



**Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer
Coordenação de Ensino
Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica**

MARINA MONTEIRO DE SOUZA

**CÂNCER DE MAMA INICIAL E FERTILIDADE:
O IMPACTO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO SISTÊMICO**

**Rio de Janeiro
2025**

MARINA MONTEIRO DE SOUZA

**CÂNCER DE MAMA INICIAL E FERTILIDADE:
O IMPACTO DO TRATAMENTO ONCOLÓGICO SISTÊMICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer como requisito parcial para a
conclusão do Programa de Residência
Médica em Oncologia Clínica

Orientadora: Dra. Carolina Fittipaldi

Revisão: Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2025

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA/COENS/SEITEC/NSIB
Kátia Simões CRB7/5952

S729c Souza, Marina Monteiro.

Câncer de mama inicial e fertilidade: o impacto do tratamento oncológico sistêmico. / Marina Monteiro de Souza. – Rio de Janeiro, 2025.

28 f: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica) - Instituto Nacional de Câncer, Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica, Rio de Janeiro, 2025.

Orientadora: Prof^a Dr^a Carolina Fittipaldi.

Revisora: Prof.^a Dr.^a Shirley Burburan.

1. neoplasias da mama. 2. fertilidade. 3. tratamento farmacológico.
4. oncofertilidade. I. Fittipaldi, Carolina (Orient.). II. Burburan, Shirley (Rev.).
III. Instituto Nacional de Câncer. IV. Título.

CDD 616.994 49

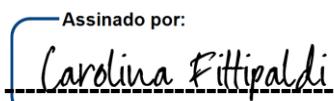
MARINA MONTEIRO DE SOUZA

Câncer de mama inicial e fertilidade: o impacto do tratamento oncológico sistêmico

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica

Aprovado em 16 de janeiro de 2025

Orientadora:

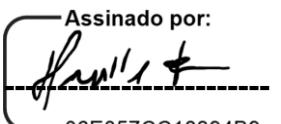
Assinado por:

Carolina Fittipaldi
E8D1624D6051444...

Avaliadora:

DocuSigned by:

Natalia Nunes
C88901F6969A4D8...

Avaliador:

Assinado por:

06E057CC18394B9...

Rio de Janeiro

2025

RESUMO

SOUZA, Marina Monteiro de. **Câncer de mama inicial e fertilidade:** o impacto do tratamento oncológico sistêmico. Trabalho de Conclusão de Curso (Residência Médica em Oncologia) — Instituto Nacional de Câncer (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

O câncer de mama representa uma das principais causas de doenças malignas em mulheres jovens e o impacto do tratamento sistêmico na fertilidade é motivo de preocupação. Agentes alquilantes são os mais bem documentados e os mais potentes na indução de falência ovariana. Antraciclinas também conferem um alto risco de gonadotoxicidade, embora geralmente menor do que os agentes alquilantes. De acordo com os dados atuais, os efeitos de taxanos sobre a função ovariana são controversos. Terapia-alvo anti-HER2 e imunoterapia apresentam ainda dados limitados. O impacto do tratamento oncológico no potencial reprodutivo depende da idade do paciente no momento do tratamento, dos agentes quimioterápicos específicos usados, da duração do tratamento, da dose cumulativa total administrada e, provavelmente, de fatores específicos da paciente. O esclarecimento da equipe de saúde assistente visando orientação e encaminhamento precoces, a geração de dados de boa qualidade sobre a fertilidade e o impacto reprodutivo de novos tratamentos devem ser priorizados para auxiliar as pacientes na tomada de decisões relacionadas à preservação da fertilidade, ao planejamento familiar e ao tratamento do câncer de mama. Este trabalho pretende reunir o conhecimento vigente até o momento sobre os riscos de infertilidade das terapias oncológicas do câncer de mama inicial, realizando uma revisão da literatura acerca do tema.

Palavras-chave: câncer de mama; fertilidade; quimioterapia; oncofertilidade

ABSTRACT

SOUZA, Marina Monteiro de. **Early breast cancer and fertility:** the impact of systemic oncological treatment. Final paper (Medical Residency in Clinical Oncology) — Brazilian National Cancer Institute (INCA), Rio de Janeiro, 2025.

Breast cancer is a leading cause of malignancy in young women, and the impact of systemic treatment on fertility is a cause for concern. Alkylating agents are the best documented and most potent in inducing ovarian failure. Anthracyclines also confer a high risk of gonadotoxicity, although generally lower than alkylating agents. According to present data, the effects of taxanes on ovarian function are controversial. Targeted anti HER2 therapy and immunotherapy still have limited data. The impact of cancer treatment on reproductive potential depends on the age of the patient at the time of treatment, the specific chemotherapy agents used, the duration of treatment, the total cumulative dose administered, and, probably, patient-specific factors. Educating the healthcare team with a view to early counseling and referral, generating good-quality data on fertility, and the reproductive impact of new treatments should be prioritized to assist patients in making decisions related to fertility preservation, family planning, and breast cancer treatment. This work aims to bring together current knowledge on the risks of infertility associated with oncological therapies for early breast cancer, carrying out a review of the literature on the topic.

Keywords: breast cancer; fertility; chemotherapy; oncofertility

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Estágios do ciclo celular alvo de drogas quimioterápicas	3
Quadro 1 – Incidência de amenorreia induzida por quimioterapia de acordo com idade e regime de quimioterapia adjuvante	7

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Adriamicina, ciclofosfamida
ACT	antraciclina, ciclofosfamida e um taxano
AMH	Hormônio anti-Mulleriano
CMF	Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracil
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FAC	Fluorouracil, adriamicina, ciclofosfamida
FEC	Fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida
FSH	Hormônio folículo-estimulante
GnRh	Fator liberador da gonadotropina
HER2	Receptor tipo 2 de fator de crescimento epidérmico humano
LH	Hormônio luteinizante
TC	Taxano, ciclofosfamida
T-DM1	Trastuzumabe emtansina
TH	Paclitaxel associado a trastuzumabe

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	1
2	FISIOLOGIA REPRODUTIVA FEMININA.....	2
3	TERAPIAS ONCOLÓGICAS E RISCO DE INFERTILIDADE.....	3
3.1	QUIMIOTERAPIA	3
3.1.1	<i>Agentes Alquilantes</i>	4
3.1.2	<i>Antraciclinas</i>	4
3.1.3	<i>Taxanos.....</i>	5
3.1.4	<i>Platinas.....</i>	6
3.1.5	<i>Regimes Combinados</i>	6
3.2	TERAPIA-ALVO ANTI-HER2.....	8
3.3	IMUNOTERAPIA.....	9
3.4	HORMONIOTERAPIA.....	10
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS	12
	REFERÊNCIAS.....	13

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que, anualmente, mais de 2 milhões de pacientes são diagnosticados com câncer abaixo dos 45 anos. Desses, quase 20% correspondem a câncer de mama, de acordo com a Organização Mundial da Saúde. Nas últimas décadas, o avanço nas terapias oncológicas refletiu em redução importante de mortalidade (Siegel *et al.*, 2020) e, como mais pacientes estão sobrevivendo ao câncer, o cuidado deve ser expandido para melhor qualidade de vida e saúde a longo prazo. Um dos maiores marcadores de qualidade de vida em sobreviventes de câncer em idade reprodutiva é a capacidade de ter filhos biológicos (Loscalzo *et al.*, 2007). Porém, terapias oncológicas estão associadas ao risco de disfunção ovariana, amenorreia permanente ou transitória e infertilidade.

Diante dos riscos dos tratamentos empregados no combate ao câncer e do aumento de sobrevida alcançado por esses tratamentos, torna-se necessário traçar estratégias para preservar a capacidade reprodutiva em pacientes oncológicos. Nesse cenário, o termo "oncofertilidade" foi proposto como subespecialidade por Tereza K. Woodruff, da *School of Medicine, Northwestern University, Chicago*, e surge como um importante campo, integrando Oncologia e Medicina Reprodutiva.

Este trabalho pretende reunir o conhecimento vigente até o momento sobre os riscos de infertilidade das terapias oncológicas do câncer de mama inicial, realizando uma revisão da literatura acerca do tema.

2 FISIOLOGIA REPRODUTIVA FEMININA

Embora existam trabalhos preliminares sugerindo que as células germinativas femininas possuem capacidade proliferativa pós-natal, é amplamente aceito que mulheres nascem com um número fixo de folículos primordiais, da ordem de 1 milhão.

Na puberdade, aproximadamente 400 mil folículos estão remanescentes e irão maturar sob a ação dos hormônios secretados no eixo-hipotálamo-hipófise-ovário. A secreção do fator liberador da gonadotropina (GnRh) pelo hipotálamo estimula a liberação do hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) pela hipófise, e estes irão à múltiplos folículos primordiais estimular a esteroidogênese folicular, com consequente produção de estradiol e crescimento do folículo dominante. No meio do ciclo, o surgimento do pico de LH resulta na liberação do folículo maduro para a trompa de falópio. Neste processo, os folículos que não foram selecionados atresiam e entram em apoptose. Estes processos cíclicos de crescimento e atresia foliculares, além de apótoSES, contribuem para a redução do número de folículos e, consequentemente, da reserva ovariana (Te Velde *et al.*, 1998).

3 TERAPIAS ONCOLÓGICAS E RISCO DE INFERTILIDADE

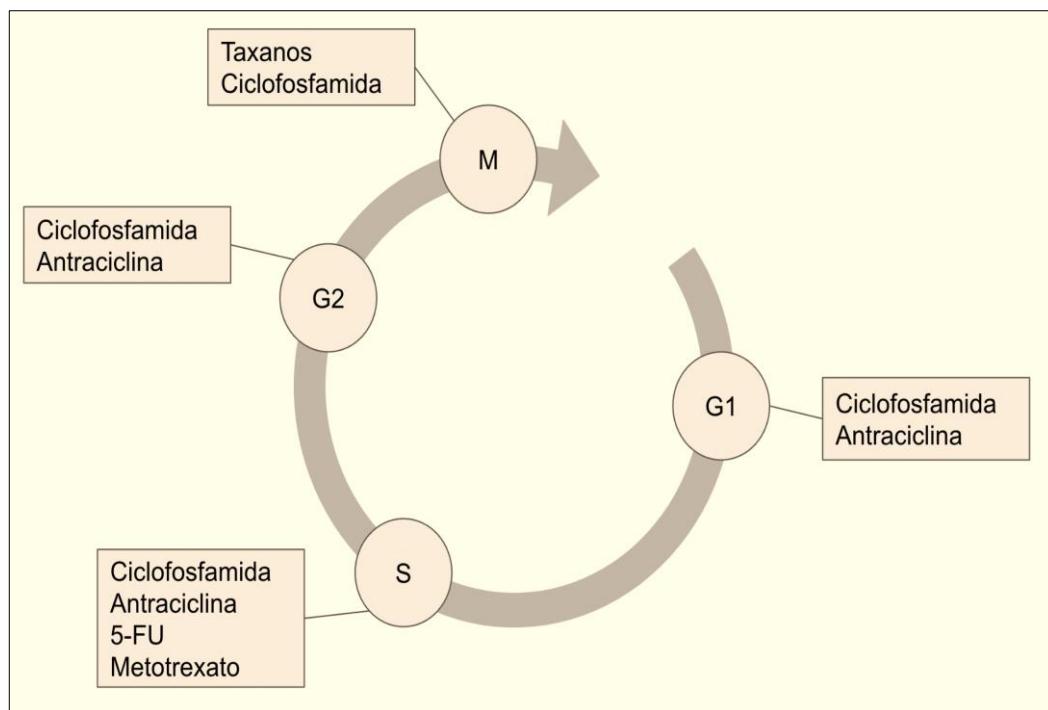
3.1 QUIMIOTERAPIA

A depleção natural do número finito de folículos presentes em um ovário feminino pode ser acelerada pelo tratamento oncológico. Séries de estudos sugerem que a incidência de disfunção ovariana em mulheres submetidas a tratamento sistêmico para câncer de mama inicial varia de 4% a 90% e é influenciada pelo protocolo de quimioterapia utilizado, tempo de exposição, doses totais e idade das pacientes (Valagussa *et al.*, 1993; Bines *et al.*, 1996; Goodwin *et al.*, 1999).

O mecanismo envolvido no dano ovariano pela quimioterapia não é claro, mas pode estar relacionado à apoptose de oócitos em folículos primordiais que entram no estágio de diferenciação, que é particularmente vulnerável aos efeitos citotóxicos (Blumenfeld, 2007).

Dentre os agentes citotóxicos mais frequentemente utilizados nos protocolos de câncer de mama inicial estão a ciclofosfamida, adriamicina, taxanos e platinas.

Figura 1 – Estágios do ciclo celular alvo de drogas quimioterápicas.



Os medicamentos que exercem o seu impacto antiproliferativo em uma fase específica do ciclo celular, como taxanos (específicos da mitose) e medicamentos

antimetabólicos (específicos da fase S), são menos prejudiciais do que os agentes alquilantes, que atuam no ciclo celular forma inespecífica e causam destruição celular mais generalizada.

3.1.1 Agentes Alquilantes

Agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, são as mais bem documentadas e as mais potentes na indução de falência ovariana. Eles alteram os pares de bases, levando a ligações cruzadas de ácido desoxirribonucleico (DNA) e induzem quebras de DNA de fita simples (Nguyen *et al.*, 2019). Como resultado, eles podem teoricamente afetar células em repouso, como ovócitos, e células em divisão. Os efeitos são dependentes de idade, dose e droga. As mulheres mais jovens são afetadas com menos frequência do que as mulheres mais velhas, presumivelmente porque têm mais ovócitos remanescentes. Em um estudo, por exemplo, todas as mulheres com mais de 40 anos tiveram amenorreia após receber mais de 5,2 g de ciclofosfamida, enquanto a dose necessária para causar amenorreia em mulheres mais jovens foi de 9,5 g (Koyama *et al.*, 1977).

No estudo National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project - NSABP B30 trial, foi avaliada amenorreia após quimioterapia adjuvante e as taxas de amenorreia prolongada (≥ 6 meses) foram mais baixas no grupo tratado com um regime que não continha ciclofosfamida (38%) e mais alto naqueles que receberam um tratamento contendo ciclofosfamida (70%) (Ganz *et al.*, 2011).

3.1.2 Antraciclinas

Antraciclinas, como a adriamicina, também conferem um alto risco de gonadotoxicidade, embora geralmente menor do que os agentes alquilantes. Os regimes baseados em antraciclinas tendem a ser menos prejudiciais do que os regimes alquilantes devido à menor dosagem total de ciclofosfamida. Por exemplo, em estudo de 2006 (PETREK *et al.*, 2006), foram descritas taxas de amenorreia de 53% e 83% com os regimes adriamicina e ciclofosfamida (AC) e ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracil (CMF), respectivamente.

A probabilidade de amenorreia após tratamentos que incluem o uso de adriamicina depende principalmente da idade da mulher no momento da exposição. Estudos confirmaram que o regime AC não causou amenorreia em pacientes com

menos de 35 anos durante 2 anos de acompanhamento (Sukunvanich *et al.*, 2010) ou causou amenorreia em apenas 13% dos casos com menos de 40 anos (Abusief *et al.*, 2010). Por outro lado, mulheres com mais de 45 anos de idade que recebem AC com ou sem taxano têm um risco > 70% de entrar na menopausa (Stone *et al.*, 2000; Swain *et al.*, 2005).

Como em muitos estudos que investigam o efeito da quimioterapia na fertilidade é avaliado o tempo até a retomada da menstruação, esses achados podem não refletir com precisão o grau total de dano gonadotóxico ou o efeito total na fertilidade, uma vez que essas avaliações requerem estudos de acompanhamento de longo prazo.

Além disso, é difícil isolar claramente o papel de um único medicamento, como adriamicina, já que os medicamentos são administrados em combinação. Em estudo que avaliou papel direto da adriamicina no ovário humano, destacou-se o dano induzido pela droga na microvasculatura, bem como a necrose do tecido estromal ovariano (Soleimani *et al.*, 2011).

O impacto da terapia de dose densa nas taxas de amenorreia ainda não foi bem estudado. Em um estudo prospectivo de avaliação do esquema contendo fluorouracil, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) administrado a cada 14 ou 21 dias, a incidência de amenorreia foi semelhante em ambos os braços (64%) (Venturini *et al.*, 2005)

Em estudo retrospectivo com 431 pacientes com câncer de mama inicial pré-menopausa, o esquema de dose densa não foi associado à amenorreia relacionada ao tratamento (Abusief *et al.*, 2010).

3.1.3 Taxanos

De acordo com os dados atuais, os efeitos de taxanos sobre a função ovariana são controversos. Em estudo retrospectivo com 94 pacientes pré-menopausa com câncer de mama inicial, foi identificado que a adição de taxanos às antraciclinas aumentou o risco de amenorreia a longo prazo (>12 meses) para 69,2% e 66,7% em comparação com 38,9% com antraciclina isoladamente ($p<0,0001$). Os pacientes que receberam taxanos após antraciclinas por um período mais curto (6 ciclos), como o regime FEC seguido por docetaxel, apresentaram menores taxas de amenorreia (45,7%) em comparação com aquelas que foram submetidas a um regime

semelhante, mas por 8 ciclos: 69,2% com AC seguido por paclitaxel e 66,7% com AC seguido por docetaxel (Abdel-Razeq *et al.*, 2020)

Além disso, estudo retrospectivo de Perdrix *et al.* demonstrou que a adição de taxanos a um regime à base de antraciclina e agente alquilante estava associada a uma redução significativa nos níveis do hormônio anti-Mulleriano (AMH), destacando o possível efeito gonadotóxico dos taxanos (Perdrix A. *et al.*, 2017)

Resultados de outros estudos não indicaram um risco aumentado de amenorreia após adição sequencial de um taxano à quimioterapia adjuvante padrão baseada em antraciclinas em comparação com controles históricos (FORNIER *et al.*, 2005). Ou, ainda, demonstraram que a probabilidade de permanecer em amenorreia não foi estatisticamente diferente em pacientes que receberam AC seguido por taxano versus AC, após 33 meses de acompanhamento (OR 1,59; IC 95% 0,8-3,2) (Abusief *et al.*, 2010).

3.1.4 Platinas

Em estudo que avaliou o efeito da quimioterapia à base de platina em pacientes com câncer de mama, colorretal e ovário, mulheres que receberam quimioterapia à base de platina apresentaram uma menor incidência de nascidos vivos em 5 anos (3,9%) em comparação com aquelas que não receberam quimioterapia (6,4%). O risco relativo ajustado de infertilidade aumentou modestamente no grupo de quimioterapia em comparação (1,05, IC 95% 0,97-1,15) e significativamente maior em comparação com mulheres sem história de câncer (Zhou. *et al.*, 2024).

3.1.5 Regimes Combinados

Avaliar a contribuição de agentes quimioterápicos individuais no dano ao ovário é difícil, pois quase todos os medicamentos são administrados como parte de um regime multimodal.

Uma abordagem para descrever a gonadotoxicidade da quimioterapia tem sido identificar a toxicidade de regimes de tratamento específicos, em vez de agentes únicos (Quadro 1). Ainda, deve-se ressaltar que mesmo esta abordagem tem suas limitações, já que os regimes tendem a evoluir e mudar com o tempo.

Regimes mais antigos, como CMF, demonstraram taxas de amenorreia em torno de 40% para mulheres ≤ 40 anos (Bines *et al.*, 1996).

Os regimes modernos de quimioterapia para pacientes com câncer de mama em estágio inicial incluem antraciclina, ciclofosfamida e um taxano (ACT) ou um taxano mais ciclofosfamida (TC). Estima-se que as taxas de amenorreia para mulheres ≤ 40 anos que recebem ACT variam de 13 a 60% e para TC são estimadas em torno de 7% (Abusief *et al.*, 2010; Lambertini *et al.*, 2019; Shah *et al.*, 2020).

Quadro 1 – Incidência de amenorreia induzida por quimioterapia de acordo com idade e regime de quimioterapia adjuvante

REGIME	Incidência de amenorreia induzida pela quimioterapia de acordo com a idade de início do tratamento	
	< 40 ANOS	≥ 40 ANOS
CMF	30-80%	60-96%
AC	13-30%	57-63%
FEC/FAC	10-25%	80-90%
AC seguido por Taxano	15-42%	66-77%

CMF - Ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracil; AC - Adriamicina, ciclofosfamida; FEC - Fluorouracil, epirubicina, ciclofosfamida; FAC - Fluorouracil, adriamicina, ciclofosfamida
Fonte: Stearns *et al.*, 2006.

Pacientes com doença com receptor tipo 2 de fator de crescimento epidérmico humano (HER2) positivo podem receber esquema baseado em um taxano e uma platina, como a carboplatina, e é possível que este regime tenha menos toxicidade ovariana do que o ACT, embora haja limitações relacionadas aos estudos avaliados (Torino *et al.*, 2014; Gast *et al.*, 2019)

Cabe ressaltar ainda, que metotrexato e fluorouracil são relacionados a menor ou nenhum risco de infertilidade.

Em última análise, o impacto do tratamento oncológico quimioterápico no potencial reprodutivo depende da idade do paciente no momento do tratamento, dos agentes quimioterápicos específicos usados, da duração do tratamento, da dose cumulativa total administrada e, provavelmente, de fatores específicos da paciente, visto que regimes semelhantes podem ter efeitos muito diferentes sobre mulheres da mesma idade.

3.2 TERAPIA-ALVO ANTI-HER2

Os dados sobre o impacto da terapia-alvo dirigida ao HER2 na fertilidade são limitados. No estudo *NRG Oncology/NSABP B-47 menstrual history study* (GANZ et al., 2021), os autores avaliaram o impacto da quimioterapia com ou sem trastuzumabe na amenorreia relacionada ao tratamento oncológico em mais de 1400 mulheres na pré e perimenopausa. Nesse grande estudo prospectivo e observacional, o trastuzumabe não contribuiu para maior taxa de amenorreia, com 84% dos pacientes no grupo do trastuzumabe apresentando amenorreia versus 86,3% no grupo sem trastuzumabe aos 12 meses.

Este achado é semelhante ao de estudos anteriores, como o ensaio ALTTO, que avaliou o impacto do lapatinibe adjuvante com ou sem trastuzumabe, onde os autores também não encontraram diferença nas taxas de amenorreia relacionadas ao tratamento (aproximadamente 72-74% em todos os grupos) (Lambertini et al, 2019).

O estudo APT (paclitaxel e trastuzumabe adjuvantes para câncer de mama HER2 positivo com linfonodos negativos) foi um estudo adjuvante de fase 2 de braço único que analisou 64 pacientes na pré-menopausa que receberam 12 semanas de paclitaxel e trastuzumabe seguidas de 9 meses de monoterapia com trastuzumabe. O estudo encontrou uma taxa de amenorreia de 28% (IC 95% 18–41%) a longo prazo (mediana de 4 anos após o início da quimioterapia), que foi inferior ao esperado com regimes de quimioterapia adjuvantes padrão (Ruddy et al., 2015).

No estudo ATTEMPT, pacientes com câncer de mama em estágio inicial T1N0 HER2 positivo foram randomizados para receber trastuzumabe emtansina (T-DM1) ou paclitaxel associado a trastuzumabe (TH) e as taxas de amenorreia relacionada ao tratamento entre mulheres na pré-menopausa aos 18 meses foram de 24% após T-

DM1 e 50% após TH ($p=0,045$) (Ruddy *et al.*, 2021). Embora as taxas de amenorreia tenham sido mais baixas no grupo T-DM1 no período de 18 meses, a taxa de amenorreia aumentou no braço T-DM1 ao longo do tempo, provavelmente porque os pacientes no braço T-DM1 receberam tratamento citotóxico por 12 meses, enquanto no braço TH a terapia citotóxica foi administrada apenas nas primeiras 12 semanas de tratamento.

Embora os resultados dos estudos sejam animadores, mais dados são necessários para uma conclusão definitiva sobre o efeito gonadal das terapias anti-HER2.

3.3 IMUNOTERAPIA

Pembrolizumabe foi aprovado para o tratamento de câncer de mama triplo negativo em estágio inicial com base nos resultados do estudo *Keynote 522*. Essa estratégia é particularmente relevante para mulheres jovens, considerando taxas mais altas de doença com perfil triplo negativo entre pacientes nessa faixa etária. O impacto de inibidores de *checkpoint* na fertilidade ainda não foi claramente definido.

As endocrinopatias relacionadas à imunoterapia podem afetar a fertilidade. Embora um efeito colateral raro, o hipogonadismo primário pode ser induzido por imunoterapia. Mais comumente, o hipogonadismo secundário surge de hipofisite e hipotireoidismo, que são eventos adversos bem conhecidos relacionados ao sistema imunológico. As taxas estimadas de hipofisite são de 0,5–1% para terapia anti-PD1, 5–6% para terapia anti-CTLA4 e 9–10% para terapia combinada. O hipotireoidismo, comumente observado com pembrolizumabe e outras terapias anti-PD1, também pode levar à redução da fertilidade (Garutti *et al.*, 2021).

Existem poucos estudos sobre o impacto direto dos inibidores de *checkpoint* na fertilidade. Os estudos publicados atualmente incluem apenas pacientes com melanoma e são limitados por amostras pequenas.

Em pequeno estudo com 28 mulheres menores de 35 anos com melanoma que receberam ipilimumabe, os níveis de hormônio anti-Mulleriano foram medidos antes e depois do tratamento e verificou-se que diminuíram significativamente após a terapia com inibidores de *checkpoint* (Buchbinder *et al.*, 2023).

Em outro pequeno estudo com mulheres com menos de 40 anos de idade com melanoma em estágio III-IV, os níveis medianos de hormônio anti-Mulleriano e a

contagem de folículos antrais determinados por ultrassonografia pélvica foram mais baixos no grupo que foi tratado com inibidores de *checkpoint* versus o grupo controle (Hickman *et al.*, 2023).

Esses dados sugerem que a imunoterapia pode impactar diretamente a reserva ovariana e possivelmente a fertilidade feminina e estudos maiores são necessários para validar esses achados. À medida que o papel da imunoterapia continua a expandir-se na Oncologia, será de importância crescente estudar o impacto direto e indireto da imunoterapia na fertilidade da população mais jovem.

3.4 HORMONIOTERAPIA

No cenário da oncofertilidade no câncer da mama, o desafio não é apenas o impacto da quimioterapia citotóxica na reserva ovariana e nos atrasos no planejamento familiar associados ao tratamento inicial, mas também nos 5 a 10 anos adicionais de terapia endócrina recomendados para mulheres com subtipo receptor hormonal positivo.

Em relação aos efeitos diretos da terapia endócrina sobre os riscos de infertilidade, os estudos são incertos.

Em estudo com mulheres na pré-menopausa que receberam quimioterapia e passaram a receber tamoxifeno, as mulheres que tomaram tamoxifeno apresentaram taxas mais elevadas de amenorreia 1–2 anos após o recebimento da quimioterapia; no entanto, aos 3 anos, não houve diferença no retorno da menstruação, sugerindo que a supressão ovariana do tamoxifeno é temporária e reversível (Petrek *et al.*, 2006).

Em estudo de coorte retrospectivo, um total de 250 mulheres que estavam na pré-menopausa no momento do diagnóstico foram divididas em dois grupos: aquelas que receberam tamoxifeno e aquelas que não receberam. Nenhum grupo de pacientes recebeu quimioterapia. Mudanças no padrão menstrual foram observadas com mais frequência no grupo do tamoxifeno (amenorreia: 22% versus 3%, $p < 0,001$). A idade média de início da menopausa foi de 51,0 anos para ambos os grupos e não pareceu estar associada à duração do uso de tamoxifeno ou à idade. O estudo sugere que é improvável que o tamoxifeno por si só acelere significativamente o envelhecimento ovariano (Chien *et al.*, 2015).

A análise prospectiva do ensaio 13-93 do IBCSG (*International Breast Cancer Study Group*) mostrou taxas de amenorreia comparáveis em mulheres que receberam e não receberam tamoxifeno após quimioterapia (88% versus 84%) (Colleoni *et al.*, 2006).

Um estudo retrospectivo demonstrou que pacientes com mais de 40 anos tinham duas vezes mais risco de permanecerem amenorreicas (OR 2,51; IC 95% 1,20–5,20), mas esse risco aumentado não foi observado em pacientes com menos de 40 anos no momento do diagnóstico (Abusief *et al.*, 2010).

Duas meta-análises concluíram que a terapia com tamoxifeno aumentou significativamente a incidência de amenorreia induzida por quimioterapia em pacientes com câncer de mama na pré-menopausa, (Zhao *et al.*, 2014) (Zavos e VALACHIS, 2016). Por outro lado, em estudo de acompanhamento não foi observada diferença nas concentrações de AMH entre pacientes que receberam terapia antiestrogênica versus terapia não antiestrogênica, sugerindo que o tamoxifeno pode ser responsável pela amenorreia, mas não pela falência ovariana (Rosendahl *et al.*, 2008). Os pacientes tratados com o protocolo apenas de tamoxifeno apresentaram pequenas alterações nas concentrações de AMH ajustadas à idade, e o tratamento adjuvante com tamoxifeno após o protocolo AC não teve impacto na recuperação do AMH (Goldfarb *et al.*, 2021).

Portanto, apesar do uso há quase 4 décadas, a associação entre o uso de tamoxifeno e o risco de infertilidade permanece incerta; os estudos sugerem que o tamoxifeno tenha influência na amenorreia, mas talvez não em falência ovariana.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama representa uma das principais causas de doenças malignas em mulheres jovens e o impacto do tratamento sistêmico na fertilidade é motivo de preocupação.

À medida que o conhecimento avança em direção a um maior entendimento em relação à biologia tumoral, observamos maior possibilidade de individualização dos tratamentos, o que pode poupar algumas pacientes de terapia citotóxica sistêmica e, consequentemente, de gonadotoxicidade ovariana. Além disso, novas drogas surgem, com efeitos colaterais potencialmente menos gonadotóxicos. É importante que seja estudado o impacto de cada uma dessas novas terapias na fertilidade e nos resultados da gravidez. Para isso, são necessárias pesquisas usando marcadores mais confiáveis de reserva ovariana do que o estado menstrual, assim como pesquisas que analisem os impactos de longo prazo nos resultados da gravidez.

Para muitas pacientes de maior risco, o tratamento ainda precisará ser com terapias citotóxicas, incluindo a adição de terapia alvo e imunoterapia à quimioterapia, bem como a adição de terapia alvo e hormonioterapia adjuvantes. Nesses casos, é de extrema importância o acompanhamento multidisciplinar. O encaminhamento precoce a um serviço especializado para avaliação de alternativas para preservação da fertilidade pode ser determinante para o futuro reprodutivo da paciente.

Portanto, o esclarecimento da equipe de saúde assistente visando orientação e encaminhamento precoces, a geração de dados de boa qualidade sobre a fertilidade e o impacto reprodutivo de novos tratamentos devem ser priorizados para auxiliar as pacientes na tomada de decisões relacionadas à preservação da fertilidade, ao planejamento familiar e ao tratamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

- ABDEL-RAZEQ, H. N. et al. Amenorrhea, fertility preservation, and counseling among young women treated within anthracyclines and taxanes for early-stage breast cancer, a retrospective study. **Medicine**. Baltimore, v. 99, n.11, p.1-5, 2020.
- ABUSIEF, M. E. et al. The effects of paclitaxel, dose density, and trastuzumab on treatment-related amenorrhea in premenopausal women with breast cancer. **Cancer**, [s.l.], v.116, n. 4, p. 791-798, 2010.
- BINES, J., OLESKE, D. M., COBLEIGH, M. A. Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. **J Clin Oncol**, [s.l.], v.14, n. 5, p.19-29, 1996.
- BLUMENFELD, Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryos, oocytes, or ovaries. **Oncol**, [s.l.], v.12, n. 9, p.1044-1054, 2007.
- BUCHBINDER, E. I. et al. Impact of immune checkpoint inhibition on ovarian reserve in patients with melanoma enrolled in the ECOG-ACRIN E1609 adjuvant trial. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 41, n. 16, p. 12013 suppl, 2023.
- CHIEN, A. J. et al. Association of tamoxifen use and ovarian function in patients with invasive or pre-invasive breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v. 153, n. 1, p.173-181, 2015.
- COLLEONI, M. et al. Tamoxifen after adjuvant chemotherapy for premenopausal women with lymph node-positive breast cancer: International Breast Cancer Study Group Trial 13-93. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 24, n. 9, p. 1332-41, 2006.
- FORNIER, M.N. et al. Incidence of chemotherapy-induced long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. **Cancer**, [s.l.], v. 104, n. 9, p. 1575-79, 2005.
- GANZ, P.A. et al. Menstrual history and quality-of-life outcomes in women with node-positive breast cancer treated with adjuvant therapy on the NSABP B-30 trial. **J Clin Oncol**, [s.l.], v.29, n. 9, p.1110-1116, 2011.
- GANZ, P.A. et al. NRG Oncology/NSABP B-47 menstrual history study: impact of adjuvant chemotherapy with and without trastuzumab. **NPJ Breast Cancer**, [s.l.], v.7, n.1, p. 55, 2021.
- GARUTTI, M., LAMBERTINI, M., PUGLISI, F. Checkpoint inhibitors, fertility, pregnancy, and sexual life: a systematic review. **ESMO Open**, [s.l.], v.. 6, n. 5, p.100276, 2021.
- GAST, K. et al. Regimen-specific rates of chemotherapy-related amenorrhea in breast cancer survivors. **Cancer Res**. Philadelphia, v. 79, n. 4, suppl., Feb.15, 2019. (P1-12-10).

- GOLDFARB, S. B. *et al.* Impact of adjuvant chemotherapy or tamoxifen-alone on the ovarian reserve of young women with breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v.185, n. 1, p.165-173, 2021.
- GOODWIN, P. J. *et al.* Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 27, n. 8, p. 2365-2370, 1999.
- HICKMAN, A. *et al.* Investigating the effect of immune checkpoint inhibitors (ICI) on ovarian function in young patients with melanoma. **Cancer Res**. Philadelphia, v. 83, n. 7 suppl., p. 6644, 2023.
- KOYAMA, H. *et al.* Cyclophosphamide-induced ovarian failure and its therapeutic significance in patients with breast cancer. **Cancer**, [s.l.], v. 39, n. 4, p.1403-1409,1977.
- LAMBERTINI, M. *et al.* Adjuvant anti-HER2 therapy, treatment related amenorrhea, and survival in premenopausal HER2- positive early breast cancer patients. **J Natl Cancer Inst**, [s.l.], v. 111, n. 1, p. 86-94, 2019.
- LOSCALZO, M. J., CLARK, K. L. The psychosocial context of cancer-related infertility. Seoul, **Cancer Treat Res**, [s.l.], v. 138, p. 180-190, 2007.
- NGUYEN, Q. N. *et al.* Cisplatin and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes. **Mol Hum Reprod**, [s.l.], v. 25, n. 8, p. 433-444, 2019.
- PERDRIX, A. *et al.* Influence of adjuvant chemotherapy on anti-Müllerian hormone in women below 35 years treated for early breast cancer. **Reprod Biomed Online**, [s.l.], v. 35, n. 4, p.468-474, 2017.
- PETREK, J. A. *et al.* Incidence, Time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. **J Clin Oncol**, [s.l.], v. 24, n. 7, p.1045-1051, 2006.
- ROSENDALH, M. *et al.* Ovarian function after removal of an entire ovary for cryopreservation of pieces of cortex prior to gonadotoxic treatment: a follow-up study, **Hum Reprod**, [s.l.], v. 23, n.11, p. 2475-2483, 2008.
- RUDDY, K. J. *et al.* Chemotherapy-related amenorrhea after adjuvant paclitaxel–trastuzumab (APT trial). **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v.151, n. 3, p. 589–596, 2015.
- RUDDY, K. J. *et al.* Chemotherapy-related amenorrhea (CRA) after adjuvant ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) compared to paclitaxel in combination with trastuzumab (TH) (TBCRC033: ATTEMPT Trial). **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v. 189, n.1, p.103-110, 2021.
- SHAH, A. N. *et al.* Addressing fertility: an essential aspect of comprehensive care for young patients with breast cancer. **Curr Breast Cancer Rep**, [s.l.], v. 14, n. 4. p. 381-390, 2020.
- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., JEMAL, A. Cancer statistics, 2020. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, [s.l.], v. 70, n.1. p.7-30, 2020.

- SOLEIMANI, R. et al. Mechanisms of chemotherapy-induced human ovarian aging: double strand DNA breaks and microvascular compromise. **Aging**. Albany, NY. v. 3, n. 8, p.782-793, 2011.
- STEARNS, V. et al. Breast cancer treatment and ovarian failure: risk factors and emerging genetic determinants. **Nat Rev Cancer**, [s.l.], v. 6, n.11, p. 886-893, 2006.
- STONE, E. R. et al. Rate of chemotherapy related amenorrhea (CRA) associated with adjuvant Adriamycin and Cytoxin (AC) and Adriamycin and Cytoxin followed by Taxol (AC +T) in early-stage breast cancer. **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v. 64, n. 1. p. 61a, 2000.
- SUKUMVANICH, P. et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. **Cancer**, [s.l.], v. 116, n. 13, p. 3102-3111, 2010.
- SWAIN, S. M. et al. Amenorrhea in premenopausal women on the doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C)-docetaxel (T) arm of NSABP-30: preliminary results. **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v. 113, n. 2, p. 315-320, Jan. 2009.
- TE VELDE, E. R. et al. Developmental and endocrine aspects of normal ovarian aging. **Mol Cell Endocrinol**, [s.l.], v. 145, n.1-2, p. 67-73, 1998.
- TORINO, F. et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer. **Crit Rev Oncol / Hematol**, [s.l.], v. 89, n. 1, p.27-42, Jan. 2014.
- VALAGUSSA, P. et al. Long-term sequelae from adjuvant chemotherapy. In: Senn, H. J. et al. – *Adjuvant therapy of breast cancer IV*. Berlin, Springer, 1993. **Recent Results Cancer Res**. p. 247-255.
- VENTURINI, M. et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. **J Natl Cancer Inst**, [s.l.], v. 97, n. 23, p. 1724-1733, 2005.
- ZAVOS, A., VALACHIS, A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **Acta Oncol**, [s.l.], v. 55, n. 6, p. 664-670, 2016.
- ZHAO, J. et al. What lies behind chemotherapy-induced amenorrhea for breast cancer patients: a meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat**, [s.l.], v. 145, n. 1, p.113-128, 2014.
- ZHOU, B. et al. Association of platinum-based chemotherapy with live birth and infertility in female survivors of adolescent and young adult cancer. **Fertil Steril**, [s.l.], v.121, n. 6, p. 1020-1030, 2024.