

Reserva ovárica en mujeres que presentan pre menopausia después de quimioterapia por cáncer de mama en estadio precoz

Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer

Ann H. Partridge, M.D., M.P.H.,^{a,b} Kathryn J. Ruddy, M.D.,^{a,b} Shari Gelber, M.S.,^a Lidia Schapira, M.D.,^c Mary Abusief, M.D.,^b Meghan Meyer, B.S.,^a and Elizabeth Ginsburg, M.D.,^{a,b}

^aDana-Farber Cancer Institute; ^bBrigham and Women's Hospital; and ^cMassachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Resumen

Objetivos: *Comparar los marcadores de reserva ovárica entre mujeres expuestas a quimioterapia citotóxica para estadios tempranos de cáncer de mama y controles equiparables.*

Diseño: *Evaluación transversal de marcadores de reserva ovárica.*

Ámbito: *Dana-Farber, Brigham y centro de cáncer de mujeres, Hospital general de Massachusetts, y Hospital Faulkner en Boston, MA.*

Paciente(s): *Sobrevivientes de cáncer de mama con controles continuados después de quimioterapia fueron comparadas con controles de edad y gravidez equiparable.*

Principal resultado medido(s): *Recuento de folículos antrales (RFA), hormona anti-Mülleriana (AMH), FSH, inhibina B (InB), y E₂ en día 2, 3 o 4 del ciclo menstrual. Se realizó una corrección de Bonferroni para corregir múltiples comparaciones.*

Resultado(s): *Veinte sobrevivientes y 20 controles fueron evaluadas; 50% de los sobrevivientes estuvieron al mismo tiempo con tamoxifeno. La media de RFA fue de 6 para las sobrevivientes y 9,5 para los controles. Hubo diferencias significativas entre los dos grupos en RFA, AMH, y hubo diferencias no significativas en FSH e InB, en todos indicó mejor reserva ovárica en controles. El RFA y los niveles de AMH fueron altamente correlativos ($r=0,72$). Los sobrevivientes con tamoxifeno tienen menor RFA, AMH, InB, y mayor E₂ que las sobrevivientes no tratadas con tamoxifeno.*

Conclusión(es): *Sobrevivientes pre-menopáusicas al cáncer de mama tienen reserva ovárica disminuida comparadas con controles.*

Palabras clave: Reserva ovárica. Cáncer de mama. Quimioterapia. Pre-menopausia. Fertilidad.

Summary

Objective: *To compare markers of ovarian reserve between women exposed to cytotoxic chemotherapy for early stage breast cancer and matched controls.*

Design: *Cross-sectional evaluation of markers of ovarian reserve.*

Setting: *Dana-Farber/Brigham and Women's Cancer Center, Massachusetts General Hospital, and Faulkner Hospital in Boston, MA.*

Patient(s): *Breast cancer survivors with continued menses after chemotherapy were compared with age-matched, gravidity-matched controls.*

Main Outcome Measure(s): *Antral follicle count (AFC), anti-Müllerian hormone (AMH), FSH, inhibin B (InB), and E₂ on day 2, 3, or 4 of the menstrual cycle. A Bonferroni correction was performed to correct for multiple comparisons.*

Result(s): *Twenty survivors and 20 controls were evaluated; 50% of survivors were currently on tamoxifen. Median AFC was 6 for survivors and 9.5 for controls. There were significant differences between the two groups in AFC, AMH, and nonsignificant differences in FSH and InB, all indicating better ovarian reserve in controls. The AFC and AMH levels were highly correlated ($r = 0.72$). Survivors on tamoxifen had lower AFC, AMH, InB, and higher E₂ than nontamoxifen-treated survivors.*

Conclusion(s): *Premenopausal breast cancer survivors have diminished ovarian reserve compared with controls. (Fertil Steril® 2010;94:638-44. ©2010 by American Society for Reproductive Medicine.)*

Key words: Ovarian reserve. Breast cancer. Chemotherapy. Premenopausal. Fertility.

La quimioterapia para el cáncer de mama está asociado con toxicidad ovárica, la cual puede disminuir la futura fertilidad de la mujer. Muchas mujeres jóvenes con cáncer de mama están interesadas en tener futuros niños biológicos y conocer su potencial reproductivo después del tratamiento. Todavía, en el presente, la mayoría de las investigaciones siguen usando las menstruaciones continuas como un indicador de función ovárica, aunque la menstruación es un pobre índice de fertilidad, especialmente según la edad de la mujer. La incidencia incrementada de amenorrea después de tratamiento está asociada con edad avanzada en el momento del tratamiento, y el tipo de quimioterapia, siendo particularmente tóxicos para el ovario las dosis crecientes acumulativas de agentes alquilantes (1). Una proporción substancial de mujeres jóvenes presentan menopausia después de modernas quimioterapias adyuvantes para cáncer de mama en estadio temprano (2). Pero hay escasos datos en la fertilidad actual y los resultados de gestación después de quimioterapia en sobrevivientes a cáncer de mama. Incluso en la ausencia de falla ovárica rigurosamente definida, los individuos pueden experimentar grados variables de disfunción ovárica de corto y largo tiempo después de la quimioterapia, presumiblemente debido a la destrucción de los folículos ováricos o una disminución natural de la función ovárica en el tiempo, requiriendo tomar terapia hormonal.

La medida de la reserva ovárica en las sobrevivientes de cáncer de mama puede incrementar el entendimiento del potencial reproductivo después de quimioterapia para cáncer. La acertada identificación de pacientes quienes tienen un riesgo de infertilidad o pobres respondedoras para tratamientos de fertilidad pueden ayudar a los médicos a individualizar el consejo, y puede ayudar a las pacientes a entender sus probabilidades de lograr un embarazo (3, 4). El potencial reproductivo es generalmente debido tanto a la cantidad como a la calidad de los folículos primordiales ováricos. Con la edad de la mujer, este pool disminuye y las tasas de embarazo decaen. Sin embargo, en mujeres menstruando, sólo la edad es de limitado valor en predecir un embarazo exitoso (3). Por ello, se han evaluado varios otros marcadores de reserva ovárica incluido niveles de FSH, E₂, AMH, e InB en fase folicular temprana, así como las medidas de los folículos antrales (RFA) y el volumen ovárico. Alto E₂, alta FSH, baja InB, baja AMH, y RFA y volumen ovárico disminuido en la fase folicular temprana del ciclo ovulatorio se asocian con pobre respuesta a FIV (3, 5-14).

Aunque estas medidas han sido evaluadas minuciosamente entorno a los programas de FIV, pueden también tener un papel en determinar la reserva ovárica en sobrevivientes a cáncer de mama interesadas en el potencial reproductivo subsecuente. Sin embar-

go, no se sabe cómo estas medidas se correlacionan con la fertilidad de las sobrevivientes a cáncer quienes no están realizando una estimulación ovárica y quienes no tienen historia de infertilidad. Anteriormente, pequeños estudios han sugerido reserva ovárica disminuida en sobrevivientes a cáncer pediátrico y poblaciones sobrevivientes adultas (15-20). Nosotros buscamos evaluar las medidas de la reserva ovárica en sobrevivientes a cáncer de mama con controles continuos después de quimioterapia adyuvante comparadas con controles de edad y gravedad comparables en un esfuerzo de determinar el impacto de un antecedente de quimioterapia en el potencial de fertilidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Recolección de datos

Hemos conducido una evaluación transversal de reserva ovárica en mujeres con una historia de cáncer de mama, quienes presentaron premenopausia después de recibir quimioterapia citotóxica y en controles equiparables de edad (no más de 18 meses de diferencia), salud y gravedad (con 0 vs ≥ 1 embarazo). Las sobrevivientes fueron reclutadas de la población de pacientes de centros de oncología de la mama de Dana Farber, Brigham y del centro de cáncer de mujeres, Hospital general de Massachusetts, y del Hospital Faulkner en Boston, MA. Se requirió que todas las sobrevivientes tengan ≥ 1 año de diagnóstico, sin evidencia de recurrencia, y tener período menstrual dentro de los 6 meses de enrolamiento. Las mujeres controles se reclutaron de boca en boca, y usando avisos impresos y online. El estudio recibió la aprobación del comité de revisión institucional (IRB) y los participantes firmaron consentimiento informado antes del enrolamiento.

A todas las participantes se les extrajo sangre en día 2, 3, o 4 de su ciclo menstrual. Luego se almacenaron y aguparon los sueros para estudio de AMH, FSH, InB, y E₂ en un laboratorio de investigación estandarizado. El nivel de AMH se midió por doble ELISA (Sistema de diagnóstico de Laboratorio, Beckman-Coulter, Webster, TX). La concentración mínima reportable de este test es 0,03 ng/mL. El examen es monitoreado usando suero de control de calidad (dos niveles); el coeficiente de variación intra-ensayo (CV) es $<6\%$ y el CV inter-ensayo es $<12\%$. El nivel de FSH fue medido usando un inmuno-ensayo doble monoclonal de dos pasos y usando tecnología inmunoensayo quimioluminescente con micropartículas. La prueba se realizó en un inmunoanalizador completamente automatizado, el ARCHITECT

(Abbott Diagnostics, Chicago, IL). Los niveles de FSH son expresados en unidades de la primera preparación internacional estándar (Organización Mundial de la Salud 92/510). El límite de detección de los ensayos fue de 0,5 mIU/mL. La prueba fue monitoreada, usando suero de control de calidad. Los CV inter ensayo fueron de $<5\%$ por suero de control de calidad (n=03) conteniendo 5-75 mIU/mL. El E₂ sérico fue también medido por inmunoensayo automatizado ARCHITECT. La concentración mínima reportable de este examen es 10 pg/mL. El método fue estandarizado y calibrado contra cromatografía líquida/tándem de espectrometría de masa. La prueba fue monitoreada usando suero de control de calidad. Los CV interensayo, fueron 9,6%, 3,9%, y 2,0% para el control de calidad de suero que contiene 36, 184, y 378 pg/L, respectivamente. Los ensayos de InB se realizaron con ELISA sandwich de fase sólida (Serotec, Oxford, Reino Unido) basado en el uso de placas recubiertas con un anticuerpo monoclonal específico para la subunidad b-INB con un segundo anticuerpo monoclonal específico para la subunidad para la detección. La sensibilidad del ensayo es 7,0 pg/mL. El ensayo es controlado en triplicado usando muestras con concentraciones medias de 155,3, 316,3, y 919,3 pg/mL, con CVs interensayo de 11,6%, 7,6%, y 9,7%, respectivamente.

A las participantes también se les realizó ecografía transvaginal (TVS) en Brigham y en el Hospital de Mujeres con un recuento de folículos antrales y medida del volumen ovárico. El recuento de folículos antrales fue realizado por dos endocrinólogos reproductivos. La estandarización de la colocación del calibrador para la medida de los folículos antrales fue confirmado antes de iniciar el estudio, y fue consecuente con las medidas clínicas de RFA usadas para el monitoreo de folículos para las pacientes de fertilidad. Los ovarios fueron escaneados cefálico a caudal en un plano coronal, para asegurar una completa visualización del ovario, y evitar perder folículos. Se utilizó Doppler Color en folículos periféricos para asegurar que no fueran estructuras vasculares. El punto de mira del calibrador se colocó en el centro del área ecogénica que rodea cada folículo. Cada paciente fue escaneada por solo un examinador, como se hace en la práctica clínica estándar, por ello no puede calcularse CV interensayo. Los folículos antrales fueron medidos por el diámetro mayor por práctica estándar.

Para las sobrevivientes a cáncer de mama sólo, se realizó una tabla médica de revisión durante el enrolamiento para obtener detalles de la historia médica incluido el tratamiento recibido. Para el análisis presentado aquí, se incluyen sólo los controles que se equiparaban con edad y gravedad de las 20 sobrevivientes.

Análisis estadístico

Los objetivos primarios de este estudio fueron estimar la reserva ovárica en sobrevivientes pre menopáusicas a cáncer de mama usando RFA como la medida primaria y comparar las sobrevivientes con las controles sanas equiparables a la edad y gravidez. En otros estudios el RFA resultó reflejar el potencial de fertilidad en mujeres sin historia de cáncer (21, 22). El estudio fue inicialmente designado a incluir 39 mujeres por grupo para detectar una diferencia media de 2,2 folículos con un 80% de poder y un α de doble cara de 0,05. Estos cálculos fueron basados en una estimación agrupada de la desviación estándar (3,44)

del RFA de los dos subgrupos reportados por Bath et al. (15). Sin embargo, una evaluación preliminar de 17 sobrevivientes reveló que el RFA medio fue sustancialmente más bajo que el asumido cuando inicialmente se definió el tamaño de las muestras. Por ello, un análisis interino comparando el RFA medio de los grupos fue planeado después de que se reclutaran 20 mujeres en cada grupo.

El examen de rango de señal de Wilcoxon se usó para comparar los valores séricos de RFA y AMH, E₂, FSH, e InB para los dos grupos. Para identificar variables que distinguieran los controles de las sobrevivientes, se realizó una regresión logística condicional en las parejas equiparables. Modelos de regresión lo-

TABLA 1

Characteristics of survivors and controls.

	Survivors (n = 20)	Controls (n = 20)	Total (n = 40)	P value ^a
Age (y), mean (range)	36.8 (31—42)	36.9 (31—42)	36.8 (31—42)	
Race, n (%)				.14
White	16 (80)	10 (50)	26 (65.0)	
Black	1 (5)	4 (20)	5 (12.5)	
Asian	2 (10)	1 (5)	3 (7.5)	
Hispanic	0	4 (20)	4 (10.0)	
Other—Latina	0	1 (5)	1 (2.5)	
Other—West Indian	1 (5)	0	1 (2.5)	
Education, n (%)				.10
Post-college graduate	11 (55)	4 (20)	15 (37.5)	
College graduate	6 (30)	8 (40)	14 (35)	
Some college	1 (5)	5 (25)	6 (15.0)	
Technvocalional	0	2 (10)	2 (5.0)	
High school graduate	2 (10)	1 (5)	3 (7.5)	
Pregnancies, n (%)				.70
0	7 (35)	8 (40)	15 (37.5)	
1	5 (25)	6 (30)	11 (27.5)	
2	6 (30)	3 (15)	9 (22.5)	
3	1 (5)	0	1 (2.5)	
4	1 (5)	2 (10)	3 (7.5)	
8	0	1 (5)	1 (2.5)	
Marital status, n (%)				.01
Divorced/separated	1 (5)	1 (5)	2 (5)	
Married	13 (65)	5 (25)	18 (45)	
Lives as married	2 (10)	0	2 (5)	
Never married	4 (20)	14 (70)	18 (45)	
Menstrual frequency, n (%)				.11
~Once per mo	16 (80)	20 (100)	36 (90.0)	
Every 2—6 mo	4 (20)	0	4 (10)	

^a Fisher's exact test P values.

Articles Over an reserve of chemotherapy/End J Staff / 2010.

gística y lineal fueron usados para evaluar si algún valor sérico predijo RFA. La relación entre el RFA y los valores séricos fue posteriormente explorada usando la correlación de Spearman. Para corregir las comparaciones múltiples (Bonferroni), valores *P* menores de .01 fueron considerados estadísticamente significativos.

RESULTADOS

En el análisis interino de 20 sobrevivientes comparado con 20 controles, el criterio para detener el juicio se cumplió, lo que provocó la suspensión de reclutamiento. Los datos fueron analizados por estos pares equiparables en edad y gravidez.

La Tabla 1 presenta los datos demográficos de las sobrevivientes y controles, y la Tabla 2 desarrolla las características de las enfermedades y tratamientos de las sobrevivientes. Un par fueron perdidas en gravidez (una participante quien inicialmente reportó no embarazos, eventualmente reportó dos abortos previos). La mitad de los controles y el 80% de las sobrevivientes fueron blancas. La mayoría de ambos grupos fueron colegiadas graduadas (alguna con educación superior universitaria). Setenta y cinco por ciento de las sobrevivientes estaban casadas o vivían como casadas con su pareja, mientras que el 70% de los controles nunca se casaron. Setenta y cinco por ciento de los sobrevivientes y 100% de los controles estaban menstruando una vez al mes.

La tabla 2 presenta las enfermedades sobrevividas y los tratamientos característicos. La mayoría de las sobrevivientes se diagnosticaron en estadio II de enfermedad (55%), mientras que el 25% tuvieron estadio I y 20% tuvieron estadio III. Cuarenta por ciento de las sobrevivientes tuvieron menos de 3 años de diagnóstico, 35% tuvieron 3 a 6 años de diagnóstico, y 25% tuvieron entre 6 y 10 años de diagnóstico. La mayoría (90%) de las sobrevivientes no tuvieron comorbilidades y casi la mitad (45%) se realizaron mastectomía. Cuarenta y cinco por ciento recibieron doxorubicina y ciclofosfamida sola, y un igual número recibieron además paclitaxel (40% recibió doxorubicina y ciclofosfamida y luego paclitaxel cada 2 semanas con factor de crecimiento de soporte y 5% recibieron este régimen de quimioterapia cada 3 semanas). Ochenta por ciento reportó que las menstruaciones cesaron temporalmente durante la quimioterapia. La mitad estaban tomando tamoxifeno en el momento del estudio. Treinta por ciento reportaron que habían tomado escalonado para proteger la fertilidad. Una paciente (5%) preservó embriones, una

TABLA 2

Survivors' disease and treatment characteristics.	
Disease and treatment characteristics	No. (%)
Time from diagnosis	
6 mo-1 y	2 (10)
1-2 y	6 (30)
3-5 y	7 (35)
6-10 y	5 (25)
Stage	
I	5 (25)
II	11 (55)
III	4 (20)
Comorbidities	
None	18 (90)
Preeclampsia PIH	1 (5)
Lymphedema	1 (5)
Surgery	
Mastectomy	9 (45)
Less than mastectomy	11 (55)
Radiotherapy	
Yes	14 (70)
No	6 (30)
Chemotherapy regimen	
CA	9 (45)
CA → T	1 (5)
CA → T dose dense	8 (40)
High dose A → CMF	1 (5)
CAF	1 (5)
Temporary ovarian suppression	
Yes	2 (10)
No	18 (90)
Current tamoxifen use	
Yes	10 (50)
No	10 (50)
Steps taken to avoid infertility	
Cryopreservation of oocytes	1 (5)
Cryopreservation of embryos	1 (5)
GnRH agonist	4 (20)
Not sure	1 (5)
None	13 (65)
Did chemotherapy interrupt menses?	
Yes	16 (80)
No	4 (20)

Note: CA = Cyclophosphamide and adriamycin; T = paclitaxel; A = adriamycin; CMF = Cyclophosphamide methotrexate 5-fluorouracil; CAF = Cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil.

Revisado: www.reservae ovarica.com/terapya/Fert/Estad/2010

(5%) había preservado ovocitos, y cuatro pacientes (20%) usaron GnRH agonistas para intentar preservar la fertilidad después del tratamiento.

Medidas de la reserva ovárica

Varias medidas de la reserva ovárica distinguieron a las sobrevivientes de las controles. La media de RFA fue mayor en controles que en sobrevivientes (9,50 vs 6,00, $P=.004$). Las controles tuvieron también altos niveles medios de InB (33,09 vs 11,54, $P=.02$) y mayores valores medios de AMH (1,35 vs 0,43, $P=.0004$). En contraste, la media de FSH fue más baja en controles (6,90 vs 9,00 $P=.02$), como fue la media de E_2 (38,00 vs. 44,26, $P=.14$) (Tabla 3). Los valores atípicos para E_2 no ocurrieron en las mismas pacientes que los valores atípicos de niveles FSH. En un análisis logístico univalente, los niveles de AMH, RFA, FSH, e InB fueron todos significativamente diferente entre las sobrevivientes y los controles. Los niveles de AMH distinguieron entre las sobrevivientes y las controles con la mayor significancia estadística (odds ratio 7,63) en un modelo de regresión logística múltiple. La adición de los otros factores no aumentó significativamente la distinción entre las so-

brevientes y las controles en este modelo. Los niveles de RFA y AMH, los cuales reflejan el pool restante de ovocitos inmaduros fue altamente correlativo (Spearman $r = 0,72$, $P<.0001$). Las sobrevivientes con tamoxifeno tuvieron menor RFA, InB, AMH, y mayor niveles de E_2 que las sobrevivientes no tratadas con tamoxifeno, pero el tamaño pequeño de las muestras excluyó análisis formales (Tabla 4)

DISCUSIÓN

Muchas sobrevivientes jóvenes de cáncer de mama se preocupan acerca de su potencial de fertilidad y las medidas contraceptivas. La experiencia o incluso la amenaza de infertilidad puede tener una significancia psicosocial e implicaciones médicas para sobrevivientes de cáncer de mama. Los datos acerca de los resultados de fertilidad en sobrevivientes de cáncer de mama son limitados. En mujeres realizando FIV, las medidas de la reserva ovárica parece ser útil en predecir la probabilidad de que una mujer pueda embarazarse. El nivel de RFA se piensa que es el reflejo más certero de la reserva ovárica, aunque ha habido interés en marcadores séricos como AMH, FSH,

TABLA 3

Differences in measures of ovarian reserve in controls compared with survivors.

	No.	Mean	Median	Minimum	Maximum	P value ^a
AFC^b						
Controls	20	11	10	1	34	.0042
Survivors	20	5	6	0	12	
AMH^c						
Controls	20	1.8	1.4	0.3	6.3	.0004
Survivors	20	0.6	0.4	< 0.1	2.4	
FSH^d						
Controls	20	8.0	6.9	3.1	17.7	.02
Survivors	20	11.6	9.0	3.3	24.5	
InB^e						
Controls	20	46.6	33.1	10.0	152.1	.02
Survivors	20	24.3	11.5	10.0	91.8	
E_2^e						
Controls	20	38.8	38.0	12.0	89.0	.14
Survivors	20	126.0	44.3	14.4	806.0	

Note: AFC = antral follicle count; AMH = anti-Müllerian hormone; InB = inhibin B.

^aWilcoxon signed rank test P values.

^bValues rounded to the nearest whole number.

^cValues rounded to the nearest tenth.

Article: Ovarian reserve after chemotherapy. *Fert & Steril* 2010.

TABLA 4

Serum values and AFC by current tamoxifen use.

	No.	Mean	Median	Minimum	Maximum
AFC^a					
Current tamoxifen use	10	4	5	0	8
No current tamoxifen use	10	6	6	0	12
AMH^b					
Current tamoxifen use	10	0.4	0.3	<0.1	0.8
No current tamoxifen use	10	0.7	0.6	<0.1	2.4
FSH^b					
Current tamoxifen use	10	11.4	9.6	6.5	24.5
No current tamoxifen use	10	11.7	8.6	3.3	24.1
InB^b					
Current tamoxifen use	10	17.4	10.0	10.0	46.0
No current tamoxifen use	10	31.3	14.1	10.0	91.8
E₂^b					
Current tamoxifen use	10	175.6	57.7	14.4	806.0
No current tamoxifen use	10	76.5	39.2	28.7	372.0

Note: AFC = antral follicle count; AMH = anti-Müllerian hormone; InB = inhibin B.

^a Values rounded to the nearest whole number.

^b Values rounded to the nearest tenth.

 Fertilità. Ovulation reserve after chemotherapy. *Fert J Steril* 2010.

InB, y E₂ (18, 23). Este estudio confirma que sobrevivientes jóvenes a cáncer de mama quienes han realizado quimioterapia citotóxica y presentan pre menopausia tienen niveles disminuidos de RFA cuando se comparan con controles saludables.

Nuestro estudio revela además que niveles más bajos de AMH parecen ser el mejor predictor de RFA disminuido, lo cual se piensa que refleja una probabilidad reducida de futuros embarazos. Debido a que AMH es un examen serológico que no fluctúa en el ciclo menstrual, la evaluación de AMH puede ser un factor más práctico para la medida de potencial de fertilidad que RFA, el cual requiere TVS.

Nuestros descubrimientos confirman trabajos previos que revelan que el tamoxifeno altera los niveles hormonales en mujeres pre menopáusicas, complicando la evaluación de fertilidad. Aunque el tamaño pequeño de la muestra excluye el análisis formal, la aparente tendencia baja RFA, InB, y AMH, así como los niveles elevados de E₂, en las sobrevivientes que toman tamoxifeno comparado con las sobrevivientes que no toman tamoxifeno fue consistente con descubrimientos previos del impacto endocrino del tamoxifeno. Sin embargo, a diferencia de otros estudios previos, no hubo incremento en los niveles de FSH en participantes con tamoxifeno en nuestro estudio.

Varios estudios pequeños han mostrado que las mujeres tratadas con tamoxifeno tienden a tener normal a elevado FSH, con niveles de E₂ suprafisiológicos, de una a ocho veces lo normal (24-28). Se necesita investigación adicional para determinar los niveles hormonales y el RFA durante la terapia con tamoxifeno relacionada a los niveles antes y después de la terapia con tamoxifeno.

Este estudio añade evidencia previa que la función ovárica puede estar afectada en mujeres que presentan pre menopausias después de la quimioterapia para el cáncer de mama (17, 18, 29). Oktay et al. (18) reportaron que los niveles de AMH disminuyeron después de cada curso de quimioterapia para 3 pacientes con cáncer de mama. De la misma manera, Anderson et al. (17) reportaron que la quimioterapia para cáncer de mama induce un descenso rápido en AMH, InB, y niveles de RFA en 50 mujeres pre menopáusicas, sin cambios en los niveles de E₂.

Dos estudios previos compararon las medidas de la reserva ovárica en sobrevivientes de cáncer con controles, pero hubo una amplia selección de cánceres tratados y edades incluidas, y los controles no fueron tan bien equiparados. Aún, nuestros resultados coinciden con un estudio que encontró que el grupo de sobrevivientes de una variedad de cánceres en la

niñez difirieron de los niveles de FSH y AMH de los controles (15). Evaluando las medidas de la reserva ovárica en 10 sobrevivientes a cáncer pediátrico premenopáusicas y 11 controles, este estudio reportó que los niveles séricos de FSH fueron significativamente mayores ($7,5\pm 1,4$ vs. $4,2\pm 0,3$ IU/L; $P=.02$), y los volúmenes ováricos fueron significativamente menores ($3,0\pm 0,5$ vs. $5,0\pm 0,8$ mL, $P<.05$) en las sobrevivientes a cáncer. Entre las mujeres que recibieron pastillas anticonceptivas orales combinadas (ACO), RFA fue significativamente menor en las sobrevivientes a cáncer pediátrico que en controles ($4,2\pm 0,8$ vs. $7,2\pm 0,8$; $P=.02$). Sin embargo, aquellos controles no fueron equiparados con la edad o gravidez, los regímenes recibidos por aquellas pacientes no fueron similares para los regímenes de cáncer de mama, y el tiempo desde la quimioterapia fue mucho más largo para las sobrevivientes de cáncer pediátrico que para las pacientes de cáncer de mama en el estudio presente. En un estudio con muestreo más invasivo, el tejido ovárico al momento de la criopreservación para la preservación de la fertilidad en 26 mujeres preparándose para la quimioterapia, 10 pacientes quienes ya habían recibido quimioterapia en el pasado (mayormente para cáncer hematológico) se encontró de tener menor recuento de folículos. Sólo siete de las pacientes participantes tuvieron cáncer de mama (29).

Nuestro resultado es más concordante en diseño y resultados con un estudio en el cual se encontró que RFA, FSH, AMH, e InB eran diferentes entre las 22 pacientes con cáncer de mama con menstruaciones y 24 controles equiparados en edad (16). Después de la quimioterapia, las pacientes tuvieron más bajo RFA, mayor FSH ($11,32$ vs. $6,62$, $P<.001$), menor AMH ($0,95$ vs. $7,89$, $P<.0001$), y menores niveles de InB ($19,24$ vs. $83,61$, $P<.0001$) (16). Sin embargo, este estudio no equiparó en gravidez (todos los controles y la minoría de las pacientes tenían al menos un hijo previo). Por ello, las pacientes pueden haber tenido menor función ovárica incluso después de la quimioterapia debido al requerimiento que todos los controles incluídas tuvieron "fertilidad comprobada". Además, el examen de la reserva ovárica fue hecho mucho más temprano después de la quimioterapia en ese estudio. Debido a que en nuestro estudio se requirió que todas las sobrevivientes tuvieran al menos 1 año desde el diagnóstico de cáncer de mama, nuestros resultados sugieren más firmemente cambios que raramente puedan ser alteraciones temporales en muestras hormonales y el recuento de folículos ováricos.

La fertilidad es un área de gran preocupación para muchas de las mujeres jóvenes diagnosticadas de cáncer de mama cada año. Nuestros descubrimientos

pueden entonces tener implicaciones para sobrevivientes de otros cánceres quienes presentan premenopausias después de quimioterapia. Sin embargo, las conclusiones de este estudio son limitadas por su muestra de pequeño tamaño, así como por las múltiples comparaciones que se realizaron en este análisis estadístico. A pesar de los esfuerzos de equiparar los controles a las sobrevivientes en la edad y gravidez, no hubo diferencias entre los grupos, más notablemente para raza, y no pudimos estar seguros que los grupos no difirieran en la reserva ovárica, incluso antes de la quimioterapia. Además, no hubieron resultados de embarazos grabados en este estudio transversal. Sin embargo, estos descubrimientos proveen datos preliminares importantes necesitados para investigaciones futuras. La capacidad de predecir el potencial reproductivo de una mujer puede ser considerado valioso para muchas mujeres sobrevivientes jóvenes a cáncer de mama para su tomar la decisión de tratamiento, planificación familiar, y concerniente a la contracepción en el seguimiento.

En el futuro, las mujeres interesadas en la fertilidad futura pueden ser capaz de realizar un examen de la reserva ovárica antes y después de la terapia sistémica. Se necesitan más estudios prospectivos para determinar el valor predictivo de estos exámenes para embarazarse después de la quimioterapia, así como el valor potencial en predecir menopausia precoz en jóvenes sobrevivientes a cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Walshe JM, Denduluri N, Swain SM.**: Amenorrhea in premenopausal women after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5769-79.
2. **Partridge A, Gelber S, Peppercorn J, Ginsburg E, Sampson E, Rosenberg R, et al.**: Fertility and menopausal outcomes in young breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 65-9.
3. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Eijkemans MJ, de Jong FH, Habbema JD, te Velde ER.**: Predictors of poor ovarian response in in vitro fertilization: a prospective study comparing basal markers of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2002; 77: 328-36.
4. **Broekmans FJ, Scheffer GJ, Bancsi LF, Dorland M, Blankenstein MA, te Velde ER.**: Ovarian reserve tests in infertility practice and normal fertile women. *Maturitas* 1998; 30: 205-14.
5. **Evers JL, de Haas HW, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA.**: Treatment-independent pregnancy rate in patients with severe reproductive disorders. *Hum Reprod* 1998; 13: 1206-9.

6. **Scott RT Jr, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A, Miller KA, Frattarelli JL.**: The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 2008; 89: 868-78.
7. **Toner JP, Philput CB, Jones GS, Muasher SJ.**: Basal follicle-stimulating hormone level is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* 1991; 55: 784-91.
8. **Seifer DB, Scott RT Jr, Bergh PA, Abrogast LK, Friedman CI, Mack CK, et al.**: Women with declining ovarian reserve may demonstrate a decrease in day 3 serum inhibin B before a rise in day 3 follicle-stimulating hormone. *Fertil Steril* 1999; 72: 63-5.
9. **Chang MY, Chiang CH, Hsieh TT, Soong YK, Hsu KH.**: Use of the antral follicle count to predict the outcome of assisted reproductive technologies. *Fertil Steril* 1998; 69: 505-10.
10. **van Rooij IA, Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER.**: Women older than 40 years of age and those with elevated follicle-stimulating hormone levels differ in poor response rate and embryo quality in in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2003; 79: 482-8.
11. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Mol BW, Habbema JD, te Velde ER.**: Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertil Steril* 2003; 79: 1091-100.
12. **Bancsi LF, Broekmans FJ, Looman CW, Habbema JD, te Velde ER.**: Impact of repeated antral follicle counts on the prediction of poor ovarian response in women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2004; 81: 35-41.
13. **Fallat ME, Siow Y, Marra M, Cook C, Carrillo A.**: Mullerian-inhibiting substance in follicular fluid and serum: a comparison of patients with tubal factor infertility, polycystic ovary syndrome, and endometriosis. *Fertil Steril* 1997; 67: 962-5.
14. **Hazout A, Bouchard P, Seifer DB, Aussage P, Junca AM, Cohen-Bacrie P.**: Serum antimullerian hormone/mullerian-inhibiting substance appears to be a more discriminatory marker of assisted reproductive technology outcome than follicle-stimulating hormone, inhibin B, or estradiol. *Fertil Steril* 2004; 82: 1323-9.
15. **Bath LE, Wallace WH, Shaw MP, Fitzpatrick C, Anderson RA.**: Depletion of ovarian reserve in young women after treatment for cancer in childhood: detection by anti-Mullerian hormone, inhibin B and ovarian ultrasound. *Hum Reprod* 2003; 18: 2368-74.
16. **Lutchman Singh K, Muttukrishna S, Stein RC, McGarrigle HH, Patel A, Parikh B, et al.**: Predictors of ovarian reserve in young women with breast cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1808-16.
17. **Anderson RA, Themmen AP, Al-Qahtani A, Groome NP, Cameron DA.**: The effects of chemotherapy and long-term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 2583-92.
18. **Oktay K, Oktem O, Reh A, Vahdat L.**: Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4044-6.
19. **Larsen EC, Muller J, Reznitzer C, Schmiegelow K, Andersen AN.**: Diminished ovarian reserve in female childhood cancer survivors with regular menstrual cycles and basal FSH <10 IU/l. *Hum Reprod* 2003; 18: 417-22.
20. **Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Reznitzer C, Andersen AN.**: Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5307-14.
21. **Kwee J, Elting ME, Schats R, McDonnell J, Lambalk CB.**: Ovarian volume and antral follicle count for the prediction of low and hyper responders with in vitro fertilization. *Reprod Biol Endocrinol* 2007; 5: 9.
22. **Hendriks DJ, Kwee J, Mol BW, te Velde ER, Broekmans FJ.**: Ultrasonography as a tool for the prediction of outcome in IVF patients: a comparative meta-analysis of ovarian volume and antral follicle count. *Fertil Steril* 2007; 87: 764-75.
23. **Hendriks DJ, Mol BW, Bancsi LF, Te Velde ER, Broekmans FJ.**: Antral follicle count in the prediction of poor ovarian response and pregnancy after in vitro fertilization: a meta-analysis and comparison with basal follicle-stimulating hormone level. *Fertil Steril* 2005; 83: 291-301.
24. **Manni A, Pearson OH.**: Antiestrogen-induced remissions in premenopausal women with stage IV breast cancer: effects on ovarian function. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 779-85.
25. **Groom GV, Griffiths K.**: Effect of the anti-oestrogen tamoxifen on plasma levels of luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, prolactin, oestradiol and progesterone in normal pre-menopausal women. *J Endocrinol* 1976; 70: 421-8.
26. **Delrio G, De Placido S, Pagliarulo C, d'Istria M, Fasano S, Marinelli A, et al.**: Hypothalamic-pituitary-ovarian axis in women with operable breast cancer treated with adjuvant CMF and tamoxifen. *Tumori* 1986; 72: 53-61.
27. **Ravdin PM, Fritz NF, Tormey DC, Jordan VC.**: Endocrine status of premenopausal node-positive breast cancer patients following adjuvant chemotherapy and long-term tamoxifen. *Cancer Res* 1988; 48: 1026-9.
28. **Jordan VC, Fritz NF, Langan-Fahey S, Thompson M, Tormey DC.**: Alteration of endocrine parameters in premenopausal women with breast cancer during long-term adjuvant therapy with tamoxifen as the single agent. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1488-91.
29. **Oktem O, Oktay K.**: Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function. *Cancer* 2007; 110: 2222-9.