

Recomendações

Recomendações para a preservação do potencial reprodutivo no doente oncológico

Autores:

Ana Teresa Almeida Santos
 Gabriela Sousa
 Adriana Teixeira
 Pepe Cardoso
 Cláudia Melo
 Alexandra Teixeira
 Joaquim Andrade
 Cristina Silva
 Emanuel Gouveia
 Iris Bravo
 Isabel Augusto
 Joana Magalhães
 Nuno Louro
 Bruno Pereira
 Rita Ramalho
 Vanda Patrício
 Sueli Pinelo

Afiliação:

Ana Teresa Almeida Santos, Cláudia Melo,
 Cristina Silva, Iris Bravo, Rita Ramalho,
 Sueli Pinelo
 Sociedade Portuguesa de Medicina da
 Reprodução

Gabriela Sousa, Alexandra Teixeira,
 Emanuel Gouveia, Isabel Augusto,
 Joana Magalhães
 Sociedade Portuguesa de Oncologia

Adriana Teixeira, Joaquim Andrade
 Sociedade Portuguesa de Hematologia

Pepe Cardoso, Nuno Louro, Bruno Pereira
 Sociedade Portuguesa de Andrologia, Medicina
 Sexual e Reprodução

Vanda Patrício
 Sociedade Portuguesa de Ginecologia

Conflitos de interesses:

Nada a apontar

Autor para correspondência:

Gabriela Sousa
 Sociedade Portuguesa de Oncologia
 e-mail:gsousa3140@gmail.com

Resumo

Objetivo: Proporcionar informação atualizada baseada na evidência disponível sobre a preservação do potencial reprodutivo em adultos com cancro.

Métodos: Revisão da literatura publicada após 2006, com recurso à Medline e PubMed. A evidência foi analisada por especialistas das várias sociedades médicas e após reflexão baseada na prática clínica diária e discussão em grupos de trabalho foram elaboradas as recomendações.

Resultados: Foram revistos e analisados os artigos científicos, bem como as recomendações e/ou orientações publicadas por sociedades científicas internacionais. Após revisão da melhor evidência científica, o painel de peritos selecionado para o efeito elaborou as recomendações a aplicar na população portuguesa. O texto esteve disponível para consulta pública e contributos dos elementos das sociedades envolvidas, que foram integrados quando adequado.

Recomendações: Todos os profissionais de saúde devem abordar com o doente oncológico, o risco de infertilidade e as possibilidades de preservação do potencial reprodutivo. O risco individual de cada doente poder vir a sofrer alterações na sua função reprodutiva depende do tipo de cancro, idade e do plano de tratamento. É muito importante proceder à estratificação do risco de infertilidade e à avaliação da fertilidade antes de iniciar qualquer técnica de preservação do potencial reprodutivo. Nos homens, a opção mais comum e mais eficaz é a criopreservação de esperma que pode ser conseguida em 24-48 h. Nas mulheres, a opção preferencial é a criopreservação de ovócitos que pode ser completada em duas a quatro semanas. 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.

Abstract

Objective: To provide updated information about the preservation of reproductive potential in adult cancer based on the available evidence. **Methods:** A review of literature published after 2006 was performed using the Medline and PubMed. The evidence was analyzed by specialists from several medical societies; and reflected upon their on clinical practice. After discussion on several working groups, a series of recommendations were made. **Results:** Scientific literature was reviewed and analyzed, as well as the recommendations and/or guidelines published by international scientific societies. After reviewing the best scientific evidence, the selected panel of experts prepared the recommendations to be implemented in the Portuguese population. Recommendations

were reviewed by the participating medical societies, and comments incorporated when appropriate. **Recommendations:** All health professionals should address with cancer patients, the risk of infertility and preservation of their reproductive potential. The individual risk for reproductive function of each patient depends on the type of cancer, age and treatment plan. It is very important to define the infertility risk, and fertility evaluation before starting any preservation technique of reproductive potential. In men, the most common and most effective option is sperm cryopreservation, which can be obtained in 24-48 h. In women, the preferred option is cryopreservation of oocytes that can be completed in 2 to 4 weeks. Referral must take place as early as possible, right after a cancer diagnosis is established and the need to start a treatment with potentially detrimental effects on reproductive function is considered.

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, muitas das neoplasias diagnosticadas em idades mais jovens necessitam, além do tratamento cirúrgico, de tratamento sistémico ou de radioterapia. Em alguns casos, como nas neoplasias hematológicas, a quimioterapia e a radioterapia são a base do tratamento.

Tendo em conta esta multiplicidade de fatores, o futuro reprodutivo dos 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 do potencial reprodutivo ser muitas vezes complexa e ocorrer num contexto particularmente difícil e emocionalmente

exigente perante 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, apresentam mais motivações positivas para a parentalidade do que as pessoas saudáveis⁹ e, por outro, perante o diagnóstico de infertilidade resultante dos tratamentos da doença oncológica, evidenciam 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 sobrevivência¹³.

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, as formas de os tentar contornar e as 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 no 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 do potencial reprodutivo 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 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 o seu potencial reprodutivo, devendo encaminhá-los, em caso de interesse, para médicos especialistas em medicina da reprodução a fim de tomarem uma decisão em relação à preservação do seu potencial reprodutivo^{16,17,18,19}.

Em Portugal, os resultados preliminares de um estudo ainda em curso (Projeto 2ReproChoose) estão de acordo com a literatura internacional e realçam a importância atribuída pelas mulheres com cancro em idade reprodutiva, à discussão com o seu oncologista sobre o seu futuro reprodutivo, nomeadamente acerca dos riscos de infertilidade futura e das opções de preservação do potencial reprodutivo. Destaca-se também a valorização da preservação do potencial reprodutivo por parte destas doentes²⁰. Para além disto, os resultados deste projeto

salientam a importância atribuída pelos oncologistas à formação em oncofertilidade e a escassa referência dos doentes para centros especializados²¹.

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 que o Serviço Nacional de Saúde assegure a preservação de gâmetas de doentes que correm risco de infertilidade secundária aos 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 da sua fertilidade futura, facilitando a sua referência para centros que disponibilizem técnicas de preservação do potencial reprodutivo masculino e feminino.

Impacto dos tratamentos oncológicos na fertilidade

Diversos estudos internacionais investigaram a fertilidade em sobreviventes de doença oncológica, face a controlos saudáveis, e demonstraram que a probabilidade de estes doentes produzirem descendência é significativamente inferior^{1,2,3,4}. A fertilidade no sobrevivente de cancro é influenciada por um conjunto de fatores inerentes ao próprio doente ou à sua doença, mas também relacionados com o tratamento.

Têm sido desenvolvidas algumas ferramentas, para o cálculo estimado de risco de infertilidade, com base no tipo de neoplasia e nos esquemas terapêuticos mais frequentemente utilizados (**Tabela 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%.⁵

Contudo, e apesar de estas 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 do potencial reprodutivo deve ser discutida previamente ao início do tratamento oncológico**, de forma a permitir a implementação de técnicas para a sua preservação antes de qualquer procedimento terapêutico.

Mecanismos

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

- **Gonadotoxicidade direta**, quando há lesão direta do ovário ou do epitélio seminífero no testículo.
- **Gonadotoxicidade indireta**, quando as alterações interferem com o 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.

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 pénis e prostatectomia) e feminino (histerectomia e ooforectomia bilateral), têm impacto direto na função reprodutora, com possibilidade de infertilidade permanente. Também cirurgias realizadas noutras zonas anatómicas poderão influenciar indiretamente a capacidade fértil (ex.: linfadenectomia retroperitoneal nos doentes com neoplasia do testículo).

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 descendência.⁸

Radioterapia

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

As gónadas são muito sensíveis à radioterapia cujos efeitos gonadotóxicos dependem da dose, do esquema de fracionamento e sobretudo do campo de irradiação.⁸

Na mulher a radioterapia pélvica, para além do risco de induzir falência ovárica, acarreta também o risco de lesão uterina e/ou tubar, que podem ter implicações no sucesso de técnicas de procriação medicamente assistida (PMA) e aumentam o risco de uma gravidez futura, a nível obstétrico e neonatal.⁹ 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 oncológica.⁸

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 no adulto se tornam mais resistentes. Após a radioterapia os homens 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 2,5 Gy tem também um risco intermédio de afetar a função reprodutora, com possível alteração na produção hormonal, nomeadamente hormonas sexuais ou gonadotrofinas.¹⁰

Tabela 1A. Categorização do risco de amenorreia em mulheres tratadas com antineoplásicos e/ou radioterapia*				
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 desenvolvem amenorreia após tratamento.	Qualquer agente alquilante (ex. bussulfano, carmustina, ciclofosfamida, ifosfamida, lomustina, melfalano, procarbazona) + irradiação corporal total		Preparação para transplante de células estaminais hematopoiéticas 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/m2 em mulheres com idade > 40 anos 7,5 g/m2 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 procarbazona: 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	
	Ciclofosfamida total	5 mg/m2 em mulheres de idade entre 30 e 40 anos	Vários tipos de cancro, cancro da mama	
	Protocolo AC (Doxorrubicina e Ciclofosfamida) para cancro da mama	4 ciclos + Paclitaxel ou Docetaxel em mulheres com idade < 40 anos	Cancro da mama	
Risco moderado Cerca de 30 a 70% das mulheres desenvolvem amenorreia após tratamento.	Protocolo FOLFOX4		Cancro do cólon	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.
	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	

Tabela 1A. Categorização do risco de amenorreia em mulheres tratadas com antineoplásicos e/ou radioterapia* (continuação)				
Nível de risco	Protocolo de tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no aconselhamento reprodutivo
Risco baixo Menos de 30% das mulheres desenvolve amenorreia após tratamento.	Protocolos que incluam agentes não-alkilantes (ex. ABVD, CHOP, COP, protocolos multifármaco para leucemia) Protocolos para cancro da mama que incluam Ciclofosfamida (ex. CMF, FEC ou FAC) Antraciclina + Citarabina	Mulheres de idade < 30 anos	Linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia Cancro da mama Leucemia mieloblástica aguda	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.
Risco muito baixo/ Sem risco Risco negligenciável; sem efeito na função menstrual.	Protocolos multifármaco que incluam Vincristina Iodo radioativo		Leucemia, linfoma, cancro da mama e cancro do pulmão Tumores da tireoide	
Risco desconhecido.	Anticorpos monoclonais (ex. Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbix), Trastuzumab (Herceptin)) Inibidores das tirosinases (ex. Erlotinib (Tarceva), Imatinib (Gleevec))		Cancro do cólon, cancro de células não-pequenas do pulmão, cancro de cabeça e pescoço, cancro da mama Células não-pequenas do pulmão, pancreático Leucemia mielóide crónica, GIST	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.

Informação traduzida e adaptada de: Fertility Preservation for Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (2013). Loren et al.: J Clin Oncol Vol. 31(19), 2013: 2500-2510.

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/tp_data_supplements_final_052813_0.pdf

*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). Para cada categoria de risco são incluídas recomendações para o aconselhamento reprodutivo às doentes.

Reused with permission. © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Tabela 1B. Categorização do risco de azoospermia em homens tratados com antineoplásicos e/ou radioterapia*

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 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; preparação para transplante de células estaminais hematopoiéticas	
	Protocolos que incluam Procarbazina: MOPP BEACOPP		Linfoma Hodgkin	
	Protocolos que incluam Temozolomida ou Carmustina + irradiação craniana	> 3 ciclos > 6 ciclos	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	

Tabela 1B. Categorização do risco de azoospermia em homens tratados com antineoplásicos e/ou radioterapia* (continuação)

Nível de risco	Protocolo de tratamento	Fatores relacionados com o doente e a dose	Indicações terapêuticas habituais	Considerações no aconselhamento reprodutivo
Risco moderado Pode ocorrer azoospermia prolongada ou permanente após tratamento, embora não seja frequente.	Protocolos que incluam metais pesados: BEP Cisplatina total Carboplatina total	2-4 ciclos > 400 mg/m ² > 2 g/m ²	Tumores testiculares	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.
	Irradiação testicular (devido a dispersão)	1-6 Gy	Tumor de Wilms, neuroblastoma	
Risco baixo Tratamentos que normalmente causam apenas dano temporário na produção de espermatozoides.	Protocolos que incluam agentes não-alkilantes (ex. ABVD, CHOP, COP, protocolos multiagente para leucemia)		Linfoma Hodgkin, linfoma não-Hodgkin, leucemia	
	Irradiação testicular Antraciclina + Citarabina	< 0,2 - 0,7 Gy	Tumores testiculares Leucemia mieloblástica aguda	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.
Risco muito baixo/ Sem risco Tratamentos que não afetam a produção de espermatozoides.	Protocolos multifármaco que incluem Vincristina Iodo radioativo		Leucemia, linfoma e cancro do pulmão Tumores da tireoide	
	Irradiação testicular (devido a dispersão)	< 0,2 Gy	Vários tipos de tumores	
Risco desconhecido	Anticorpos monoclonais (ex. Bevacizumab (Avastin), Cetuximab (Erbitux))		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 mieloide crónica, GIST	

Informação traduzida e adaptada de: Fertility Preservation for Patients with Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update (2013). Loren et al: J Clin Oncol Vol. 31 (19), 2013: 2500-2510.
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/tp_data_supplements_final_052813_0.pdf

*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). Para cada categoria de risco são incluídas recomendações para o aconselhamento reprodutivo.

Reused with permission. © 2014 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved.

Tratamento sistémico

Quimioterapia

A quimioterapia sistémica na mulher pode originar depleção direta do pool folicular (no caso dos agentes alquilantes), toxicidade celular por stress oxidativo (ciclofosfamida e antraciclina) ou lesão vascular (no caso da doxorubicina)¹¹.

No homem, os antineoplásicos causam predominantemente lesões no epitélio seminífero com consequentes 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 germinativas¹².

Terapêuticas biológicas

Existe ainda pouca informação sobre o impacto das **terapêuticas biológicas** na fertilidade.¹³ A utilização de anticorpos monoclonais e de inibidores da tirosina-cinase na gravidez está condicionada pelo seu risco teratogénico. O bevacizumab, anticorpo monoclonal anti-VEGF, usado frequentemente em associação com quimioterapia sistémica em neoplasias do cólon, condiciona taxas de falência ovárica na ordem dos 34%¹⁴.

Hormonoterapia

Na mulher a indução de amenorreia prolongada tem impacto na fertilidade devendo ter-se em consideração que o próprio tratamento hormonal (cancro da mama) se associa inevitavelmente ao envelhecimento ovárico.

No homem, apesar de ser maioritariamente utilizada em contexto de terapêuticas paliativas num tumor que acomete maioritariamente homens mais velhos (cancro da próstata), existe uma subpopulação em que a hormonoterapia pode ser utilizada como tratamento adjuvante à radioterapia prostática com intenção curativa. Nestes doentes, esta castração química leva quase inevitavelmente à azoospermia, o que se poderá tornar relevante se o doente tiver projetos de parentalidade futura.

Imunoterapia

Nos últimos anos tem-se assistido a um significativo desenvolvimento nesta área terapêutica. Na prática clínica atual, a imunoterapia apenas tem sido usada no contexto da doença avançada, irressuscável ou metastizada. 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 três grupos principais de terapêuticas dirigidas ao sistema imune:

- Citocinas (interferon e interleucinas) – usadas há alguns anos, sobretudo no tratamento do carcinoma de células renais e no melanoma metastizado.

- Anticorpos monoclonais ou pequenas moléculas inibidoras da tirosina-cinase (TKI's) dirigidos às chamadas moléculas *checkpoints* imunes (CTLA4) que desempenham um 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 conhecido¹⁵, contudo um dos mecanismos que pode interferir com a fertilidade é a endocrinopatia imune.

Tratamentos combinados

A utilização concomitante de **quimioterapia** (QT) e **radioterapia** (RT) aumenta o risco de infertilidade. Quando usados em conjunto (p. ex. no sarcoma de Ewing), a RT tem-se mostrado a principal responsável pelo risco elevado de infertilidade.⁶

O transplante de medula óssea acarreta taxas de falência ovárica entre 72-100%, de acordo com vários estudos.¹⁴ Estas taxas devem-se à utilização de irradiação corporal total ou associação de ciclofosfamida e busulfano.¹⁶

Os tratamentos com iodo radioativo 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 o ano seguinte ao tratamento.¹⁷

Técnicas de preservação e de proteção do potencial reprodutivo

Diversas estratégias foram propostas nos últimos anos para proteger e/ou preservar o potencial reprodutivo 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).

Mulher

Técnicas para preservação do potencial reprodutivo:

1. Criopreservação de embriões

A preservação do potencial reprodutivo 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.

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 do potencial reprodutivo.

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 do potencial reprodutivo 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 do potencial reprodutivo através da criopreservação de ovócitos compreende uma fase inicial de estimulação hormonal, seguida de punção folicular e criopreservação por vitrificação (congelamento ultrarrápido). 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 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 constrangimentos 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 consequente 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 supra-fisiológico 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 clíni-

cas). Existem, no entanto, protocolos que associam às gondo-
trofinas 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* ou outras mutações com risco associado de cancro (Síndrome de Lynch, p53, ou outras), assim como 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 condicionando o sucesso de uma gravidez futura).

Nota: O processo de tomada de decisão relativa à preservação do potencial reprodutivo 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 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 micropoliúísticos.

Técnicas para proteção do potencial reprodutivo:

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 do potencial reprodutivo.

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 estádios precoces e com lesões ≤ 2 cm, que pretendam preservar a sua fertilidade.

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

No tratamento de outras neoplasias ginecológicas, as intervenções para preservação do potencial reprodutivo 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 do potencial reprodutivo com resultados contraditórios^{9,10}.

Estes ensaios têm tido dificuldades de recrutamento (amostras pequenas e heterogêneas em termos de tratamento citostático), definição controversa dos objetivos, 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 da GnRH (Goserelina) em associação com a quimioterapia *standard* e outro grupo apenas quimioterapia. As doentes realizaram esquemas de quimioterapia com ciclofosfamida, sendo o esquema da escolha do investigador. As doentes incluídas no braço do agonista da GnRH receberam goserelina na dose de 3,6 mg, por 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, foram publicados os resulta-

dos 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 estatisticamente significativa (21% versus 11%, $p = 0,03$).

A evidência publicada até à data não é suficiente para recomendar a utilização de análogos da GnRH em detrimento de outras técnicas de preservação do potencial reprodutivo. Mesmo que seja considerada a sua utilização durante a quimioterapia, nomeadamente em doentes com carcinoma da mama com recetores hormonais negativos, mantém-se a recomendação de referência da doente a consulta de Medicina da Reprodução.

Em situação de emergência ou em raras circunstâncias, quando as opções validadas não possam ser utilizadas, a proteção da função ovárica com análogos da GnRH pode ser considerada.

Homem

Técnicas para preservação do potencial reprodutivo:

1. Criopreservação de espermatozoides

A recolha e armazenamento de espermatozoides para preservação do potencial reprodutivo masculino é um procedimento bem estabelecido e na maioria das vezes simples, principalmente em idade pós-pubertária. Esta técnica tem apresentado resultados satisfatórios, com uma taxa de gravidez por transferência de embriões resultantes de fertilização *in vitro* com gametas congelados na ordem dos 40-50%.^{12,13}

A criopreservação de espermatozoides foi reportada com sucesso em rapazes com idade superior a 13 anos, com espermogramas normais^{14,15}. É o método recomendado em adultos e rapazes pós-púberes.

A Sociedade Americana de Medicina da Reprodução recomenda que se efetuem três colheitas com um período de abstinência mínimo de 48 horas entre cada amostra. Desta forma, apesar de ser um procedimento simples e rápido, os doentes devem ser referenciados atempadamente de modo a maximizar as taxas de sucesso.

Quando não é possível efetuar colheita de espermatozoides por masturbação (ex.: ansiedade, fadiga, hipogonadismo, diabetes, traumatismo vertebro-medular, doença neurológica, iatrogenia medicamentosa - antidepressivos ou medicação opioide) recomenda-se o recurso a vibroestimulação, electroejaculação ou técnicas de biópsia testicular.

2. Criopreservação de tecido testicular

Esta é uma técnica de preservação do potencial reprodutivo que poderá ser oferecida a doentes que não conseguem obter uma amostra de esperma adequada ou a rapazes pré-púberes (sendo nesta idade considerada experimental).

O objetivo final é a utilização dos espermatozoides isolados do tecido biopsado em técnicas de PMA, ou a transplantação deste tecido após a cura (no caso da colheita em crianças), com a

possibilidade de restaurar a espermatogénese a partir das espermatogónias criopreservadas. Apesar de já ter sido demonstrada a eficácia do transplante de epitélio germinativo em modelos animais, tal evidência carece de confirmação em humanos.

Técnicas para proteção da fertilidade:

1. Cirurgia conservadora

Em doentes com neoplasia do testículo a espermatogénese e esteroidogénese podem ser mantidas através do recurso a orquidectomia parcial. Esta abordagem conservadora deve ser especialmente considerada em doentes com tumores bilaterais ou tumores em testículo único se o volume tumoral é inferior a 30% da gónada com valores de testosterona pré-operatórios normais¹⁶. Nestes casos, devem ser feitas biópsias do parênquima restante para excluir a presença de neoplasia germinativa intratubular.

2. Terapêutica com análogos da GnRH

A 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 sugeriram eficácia desta técnica, mas, no homem, os estudos falharam na demonstração de preservação do potencial reprodutivo ou na obtenção de um retorno mais rápido da espermatogénese após quimioterapia¹⁷.

3- Proteção gonadal

Em doentes que necessitam de radioterapia abdominal ou pélvica, a proteção gonadal com material blindado é o procedimento *standard* para reduzir a exposição à radiação dos órgãos reprodutores e proteger a função reprodutora.

Contextualização portuguesa

As técnicas de preservação do potencial reprodutivo feminino e masculino estão disponíveis no âmbito do Serviço Nacional de Saúde (SNS) e em diferentes instituições privadas de saúde.

No âmbito do SNS, os procedimentos associados à realização das técnicas e à congelação dos gametas recolhidos não comportam custos para além dos inerentes à medicação necessária nas mulheres submetidas a estimulação ovárica.

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 cinco anos que ultrapassam os 80%³.

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

Mulher

Cancro ginecológico

Sempre que exequível, em casos selecionados, em que não se comprometa a eficácia do tratamento oncológico, deve considerar-se 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). As taxas de recorrência e mortalidades descritas são semelhantes aos casos tratados com histerectomia radical ou radioterapia.

É de referir que a traquelorrafia apresenta morbidade associada importante (necessidade de cerclagem uterina; infertilidade (14-41%); estenose cervical; aborto tardio; parto pré-termo (20-25% abaixo das 32 semanas)⁴.

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. Deve ser referido à doente que após radioterapia pélvica o útero irradiado pode contribuir para aumento da infertilidade⁵.

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 situações de causa hereditária (síndrome de Lynch ou carcinoma colorretal hereditário não polipóico).

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

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

Idêntica atitude deve ser tida em relação à hiperplasia atípica, já que cerca de 30% dos casos de hiperplasia complexa atípica evolui para carcinoma endometrial se não forem tratados.⁶

As doentes devem ser informadas da necessidade de repetição periódica de biópsias endometriais bem como da necessidade de completar cirurgia após gravidez.

Tumor borderline do ovário

Mais de 30% dos tumores *borderline* do ovário atingem mulheres com idade inferior aos 40 anos. Estas doentes apresentam excelente sobrevivência, podendo haver tumor bilateral em 25-35% dos casos.

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). Nestes casos, a recidiva é geralmente sob a forma de tumor *borderline*, pelo que o tratamento conservador não apresenta assim impacto negativo na sobrevivência^{8,9,10}.

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 invasor¹¹ devendo aqui realizar-se anexectomia unilateral.

Após a cirurgia, em mulheres com parceiros, poderá haver tentativa de gravidez espontânea; em mulheres solteiras poderá ser proposta a preservação de ovócitos atendendo ao risco aumentado de recorrência após cirurgia conservadora.

A estimulação ovárica nestas mulheres apesar de levantar algumas questões, parece ser segura, sem aumento das recorrências em relação às mulheres que fizeram cirurgia conservadora, e, sem impacto na sobrevida^{12,13}.

Cancro epitelial do ovário

3 a 17% destes tumores atingem mulheres com idade inferior a 40 anos.¹⁴

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%.^{15,16}

No caso de mulheres tratadas com cirurgia conservadora e infertilidade, ou, em mulheres cujo diagnóstico de cancro epitelial do ovário foi um achado operatório e que necessitem de completar o estadiamento cirúrgico, pode colocar-se a indicação de estimulação ovárica para tentativa de gravidez ou preservação da fertilidade. Também aqui a literatura é escassa, já

existindo, porém, casos relatados de sucesso com a estimulação ovárica controlada e subsequente gravidez^{17,18}.

Cancro não epitelial do ovário

Apesar de neoplasias raras, atingem maioritariamente mulheres jovens.

A cirurgia conservadora, em particular nos tumores de células germinativas, parece ser segura com taxas de cura de 90-95%¹⁹. 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. A estimulação ovárica com letrozol deverá nestas situações deverá ser a estratégia a adotar.

A criopreservação de tecido ovárico nas situações de cancro epitelial e não epitelial do ovário, apesar de já terem sido relatadas com sucesso bem como o seu subsequente transplante^{20,21}, apresenta risco indiscutível de reintrodução de células tumorais pelo que ainda não deve ser recomendada nestas situações.

Cancro da mama

Evidência recente sugere que 40-50% das mulheres com história de cancro da mama desejam uma futura gravidez²² mas no entanto apenas 4-7% consegue engravidar²³.

Para a criopreservação de embriões ou de ovócitos é necessário realizar uma estimulação ovárica para recrutamento multifolicular, seguida de punção folicular para recolha de ovócitos, o que acarreta um aumento supra-fisiológico 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^{23,24,25}. O inibidor mais estudado neste contexto é o letrozol²⁶.

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 tratamento²⁷.

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 oncológico²⁸ e tem-se revelado uma estratégia útil quando há constrangimentos de tempo por necessidade de iniciar rapidamente tratamento sistémico, potencialmente gonadotóxico²⁸. 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.

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 gâmetas, embriões ou tecido ovárico^{29,30}. A preservação de tecido ovárico poderá acarretar risco de reintrodução de células tumorais.

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 antraciclina e cisplatina, com risco intermédio de infertilidade, para além do fluoracilo (5-FU), que acarreta menor risco. Estão descritas metástases ováricas entre 7 a 54% dos casos diagnosticados na mulher.^{31,32}

Outras neoplasias:

Tumores do SNC (gliomas e oligoastrocitomas)

Numa análise de 15 anos de prática de técnicas de preservação da fertilidade de um centro, estes tumores corresponderam a 4,9% dos casos (19/391). Estão reportados 11 casos de mulheres com neoplasias do SNC submetidas a técnicas de PMA com congelação de embriões com resultados sobreponíveis a mulheres não doentes.³³

Os doentes com ressecção macroscópica total que tenham de fazer terapêutica complementar com temozolamida (agente alquilante) deverão ser informados 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 informadas dos riscos de infertilidade futura.

Os ovários deverão ser protegidos da radioterapia pélvica por transposição.

Melanoma maligno

Não existem casos descritos de preservação do potencial reprodutivo em mulheres com melanomas malignos. A doença disseminada tem muito mau prognóstico e é tratada por imunoterapia e terapêuticas-alvo, cuja implicação na fertilidade é mal conhecida.³⁴ O Ipilimumab pode interferir com a fertilidade por via de endocrinopatia imune.

A terapêutica com quimioterapia, baseada em agentes alquilantes, não altera a sobrevida destes doentes.³⁵

Doentes portadoras de mutações BRCA

A salpingooforectomia bilateral profilática apenas deve ser realizada depois de completado o projeto reprodutivo da mulher.³⁶

Estas doentes podem apresentar reserva ovárica diminuída previamente à realização de qualquer tratamento, pelo que poderão ser mais suscetíveis a apresentar falência gonadal induzida pela quimioterapia.³⁷ Nestes casos não está indicada a preservação de tecido ovárico.

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

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 (esquema BEP ou carboplatina) recuperam rapidamente a sua fertilidade após finalizarem o tratamento. Não obstante, alguns doentes apresentam alterações da espermatogénese e subfertilidade prévias ao diagnóstico e a qualquer manobra terapêutica. A infertilidade pode mesmo, em casos pontuais, servir de alerta para o diagnóstico de cancro do testículo.

Cirurgia

Nos doentes com cancro do testículo, sobretudo nos casos de neoplasia intraepitelial, a produção hormonal e de espermatozoides pode ser mantida através do recurso a uma orquidectomia parcial.³⁷ (ver **Técnicas para proteção da fertilidade**). Esta abordagem cirúrgica conservadora deve ser especialmente considerada em doentes com tumores bilaterais ou tumores em testículo único se o volume tumoral é inferior a 30% da gónada e as regras cirúrgicas oncológicas são respeitadas³⁸. Nestes casos, devem ser feitas biópsias do parênquima restante para excluir a presença de neoplasia germinativa intratubular. A linfadenectomia retroperitoneal também acarreta potencial morbidade ejaculatória. Aconselha-se a criopreservação de esperma e se possível, realizar sempre uma técnica de “nerve-sparing”.

Outras neoplasias:

Tumores germinativos extragonadais, neoplasias primárias do SNC, tumores da nasofaringe, tumores digestivos ou outros

Os dados existentes referentes a cada uma destas situações são escassos. Contudo, deve ser avaliado o prognóstico da doença

e geridas as expectativas do doente. Importante salientar que os doentes que irão necessitar de terapêuticas pélvicas (cirurgia ou radioterapia) devem ser informados das possíveis alterações na função erétil e ejaculatória.

Como referido e dado que o método mais generalizado para preservação do potencial reprodutivo no homem é a criopreservação de esperma, esta possibilidade deve ser oferecida aos doentes que manifestem desejo de preservar a sua fertilidade, sem prejuízo do início do tratamento.

Doenças hematológicas

As doenças hematológicas malignas mais frequentemente encontradas em idade fértil e nas crianças são:

- Leucemias agudas.
- Linfomas, sobretudo doença de Hodgkin.
- Leucemias mieloides crónicas.
- 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 consequência da trombocitopenia ou 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 cinco anos) uma probabilidade significativa de recaída da doença, mais elevada nos dois 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-cinase (anagrelide, por exemplo) de longa duração (anos) o que, no caso dos homens, poderá determinar uma diminuição da espermatogénese. Nas mulheres existe um risco elevado de gravidezes inesperadas sob tratamento com fármacos cujos efeitos teratogénicos são ainda insuficientemente conhecidos.

Preservação do potencial reprodutivo em doenças hematológicas

Leucemias agudas e linfomas

No homem deve realizar-se a criopreservação de esperma, logo após o diagnóstico, desde que não haja suspeita de invasão testicular.

Na mulher

Linfomas: Este nome designa de forma genérica diferentes doenças dos linfócitos com forma de apresentação, sintomatologia, agressividade da doença e prognóstico muito diferentes. A idade de apresentação, a invasão na apresentação ou na evolução da doença dos órgãos reprodutores e a necessidade ou não de urgência no tratamento são por isso mesmo também muito variáveis. Por outro lado, a terapêutica clássica vai sofrendo modificações com o aparecimento de novas terapêuticas e a publicação na comunidade científica de novos resultados de ensaios clínicos que vão sendo realizados. Por tudo isto, propomos nas doentes em idade fértil, uma reunião entre o hematologista médico da doente e a equipa de Medicina de Reprodução, para elaboração do plano a seguir para a doente no que respeita a preservar o seu potencial reprodutivo, tendo em conta a vontade desta, após o diagnóstico e antes do início do tratamento de indução.

Leucemias: 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 de radioterapia ou de quimioterapia, para efeito de “washout” dos fármacos citostáticos utilizados).

A gravidez deve ser adiada até, pelo menos, dois anos após a 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, devem recolher-se 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 três 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 o momento da gravidez, considera-se 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

A trombocitemia essencial parece não se acompanhar de alterações definitivas da fertilidade, 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 extre-

mas 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).

Quadro 1. Recomendações clínicas para a preservação/proteção do potencial reprodutivo na mulher

Cirurgia

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

Radioterapia

Sempre que seja necessário efetuar radioterapia pélvica, como complemento do tratamento cirúrgico (adjuvante) ou com intenção curativa (quimiorradioterapia concomitante) deve considerar-se:

- A transposição ovárica.
- Proteção gonadal com material blindado (se não for possível nenhuma das técnicas de preservação do potencial reprodutivo).

Sempre que seja necessária a realização de radioterapia cranioespinhal deve considerar-se a realização de técnicas de preservação do potencial reprodutivo.

Tratamento sistémico

Idealmente, todas as mulheres que desejem preservar o seu potencial reprodutivo 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 do potencial reprodutivo, 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 criopreservação de tecido ovárico (técnica experimental). A estimulação hormonal pode ser utilizada em doentes com cancro da mama com indicação para quimioterapia neoadjuvante, adjuvante e/ou hormonoterapia durante 5-10 anos. Nas situações em que os recetores hormonais são positivos deve ser considerada a estimulação hormonal associada a letrozol.

Quadro 2: Indicações gerais para a preservação do potencial reprodutivo na mulher

Mulheres com idade inferior a 40 anos.

Adequada reserva ovárica (contagem de folículos antrais, níveis de Hormona Anti-Mulleriana).

Projeto reprodutivo incompleto.

Prognóstico favorável.

Quadro 3: Contraindicações gerais para a preservação do potencial reprodutivo na mulher

Mulheres com idade ≥ 40 anos.

Falência ovárica.

Projeto reprodutivo completo.

Doença metastizada ou prognóstico muito reservado.

Quadro 4: Recomendações clínicas de preservação/proteção do potencial reprodutivo no homem e jovens pós-púberes

Colheita e criopreservação de esperma - deve ser realizada aquando do diagnóstico e antes de qualquer procedimento terapêutico, desde que não haja suspeita de invasão testicular, ou que não comprometa a realização e/ou o início do tratamento.

Cirurgia

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

Radioterapia

Sempre que o recurso à radioterapia pélvica ou cranioespinhal for necessária e possa comprometer a função gonadal, deve ponderar-se criopreservação de esperma. Também poderá ser necessário recorrer à proteção gonadal, se adequado.

Tratamento sistémico

É recomendado que antes de qualquer tratamento sistémico que possa comprometer o potencial reprodutivo, se deva proceder à colheita e criopreservação de esperma.

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 do potencial reprodutivo, tendo em atenção os seguintes aspetos:

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 do potencial reprodutivo.

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.

Tempo

- O tempo é essencial.

Os tratamentos de preservação do potencial reprodutivo 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 do potencial reprodutivo pode ser completada em duas a quatro semanas. Contudo, alguns procedimentos experimentais podem ser realizados mais rapidamente.
- 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.

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 necessários para a estimulação ovárica.

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*.
3. De Angelis, Sant M, Colemanet MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: Results of EURO-CARE-5 – A population-based study. *The Lancet Oncology*, 15, (1) 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 et al. (2012). Factors affecting decision making about fertility preservation after cancer diagnosis: A qualitative study. *BJOG*, 119, (9) 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 et al. (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 et al. (2012). The European Society of Breast Cancer Specialists recommendations for the management of young women with breast cancer. *European Journal of Cancer*, 48, (18) 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*. Disponível em: <http://wiki.cancer.org.au/>
 18. Loren, A, Mangu, P, Beck, L et al. (2013). Fertility preservation for patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 31, (19) 2500-10. doi: 10.1200./jco.2013.49.2678
 19. Peccatori, F, Azim, H, Orecchia, R et al. (2013). Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 24 suppl 6, vi160-70. 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, Valencia, 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.

Impacto dos tratamentos na fertilidade

1. Green DM, Kawashima T, Stovall M et al. Fertility of female survivors of childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009. 27(16):2677-85.
2. Green DM, Kawashima T, Stovall M et al. 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 et al. 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. Cancer and fertility preservation: Barcelona consensus meeting. F. Martínez et al. *Gynecol Endocrinol*. 2013.
6. Wallace WH, Kelsey TW. Human ovarian reserve from conception to menopause. *PLoS ONE* 2010;5:e8772.
7. Ovarian function in female survivors after multimodal Ewing sarcoma therapy. Raviborska A. et al. *Pediatric Blood Cancer*, 2014 Nov 15. doi:10.1002
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. The effects of cancer treatment on reproductive functions: guidance on management. Royal College of Physicians, The Royal College of Radiologists, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. (2007)

11. Ben-Aharon I, Shalgi R. What lies behind chemotherapy-induced ovarian toxicity? *Reproduction*. 2012; 144: 153-163.
12. Meistrich M.L. Male Gonadal Toxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 August; 53(2): 261-266.
13. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. Alison W. Loren et al. *JCO*. 2013.49.2678
14. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001.
15. 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
16. National Cancer Institute: FDA approval for bevacizumab. Disponível em: <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>
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.
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, Meirow 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, Unger JM, Phillip KA 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 et al. Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients. *Hum Reprod*. 2002 Dec;17(12):3157-61.
15. Menon S, Rives N, Mousset-Siméon N et al. Fertility preservation in adolescent males: experience over 22 years at Rouen University Hospital. *Hum Reprod*. 2009 Jan;24(1):37-44.
16. P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba et al. Guidelines on Testicular Cancer, European Association of Urology, 2015.
17. Meistrich ML, Shetty G. Hormonal Suppression for Fertility Preservation in Males and Females. *Reproduction*. 2008 Dec;136(6):691-701.

Técnicas de preservação e/ou de proteção do potencial reprodutivo

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. Disponível 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 et al. 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

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 2014)
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 2014)
4. Plante M, Gregoire J, Renaud MC, Roy M: The vaginal radical trachelectomy: an update of a series of 125 cases and 106 pregnancies. *Gynecol Oncol*. 2011;121(2):290.
5. Teh WT, Stern C, Chander S, Hickey M. et al. The impact of uterine radiation on subsequent fertility and pregnancy

- outcomes. *Biomed Res Int*. 2014. Epub 2014 Aug 6. Review. PMID: 25165706.
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, Kim DY, Kim TJ et al. Hormonal therapy for women with stage IA endometrial cancer of all grades. *Obstet Gynecol* 2013; 122 (1): 7-14. PMID: 23743459.
 8. Morice P et al. Borderline tumours of the ovary and fertility. *Eur J Cancer* 2006; 42:149-58.
 9. Zanetta G et al. Behavior of borderline tumors with particular interest to persistence, recurrence, and progression to invasive carcinoma: a prospective study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2658-64.
 10. Alvarez R et al. Fertility sparing treatment in borderline ovarian tumours: *ecancer* 2015; 9:507.
 11. Khunamornpong S et al. Mucinous tumor of low malignant potential ("borderline" or "atypical proliferative" tumor) of the ovary: a study of 171 cases with the assessment of intraepithelial carcinoma and microinvasion. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30: 218-30.
 12. Park CW, Yang KM, Kim HO 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.
 13. Denschlag D. Clinical recommendation on fertility preservation in borderline ovarian neoplasm: ovarian stimulation and oocyte retrieval after conservative surgery. *Gyn Obst Inv* 2010; vol 70:160-165.
 14. Theodoros M. Reproduction beyond cancer: A message of hope for young women. *Gynecologic Oncology* 2006, 103; 3, 1109-1121.
 15. Fruscio R et al. Conservative management of early stage epithelial ovarian cancer: results of a large retrospective series. *Ann Oncol* 2013, 24 (1), 138-144.
 16. Zapardiel I, Diestro MD, Aletti G. Conservative treatment of early stage ovarian cancer: oncological and fertility outcomes. *Eur J Surg Oncol* 40(4), 387-393.
 17. Alvarez M; Solé M, Devesa M et al. Live birth using vitrified-warmed oocytes in invasive ovarian cancer: case report and literature review. *Rep Biom Online* (2014) 28, 663-668.
 18. Abu-Musa A, Seoud M, Hannoun A. In vitro fertilization in a patient with ovarian cancer (stage IC) following conservative surgery and chemotherapy: a case report. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008. 29, 408-410.
 19. Tomao F et al (2015). *Crit Rev Oncol Hemato*. Special issues in fertility preservation for gynecologic malignancies.
 20. Jensen AK et al. Outcomes of ovarian tissue transplantations of cryopreserved ovarian tissue to 41 women in Denmark. *Human Reprod*, 2015 Dec 30 (12): 2838-45.
 21. Domans MM et al. Ovarian tissue cryopreservation followed by controlled ovarian stimulation and pick-up of mature oocytes does not impair the number or quality of retrieved oocytes. *J Ovarian Research* 2014; 7:80.
 22. Litton JK. Breast cancer and fertility. *Curr Treat Options Oncol* 13:137-145, 2012.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Oktay K, Buyuk E, Libertella N, Akar M, Rosenwaks Z. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol*. 1; 23 (19):4347-53, 2005.
 26. Mitwally MF, Casper RF. Aromatase inhibition improves ovarian response to follicle-stimulating hormone in poor responders. *Fertil Steril*; 77:776-780, 2002.
 27. 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.
 28. Sönmezer M, Türkçüoğlu I, Coşkun U, Murat S, Oktay K. Random-start controlled ovarian hyperstimulation for emergency fertility preservation in letrozole cycles. *Fertil Steril*. 95(6):2125.9-11, 2011.
 29. Spanos C, Mamopoulos A, Tsapas A, Syrakos A, Syrakos T, Kiskinis D. Female fertility and colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2008 Aug; 23(8):735-43.
 30. O'Neill MT, Ni Dhonnchu T, Brannigan AE. Topic update: effects of colorectal cancer treatments on female fertility and potential methods for fertility preservation. *Dis Colon Rectum*. 2011 Mar; 54(3):363-9.
 31. Bastings L, Beerendonk CM, Westphal JR et al. Autotransplantation of cryopreserved ovarian tissue in cancer survivors and the risk of reintroducing malignancy: a systematic review. *Human Rep Update*. 2013; 19 (5):483-506.
 32. Earle C, Mamon H. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. *Uptodate* Feb 2015.
 33. Courbiere et al. Emergency IVF for embryo freezing to preserve female fertility: a French multicentre cohort study. *Hum Reprod* 2013; 28 (9): 2381-2388.
 34. Grunewald S, Jank A. 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
 35. Sosman JA. Overview of the management of advanced cutaneous melanoma. *MD Uptodate* Feb 2015.

³⁶. Loren AW, Mangu PB, Nohr Beck L, et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JCO*. 2013.49.2678.

³⁷. 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.

³⁸. P. Albers, W. Albrecht, F. Algaba et al. Guidelines on Testicular Cancer, European Association of Urology, 2015.