliar-se os benefícios *versus* o risco de recorrência tumoral⁶.

2. Terapêutica com análogos da GnRH

Pode ser utilizada para suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-gonádico durante a administração de quimioterapia numa tentativa de proteger o epitélio germinativo. Alguns estudos em animais revelaram resultados promissores, mas, no homem, os estudos falharam na demonstração de preservação da fertilidade ou na obtenção de um retorno mais rápido da espermatogénese após quimioterapia¹⁸.

3. Proteção gonadal

Em caso de realização de radioterapia local, a proteção gonadal com material blindado ("shielding") é o procedimento *standard* para reduzir a exposição à radiação dos órgãos reprodutores e proteger a função reprodutora.

Contextualização portuguesa

As técnicas de preservação da fertilidade feminina e masculina estão disponíveis no âmbito do Serviço Nacional de Saúde Português e em diferentes instituições privadas de saúde.

No âmbito do Serviço Nacional de Saúde, os procedimentos associados à realização das técnicas e à congelação dos gâmetas recolhidos não comportam quaisquer custos para os doentes oncológicos. Apenas as mulheres submetidas a estimulação ovárica têm de suportar os custos inerentes à medicação necessária.

4. Situações Clínicas Específicas

Na Europa as neoplasias mais frequentes em adultos jovens entre os 15-24 anos são o linfoma de Hodgkin, o cancro do testículo e o melanoma maligno^{1,2}. Na faixa etária dos 25-49 anos, as neoplasias mais frequentemente diagnosticadas são o cancro da mama, o carcinoma colorretal, o carcinoma do colo do útero e o melanoma maligno.

Estas neoplasias se diagnosticadas em fases iniciais têm elevada probabilidade de cura, com sobrevivências aos 5 anos que ultrapassam os 80%³.

A preservação da fertilidade no sexo feminino reveste-se de diferentes especificidades, que pela complexidade e morosidade, devem merecer particular atenção.

4.1. Mulher

4.1.1 - Cancro Ginecológico

Sempre que exequível, em casos seleccionados, poder-se-á preservar o útero e os ovários.

Nas doentes que necessitem de radioterapia pélvica, a transposição ovárica (ooforopexia) deverá ser efetuada previamente ao tratamento, com o intuito de diminuir a exposição direta do ovário às radiações ionizantes.

Colo do útero

A cirurgia conservadora do colo do útero pode ser oferecida a mulheres com cancro cervical em estádios precoces ≤ 2 cm (IA1, IA2 e IB1). Dos aproximadamente 1500 casos publicados de traquelectomia vaginal radical e linfadenectomia laparoscópica pélvica no tratamento destas lesões, estão descritas taxas de gravidez espontânea em até 70% das doentes com acréscimo da incidência de abortamentos tardios e parto pré-termo.

As taxas de recorrência e mortalidades descritas são semelhantes aos casos tratados com histerectomia radical ou radioterapia nas publicações de centros com experiência.

A criopreservação de ovócitos ou embriões deve ser abordada nestas doentes, previamente à realização de quimioterapia.

Em doentes que necessitem de radioterapia, a cirurgia para transposição ovárica, com ou sem criopreservação de ovócitos e/ou tecido ovárico, poderá ser uma alternativa, embora, a morbilidade obstétrica e a infertilidade associada à gravidez pós-útero irradiado⁴ devam ser referidos à doente, atendendo que em Portugal não existe atualmente legislação que contemple a maternidade de substituição.

Cancro do endométrio

O carcinoma do endométrio é raro na mulher com idade inferior a 40 anos. Perante um diagnóstico de cancro do endométrio em idade reprodutiva devem ser excluídas as

alterações genéticas (síndrome de Lynch ou carcinoma coloretal hereditário não polipóico).

O tratamento convencional consiste na histerectomia total e anexectomia bilateral com sobrevida aos 5 anos de 93,8 a 98%.

Cerca de 30% dos casos de hiperplasia complexa atípica evolui para carcinoma endometrial se não forem tratados⁵. Até 42% destes diagnósticos por biópsia podem ter componente de carcinoma associado, o que pode implicar terapêutica cirúrgica mais extensa, como a histerectomia.

Na mulher que deseje preservar a fertilidade, e apresente carcinoma do endométrio tipo endometrióide G1 e ressonância magnética negativa para invasão miometrial (estadio IA sem invasão do miométrio), o tratamento médico com progestativo, intrauterino ou oral pode ser uma opção por um período de três meses seguida de nova biópsia endometrial. A gravidez deve então ser permitida, com recurso ou não à procriação medicamente assistida, que não parecer ter qualquer impacto na sobrevivência destas doentes^{6,7}. Idêntica atitude deve ser tida em relação à hiperplasia atípica neste subgrupo de doentes.

Tumor borderline do ovário

Mais de 30% dos tumores *borderline* do ovário atingem mulheres com idade inferior aos 40 anos. Estas doentes apresentam sobrevivência excelente sendo os tumores bilaterais em 25-35% dos casos. Neste grupo de doentes, aproximadamente 20% apresentam implantes extra ováricos.

A taxa de recorrência é de 0-5 % após tratamento cirúrgico com histerectomia total e anexectomia bilateral ou de 20-30% após cirurgia conservadora (anexectomia unilateral). A recidiva é geralmente sob a forma de tumor *borderline*, estando indicada a cirurgia. O tratamento conservador não apresenta assim impacto negativo na sobrevivência.

Nos tumores *borderline* de tipo seroso, pode ainda ser considerada a cistectomia, principalmente se forem bilaterais, com taxa de recorrência de 25%. Os tumores

borderline de tipo mucinoso são porém exceção, atendendo a que quando recorrem tende a ser na forma de carcinoma invasor⁸.

Após o tratamento cirúrgico conservador, e se infertilidade, o recurso a técnicas de PMA pode ser contemplado em estadios não avançados, sem aparente compromisso da sobrevivência⁹.

Cancro epitelial do ovário

3 a 17% destes tumores atingem mulheres com idade inferior a 40 anos.

A cirurgia conservadora (laparotomia exploradora, anexectomia unilateral e estadiamento completo) pode ser considerada nos estádios precoces em determinadas circunstâncias:

- Ausência de história de cancro hereditário do ovário;
- Possibilidade de vigilância adequada após cirurgia;
- Estádio IA G1/G2, IC G1/G2 unilateral (apenas os casos de rotura intraoperatória)
- Exclusão de G3, incluindo células claras, estágio I bilateral, ou superior ao estágio

I.

Em aproximadamente 200 casos de tratamento cirúrgico conservador do cancro do ovário IA G1 a taxa de recorrência foi de 5% (sobreponível ao tratamento cirúrgico convencional). No estágio IA G2, em 45 casos, a taxa de recorrência foi de 20%.

No caso de infertilidade, a estimulação ovárica controlada não pode ser recomendada dada a escassez de resultados publicados (6 casos).

Cancro não epitelial do ovário

A cirurgia conservadora, em particular nos tumores de células germinativas, parece ser segura com taxas de cura de 90-95%. Apesar de a literatura ser escassa, a estimulação ovárica controlada parece segura.

Devem ser tomadas precauções na realização de estimulação ovárica com o intuito de criopreservação de ovócitos ou embriões nos casos de tumores com algum grau de

dependência hormonal, nomeadamente nos carcinomas estrogénio-dependentes do endométrio e epiteliais do ovário.

4.1.2 - Cancro da mama

Evidência recente sugere que 40-50% das mulheres com história de cancro da mama desejam uma futura gravidez¹² mas no entanto, apenas 4-7% conseguem engravidar¹³. Para a criopreservação de embriões e de ovócitos é necessário a realização de uma estimulação hormonal, para recrutamento multifolicular seguida de punção folicular para recolha de ovócitos, o que acarreta um aumento suprafisiológico dos níveis circulantes de estrogénios, cujo impacto no prognóstico é desconhecido. No entanto, nas mulheres com cancro da mama com expressão de recetores hormonais, a estimulação ovárica é feita com recurso a inibidores da aromatase que permitem manter os estrogénios em níveis fisiológicos^{14,15,16}. O inibidor mais estudado neste contexto é o letrozol, um inibidor de 3ª geração, potente e altamente seletivo, que também pode ser usado como indutor da ovulação¹⁷. O anastrozol induz níveis séricos de estradiol mais elevados¹⁸.

São necessários mais dados para confirmar a segurança deste procedimento. Os estudos publicados sugerem que doentes submetidas a estimulação ovárica com letrozol e gonadotrofinas tiveram sobrevivência semelhante às doentes com cancro da mama não submetidas a este tratamento¹⁹.

A utilização de protocolos de tratamento *random start*, que permitem iniciar a estimulação ovárica em qualquer fase do ciclo menstrual, não compromete o início do tratamento oncológico²⁰ e tem-se revelado uma estratégia útil quando há constrangimentos de tempo por necessidade de iniciar rapidamente tratamento sistémico, potencialmente gonadotóxico²⁰. Neste caso, todo o processo (estimulação hormonal, punção folicular e criopreservação) pode ser concluído em cerca de 2 semanas. Este protocolo pode mesmo permitir a realização de 2 ciclos de estimulação ovárica antes da quimioterapia, com o consequente aumento do número de ovócitos criopreservados.

4.1.3 - Neoplasias digestivas

Carcinoma do cólon, reto e canal anal

Os dados são escassos mas, dado o aumento significativo da taxa de sobrevivência destas neoplasias, as mulheres que necessitem de QT ou RT pélvica deverão ser informadas do risco de falência ovárica (principalmente as mulheres com cancro do reto) e da possibilidade de transposição ovárica e preservação de gametas, embriões ou tecido ovárico^{21,22}. A preservação de tecido ovárico poderá acarretar risco de reintrodução de células tumorais (taxa de metastização ovárica descrita com resultados discrepantes 3-25%).

Carcinoma gástrico

Não existem dados publicados sobre preservação de gâmetas/embriões ou tecido ovárico em doentes com esta patologia, de prognóstico reservado. O tratamento atual do carcinoma gástrico com intenção curativa (quimiorradioterapia adjuvante ou QT peri-operatória) inclui esquemas citostáticos com antraciclinas e cisplatina, com risco intermédio de infertilidade, para além do 5-Fluouracilo, que acarreta menor risco.

Estão descritas metástases ováricas entre 7 a 54% dos casos diagnosticados na mulher^{23,24,25}.

4.1.4 Outras neoplasias:

Tumores SNC (gliomas e oligoastrocitomas)

Numa análise de 15 anos de prática de criopreservação ovárica de um centro, estes tumores corresponderam a 4.9% dos casos (19/391).

Estão reportados 11 casos de mulheres com neoplasias do SNC que fizeram FIV e congelaram embriões com resultados sobreponíveis a mulheres não doentes⁹.

Os doentes com resseção macroscópica total que tenham de fazer terapêutica complementar com temozolamida (agente alquilante) deverão ser informadas do seu potencial gonadotóxico.

Sarcomas

Um estudo englobando 27 jovens com sarcoma de Ewing submetidas a QT ou QT e RT pélvica, demonstrou uma taxa de falência ovárica precoce de 67% (incluindo todas as doentes que fizeram RT pélvica), pelo que as pacientes deverão ser informados dos riscos de infertilidade futura.

Os ovários deverão ser protegidos da radioterapia pélvica por transposição.

Melanoma maligno

Não existem casos descritos de preservação da fertilidade em melanomas malignos.

A doença disseminada tem muito mau prognóstico e é tratada por imunoterapia e terapêuticas-alvo, cuja implicação na fertilidade é mal conhecida²⁷. O Ipilimumab pode interferir com a fertilidade por via de endocrinopatia imune.

A terapêutica com quimioterapia, baseada em agentes alquilantes, não altera a sobrevida destas doentes²⁸.

4.1.5 - Doentes portadoras de mutações BRCA

A salpingo-ooforectomia bilateral profilática apenas deve ser realizada depois de estar completo o projeto reprodutivo da mulher²¹.

Estas doentes podem apresentar reserva ovárica diminuída previamente à realização de qualquer tratamento, pelo que poderão ser mais susceptíveis a apresentar falência gonadal induzida pela quimioterapia^{27a}.

Não está indicada a preservação de tecido ovárico.

A preservação de gâmetas pode permitir a seleção posterior de embriões sem mutação.

4.2. Homem

Como referido previamente (ver capítulo do impacto do tratamento oncológico na fertilidade) as gónadas são extremamente sensíveis aos efeitos da quimioterapia e da radioterapia. Assim, dada a simplicidade e a rapidez inerentes à colheita de esperma para criopreservação, esta possibilidade deve ser abordada em todos os doentes que vão iniciar tratamento oncológico, antes de qualquer procedimento terapêutico.

Cancro do Testículo

O cancro do testículo apresenta elevadas taxas de cura mesmo quando diagnosticado em fases avançadas da doença. Geralmente, os doentes submetidos a quimioterapia (BEP, carboplatina) recuperam rapidamente a sua fertilidade após o término do tratamento. Contudo, alguns doentes apresentam alterações espermáticas com compromisso da fertilidade prévias ao diagnóstico e tratamento.

Cirurgia

Nos doentes com cancro do testículo, sobretudo nos casos de neoplasia intra-epitelial, a produção hormonal e de espermatozoides pode ser mantida através do recurso a uma orquidectomia parcial²⁹.

A abordagem cirúrgica conservadora do cancro do testículo pode ser considerada quando a massa tumoral é de pequenas dimensões e se a orquidectomia radical resultar em anorquia. Nestas situações devem avaliar-se os benefícios *versus* o risco de recidiva local.

Outras neoplasias: (Tumores Germinativos Extragonadaís, neoplasias primárias do SNC, Nasofaringe, tumores digestivos e outros)

Os dados existentes em cada uma destas situações são escassos. Contudo, deve ser avaliado o prognóstico da doença e geridas as expectativas do doente.

Como referido e dado que o método mais generalizado para preservação da fertilidade no homem é a criopreservação de esperma, esta deve ser oferecida, sem prejuízo do

início do tratamento, aos doentes que manifestem desejo de preservar a sua fertilidade.

4.3 - Doenças hematológicas

As doenças hematológicas malignas mais frequentemente encontradas em idades férteis e nas crianças são:

- Leucemias agudas;
- Linfomas, sobretudo doença de Hodgkin;
- Leucemias mielóides crónicas (LMC, 10 % dos novos casos)
- Trombocitemia essencial (TE)

Em regra, a apresentação inicial é clinicamente muito agressiva, a necessitar de tratamento urgente e intensivo, consistindo em vários ciclos de quimioterapia com a associação de vários citostáticos, nalguns casos (linfomas) podendo ter de ser completados por tratamentos de radioterapia.

Frequentemente, na altura do diagnóstico, não há condições para manobras ou intervenções cirúrgicas, em consequências da trombocitopenia/trombocitose, neutropenia ou risco de disseminação da doença (sobretudo leucemias agudas).

A agressividade e o atingimento dos órgãos reprodutores, em consequência do tratamento, é variável:

- máximo nas leucemias agudas e linfomas não Hodgkin,
- intermédio para os linfomas de Hodgkin,
- menor para as LMC e TE.

Todavia, no caso específico do linfoma de Hodgkin e nos homens, a própria doença poderá determinar redução da fertilidade.

As taxas de remissão completa e de cura são bastante elevadas nas leucemias agudas e

linfomas podendo persistir por bastante tempo (habitualmente considera-se 5 anos) uma probabilidade significativa de recaída da doença, mais elevada nos 2 anos primeiros anos de remissão. O tratamento das recaídas obriga quase sempre a quimioterapias intensivas de alta dose e/ou o recurso a transplante, com efeito significativo, eventualmente definitivo, sobre a fertilidade.

No caso das LMC e TE há necessidade de tratamentos de manutenção (imatinib e/ ou outros inibidores da tirosina-kinase (TKI's) (anagrelide, por exemplo) de longa duração (anos), o que, no caso dos homens poderá determinar uma diminuição da fertilidade por produção diminuída de espermatozoides. Nas mulheres existe um risco elevado de gravidezes inesperadas sob tratamento com fármacos cujos efeitos teratogénicos são ainda insuficientemente conhecidos.

Preservação da fertilidade em situações de doenças hematológicas

Leucemias agudas e Linfomas

No homem e atendendo a que a colheita de espermatozoides é fácil, deve realizar-se logo após o diagnóstico desde que não haja suspeita de invasão testicular.

Na mulher devem considerar-se os efeitos definitivos sobre a fertilidade dos tratamentos das recaídas, e recolher e conservar ovócitos a todos as doentes em remissão completa (mês +6 após último tratamento radioterapia ou de quimioterapia, para efeito de “washout” dos fármacos citostáticos utilizados).

A gravidez deve ser adiada até, pelo menos, o ano + 2 de remissão completa, com a finalidade de minimizar o risco da necessidade de tratamento de recaídas durante a gravidez.

Leucemia mieloide crónica

Considerando os efeitos definitivos sobre a fertilidade dos tratamentos das recaídas, recolher ovócitos/ espermatozoides a todos os doentes em remissão completa. Assim,

nas mulheres, em situação de remissão molecular sustentada e após interrupção temporária de tratamento com TKIs (washout de 3 meses, embora podendo-se considerar, no intervalo, manutenção com interferão alfa) e nos homens sem qualquer restrição, desde que em remissão hematológica.

Embora não se definam restrições temporais para a altura de gravidez, considera -se como preferível esperar remissão molecular sustentada, pela necessidade de suspender tratamento com TKIs (mesmo podendo ser feito tratamento de manutenção com interferão alfa, idealmente apenas no segundo e terceiro trimestres)

Trombocitemia essencial

Esta situação parece não se acompanhar de alterações da fertilidade definitivas, mesmo em situação de progressão; todavia, na altura da recolha de ovócitos/espermatozoides e em mulheres durante a gravidez, é recomendado, se possível, o tratamento apenas com aspirina e/ou heparina, eventualmente, em situações de risco elevado (trombocitoses extremas e superiores a $1 \times 10^6/\text{mm}^3$, antecedentes trombóticos ou hemorrágicos, complicações em gestações anteriores) manutenção com interferão alfa (no caso de gravidez, idealmente só no segundo e terceiro trimestres).

5. O caso particular dos mais jovens

PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM CRIANÇAS

A preservação da fertilidade em crianças pré-púberes, com doenças oncológicas que vão ser submetidas a tratamentos potencialmente gonadotóxicos é um tema controverso e que levanta questões éticas importantes. Cada situação deve ser abordada com a própria criança (sempre que possível) e com os seus pais. Tal como nos adultos jovens, é necessária uma abordagem multidisciplinar no sentido de avaliar o prognóstico e o potencial efeito gonadotóxico da terapêutica e da doença em si. Nas crianças, a possibilidade de criopreservação de tecido ovárico nas meninas e de criopreservação de tecido testicular nos meninos, implica sempre um procedimento

invasivo. Deve realçar-se que estes procedimentos são ainda considerados experimentais.

A criopreservação de tecido ovárico não deve ser oferecida a crianças com leucemias (dado o risco da presença de células neoplásicas no ovário).

A puberdade, com o início da produção do esperma no rapaz e o aparecimento da menarca nas meninas, torna possível o recurso a técnicas de PF menos invasivas e com maior potencial de sucesso no futuro (criopreservação de esperma e criopreservação de ovócitos após estimulação ovárica controlada). Nas meninas após a menarca, não havendo tempo para estimulação ovárica controlada pela necessidade de tratamento potencialmente gonadotóxico imediato, pode ser oferecida a possibilidade de criopreservação de tecido ovárico.

RESUMO:

Recomendações Clínicas da preservação/proteção da fertilidade na mulher:

Cirurgia

Sempre que possível e necessário o tratamento cirúrgico de órgãos que comprometam a função reprodutora da mulher, o procedimento cirúrgico deve ser o mais conservador possível, garantindo o melhor resultado oncológico.

Radioterapia

Sempre que for necessário proceder ao tratamento de radioterapia pélvica como complemento do tratamento cirúrgico (adjuvante) ou com intenção curativa (quimiorradioterapia concomitante) deve considerar-se:

- sempre que possível a transposição ovárica
- proteção gonadal com material blindado (se não for possível nenhuma das técnicas de preservação da fertilidade)

Sempre que é necessário a realização de radioterapia crânio-espinhal deve proceder-se à realização de técnicas de preservação da fertilidade.

Tratamento sistémico

Idealmente, todas as mulheres que desejem preservar a sua fertilidade devem ser referenciadas a unidades de Medicina da Reprodução antes do início de qualquer tratamento sistémico.

- **Se necessidade de tratamento imediato**, mas com condições para a realização de técnicas de preservação da fertilidade, pode proceder-se à criopreservação de tecido ovárico ou aspiração de folículos antrais com maturação *in vitro*.
- **Se possibilidade de diferir o início do tratamento ≥ 2 semanas:**
 - Se a doente não quiser ser submetida a estimulação hormonal – ponderar vitrificação de ovócitos em ciclo natural ou criopreservação de tecido ovárico (técnica experimental).

A estimulação hormonal com recurso ao letrozol pode ser utilizada no contexto de Cancro da Mama RH+ (RE e/ou RP > 1%) ou RH- com indicação para quimioterapia neoadjuvante/adjuvante e/ou hormonoterapia durante 5-10 anos.

Indicações gerais para preservação da fertilidade (no âmbito do SNS)

- Mulheres com idade inferior a 40 anos, em idade fértil, com adequada reserva ovárica, (contagem de folículos antrais, níveis de Hormona Anti-Mulleriana e FSH), cujo projeto reprodutivo não está completo e cujo prognóstico é favorável

Contraindicações gerais:

- Mulheres com idade ≥ 40 anos
- Falência ovárica
- Projeto reprodutivo completo
- doença metastizada ou prognóstico muito reservado

Recomendações Clínicas da preservação da fertilidade no homem:

Dado que a técnica inerente à preservação da fertilidade no homem e jovens pós-púberes é fácil, e de rápida execução, deve ser realizada aquando do diagnóstico, antes de qualquer procedimento terapêutico, desde que não haja suspeita de invasão testicular, e que não comprometa a realização e/ou o início do tratamento.

Cirurgia

Sempre que possível e necessário o tratamento cirúrgico de órgãos que comprometam a função reprodutora do homem, o procedimento cirúrgico deve ser o mais conservador possível, garantindo o melhor resultado oncológico.

Radioterapia

Sempre que necessário proceder ao tratamento de radioterapia pélvica ou crânio-espinal que possa comprometer a função gonadal deve ser considerado o recurso à criopreservação de esperma.

Tratamento sistémico

É recomendado que antes de qualquer tratamento sistémico que possa comprometer a fertilidade, se deve proceder à colheita e criopreservação de esperma.

6. Gravidez após o cancro

O intervalo ideal entre o fim do tratamento sistémico e a programação de uma gravidez continua desconhecido. É necessária uma equipa multidisciplinar para avaliar o momento ótimo para a gravidez, e a estratégia de seguimento a adotar.

Quando se faz o aconselhamento da mulher jovem sobre a gravidez após o tratamento do cancro, devem considerar-se as características individuais da doente e da doença,

incluindo a idade, paridade prévia, risco de recorrência e a fertilidade residual esperada após o tratamento.

Marcadores de Fertilidade (reserva ovária):

- Doseamento sérico da hormona anti-mulleriana e da FSH,
- Contagem de folículos antrais (ecografia realizada na fase folicular precoce) e
- Número de gravidezes bem sucedidas.

Na generalidade, deve ser evitada a gravidez nos 6 meses posteriores à realização de qualquer tratamento sistémico (quimioterapia, hormonoterapia, anticorpos monoclonais ou TKI's) pelo risco teratogénico (danos no DNA e anomalias cromossómicas nos oócitos).

Gravidez após doenças hematológicas:

Os estudos epidemiológicos mostram que:

- a) com exceção das mulheres submetidas a irradiação pélvica, os tratamentos de quimioterapia em doenças hematológicas não determinam risco aumentado de complicações obstétricas (prematuridade, baixo peso ou mortalidade perinatal);
- b) a gravidez nas mulheres com antecedentes destas patologias não aumenta o risco de recaídas (leucemias agudas e linfomas) ou de resistência aos tratamentos de manutenção (LMC e TE);

Gravidez após cancro da mama

Os dados conhecidos neste contexto são muito escassos e referem-se a situações pontuais em alguns centros.

Não há evidência de que deva ser contraindicada uma gravidez após cancro da mama^{1,2,3,4}, dado que nem os métodos de procriação medicamente assistida, nem a gravidez futura, parecem aumentar o risco de recorrência, mesmo em tumores hormonossensíveis.

Nas mulheres tratadas previamente por cancro da mama que necessitam de ser submetidas a protocolos de estimulação ovária, poderão ser usados (como indutores da ovulação ou associados às gonadotrofinas) o tamoxifeno ou o letrozol, tal como

preconizado em doentes com o diagnóstico recente e a aguardar tratamento citostático.

Gravidez após melanoma maligno

Alguns estudos^{5,6,7} têm levantado preocupações em relação a estimulação da ovulação e aumento do risco de melanoma. Não foi ainda comprovada a dependência hormonal no melanoma^{8,9} apesar de se observar frequentemente, durante a gravidez, a transformação de lesões melanocíticas benignas em lesões displásicas¹⁰.

Recentemente, foi realizada uma meta-análise¹¹ com o objetivo de avaliar o risco de recorrência e de morte causa-específica por melanoma em doentes com antecedentes de melanoma maligno tratado com intenção curativa e com gravidezes subsequentes. Não se verificou efeito significativo da gravidez subsequente no aumento da mortalidade ou de recorrência de melanoma.

7. Aspectos éticos e legais

A Oncofertilidade é uma área delicada, repleta de dilemas éticos e que necessita de uma atenção particular, na procura de um agir eticamente bom para com estes doentes. E se os vários sistemas éticos nos podem ajudar nesta procura, há situações práticas que também iremos particularizar, pelo entendimento de que constituem os principais desafios éticos nesta nova área da Medicina.

Se considerarmos o sistema ético mais conhecido, o **Princípioalismo**, segundo o qual na abordagem dos doentes teremos sempre que respeitar os 4 princípios da Ética Médica (Beneficência, Não maleficência, Autonomia e Justiça) sem os hierarquizar, encontramos forma de o aplicar à Oncofertilidade em todos estes aspetos. Os tratamentos de Medicina da Reprodução respeitam o **Princípio da Beneficência**, pois mesmo quando não restauram a fertilidade natural, evitam as consequências de uma função reprodutiva comprometida. No âmbito da Oncofertilidade, a existência de técnicas comprovadamente eficazes para preservar a fertilidade dos doentes

oncológicos obriga a que as mesmas sejam sistematicamente equacionadas na abordagem destes doentes, como forma de cumprimento das *leges artis*, numa perspetiva médica, mas também ética. Para respeitar o **Princípio da Não Maleficência**, há que equacionar a proporcionalidade dos procedimentos, em termos de riscos e benefícios, assegurando-nos que os riscos decorrentes das técnicas utilizadas – relacionados com a estimulação e a punção folicular ecoguiada, de atraso do tratamento oncológico, de recidiva tumoral e até da reprodução em idade mais avançada – são mínimos, a maioria controláveis, e claramente aceitáveis na procura de um bem maior, que é a possibilidade de o doente oncológico preservar a sua fertilidade. Há ainda que rejeitar uma atitude paternalista, e informar completa e adequadamente o doente, de modo a lhe permitir o exercício da sua autonomia e autodeterminação nas decisões a tomar, no respeito pelo **Princípio da Autonomia**, que inclui também os restantes pressupostos de um consentimento informado: capacidade e competência para decidir, assim como liberdade de decisão. O que acontece com frequência é a infertilidade um risco major da terapêutica do cancro, não lhe sendo dada a mesma atenção de outras complicações possíveis. Consequentemente, é frequente a informação dada ao doente oncológico acerca da abordagem da sua patologia não incluir esta vertente, pelo que não só se poderá considerar que o princípio da não maleficência não é respeitado, dado o doente poder vir a ficar com a sua função reprodutiva comprometida havendo forma de o prevenir, como é violado também o princípio da autonomia, ao não permitir que o doente oncológico exerça a sua autonomia reprodutiva, por desconhecimento das alternativas existentes para preservar a sua fertilidade.

Por último temos o **Princípio da Justiça**, que na procura de uma correta e adequada distribuição dos recursos, deve promover a equidade de acesso à informação, às técnicas adequadas e disponíveis, assim como aos centros de preservação da fertilidade, através de uma rede de referência. Sendo o princípalismo uma ética de intenções, segundo a qual o que torna moralmente boa uma ação são as boas intenções que orientam a nossa forma de agir, verificamos que este sistema ético apresenta limitações, como sejam os conflitos, algo frequentes, entre os vários princípios, assim como a dificuldade em fornecer orientação em casos particulares. Neste último caso destaca-se um outro sistema ético, a **Casuística**, um processo de

análise ética no qual um caso particular é comparado com casos paradigmáticos anteriores. A casuística é um excelente método para auxiliar a tomada de decisão quando nos deparamos com casos particularmente difíceis; no entanto, é necessário prudência na avaliação e ponderação das diferenças entre os casos, para não ocorrerem vieses. Este risco é particularmente importante, dado que cada doente é único, na sua doença, nos seus valores, desejos e convicções, e isso não pode deixar de ser devidamente valorado.

Considerando o **consequencialismo** que o valor ético de uma ação se baseia nas suas consequências, podemos aplicar este sistema ético à Oncofertilidade, tendo por base que se a utilização de técnicas de preservação da fertilidade (PF) originam melhores resultados do que nada fazer pela fertilidade destes doentes, então a decisão de o propor é eticamente correta. Contudo, há que ter em conta que nem sempre se conhecem as consequências das ações antes do tratamento, não só pela individualidade do doente, mas também pelo facto de existirem muitas variáveis em jogo, algumas não mensuráveis. Por outro lado, é quase impossível ponderar a totalidade das consequências de uma ação previamente à ocorrência da mesma. Por último, a grande limitação deste sistema ético reside no facto de apesar das consequências, nomeadamente as positivas, serem importantes, não são tidas em conta as intenções, as circunstâncias, os agentes, os atos e os meios utilizados.

O último sistema ético que referimos é a **Ética das Virtudes**, que tem a particularidade de analisar as intenções, circunstâncias e consequências de uma ação, integrando-as numa autorreflexão crítica norteada pela moral. Assim sendo, a ética das virtudes assenta na perspetiva do médico não só como agente terapêutico, mas também como **agente moral**, o qual deve procurar exercer uma medicina holística, procurando proteger a pessoa como um todo, assim como prestar bons cuidados, médicos e humanos. Em Oncofertilidade, não poderemos obviamente deixar de ter em conta as convicções, valores, personalidade e aspirações reprodutivas do doente, para que a abordagem desta temática seja feita de forma o mais personalizada e humanista possível. É esta a grande vantagem da Ética das Virtudes relativamente aos outros sistemas éticos, o facto de incorporar os princípios, as ações e as suas consequências e individualizar as decisões, focando-se nas particularidades de cada caso. Acresce ainda a vantagem de recuperar a antiga tradição ética do cultivo da virtude e da excelência

do caráter humano; contudo, e tal como os sistemas anteriores, apresenta limitações, como sejam a ausência de consenso na definição de virtudes e valores, a dificuldade em os ensinar, para além da possibilidade do seu potencial conflito com os Códigos de Ética das instituições, as normas de conduta das mesmas ou até a Lei.

Passando agora à discussão específica de 4 aspetos particulares, começamos por nos referir à tomada de **decisão informada**. E neste contexto, a primeira informação que deve ser dada é a de que as técnicas de PF não garantem a possibilidade de ter um filho no futuro. Por outro lado, para que a decisão seja devidamente esclarecida, há que expor a estes doentes quais as técnicas disponíveis, a sua natureza, limites e riscos, assim como o tempo de armazenamento disponível e os custos com o tratamento. Há também que apresentar as taxas de sucesso do próprio centro, assim como os dados acerca das crianças nascidas. Por último, deverão sempre ser discutidas todas as alternativas de parentalidade, com os diferentes perfis de vantagens e desvantagens, incluindo a doação de gâmetas ou embriões e a adoção.

Outra situação que ocorre com frequência nesta área é a não inclusão dos **menores** no processo de decisão, quer por parte do oncologista, que muitas vezes centra a sua preocupação na cura da doença oncológica e não na qualidade de vida a longo prazo, quer por parte dos próprios pais, no desejo de proteção da criança da ansiedade e desconforto que a discussão de assuntos sensíveis, como a sexualidade e reprodução futura, possam gerar, agindo assim no suposto melhor interesse da criança. Consequentemente, a não partilha de informação com o menor impede-o de participar no processo de decisão. Será então necessário ter em consideração a capacidade de entendimento e maturidade de cada menor, e adequar a informação às mesmas, para que este possa participar adequadamente nesta decisão que lhe diz respeito, se possível dando por escrito o seu assentimento ou co-consentimento. Caso haja divergências de opinião entre o menor e os pais, os médicos devem servir de mediadores, e procurar equilibrar a autonomia do menor e os seus melhores interesses do menor, com os valores dos pais e o enquadramento legal. A intervenção legal deve constituir sempre um último recurso.

Um dilema ético particularmente difícil de decidir é dar ou não acesso às técnicas de PF aos **doentes com mau prognóstico**. Os dois principais argumentos contra esta

possibilidade são os seguintes: com base no Princípio da Justiça, é insensato utilizar recursos em doentes com mau prognóstico, dado que a probabilidade de os gâmetas e/ou embriões criopreservados serem utilizados no futuro é muito baixa, sendo que estes recursos poderiam ser utilizados com maior proveito para outros doentes; por outro lado, a PF nestes doentes poderá criar um sentimento irrealista de esperança que pode prejudicar a aceitação da gravidade da doença. Como argumento a favor, podemos desde logo alegar o contrário, ou seja, a PF pode dar aos doentes um sentimento de controlo e esperança que pode ser terapêutico e os ajudar a lutar contra a doença; por outro lado, é extraordinariamente difícil estabelecer um limiar de elegibilidade dos doentes para PF com base no prognóstico. Contudo, se o procedimento implicar o atraso de um tratamento potencialmente salvador, é eticamente justificada a recusa da realização das técnicas disponíveis. Do exposto poderemos então sugerir uma discussão aberta e honesta sobre os potenciais de sobrevivência e gravidez, o que não só auxilia o processo de tomada de decisão, como prepara o doente para o tratamento e o ajuda a encarar o futuro de forma realista. Por outro lado, não devem ser aplicados critérios estritos ao prognóstico. A colaboração estreita entre o oncologista e o especialista em medicina da reprodução é fundamental para orientar estas discussões.

Um último aspeto a salientar é o facto de a atenção da equipa habitualmente se centralizar na cura da doença e na preservação da fertilidade e raramente se aborda o que fazer com os **gâmetas e os embriões** não reclamados, de entre as alternativas possíveis: destruição, doação a outros casais, doação para investigação ou manutenção da criopreservação. O destino dos gâmetas, tecido ovárico e testicular é considerado menos problemático do que o dos embriões, dado aos primeiros não ser atribuído estatuto moral.

De tudo o exposto, poderemos então concluir que uma **Ética aplicada à Preservação da Fertilidade** tem que ser pragmática, e não se pode reduzir a um único princípio ou sistema ético – intenções, ações e consequências são todas eticamente relevantes. Todavia, a **virtude**, numa perspectiva filosófica de prestação de cuidados tecnicamente adequados e eticamente bons, constitui o terreno que permite ao médico encontrar os maiores desafios morais e intelectuais na Oncofertilidade.

Na **interface entre a Ética e a Oncofertilidade**, a Ética deve: identificar as verdadeiras questões éticas e distingui-las dos meros aspetos médicos; analisar estas questões em termos de normas e valores, tendo em conta os possíveis conflitos e as prováveis prioridades; ajudar os médicos não só a decidir pela ação que consideram eticamente justificada, priorizando-a entre as várias linhas de ação, mas também a justificar as suas intenções, decisões tomadas e ações, quer a nível da sua própria consciência, quer entre pares e perante a sociedade.

É importante que sejam estabelecidas **normas de conduta ética**, em que se fomente o reconhecimento das particularidades de cada caso, para que de forma responsável se reconheçam e resolvam os problemas antes do início do tratamento; e se procure sempre conhecer a perspetiva do doente, num indispensável trabalho de equipa, em que oncologista, especialista em medicina da reprodução, enfermeiro, psicólogo colaborem na discussão das opções relativas à PF.

Há que ter a noção de que os **dilemas éticos** nunca deixarão de aparecer, sendo dever do médico ponderar os riscos e os benefícios das alternativas apresentadas, os desejos dos doentes e sua família, para os poder guiar através do melhor curso de ação. O **enquadramento ético teórico** destas questões e a sua **aplicação à prática** poderão constituir uma ajuda preciosa na tomada de decisão em Oncofertilidade.

8. Considerações Finais

Os profissionais de saúde devem abordar com o doente (ou com os seus pais ou representantes legais) o risco de infertilidade e as possibilidades de preservação da fertilidade tendo em atenção os seguintes aspetos:

I **Informação sobre o risco individual**

- Alguns tratamentos podem causar infertilidade ou menopausa precoce.
- O risco individual de cada doente poder vir a sofrer alterações em função do tipo de cancro, idade e do plano de tratamento.
- Deve estratificar-se o risco de infertilidade (alto, intermédio, baixo, inexistente, desconhecido).

- A avaliação da reserva reprodutiva antes do diagnóstico da neoplasia pode ser determinante na indicação para realização de técnicas de preservação da Fertilidade.

II Opções para a preservação de fertilidade

- Nos homens, a opção mais comum e mais eficaz é a criopreservação de esperma. Existem outras opções, caso a criopreservação de esperma não seja possível ou adequada.
- Nas mulheres, a opção preferencial é a criopreservação de ovócitos. Existem outras opções caso esta técnica não seja exequível ou adequada.

III Tempo

- O tempo é essencial.
Os tratamentos de preservação da fertilidade necessitam de estar completos antes do início dos tratamentos potencialmente lesivos da função gonadal.
- Nos homens, a criopreservação de esperma pode ser conseguida em 24-48 h.
- Nas mulheres, a preservação da fertilidade pode ser completada em 2 a 4 semanas. Contudo, alguns procedimentos experimentais podem ser implementados mais precocemente.
- A referenciação deve ser o mais precoce possível, assim que esteja feito o diagnóstico da doença oncológica e se estabeleça a necessidade de terapêutica potencialmente lesiva da função reprodutiva.

IV Custo

A Assembleia da República recomendou que o Serviço Nacional de Saúde assegure a preservação de gâmetas de doentes que correm risco de infertilidade devido a tratamentos oncológicos. O recurso a estas técnicas no âmbito do SNS é gratuito, ficando apenas a cargo das mulheres o custo inerente aos medicamentos (gonadotrofinas) necessários.

BIBLIOGRAFIA

Introdução

1. Organização Mundial de Saúde (2014). *World Cancer Report 2014*. WHO Press.
2. Direção Geral de Saúde - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas (2014). Doenças oncológicas em números 2014. In *Direção Geral de Saúde*. Retrieved from <http://www.dgs.pt>
3. De Angelis, R., Sant, M., Coleman, M., Francisci, S., Baili, P., Pierannunzio, D., ... Capocaccia, R. (2014). Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EUROCare-5 – A population-based study. *The Lancet Oncology*, *15*, 23-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1
4. Makin, G., & Meyer, S. (2008). Oncology. In N. McIntosh, Helms, P., Smyth, R., & Logan, S. (Eds.), *Forfar and Arneil's textbook of pediatrics* (pp. 991-1038). New York: Churchill Livingstone.
5. Schmidt, L., Sobotka, T., Benzten, J., & Andersen, A. (2012). Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human Reproduction Update*, *18*(1), 28-43. doi: 10.1093/humupd/dmr040
6. Woodruff, T. (2010). The Oncofertility Consortium: Addressing fertility in young people with cancer. *Nature Reviews in Clinical Oncology*, *7*(8), 466-475. doi:10.1038/nrclinonc.2010.81
7. Snyder, K., & Tate, A. (2013). What to do now? How women with breast cancer make fertility preservation decisions. *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, *39*, 172-178. doi: 10.1136/jfprhc-2011-100286
8. Peddie, V., Porter, M., Barbour, R., Culligan, D., MacDonald, G., King, D., ... Bhattacharya, S. (2012). Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis: A qualitative study. *BJOG*, *119*, 1049-1057. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03368.x
9. Zanagnolo, V., Sartori, E., Trussardi, E., Pasinetti, B., & Maggino, T. (2005). Preservation of ovarian function, reproductive ability and emotional attitudes in patients with malignant ovarian tumors. *European Journal of Obstetrics & Gynaecology and Reproductive Biology*, *123*(2), 235-243.
10. Loscalzo, M., & Clark, K. (2007). The psychosocial context of cancer-related infertility. In T. Woodruff, & K. Snyder (Eds.). *Oncofertility: Fertility preservation for cancer survivors* (pp. 180-190). New York: Springer.

- 11.** Carter, J., Rowland, K., Chi, D., Brown, C., Abu-Rustum, N., Castiel, M., & Barakat, R. (2005). Gynecologic cancer treatment and the impact of cancer-related infertility. *Gynecologic Oncology*, *97*, 90-95. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.12.019
- 12.** Dow, K. (1994). Having children after cancer. *Cancer Practice*, *2*(6), 407-413.
- 13.** Letourneau, J., Ebbel, E., Katz, P., Katz, A., Ai, W., Chien, A., ... Rosen, M. (2012). Pretreatment fertility counseling and fertility preservation improve quality of life in reproductive age women with cancer. *Cancer*, *118*(6), 1710-1717. doi: 10.1002/cncr.26459
- 14.** Balthazar, U., Deal, A., Fritz, M., Kondapalli, L., Kim, J., & Mersereau, E. (2012). The current fertility preservation consultation model: Are we adequately informing cancer patients of their options?. *Human Reproduction*, *27*(8), 2413-2419. doi: 10.1093/humrep/des188
- 15.** Forman, E., Anders, C., & Behera, M. (2009). Pilot survey of oncologists regarding treatment-related infertility and fertility preservation in female cancer patients. *Journal of Reproductive Medicine*, *54*(4), 203-207.
- 16.** Cardoso, F., Loibl, S., Pagani, O., Graziottin, A., Panizza, P., Martincich, L., ... Harbeck, N. (2012). The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer*, *48*, 3355-3377. doi: 10.1016/j.ejca.2012.10.004
- 17.** Clinical Oncological Society of Australia (2012). Fertility preservation for AYAs diagnosed with cancer: Guidance for health professionals. In *Cancer Council Australia*. Retirado de <http://wiki.cancer.org.au/>
- 18.** Loren, A., Mangu, P., Beck, L., Brennan, L., Magdalinski, A., Partridge, A., ... Oktay, K. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, *31*, 1-12. doi: 10.1200./jco.2013.49.2678
- 19.** Peccatori, F., Azim, H., Orecchia, R., Hoekstra, H., Pavlidis, N., Kesic, V., & Pentheroudakis, G. (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 1-11. doi: 10.1093/annonc/mdt199
- 20.** Melo, Almeida-Santos, & Canavarro (Novembro, 2013). *Having children in survivorship: Are women cancer patients positively motivated to preserve their*

fertility?. Comunicação oral apresentada no The 3rd World Congress of the International Society for Fertility Preservation, Valência, Espanha.

21. Melo, Almeida-Santos, & Canavarro (Outubro, 2014). *Oncologist-female patient discussion about the reproductive future: What are the practices of the Portuguese oncologists and what do they want to know about Oncofertility?*. Poster apresentado no 16th World Congress of Psycho-Oncology and Psychosocial Academy, Lisboa, Portugal.

2- Impacto dos tratamentos na fertilidade

1-Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2009 Jun 1;27(16):2677-85.

2-Green DM, Kawashima T, Stovall M, Leisenring W, Sklar CA, Mertens AC, Donaldson SS, Byrne J, Robison LL. Fertility of male survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 10;28(2):332-9

3-Madanat LM, Malila N, Dyba T, Hakulinen T, Sankila R, Boice JD Jr, Lahteenmaki PM. Probability of parenthood after early onset cancer: a population-based study. *Int J Cancer.* 2008; 123: 2891–2898.

4-Schover LR. Premature ovarian failure and its consequences: vasomotor symptoms, sexuality, and fertility. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 753–758.

5-Bahadur G. Fertility issues for cancer patients. *Mol Cell End* 169 : 117-122. 2010

6-Fleischer RT, Vollenhoven BJ, Weston GC. The effects of chemotherapy and radiotherapy on fertility in premenopausal women. *Obstet Gynecol Surv.* 2011 Apr;66(4):248-54. doi: 10.1097/OGX.0b013e318224e97b.

7- Meistrich M.L. Male Gonadal Toxicity. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 August ; 53(2): 261-266.

8- Rodrigues et al. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Management and Research* 2014: 6 105-117

9- Wo JY, Viswanathan AN. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73(5):1304–1312.

10- Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2007) The effects of cancer treatment on reproductive functions: guidance on management.

11- Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*. 2012; 144: 153-163.

12- Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Alison W. Loren et al. *JCO*. 2013.49.2678

13- National Cancer Institute: FDA approval for bevacizumab. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>

14- Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. Raviborska A. et al. *Pediatric Blood Cancer*, 2014 Nov 15. doi:10.1002

15- Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001

16- Teh WT et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int*. 2014. Epub 2014 Aug 6. Review. PMID: 25165706

17- Chow SM, Yau S, Lee SH et al. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:992–1000.

3- Técnicas de preservação da fertilidade

1. Westphal LM, Massie JAM. *Oncofertility Medical Practice: Clinical Issues and Implementation*; Chapter 4: Embryo and Oocyte Banking. C. Gracia and T.K. Woodruff (eds.). Springer 2012. Acessível em http://oncofertility.northwestern.edu/sites/default/files/uploadedfilecontent/embryo_and_oocyte_banking_-_lynn_m._westphal_and_jamie_a.m._massie.pdf

2. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. 2012. Mature oocyte cryopreservation: a guideline. *Fertil Steril* 2012.

3. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011; 96: 277–85.

- 4.** Nayak SR, Wakim AN. Random-start gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist-treated cycles with GnRH agonist trigger for fertility preservation. *Fertil Steril*. 2011 Jul;96(1):e51-4.
- 5.** von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, Strowitzki T. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009; 92: 1360-1365.
- 6.** Rodriguez-Wallberg KA, Oktay K. Fertility Preservation and Pregnancy in Women With and Without BRCA Mutation–Positive Breast Cancer. *The Oncologist* 2012; 17: 1409–1417
- 7.** Chang, H., & Suh, C. (2008). Fertility preservation for women with malignancies: Current developments of cryopreservation. *Journal of Gynecologic Oncology*, 19(2), 99-107, doi: 10.3802/jgo.2008.19.2.99
- 8.** Loren AW, Mangu PB, Beck LN, Brennan L, Magdalinski AJ, Partridge AH, Quinn G, Wallace WH, Oktay K; American Society of Clinical Oncology. Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 1;31(19):2500-10.
- 9.** Roness H, Kalich-Philosoph L, Meirou D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: possible roles for hormonal and non-hormonal attenuating agents. *Hum Reprod Update* 2014.20(5): 759–774.
- 10.** Blumenfeld Z, Katz G, Evron A. 'An ounce of prevention is worth a pound of cure': the case for and against GnRH-agonist for fertility preservation. *Ann Oncol* 2014.25: 1719–1728, 2014
- 11.** Moore H, et al. Goserelin for Ovarian Protection during Breast-Cancer Adjuvant Chemotherapy. *N Engl J Med* 2015;372:923-32.
- 12.** van Casteren NJ, van Santbrink EJ, van Inzen W, Romijn JC, Dohle GR. Use rate and assisted reproduction technologies outcome of cryopreserved semen from 629 cancer patients. *Fertil Steril*. 2008 Dec;90(6):2245-50. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.10.055. Epub 2008 Jan 14.
- 13.** Selk A, Belej-Rak T, Shapiro H, Greenblatt E. Use of an oncology sperm bank: a Canadian experience. *Can Urol Assoc J*. 2009 Jun;3(3):219-222.
- 14.** Bahadur G, Ling KL, Hart R, Ralph D, Wafa R, Ashraf A, Jaman N, Mahmud S, Oyede AW. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3157-61.

15. Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N, Sibert L, Vannier JP, Mazurier S, Massé L, Duchesne V, Macé B. Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital. *Hum Reprod.* 2009 Jan;24(1):37-44.
16. Kanatsu-Shinohara M, Ogonuki N, Inoue K, Ogura A, Toyokuni S, Shinohara T. Restoration of fertility in infertile mice by transplantation of cryopreserved male germline stem cells. *Hum Reprod.* 2003 Dec;18(12):2660-7.
17. Sato T, Katagiri K, Gohbara A, Inoue K, Ogonuki N, Ogura A, Kubota Y, Ogawa T. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes. *Nature.* 2011;471: 504–507.
18. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal Suppression for Fertility Preservation in Males and Females. *Reproduction.* 2008 Dec;136(6):691-701

4- Situações Clínicas especiais

- 1- Martin I, Valls C, Paviac, et al. Gonadal function and puberty assessment in a cohort of Spanish pediatric survivors of childhood cancer. *Endocrinologist* 2009; 19:133-41.
- 2- Cancer Research UK. Cancer Incidence by Age 2009. Available at: <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/> (Last accessed 27 Dec 2012)
- 3- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2002. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: <http://seer.cancer.gov> (last accessed 27 Dec 2012)
- 4- Teh WT et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy outcomes. *Biomed Res Int.* 2014. Epub 2014 Aug 6. Review. PMID: 25165706
- 5- Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ, The behavior of endometrial hyperplasia: a long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985; 56:403
- 6- Ichinose M et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2013 Feb; 23 (2):288-93. PMID 23314282
- 7- Park JY et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (1): 7-14. PMID: 23743459
- 8- Park CW et al. Outcomes of controlled ovarian hyperstimulation for infertile

patients with borderline ovarian tumor after conservative treatment. J Korean Med Sci.2007 Sep 22 Suppl: S134-8. PMID: 17923740

9- RonnR et al. Oncofertility in Canada: gonadal protection and fertility-sparing strategies. Curr Oncol, 2013 Oct; 20 (5): e602-607. PMID24311962

10- Kenny A. Rodriguez-Wallberga. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. Cancer Management and Research 2014;6 105–117

11- Moor HC et al. Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. NEJM 2015 Mar 5; 372(10): 923-32.

12- Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. Cancer 118:4579-4588, 2012

13- Litton JK: Breast cancer and fertility. Curr Treat Options Oncol 13:137-145, 2012

14- 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. 1; 26(16):2630-5, 2008

15- Oktay K. Further evidence on the safety and success of ovarian stimulation with letrozole and tamoxifen in breast cancer patients undergoing in vitro fertilization to cryopreserve their embryos for fertility preservation. J Clin Oncol. 1; 23 (16):3858-9, 2005

16- Oktay K, Buyuk E, Libertella N et al Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. J Clin Oncol. 1; 23 (19):4347-53, 2005

17- Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. Fertil Steril ;77:776–780, 2002

18- Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K et al. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. J Clin Endocrinol Metab ;92:2197–2200, 2007

19- 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. 1; 26(16):2630-5, 2008

20- Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, et al. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*.95(6):2125.9-11, 2011

21- Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Alison W. Loren et al. *JCO*. 2013.49.2678

22- National Cancer Institute: FDA approval for bevacizumab. <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>

23- Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting. F. Martínez et al. *Gynecol Endocrinol*. 2013.

24- Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to menopause. *PLoS ONE* 2010;5:e8772

25- Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. Raviborska A. et al. *Pediatric Blood Cancer*, 2014 Nov 15. doi:10.1002

26- Goserelin for ovarian protection during breast-cancer adjuvant chemotherapy. Moor HC et al. *NEJM* 2015 Mar 5; 372(10): 923-32.

27- New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation, 2015 Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG). Published by John Wiley & Sons Ltd. | *JDDG* | 1610-0379/2015/1304

27a- Titus S, Li F, Stobezki R, et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med*. 2013;5(172):172ra21.

28- Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2007) *The effects of cancer treatment on reproductive functions: guidance on management*.

29- Rodrigues et al. Fertility preservation during cancer treatment: clinical guidelines. *Cancer Management and Research* 2014; 6 105-117

6. Gravidez após o cancro

1- Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ*; 334: 194, 2007

- 2-** Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer—a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* ; 47: 545–549, 2008
- 3-** Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* ; 47: 74–83, 2011
- 4-** Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol*; 31: 73–79, 2011
- 5-** Brinton LA, et al. Effects of fertility drugs on cancers other than breast and gynecologic malignancies. *Fertil Steril*. 2015 Jul 29. pii: S0015-0282(15)00474-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.045. [Epub ahead of print]
- 6-** Bannister-Tyrrell M et al. Incidence and outcomes of pregnancy-associated melanoma in New South Wales 1994-2008. *2015 Apr*;55(2):116-22. doi: 10.1111/ajo.12279. Epub 2014 Oct 28.
- 7-** Rossing MA, et al. Risk of cutaneous melanoma in a cohort of infertile women *Melanoma Res*. 1995 Apr;5(2):123-7.
- 8-** Janik ME et al. Is oestrogen an important player in melanoma progression? *Contemp Oncol (Pozn)*. 2014;18(5):302-6. doi: 10.5114/wo.2014.43938. Epub 2014 Nov 5.
- 9-** Spaan M et al. Melanoma risk after ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 2015 May;30(5):1216-28. doi:10.1093/humrep/dev023. Epub 2015 Mar 4. OMEGA-project group.
- 10-** Trayanova E. et al. Dysplastic nevi, melanoma and pregnancy- where is the relationship? *J Biol Regul Homeost Agents*. 2015 Jan-Mar;29(1 Suppl):87-90.
- 11-** Byrom L, et al. Does Pregnancy After a Diagnosis of Melanoma Affect Prognosis? Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Surg*. 2015 Aug;41(8):875-82. doi: 10.1097/DSS.0000000000000406.

Com a colaboração de:

Sociedade Portuguesa de Hematologia:

Adriana Teixeira – Hematologista, elemento da Sociedade Portuguesa de Hematologia

Joaquim Andrade – Hematologista, elemento da Sociedade Portuguesa de Hematologia

Sociedade Portuguesa de Oncologia:

Alexandra Teixeira – Oncologista, Centro Hospitalar do Alto Ave

Emanuel Gouveia – Oncologista, IPO Lisboa

Isabel Augusto – Oncologista, Centro Hospitalar de São João

Joana Magalhães – Oncologista, Centro Hospitalar do Algarve

Margarida Brito – Oncologista, IPO Lisboa

Vanda Patrício – Ginecologista, IPO Porto

Anexo III A.

Categorização do risco de azoospermia em homens tratados com regimes modernos de quimioterapia e radioterapia (ASCO, 2013).

Fertility Preservation for Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (2013). *Data supplement #5 - Effects of Different Antitumor Agents on Sperm Production in Men. Data supplement #6 - Risks of Permanent Amenorrhea in Women Treated With Modern Chemotherapy and Radiotherapy.*

Documentos originais acessíveis em

http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/fp_data_supplements_final_052813_0.pdf

EFEITOS NA PRODUÇÃO DE ESPERMA ASSOCIADOS A DIVERSOS TRATAMENTOS ONCOLÓGICOS

Esta tabela foi produzida de acordo com a literatura disponível relativa aos efeitos na produção de espermatozoides em homens na pós-puberdade (exceto quando outras faixas etárias são indicadas) e inclui as seguintes categorias de risco:

1. **Risco elevado:** é frequente a ocorrência de azoospermia prolongada ou permanente após tratamento.

Considerações no aconselhamento reprodutivo: quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou radiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise representam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.

2. **Risco moderado:** embora não seja frequente, pode ocorrer azoospermia prolongada ou permanente após tratamento.

Considerações no aconselhamento reprodutivo: níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou irradiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem mas não eliminam o risco de esterilidade. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.

3. **Risco baixo:** tratamentos que caracteristicamente causam apenas dano temporário na produção de espermatozoides.

Considerações no aconselhamento reprodutivo: apesar de ser pouco provável que o tratamento provoque esterilidade, os doentes poderão querer considerar preservar a fertilidade devido à possibilidade de recidiva e/ou necessidade de tratamento adicional.

4. **Risco muito baixo/Sem risco:** tratamentos que não afetam a produção de esperma.

Considerações no aconselhamento reprodutivo: apesar de ser pouco provável que o tratamento provoque esterilidade, os doentes poderão querer considerar preservar a fertilidade devido à possibilidade de recidiva e/ou necessidade de tratamento adicional.

5. **Risco desconhecido.**

Considerações no aconselhamento reprodutivo: os doentes devem ser informados sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos destes fármacos na produção de espermatozoides; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.

Nível de risco	Protocolo de Tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no Aconselhamento Reprodutivo
Risco elevado É frequente a ocorrência de azoospermia prolongada ou permanente após tratamento.	Qualquer agente alquilante (ex. bussulfano, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalano, procarbazina) + irradiação corporal total		Preparação para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) em Leucemias, Linfomas, Mielomas, Sarcoma de Ewing, Neuroblastoma	Quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou irradiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise representam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Qualquer agente alquilante + Radiação pélvica ou testicular		Sarcomas, tumores testiculares	
	Ciclofosfamida total	< 7,5 g/m ²	Vários tipos de cancro e preparação para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas	
	Protocolos que incluam Procarbazina: MOPP BEACOPP	> 3 ciclos > 6 ciclos	Linfoma Hodgkin	
	Protocolos que incluam Temozolomida ou Carmustina + irradiação craniana		Tumores do encéfalo	
	Irradiação testicular	> 2,5 Gy em homens > 6 Gy em rapazes pré-púberes	Tumores testiculares, Leucemia Linfoblástica Aguda, Linfoma não-Hodgkin, Sarcoma, Tumores de células germinais	
	Doses de irradiação corporal total		Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas	
	Irradiação craniana	>40 Gy	Tumores do encéfalo	
Risco moderado Pode ocorrer azoospermia prolongada ou permanente após tratamento, embora não seja frequente	Protocolos que incluam metais pesados:			Níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou irradiação testicular, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem mas não eliminam o risco de esterilidade. Os doentes devem ser aconselhados sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	BEP	2-4 ciclos		
	Cisplatina total	>400 mg/m ²	Tumores testiculares	
	Carboplatina total	>2 g/m ²		
Irradiação testicular (devido a dispersão)	1-6 Gy		Tumor de Wilms, Neuroblastoma	

Nível de risco	Protocolo de Tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no Aconselhamento Reprodutivo
Risco baixo Tratamentos que normalmente causam apenas dano temporário na produção de espermatozoides.	Protocolos que incluam agentes não-alquilantes (ex. ABVD, CHOP, COP, protocolos multi-agente para Leucemia)		Linfoma Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia	Apesar de ser pouco provável que o tratamento provoque esterilidade, os doentes poderão querer considerar preservar a fertilidade devido à possibilidade de recidiva e/ou necessidade de tratamento adicional.
	Irradiação testicular	< 0,2 - 0,7 Gy	Tumores testiculares	
	Antraciclina + Citarabina		Leucemia Mieloblástica Aguda	
Risco muito baixo/Sem risco Tratamentos que não afetam a produção de espermatozoides.	Protocolos multi-fármaco que incluam Vincristina		Leucemia, Linfoma e Cancro do Pulmão	
	Iodo radioativo		Tumores da Tiróide	
	Irradiação testicular (devido a dispersão)	<0,2 Gy	Vários tipos de tumores	
Risco desconhecido	Anticorpos monoclonais (ex. Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix))		Tumores do Cólon, Células Não-Pequenas do Pulmão, Cabeça e Pescoço	Os doentes devem ser informados sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos destes fármacos na produção de espermatozoides; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.
	Inibidores das Tirosinases (ex. Erlotinib (Tarceva), Imatinib (Gleevec))		Cancro de Células Não-Pequenas do Pulmão, Pancreático, Leucemia Mielóide Crónica, GIST	

Reused with permission. © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Loren et al: J Clin Oncol Vol. 31(19), 2013: 2500-2510

Anexo III B.

Categorização do risco de amenorreia permanente em mulheres tratadas com regimes modernos de quimioterapia e radioterapia (ASCO, 2013).

RISCO DE AMENORREIA EM MULHERES TRATADAS COM ANTINEOPLÁSICOS E RADIOTERAPIA.

Esta tabela representa uma compilação da experiência clínica e de dados publicados sobre o efeito de tratamentos oncológicos de uso frequente na função menstrual. Outras medidas de potencial reprodutivo como níveis hormonais, contagem de folículos e resultados clínicos de gravidez não estão refletidas nesta tabela. Os riscos são categorizados para mulheres na pós-puberdade, de acordo com a literatura disponível (exceto quando outras faixas etárias são indicadas). As categorias de risco são as seguintes:

1. **Risco elevado:** >70% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.
Considerações no aconselhamento reprodutivo: quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou radiação do abdómen, pélvis ou eixo hipotálamo-hipófise apresentam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal e amenorreia imediata. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
2. **Risco moderado:** aproximadamente 30 a 70% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.
Considerações no aconselhamento reprodutivo: níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou radiação abdominal, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem o risco de amenorreia imediata mas não eliminam o risco de lesão gonadal. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
3. **Risco baixo:** <30% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.
Considerações no aconselhamento reprodutivo: é pouco provável que estes tratamentos provoquem amenorreia imediata nas doses normalmente utilizadas; no entanto, as doentes devem ser aconselhadas relativamente ao risco de menopausa prematura. As doentes poderão pretender considerar preservação da fertilidade antes ou depois do tratamento.
4. **Risco muito baixo/Sem risco:** risco negligenciável; tratamentos sem efeito no período menstrual.
Considerações no aconselhamento reprodutivo: é pouco provável que estes tratamentos provoquem amenorreia imediata nas doses normalmente utilizadas; no entanto, as doentes devem ser aconselhadas relativamente ao risco de menopausa prematura. As doentes poderão pretender considerar preservação da fertilidade antes ou depois do tratamento.
5. **Risco desconhecido.**
Considerações no aconselhamento reprodutivo: as doentes devem ser informadas sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos reprodutivos destes fármacos; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.

Nível de risco	Protocolo de Tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no Aconselhamento Reprodutivo
Risco elevado Mais de 70% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento	Qualquer agente alquilante (ex. bussulfano, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalano, procarbazina) + irradiação corporal total		Preparação para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas (TCEH) em Leucemias, Linfomas, Mielomas, Sarcoma de Ewing, Neuroblastoma, Coriocarcinoma	Quaisquer tratamentos que incluam doses elevadas de agentes alquilantes e/ou radiação do abdómen, pélvis ou eixo hipotálamo-hipófise apresentam o nível mais elevado de risco de impacto gonadal e amenorreia imediata. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Qualquer agente alquilante + irradiação pélvica		Sarcomas, tumores do ovário	
	Ciclofosfamida total	5 g/m ² em mulheres com idade > 40 anos 7,5 g/m ² em mulheres e raparigas de idade <20 anos	Vários tipos: Cancro da mama, Linfoma Não-Hodgkin, preparação para Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas	
	Protocolos que incluam procarbazina: MOPP BEACOPP	> 3 ciclos > 6 ciclos	Linfoma Hodgkin	
	Protocolos que incluam temozolomida ou carmustina + irradiação craniana		Tumores do encéfalo	
	Doses totais de irradiação abdominal ou pélvica	> 6 Gy em mulheres adultas > 10 Gy em raparigas pós-púberes > 15 Gy em raparigas pré-púberes	Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Sarcomas, Linfoma Hodgkin, tumores do ovário	
	Doses de irradiação corporal total		Transplante de Células Estaminais Hematopoiéticas	
	Irradiação craniana	>40 Gy	Tumores do encéfalo	

Nível de risco	Protocolo de Tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no Aconselhamento Reprodutivo
Risco moderado Cerca de 30 a 70% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.	Ciclofosfamida total	5 mg/m ² em mulheres de idade entre 30 e 40 anos	Vários tipos de cancro, cancro da mama	Níveis mais reduzidos de agentes alquilantes e/ou irradiação abdominal, pélvica ou do eixo hipotálamo-hipófise diminuem o risco de amenorreia imediata mas não eliminam o risco de lesão gonadal. As doentes devem ser aconselhadas sobre a preservação da fertilidade antes de iniciar tratamento.
	Protocolo AC (Doxorrubicina e Ciclofosfamida) para cancro da mama	4 ciclos + Paclitaxel ou Docetaxel em mulheres com idade < 40 anos	Cancro da mama	
	Protocolo FOLFOX4		Cancro do cólon	
	Protocolos que incluam cisplatina		Cancro do colo do útero	
	Irradiação abdominal ou pélvica	10-15 Gy em raparigas pré-púberes 5-10 Gy em raparigas pós-púberes	Tumor de Wilms, Neuroblastoma, Tumores da espinal medula, Tumores cerebrais, recidiva de Leucemia Linfoblástica Aguda ou de Linfoma Não-Hodgkin	
Risco baixo Menos de 30% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento	Protocolos que incluam agentes não-alquilantes (ex. ABVD, CHOP, COP, protocolos multi-fármaco para Leucemia)		Linfoma Hodgkin, Linfoma Não-Hodgkin, Leucemia	É pouco provável que estes tratamentos provoquem amenorreia imediata nas doses normalmente utilizadas; no entanto, as doentes devem ser aconselhadas relativamente ao risco de menopausa precoce. As doentes poderão pretender considerar preservação da fertilidade antes ou depois do tratamento.
	Protocolos para cancro da mama que incluam Ciclofosfamida (ex. CMF, FEC ou FAC)	Mulheres de idade < 30 anos	Cancro da mama	
	Antraciclina + Citarabina		Leucemia Mieloblástica Aguda	
Risco muito baixo/Sem risco Risco negligenciável; sem efeito na função menstrual	Protocolos multi-fármaco que incluam Vincristina		Leucemia, Linfoma, Cancro da mama e Cancro do Pulmão	
	Iodo radioativo		Tumores da Tiróide	

Nível de risco	Protocolo de Tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no Aconselhamento Reprodutivo
Risco desconhecido	Anticorpos monoclonais (ex. Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix), Trastuzumab (Herceptin))		Cancro do Cólon, Cancro de Células Não-Pequenas do Pulmão, Cancro de Cabeça e Pescoço, Cancro da Mama	As doentes devem ser informadas sobre a inexistência de dados conclusivos sobre os efeitos reprodutivos destes fármacos; devem ser discutidas as opções de preservação da fertilidade.
	Inibidores das Tirosinases (ex. Erlotinib (Tarceva), Imatinib (Gleevec))		Células Não-Pequenas do Pulmão, Pancreático, Leucemia Mielóide Crónica, GIST	

Reused with permission. © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.
Loren et al: J Clin Oncol Vol. 31(19), 2013: 2500-2510.