

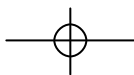
MANUAL DA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM PACIENTES COM CÂNCER

*Dr. Arnaldo Schizzi Cambiaghi
Dra. Daniella Spilborghs Castellotti*

Por que é tão importante?

O diagnóstico de câncer é considerado um dos mais sofridos na vida de uma pessoa. Entretanto, se por um lado esta realidade causa pânico ao se pensar no futuro que vem pela frente, a posterior notícia que os tratamentos para este mal estão cada vez mais eficazes, poderá trazer algum conforto. Uma das mais importantes considerações ao se determinar qual será o tipo de tratamento que o paciente será submetido, principalmente para crianças antes da puberdade, adolescentes, homens e mulheres mais jovens que não têm filhos e ainda os desejam ter, é: **qual será o prejuízo da fertilidade após a recuperação?** Estima-se que em 2010, **um em cada 250** adultos será sobrevivente de tratamentos de câncer, pois a radioterapia, a quimioterapia, em conjunto com cirurgias, podem curar até 90%⁽¹⁾. Isto torna a responsabilidade do médico oncologista ainda maior pois, não estar atento a este detalhe tão importante, poderá reservar um futuro muito frustrante para este paciente.

Quanto às mulheres calcula-se que, anualmente, 650 mil são atingidas pelo câncer invasivo e 8% delas (52 mil) tem menos de 40 anos. Estima-se que uma em cada 52 mulheres deverá ter câncer antes dos 39 anos^(2,3). A cada ano mais mulheres jovens têm câncer. Também



são registrados anualmente um aumento de 0,3% de casos. O índice de cura vem aumentando: 0,6% por ano e por isso é importante pensar na fertilidade futura destes pacientes⁽⁴⁾.

A radioterapia, quando for realizada no baixo abdômen, poderá danificar ou até destruir os ovários, dependendo do tamanho e da localização do tumor e da intensidade da irradiação necessária para a cura⁽⁵⁾. Quando isto ocorre, a mulher pára de produzir hormônios e entra na menopausa, impedindo a gestação com seus próprios óvulos. O mesmo pode ocorrer com a quimioterapia⁽⁶⁾ que, dependendo das drogas utilizadas e das doses necessárias para a cura da doença poderá, além de extinguir o tumor, prejudicar também a função ovariana⁽⁷⁾. As cirurgias castradoras são, muitas vezes, a melhor opção para a cura da mulher, entretanto poderão definir para sempre o futuro infértil da mulher. As mesmas considerações são válidas para o homem.

É importante que o médico que trata o paciente com câncer tenha conhecimento das técnicas atuais para preservação da fertilidade, a fim de garantir, após a cura dos seus pacientes, a possibilidade de terem filhos e construir suas famílias.

Técnicas para preservação da fertilidade

No homem

CONGELAMENTO DO SÊMEN

É um processo realizado com técnicas bem estabelecidas e resultados confiáveis. O sêmen deverá ser coletado através da masturbação, preferencialmente em várias amostras. Será congela-

do à -196°C, armazenado por tempo indeterminado podendo ser descongelado e utilizado no momento adequado.

CONGELAMENTO DE TECIDO TESTICULAR

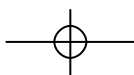
Embora o congelamento do sêmen seja uma opção simples e de fácil execução, o congelamento do tecido testicular pode oferecer uma opção a longo prazo, principalmente nos casos de alguns tumores que prejudicam a qualidade do sêmen^(8,9). É ainda uma técnica experimental, mas pode em alguns casos ser a única opção. Espera-se que no futuro, com o avanço nas pesquisas para o uso de células-tronco, a técnica de congelamento testicular possa ser uma alternativa interessante.

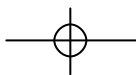
OBSERVAÇÃO

Quando houver urgência para o início do tratamento oncológico, pelo menos uma amostra de sêmen deverá ser congelada.

Perguntas que deverão ser respondidas pelo médico ao paciente, seus pais ou responsáveis (caso seja menor de idade), antes do início do tratamento oncológico:

- 1) O tratamento afetará a fertilidade do homem ou do menino? Se a resposta for "sim", qual a melhor técnica para preservar a fertilidade?
- 2) Como e quando o paciente poderá saber se é fértil ou não após o término do tratamento? Existem testes para isto?





- 3) Se a fertilidade não for preservada, existem alternativas para que ele possa ter filhos futuramente?
- 4) Se for realizado o congelamento do sêmen ou tecido testicular, existe uma data limite para serem utilizados?
- 5) Haverá mudanças do desejo sexual?
- 6) Haverá riscos para a gestação ou para a criança quando ele tiver seus filhos?
- 7) Quais são as clínicas especializadas que podem indicar os melhores métodos para preservar a fertilidade?

Na mulher

As meninas nascem com um número limitado de óvulos. A quantidade de óvulos diminui gradativamente a partir da primeira menstruação até chegar na menopausa quando já não existem mais óvulos disponíveis para serem fertilizados^(10,11). A radioterapia e a quimioterapia tendem a acelerar ainda mais esta perda da capacidade reprodutiva.

Novas técnicas têm proporcionado esperanças para preservar ou recuperar a fertilidade em meninas e mulheres que são submetidas a tratamentos de câncer. Entre elas estão o congelamento de embriões, tecido ovariano, óvulos e transposição dos ovários em caso de radioterapia.

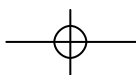
CONGELAMENTO DE EMBRIÕES

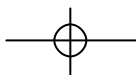
Através da fertilização *in vitro*, o ovário é estimulado com hormônios, os óvulos retirados e posteriormente fertilizados em laboratório. For-

mam-se os embriões que serão congelados em nitrogênio líquido a -196°C permanecendo assim por tempo indeterminado. É considerada uma boa técnica por ser eficaz e proporcionar taxas de gravidez ao redor de 40%⁽¹²⁾, mas é restrita à pacientes que não necessitam de um tratamento oncológico imediato e a tumores que não são afetados por hormônios. Além disso, a mulher já deve estar com o parceiro com o qual pretende formar uma família. Outra preocupação é o fato dos embriões serem legal e eticamente considerados seres vivos e, por isto, em nenhuma hipótese, poderão ser descartados. Caso haja desinteresse por um dos membros do casal em manter os embriões congelados ou o desejo de utilizá-los para futura gestação, eles não poderão ser exigidos pelo outro, o que pode levar, muitas vezes, a conflitos judiciais. O congelamento de óvulos e tecido ovariano não têm este compromisso.

CONGELAMENTO DE TECIDO OVARIANO

Pode ser uma ótima alternativa, em crianças que ainda não atingiram a puberdade e por isto não têm ainda óvulos para serem congelados e em pacientes que não podem ser submetidos à indução da ovulação com hormônios. Através da videolaparoscopia, uma técnica cirúrgica minimamente invasiva, é retirado uma parte de um dos ovários. Este tecido é congelado permanecendo assim até o momento adequado para serem reimplantados. Não existe um período pré-determinado. O tecido poderá ser fragmentado ou não e poderá ser reimplantado na região pélvica, sobre o outro ovário, perto das trompas (tópico), ou em locais diferentes como parede abdominal ou braço (heterotópico)⁽¹³⁾. Nestas condições, para que





ocorra gravidez, normalmente, é necessário medicamentos para indução da ovulação usados habitualmente nos tratamentos de fertilização *in vitro*. Ainda é uma opção que oferece pequenas taxas de sucesso, mas pode ser indicada quando não houver uma alternativa mais adequada.

CONGELAMENTO DE ÓVULOS

É uma técnica muito importante por oferecer bons resultados de gravidez futura. Tem como vantagem, em relação aos embriões, o fato de serem células, e por isto, se não forem mais desejados poderão ser descartados. A paciente deverá ser submetida a um tratamento de indução da ovulação semelhante ao da fertilização *in vitro* com a retirada dos óvulos e posterior congelamento. Nestes casos, existem duas possibilidades com o mesmo fim. Se o tumor que a paciente tem necessitar de quimioterapia e puder esperar três a cinco semanas para o início do tratamento oncológico receberá medicamentos para a estimulação ovariana para que haja um número maior de óvulos a ser congelados, pois um número maior garante melhores resultados no futuro. O tipo de medicação vai depender se o tumor é sensível ou não ao hormônio estrogênio que poderá se elevar neste tipo de tratamento e prejudicar a evolução da doença. Entretanto, é importante saber que para estes casos existem estratégias adequadas para indução da ovulação. que encurtam o período de indução e exposição do tumor a este hormônio. Mas, se não puder receber os hormônios convencionais, poderão ser utilizados outros mais "fracos" que podem gerar um número menor de óvulos ou até utilizar um ciclo natural sem remédios. Em alguns casos específicos os

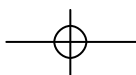
óvulos poderão ser maturados no laboratório por uma técnica especial (Maturação *in Vitro*) para posteriormente serem congelados^(14,15). Desta maneira diminui-se ainda mais o tempo de exposição ao estrogênio.

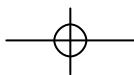
TRANSPOSIÇÃO DOS OVÁRIOS

Nas situações que for necessária a radioterapia na região pélvica, os ovários poderão ser atingidos diretamente e ter a sua reserva ovariana prejudicada. Para evitar esta proximidade dos ovários com as "sondas" dos aparelhos poderá ser realizada uma cirurgia minimamente invasiva (videolaparoscopia) que colocará os ovários por traz do útero durante o período do tratamento ou em outra localização distante do local que será atingido pela radiação. Como a radioterapia não agride o útero que servirá como "escudo" protetor dos ovários eles estarão protegidos^(16,17). Após o término do tratamento através da mesma técnica cirúrgica, os ovários poderão voltar para o local original.

Perguntas que deverão ser respondidas pelo médico à paciente, seus pais ou responsáveis (caso seja menor de idade), antes do início do tratamento oncológico:

- 1) O tratamento afetará a fertilidade da mulher ou menina? Se a resposta for "sim", qual a melhor técnica para preservar a fertilidade?
- 2) Como e quando a paciente poderá saber se é fértil ou não após o término do tratamento? Existem testes para isso?





- 3) Se a fertilidade não for preservada quais são as alternativas para que ela possa ter filhos?
- 4) Se houver falência ovariana (menopausa pelo tratamento) quais serão os sintomas? Existe tratamento para isso?
- 5) Depois de terminado o tratamento, quanto tempo levará para que a menstruação retorne? Se não estiver menstruando será necessário o uso de hormônios ou contracepção se desejar evitar filhos?
- 6) Haverá mudanças do desejo sexual?
- 7) A gravidez é segura após o tratamento? Se a resposta for positiva, quanto tempo a paciente deverá esperar para ficar grávida?
- 8) Haverá riscos para a gestação ou para a criança caso ela fique grávida?
- 9) Onde o paciente poderá encontrar clínicas de Reprodução Humana especializada para este tipo de tratamento?

Decidindo a estratégia para a preservação da fertilidade na mulher

AVALIAÇÃO INICIAL - RISCO DE METÁSTASE - ENVOLVIMENTO OVARIANO

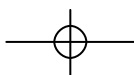
Embora a maioria dos cânceres não levem metástases para o ovário, alguns deles como as leucemias, podem causar este tipo de envolvi-

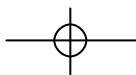
mento o que pode ser grave. O neuroblastoma, por exemplo, apresenta grandes chances de causar este mal enquanto o câncer de mama tem baixo risco de metástase ovariana (tabela 1) bem como, o tumor de Wilms e o Sarcoma de Ewing⁽¹⁸⁾. No câncer de colo uterino de células escamosas, o grau de envolvimento ovariano é inferior a 0,2%⁽¹⁹⁾. Independentemente do risco previamente conhecido das chances de metástases ovariana, os fragmentos de ovários que serão congelados devem ter amostras para serem examinados e confirmarem diagnóstico da ausência de células malignas.

Exemplos de tipos de câncer e risco de metástase ovariana

BAIXO RISCO
- Tumor de Vilms
- Sarcoma de Ewing
- Câncer de mama (GI-III)
- Linfoma de Hodgkin
- Linfoma não de Hodgkin
- Rabdomyosarcoma não-genital
- Sarcoma osteogênico
- Carcinoma de células escamosas
MÉDIO RISCO
- Adenocarcinoma de colo uterino
- Câncer de cólon
- Câncer de mama (GI-III)
ALTO RISCO
- Leucemia
- Neuroblastoma

Fertility preservation in female cancer patients: a comprehensive approach M. Sönmezer and K. Oktay.



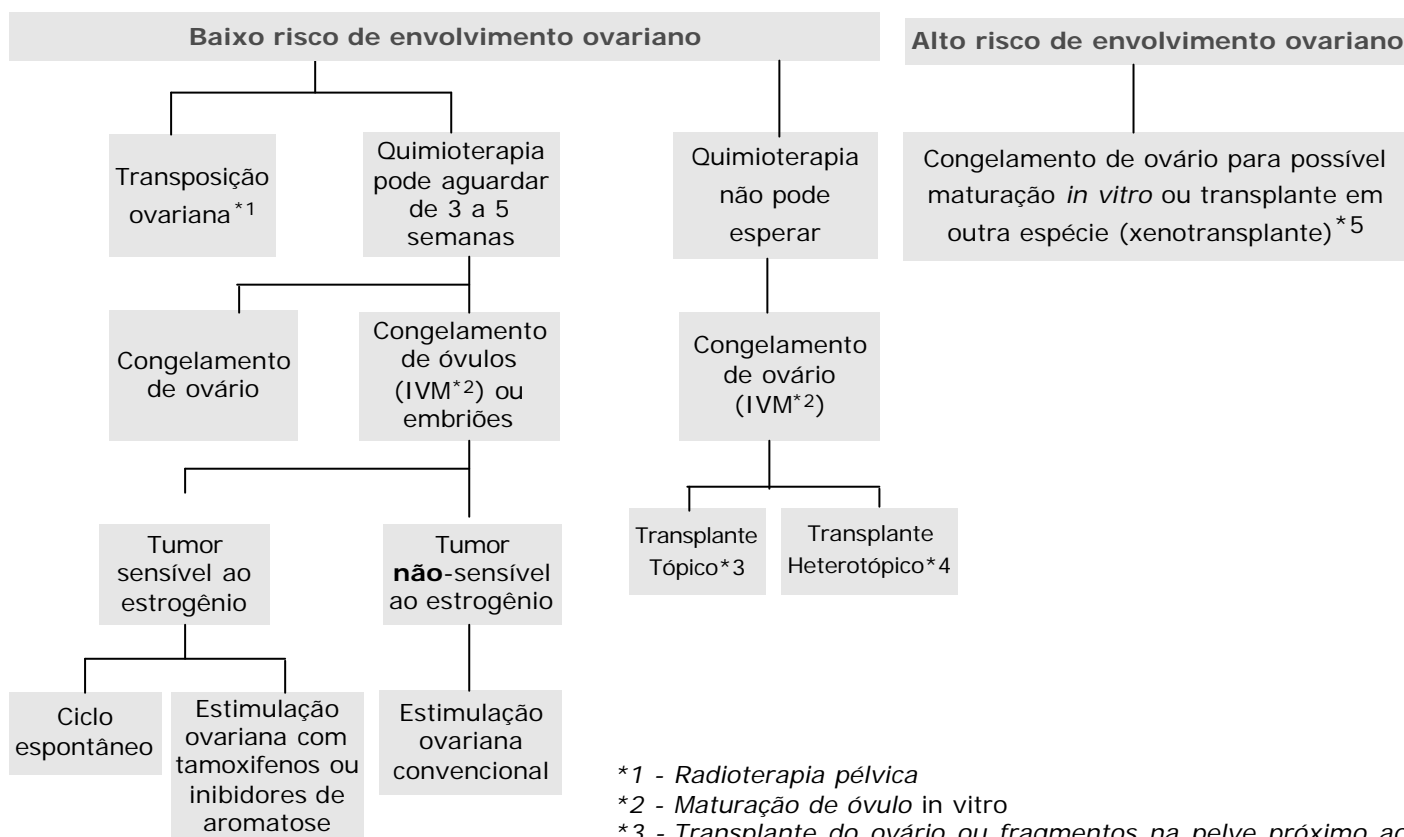


Estratégias

Existem várias opções para a preservação da fertilidade em mulheres com câncer. A estratégia a ser escolhida vai depender da idade da paciente, o tempo disponível para que as medidas possam ser tomadas sem atrapalhar o sucesso do tratamento oncológico e o tipo de câncer. O esquema a seguir ajuda a encontrar a melhor opção para a mulher:

ALGORITMO PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE EM MULHERES COM CÂNCER

Estratégias para preservação da fertilidade em pacientes com câncer



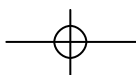
*1 - Radioterapia pélvica

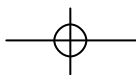
*2 - Maturação de óvulo in vitro

*3 - Transplante do ovário ou fragmentos na pelve próximo ao local dos ovários

*4 - Transplante do ovário ou fragmentos fora da pélvis, abdômen, braço, etc.

*5 - Experimental





Ética e garantias de sucesso

As Associações Médicas Internacionais de Medicina Reprodutiva muitas vezes questionam o valor destas técnicas de preservação da fertilidade, devido a garantias restritas de sucesso de gravidez após o término do tratamento oncológico. Entretanto, só após o paciente ou responsáveis por ele (Bukovsky, 2005) conhecerem as reais vantagens deste procedimento, é que deverá ser tomada a decisão definitiva. As taxas de sucesso são variáveis e podem chegar até 40%, cabendo ao congelamento de sêmen e embriões a maior possibilidade de resultados positivos, pois estas estratégias, ao contrário das outras, já são utilizadas há muitos anos. As mais recentes técnicas de congelamento de óvulos, têm demonstrado taxas de gravidez ao redor de 30%, e o congelamento de ovário e fragmentos de testículo com resultados ainda discretos. É importante lembrarmos que o futuro promete novos avanços que permitirão alcançar melhores resultados e talvez coincidam com a época que o paciente deseje ter seus filhos. Nós, particularmente concordamos com Revel e Shenker (2004) que num debate publicado pela revista *Human Reproduction* defendeu a idéia de oferecer o congelamento de tecido ovariano a estas pacientes, antes do início da quimioterapia, quando a indução da ovulação não for possível. Lembra-se aqui que medicina é considerada uma "ciência de meios" e não uma "ciência de fins". Por isto devem ser citados os princípios do Código de Ética Médica.

CAPÍTULO I

Artigo 5 - O médico deve aprimorar continua-

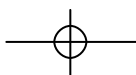
mente seus conhecimentos e usar o melhor progresso em benefício do paciente.

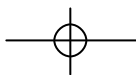
CAPÍTULO V

Artigo 57 - Não deixar de utilizar todos os meios disponíveis de diagnóstico e tratamento a seu alcance em favor do paciente.

A procriação deve ser um direito de todos e é reconhecido na Declaração Universal dos Direitos do Homem (Resolução da III Sessão Ordinária da Assembléia Geral das Nações Unidas aprovada em Paris em 10 de dezembro de 1978). Nesta declaração, destaca-se que, além da igualdade e da dignidade, o ser humano tem direito de fundar uma família (Declaração Universal dos Direitos do Homem, artigos III, VII e XVI, 1) - Fonte: Reprodução Assistida: até onde podemos chegar? - Alvarez de Oliveira e Borges Jr.

Muitas vezes precisamos olhar o futuro e lembrar da rapidez do desenvolvimento da ciência e aí ponderar, refletir e imaginar a reação de um paciente, recuperado do seu câncer, e ao saber que antes do início do seu tratamento, não lhe foi oferecido qualquer chance de preservar a sua fertilidade. Uma oportunidade única que para alguns pode ser mínima, mas que pode garantir no futuro 100% de resultados positivos. Este conceito de proporções de sucesso é sobejamente conhecido pelos pacientes e familiares que já passaram pelas possíveis dúvidas sobre o diagnóstico e tratamento desta doença e por isto já estão acostumados com este tipo de dificuldade. A cada dia e a cada ano os resultados de recuperação da fertilidade pelas células e tecidos preservados estão





maiores e por isto caberá ao profissional responsável ponderar com seu paciente ou familiares, caso seja ainda adolescente, como direcionar seu futuro reprodutivo.

Referências

- (1) Blatt J. Pregnancy outcome in long-term survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1999; 33:29-33.
- (2) Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53:5-26.
- (3) Oktay KH, Yih M. Preliminary experience with orthotopic and heterotopic transplantation of ovarian cortical strips. *Semin Reprod Med* 2002; 20:63-74.
- (4) Bleyer WA. Cancer in older adolescents and young adults: epidemiology, diagnosis, treatment, survival, and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:1-10.
- (5) Larsen EC, Schmiegelow K, Rechnitzer C, et al. Radiotherapy at a young age reduces uterine volume of childhood cancer survivors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:96-102.
- (6) Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7:535-43.
- (7) Little MD, Shalet SM, Morgenstern GR, Deakin DP. Endocrine and reproductive dysfunction following fractionated total body irradiation in adults. *QJ Med* 1991; 78:265-74.
- (8) Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Male gonadal dysfunction in Hodgkin's disease. A prospective study. *J Am Med Assoc* 1981; 245:1323-8.
- (9) Vigersky RA, Chapman RM, Berenberg J, Glass AR. Testicular dysfunction in untreated Hodgkin's disease. *Am J Med* 1982; 73:482-6.
- (10) Wood JW. Fecundity and natural fertility in humans. *Oxford Rev Reprod Biol* 1989; 11:61-109.
- (11) Menken J, Trussel J, Larsen U. Age and infertility. *Science* 1986; 233:1389-93.
- (12) Kuwayama M, Vajta G, Kato O, Leibo S. Highly efficient vitrification method for cryopreservation of human oocytes. *Reprod BioMed Online* 2005; 11(3):300-8.
- (13) Oktay K, Economos K, Kan M, et al. Endocrine function and oocyte retrieval after autologous transplantation of ovarian cortical strips to the forearm. *J Am Med Assoc* 2001; 286:1490-3.
- (14) Tan SL, Child Tj, Gulekli B. In vitro maturation and fertilization of oocytes from unstimulated ovaries: predicting the number of immature oocytes retrieved by early follicular phase ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 684-9.
- (15) Toth TL, Baka SG, Veeck LL. Fertilization and *in vitro* development of cryopreserved human prophase I oocytes. *Fertil Steril* 1994; 61:891-4.
- (16) Morice P, Juncker L, Rey A, et al. Ovarian transposition for patients with cervical carcinoma treated by radiosurgical combination. *Fertil Steril* 2000; 74:743-8.
- (17) Tulandi T, Al-Took S. Laparoscopic ovarian suspension before irradiation. *Fertil Steril* 1998; 70:381-3.
- (18) Oktay K. Ovarian tissue cryopreservation and transplantation: preliminary findings and implications for cancer patients. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 526-34.
- (19) Waggoner SE. Cervical cancer. *Lancet* 2003; 361:2217-25.

