

Preservação da Fertilidade em Pacientes com Câncer de Mama

*Autoria: Federação Brasileira das Associações de
Ginecologia e Obstetria*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Franco Jr JG, Cavagna M

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A revisão bibliográfica de artigos científicos dessa diretriz foi realizada na base de dados MEDLINE. A busca de evidência partiu de cenários clínicos reais, e utilizou palavras-chaves (MeSH terms): *Breast Neoplasm AND Pregnancy, Neoplastic Complications AND Recurrence AND Adjuvant Chemotherapy AND Cryopreservation AND Gonadotropin-Releasing Hormone.*

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVO:

Analisar aspectos relevantes entre preservação da fertilidade e câncer de mama.

CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, grandes avanços foram obtidos na terapêutica dos diversos tipos de câncer, levando a significativa melhora nas chances de sobrevivência. Entretanto, as maiores complicações das modalidades terapêuticas são a perda da função das gônadas (testículos e ovários) e a consequente infertilidade. Esses efeitos podem ser transitórios ou permanentes, dependendo da variabilidade individual. De fato, a gravidade do dano reprodutivo é dependente do tipo de quimioterapia ou radioterapia, protocolo de tratamento, idade e gênero dos pacientes.

Embora a futura fertilidade dos pacientes esteja comumente em posição muito baixa na lista de prioridades (parâmetros de qualidade de vida) durante o período do tratamento oncológico, a infertilidade surge como uma importante questão depois de atingido o critério de cura. Uma vez que é difícil prever quem irá sobreviver ou tornar-se infértil após o tratamento anticâncer, a preservação da fertilidade é uma preocupação frequente para aquelas pacientes que ainda não iniciaram ou mesmo não completaram suas famílias.

Preservar a fertilidade em pacientes com câncer requer coordenação de esforços e atenção, além de agilidade na execução dos procedimentos. De fato, tempo é fator primordial. Se por um lado o início da terapêutica na maioria dos casos inviabilizará as tentativas de preservação de fertilidade, ressalte-se igualmente que grandes atrasos na instituição terapêutica para a preservação do material germinativo poderá significar prejuízos no tratamento oncológico.

1. QUAL É O TEMPO IDEAL APÓS O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA PARA SE PENSAR EM TENTAR UMA GRAVIDEZ?

Aproximadamente 10% das mulheres com câncer de mama acabam obtendo uma gravidez após o tratamento¹(B). Atualmente, os dados existentes suportam a hipótese de que a gestação não parece afetar de forma negativa o prognóstico de uma paciente tratada por câncer de mama¹⁻³(B). Entretanto, a determinação de um tempo mínimo para que uma mulher pense em engravidar após o tratamento do câncer é assunto controverso. Na literatura,

o número de casos não é elevado, fazendo com que os estudos tenham um poder estatístico limitado. Entretanto, a maioria das investigações demonstra que não há impacto desfavorável da gravidez sobre o prognóstico do câncer de mama^{4,5(B)}^{6(A)}. Deve ser levado em conta, porém, o viés de seleção da “mãe saudável”, ou seja, as mulheres que ficam grávidas após o câncer são aquelas que teriam melhor prognóstico de qualquer maneira^{7(B)}. Mulheres com mau prognóstico e aquelas com mutações genéticas que aumentam o risco de câncer na prole são, naturalmente, menos propensas a engravidar^{8(B)}. Geralmente, as mulheres com câncer de mama são aconselhadas a esperar pelo menos dois anos após o tratamento para pensar em engravidar^{9,10(D)}. A espera de dois anos é muito mais uma sugestão para que se possa detectar casos com recidivas precoces do que uma determinação baseada em evidência. Em estudo populacional realizado na Austrália, identificaram-se 2539 mulheres com menos de 45 anos de idade com diagnóstico confirmado de câncer de mama. Destas, 123 engravidaram após o diagnóstico, com um total de 175 gravidezes. Metade das mulheres (n=62) engravidou dentro dos primeiros dois anos do diagnóstico, e os resultados observados permitiram o questionamento sobre a necessidade de se esperar dois anos para a gravidez^{11(B)}.

Recomendação

As mulheres com câncer de mama ainda em tratamento ou com doença sistêmica no momento do diagnóstico são aconselhadas a esperar pelo menos dois anos após o tratamento para pensar em engravidar. Entretanto, em mulheres com doença localizada, a concepção precoce, seis meses após o término do tra-

tamento, não parece influenciar negativamente o prognóstico do câncer.

2. ADIAR O INÍCIO DO TRATAMENTO QUIMIOTERÁPICO COM FINALIDADE DE ADOTAR MÉTODOS DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE PODERIA AFETAR O PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA?

O tempo decorrido entre o diagnóstico do câncer de mama e o início da quimioterapia pode ser motivo de preocupação para as pacientes que desejam adotar métodos de preservação da fertilidade e, para isso, devem ser submetidas à estimulação farmacológica dos ovários para coleta de oócitos. Entretanto, as mulheres que são encaminhadas rapidamente a um centro de reprodução humana não retardam de modo significativo o início do tratamento oncológico^{12(B)}. Recentemente, registrou-se que o tempo médio entre o diagnóstico e o início da quimioterapia adjuvante para pacientes jovens (idade média de 35,2 anos) com câncer de mama que não foram submetidas à estimulação ovariana para coleta de oócitos foi de 67 dias (27 a 144 dias), enquanto o tempo médio para aquelas submetidas à estimulação ovariana e subsequentemente à terapia quimioterápica, de 71 dias (45 a 161 dias)^{13(B)}. Por outro lado, o tempo médio entre a cirurgia definitiva e o início da quimioterapia foi semelhante nos dois grupos de pacientes: no grupo sem coleta de oócitos (29 dias, com variação de 12 a 120 dias) e com coleta oocitária (30 dias, com variação de 14 a 100 dias), respectivamente^{13(B)}. Observa-se, portanto, que a estimulação ovariana para coleta de oócitos não retarda de modo significativo o início da quimioterapia. O tempo necessário para um ciclo de estimulação ovariana varia de 9 a 14 dias em mulheres após cirurgia para câncer de mama, sendo que um tempo médio

de estimulação farmacológica de 11,5 dias não difere do tempo de estimulação em pacientes inférteis que se submeteram a fertilização “*in vitro*”¹²(B). A estimulação ovariana, caso seja necessária, pode ser iniciada inclusive na fase lútea, sem necessidade de se esperar o próximo período menstrual, o que diminuiria ainda mais o intervalo de tempo entre o procedimento e a quimioterapia¹⁴(B). Por outro lado, análise de 2.594 pacientes que receberam quimioterapia coadjuvante para os estadios I e II do câncer de mama demonstrou que, até 12 semanas após a cirurgia definitiva, as taxas de sobrevida e sobrevida livre de recorrência da doença foram idênticas em grupos com início da quimioterapia inferior a quatro semanas, de 4 a 8 semanas e de 8 a 12 semanas¹⁵(B). Dessa forma, a estimulação ovariana para criopreservação de oócitos ou de embriões não retarda de modo significativo o início da quimioterapia, não alterando o prognóstico da doença, desde que a paciente seja encaminhada precocemente a um programa de preservação da fertilidade.

Recomendação

A estimulação ovariana para coleta de oócitos não retarda de modo significativo o início da quimioterapia, não alterando, portanto, o prognóstico da doença.

3. QUAIS SÃO AS MEDIDAS CONHECIDAS PARA MINIMIZAR OS EFEITOS DA QUIMIOTERAPIA SOBRE A FUNÇÃO GONADAL? EXISTE EVIDÊNCIA DE QUE COMPROMETAM O PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA?

A supressão da atividade ovariana, por induzir um estado de quiescência celular, foi considerada um fator potencialmente protetor dos efeitos tóxicos gonadais produzidos pelos quimioterápicos¹⁶(D). Os contraceptivos orais

empregados com a finalidade de bloqueio do processo ovulatório não se mostraram eficientes, provavelmente porque o efeito supressor dos mesmos não promove o bloqueio completo do eixo hipotálamo-hipofisário, havendo recrutamento de folículos nos ovários, mas sem dominância folicular¹⁷(A). Postula-se, ainda, que inibidores da apoptose celular poderiam ser utilizados como recurso para diminuir a apoptose induzida pela quimioterapia e proteger a paciente de uma falência ovariana prematura. Como muitos agentes quimioterápicos atuam por meio de apoptose no tumor, posteriores estudos ainda são necessários para estabelecer a efetividade dos inibidores apoptóticos para a preservação da fertilidade e assegurar que as taxas de cura do câncer não serão comprometidas¹⁸(D). O método de proteção mais estudado contra os efeitos gonadotóxicos da quimioterapia é o emprego dos análogos agonistas do GnRH (GnRH-a). Investigações sugeriram possível proteção dos GnRH-a aos efeitos tóxicos da quimioterapia, mostrando que o dano gonadal pode ser minimizado ou prevenido durante a terapia citotóxica por meio da supressão da função ovariana promovida pelos análogos¹⁹(A)²⁰(D). Além disso, o GnRH-a é capaz de levar à diminuição na irrigação sanguínea dos ovários, dificultando a distribuição das drogas quimioterápicas nas gônadas²⁰(D). Entretanto, em virtude dos efeitos em longo prazo e mecanismos putativos da ação dos análogos do GnRH administrados não estarem claramente elucidados, estes só podem ser considerados como parte de uma pesquisa prospectiva e sob protocolos aprovados pelo comitê de ética²¹(D).

Embora ainda haja controvérsias, estudo prospectivo aleatorizado, incluindo mulheres com idade média de 30 anos e portadoras de câncer de mama unilateral, submetidas a

mastectomia radical modificada ou cirurgia conservadora da mama com esvaziamento axilar completo e tratadas subsequentemente com quimioterapia (5-fluorouracil, doxorubicina e ciclofosfamida por seis ciclos a cada 4-6 semanas), com ou sem associação de agonista do GnRH (goserelina na dose de 3,6 mg por seis meses), observou que 69,2% das mulheres submetidas a terapia conjugada (GnRH-a associado a quimioterapia) apresentaram ovulação espontânea dentro de 3 a 8 meses após tratamento, em detrimento de 25,6% mediante uso da quimioterapia isolada ($p < 0,001$), demonstrando, por conseguinte, a eficácia da proteção determinada pelos agonistas do GnRH sobre a função ovariana, recomendando sua utilização concomitante à quimioterapia²²(A).

Recomendação

Não existe evidência de que os análogos agonistas do GnRH tenham efeitos adversos sobre o prognóstico do câncer de mama, sendo assim, seu emprego durante a quimioterapia é justificado e pode ser recomendado.

4. EXISTE RISCO DO AGRAVAMENTO DO PROGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA FRENTE ESTIMULAÇÃO OVARIANA PARA PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE?

A maioria dos cânceres de mama expressa receptores para estrogênios, fato que poderia causar preocupação no sentido da estimulação ovariana promover efeito negativo sobre o câncer em virtude dos níveis suprafisiológicos de estradiol consequentes ao desenvolvimento folicular múltiplo²³(D). Entretanto, deve ser considerado que o tempo em que a paciente fica exposta ao estradiol é relativamente curto, pois a estimulação requer um período que não ultrapassa 10 a 14 dias²⁴(D); além disso, em

pacientes com câncer de mama, são utilizados protocolos de estimulação ovariana específicos, nos quais os níveis de estradiol são comparáveis aos obtidos em um ciclo natural. Estudo prospectivo, avaliando mulheres com idade entre 24 a 43 anos e portadoras de câncer de mama submetidas à estimulação ovariana por meio do emprego do hormônio folículo estimulante (dose de 150 U/dia de FSH recombinante mantida até administração do hCG) associado ao tamoxifeno (dose de 60 mg/dia iniciado no 2º ou 3º dias do ciclo até queda dos níveis de FSH abaixo dos valores de normalidade) ou associado ao emprego de baixas doses do letrozol (5 mg/dia iniciado no 2º ou 3º dias do ciclo), observou que os níveis médios de estradiol (E_2) obtidos apresentaram-se minimamente elevados (419 pg/ml de $E_2 \pm 39$ pg/ml) para estimulação ovariana com emprego do tamoxifeno associado ao FSH e 389 pg/ml de $E_2 (\pm 57$ pg/ml) mediante emprego do letrozol associado ao FSH, lembrando que os níveis médios de E_2 para um ciclo não estimulado podem variar de 300 a 350 pg/ml²⁵(B).

Recomendação

Não existe evidência de que a estimulação ovariana empregada para coleta oocitária, utilizando-se de esquemas apropriados, agrave o prognóstico do câncer de mama, não devendo, portanto, se constituir em contraindicação em mulheres jovens com doença inicial que desejem preservação da fertilidade.

5. A ESTIMULAÇÃO OVARIANA ESPECÍFICA PARA A PACIENTE COM CÂNCER DE MAMA POSSUI ESPAÇO TERAPÊUTICO?

Para a obtenção de oócitos ou embriões para criopreservação, faz-se necessária a estimulação

farmacológica dos ovários. Uma preocupação que poderia surgir refere-se às altas concentrações de estradiol decorrentes do desenvolvimento folicular múltiplo, mormente em pacientes com tumores positivos para receptores estrogênicos. Sendo assim, são empregados protocolos de estimulação ovariana específicos para pacientes com câncer de mama. Para minimizar os possíveis riscos, a estimulação ovariana nessas mulheres é feita com esquemas nos quais as gonadotrofinas são associadas a agentes que diminuem as concentrações de estrogênios, como o tamoxifeno e os inibidores da aromatase²⁵(B). Os inibidores da aromatase são de primeira escolha, pois levam a níveis de estradiol mais baixos quando comparados ao tamoxifeno²⁵(B). Dessa forma, os inibidores da aromatase são as principais drogas coadjuvantes na estimulação ovariana em mulheres com câncer de mama, especialmente o letrozol, que tem o efeito de potencializar a resposta ovariana, diminuindo significativamente os níveis de estradiol^{25,26}(B). O letrozol deve ser empregado concomitantemente às gonadotrofinas, na dose de 5 mg diárias por via oral, até o dia da maturação folicular final, realizada por meio da administração do hCG. Três dias após a coleta oocitária, os níveis de estradiol são reavaliados e o letrozol pode ser reintroduzido se a determinação hormonal mostrar-se superior a 250 pg/ml²⁶(B).

6. QUAL É O PAPEL DA CRIOPRESERVAÇÃO DE EMBRIÕES NO PROCESSO DE PRESERVAÇÃO DA FERTILIDADE?

A criopreservação de embriões é aceita como uma técnica padrão para a preservação da fertilidade em pacientes com risco de lesão

gonadal. Dessa forma, pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama poderiam congelar embriões e usá-los no futuro. O nível de sobrevivência dos embriões descongelados varia de 40% até 90%, sendo as taxas de implantação variáveis de 8% a 30%. Dados recentes estimam que as taxas de nascidos vivos por transferência de embriões criopreservados poderiam ser superiores a 29%²⁷(D).

Obrigatoriamente, cinco itens devem ser analisados sempre que ocorrer a indicação da criopreservação de embriões:

1. O processo de estimulação ovariana com coleta de oócitos e formação de embriões varia entre 3 a 4 semanas. Em princípio, esse seria o tempo de atraso para o início da quimioterapia. Discutir com o oncologista, caso a caso, esse ponto;
2. A paciente não possui um parceiro. Verificar se não há empecilho de ordem legal, ou ética, para o uso do banco de esperma;
3. Discutir os riscos da estimulação ovariana com elevação dos estrógenos em pacientes com tumores hormônio-dependentes;
4. Esclarecer para as pacientes portadoras de mutação nos genes BCRA1 ou BRCA2 do estimado risco de 50% para transmitir essas mutações para os descendentes²⁸(C);
5. Sempre um consentimento informado deve ser redigido indicando o destino dos embriões criopreservados, nas situações em que a paciente poderia desistir do uso futuro dos embriões, ou de morte por qualquer causa.

Recomendação

A criopreservação de embriões, técnica aceita para a preservação da fertilidade em pacientes com risco de lesão gonadal, pode ser utilizada em pacientes submetidas ao tratamento do câncer de mama.

7. QUAIS SÃO AS CHANCES DE OCORRER UMA GRAVIDEZ NATURAL APÓS O TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA?

Cerca de 25% das pacientes em idade fértil após o tratamento de câncer de mama demonstraram interesse em conhecer suas reais chances de engravidar, especialmente se uma gravidez poderia agravar seu quadro clínico²⁹(D). Na verdade, a possibilidade de engravidar naturalmente está intimamente correlacionada com o impacto da quimioterapia sobre o ovário. As alterações ovarianas são maiores quando agentes alquilantes, como a ciclofosfamida, são empregados na quimioterapia. Os efeitos quimioterápicos levam a disfunções menstruais (amenorreia permanente ou parcial, irregularidades menstruais) devido às alterações, definitivas ou transitórias, nas células dos

folículos primordiais. Na literatura, não há dados suficientes para analisar a função reprodutiva diante dos diferentes esquemas de uso dos agentes quimioterápicos. Ao mesmo tempo, são escassas as informações sobre a análise dos testes de avaliação da reserva ovariana (FSH, hormônio anti-Mulleriano, inibina B, contagem de folículos antrais) em pacientes submetidas aos diversos modelos quimioterápicos³⁰(D). De um total de 2539 pacientes australianas submetidas a tratamento do câncer de mama, aproximadamente 5% (n=123) obtiveram uma gestação até a data de fechamento da análise (12 anos), dessas, 56% pacientes obtiveram uma concepção natural com o nascimento de uma criança de termo²(B). A incidência de abortamento natural ou provocado nessa população foi alta. Por outro lado, a incidência de tratamento quimioterápico nessa população foi de 41%²(B).

Recomendação

Não existem dados suficientes para analisar a função reprodutiva diante dos diferentes esquemas de uso dos agentes quimioterápicos para o tratamento do câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Kroman N, Jensen MB, Melbye M, Wohlfahrt J, Mouridsen HT. Should women be advised against pregnancy after breast-cancer treatment? *Lancet* 1997;350:319-22.
2. Ives A, Saunders C, Bulsara M, Semmens J. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007;334:166-7.
3. Largillier R, Savignoni A, Gligorov J, Chollet P, Guillaume M, Spielmann M, et al. Prognosis role of pregnancy occurring before or after treatment of early breast cancer patients aged <35 years. *Cancer* 2009;115:5155-65.
4. von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis. *J Clin Oncol* 1995;13:430-4.
5. Malamos NA, Stathopoulos GP, Keramopoulos A, Papadiamantis J, Vassilaros S. Pregnancy and offspring after the appearance of breast cancer. *Oncology* 1996;53:471-5.
6. Kroman N, Jensen MB, Wohlfahrt J, Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer- A population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol* 2008;47:545-9.
7. Sankila R, Heinavaara S, Hakulinen T. Survival of breast cancer patients after subsequent term pregnancy: "healthy mother effect". *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:818-23.
8. Smith KR, Ellington L, Chan AY, Croyle RT, Botkin JR. Fertility intentions following testing for a BRCA1 gene mutation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:733-40.
9. Petrek JA. Pregnancy safety after breast cancer. *Cancer* 1994;7:528-31.
10. Gwyn K, Theriault R. Breast cancer during pregnancy. *Oncology* 2001;15:39-51.
11. Velentgas P, Daling JR, Malone KE, Weiss NS, Williams MA, Self SG, et al. Pregnancy after breast cancer: outcomes and influence on mortality. *Cancer* 1999;85:2424-32.
12. Madrigano A, Westphal L, Wapnir I. Egg retrieval with cryopreservation does not delay breast cancer treatment. *Am J Surg* 2007;194:477-81.
13. Baynosa J, Westphal LM, Madrigano A, Wapnir I. Timing of breast cancer treatments with oocyte retrieval and embryo cryopreservation. *J Am Coll Surg* 2009;209:603-7.
14. von Wolff M, Thaler CJ, Frambach T, Zeeb C, Lawrenz B, Popovici RM, et al. Ovarian stimulation to cryopreserve fertilized oocytes in cancer patients can be started in the luteal phase. *Fertil Steril* 2009;92:1360-5.
15. Lohrisch C, Paltiel C, Gelmon K, Speers C, Taylor S, Barnett J, et al. Impact on survival of time from definitive surgery to initiation of adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 24:4888-94.

16. Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995;52:365-72.
17. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005;23:7555-64.
18. Georgescu ES, Goldberg JM, du Plessis SS, Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. *Obstet Gynecol Surv* 2008;63:725-32.
19. Blumenfeld Z, Avivi I, Linn S, Epelbaum R, Ben-Shahar M, Haim N. Prevention of irreversible chemotherapy-induced ovarian damage in young women with lymphoma by a gonadotrophin-releasing hormone agonist in parallel to chemotherapy. *Hum Reprod* 1996;11:1620-26.
20. Blumenfeld Z, Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med* 1997;29:199-206.
21. Oehninger S. Strategies for fertility preservation in female and male cancer survivors. *J Soc Gynecol Investig* 2005;12:222-31.
22. Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694-7.
23. Milani M, Jha G, Potter DA. Anastrozole use in early stage breast cancer of post-menopausal women. *Clin Med Ther* 2009;31;1:141-56.
24. Oktem O, Oktay K. Fertility preservation for breast cancer patients. *Semin Reprod Med* 2009;27:486-92.
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* 2005;23:4347-53.
26. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:2630-5.
27. Centers for Disease Control and Prevention. ART success rate: national summary and fertility clinic report. Available at: <http://www.cdc.gov/ART/ARTReports.htm>.
28. Jasper MJ, Liebelt J, Hussey ND. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 exon 13 duplication mutation using linked polymorphic markers resulting in a live birth. *Prenat Diagn* 2008;28:292-8.
29. Averette HE, Mirhashemi R, Moffat FL. Pregnancy after breast cancer. *Cancer* 1999;85:2301-4.
30. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update* 2009;15:323-39.