



## Reserva ovárica posterior al tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de mama

### Ovarian reserve after oncological treatment in patients with breast cancer.

Víctor Manuel Vargas-Hernández, Valeria Ventura-Quintana, Jose María Tovar Rodríguez

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar el daño gonadal de las pacientes con cáncer de mama sometidas a quimioterapia.

**MATERIAL Y MÉTODO:** Estudio observacional prospectivo y comparativo de pacientes con antecedente de cáncer de mama que recibieron quimioterapia (grupo 1), quimioterapia y radioterapia (grupo 2), independientemente de tratamiento quirúrgico y 4 pacientes sin cáncer, grupo control (grupo 3), se determinaron las concentraciones de hormona folículo estimulante, cuenta folicular antral y volumen ovárico con ultrasonido doppler color.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 14 pacientes en diferentes estadios clínicos de cáncer de mama. Encontramos que la quimioterapia y radioterapia disminuyeron la cuenta folicular, principalmente cuando se administran ambos; con daño significativo en los grupos 1 y 2; las concentraciones de hormona folículo estimulante aumentaron en los grupos 1 y 2 con respecto al grupo control, sin diferencias en las pruebas y los diferentes esquemas de quimioterapia, todos provocaron daño ovárico y disfunción ovárica.

**CONCLUSIÓN:** Se observó disminución significativa de la reserva ovárica en las pacientes sometidas a quimioterapia sola o con radioterapia evaluada a través de las concentraciones de FSH basal, conteo folicular y volumen ovárico.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de mama; reserva ovárica; hormona folículo estimulante.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the gonadal damage of patients with breast cancer after chemotherapy.

**MATERIAL AND METHOD:** A prospective and comparative observational study of patients with history of breast cancer who received chemotherapy (group 1), chemotherapy and radiotherapy (group 2), independently of surgical treatment and 4 patients without cancer, control group (group 3), was performed. Hormone follicle stimulating hormone was determined, antral follicular count and ovarian volume with color Doppler ultrasound.

**RESULTS:** There were included 14 patients in different clinical stages of breast cancer, we found that chemotherapy and radiotherapy decreased the follicular count, mainly when both were administered; with significant damage in groups 1 and 2; the follicle stimulating hormone levels increased in groups 1 and 2 with respect to the control group, without differences in the tests and the different chemotherapy schemes, all caused ovarian damage and ovarian dysfunction.

**CONCLUSION:** It was observed a significant diminishment of ovarian reserve in patients submitted to chemotherapy alone or with radiotherapy assessed by levels of basal FSH, follicular count and ovarian volume.

**KEYWORDS:** Breast cancer; Ovarian reserve; Follicle stimulating hormone.

Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México, Ciudad de México.

**Recibido:** octubre 2018

**Aceptado:** noviembre 2018

#### Correspondencia

Víctor Manuel Vargas Hernández  
vvargashernandez@yahoo.com.mx

#### Este artículo debe citarse como

Vargas-Hernández VM, Ventura-Quintana V, Tovar Rodríguez JM. Reserva ovárica posterior al tratamiento oncológico en pacientes con cáncer de mama. Reproducción (México). 2018 octubre-diciembre;9(4):138-148.



## ANTECEDENTES

El cáncer de mama es un problema de salud pública mundial y en los últimos 25 años se duplicó el número de nuevos casos anuales; es común en mujeres en edad reproductiva; 6% se diagnostica antes de los 40 años de edad;<sup>1,2</sup> 25% en mujeres en edad reproductiva y es causa importante de muerte por cáncer; el diagnóstico temprano y manejo oncológico eficaz aumenta la supervivencia de pacientes, principalmente en países industrializados y la preservación de la fertilidad forma parte importante en su calidad de vida.<sup>3-5</sup>

La evaluación de la función y reserva ovárica para preservar la fertilidad son importantes en estas mujeres de edad reproductiva con cáncer de mama que reciben tratamiento oncológico.<sup>6,7</sup> La quimioterapia puede provocar insuficiencia ovárica prematura e infertilidad. La edad de la paciente, tipo y dosis de quimioterapia son los principales factores que determinan la magnitud del daño ovárico. La depleción acelerada y prematura de células germinales causada por daño directo al folículo primordial es el principal mecanismo de la insuficiencia gonadal; además del daño estromal ovárico y vascular. Las pruebas de reserva ovárica ayudan a predecir el futuro reproductivo para individualizar las estrategias de preservación de la fertilidad antes de la quimioterapia. El nivel de la hormona antimülleriana (AMH) representa el marcador más útil de la reserva ovárica, la cuenta de folículos antrales (AFC), método confiable no invasivo que se mide por ultrasonografía transvaginal en la fase folicular temprana junto con la hormona foliculoestimulante (FSH) también son pruebas utilizadas para determinar la reserva ovárica; las concentraciones basales de estradiol pueden proporcionar información adicional útil, especialmente cuando las concentraciones de FSH están dentro del rango normal.<sup>8,9</sup>

Históricamente, el manejo oncológico se enfocó a la curación del cáncer de mama, independientemente de las consecuencias a largo plazo. Es el cáncer más comúnmente diagnosticado en mujeres, representa 26% de todos los cánceres femeninos.<sup>10</sup> En mujeres premenopáusicas aumenta la incidencia de 8 a 9% por año.<sup>11,12</sup> La incidencia en pacientes menores de 30 años de edad ha aumentado y constituyen 1-2%. La tasa de supervivencia en mujeres menores de 30 años a 5 y 10 años es de 48 y 36% y en mayores de 30 años de 59 y 37%, respectivamente.<sup>13,14</sup>

La amenorrea secundaria a quimioterapia (Qt) se relaciona con la edad de las mujeres, tipo y dosis total; la amenorrea afecta a 80-95% en menores 40 años, en comparación con 30 a 40% en mayores de 40 años y en menores de 30 años la insuficiencia ovárica prematura es poco común. La amenorrea puede ser reversible, algunas mujeres recuperan la función menstrual meses y ocasionalmente años después de la quimioterapia.<sup>15</sup>

La preservación de la fertilidad debe ser un componente integral del manejo oncológico; los enfoques incluyen la criopreservación de embriones u ovocitos, transposición ovárica, cirugía conservadora, tratamiento médico conservador para retrasar la cirugía radical y medidas para no dañar las gónadas, solos o en combinación.<sup>15</sup>

El retraso de la maternidad aumenta la posibilidad de padecer cáncer.<sup>16</sup> Se reporta que una de cada 250 mujeres en edad reproductiva tuvo cáncer en la infancia, 2% de menores de 40 años padeció cáncer, la mitad recibió manejo oncológico que afectó la reproducción<sup>8</sup> por daño gonadal<sup>8,9</sup> inducido por quimioterapia y radioterapia.<sup>1,2,16,17</sup> De las mujeres menores de 40 años de edad con cáncer de mama, sólo en 26% se discutió sobre la fertilidad, pero de éstas, 90% solicitó preservar la fertilidad; la información se proporciona durante el diagnóstico; algunas

intervenciones para preservar la fertilidad toman tiempo y podrían retrasar su manejo oncológico; actualmente los esquemas de quimioterapia causan menor daño gonadal.<sup>1,3,5,18,19</sup> La preservación de la fertilidad requiere la individualización, con menor daño gonadal, que depende del tipo de manejo oncológico, tiempo disponible para iniciarlo, edad de la paciente, tipo de cáncer, si la paciente tiene pareja, costos y los problemas a largo plazo (utilización de la criopreservación de gametos o embriones).<sup>11-13,15-19</sup> **Cuadro 1 y Figura 1**

**Cuadro 1.** Riesgo de infertilidad relacionada con el manejo oncológico en mujeres

#### Alto riesgo

Más de 80% de riesgo de amenorrea permanente en mujeres  
Radiación de haz externo a un campo que incluye los ovarios  
CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciclos en mujeres  $\geq 40$  años

#### Riesgo intermedio

40-60% de riesgo de amenorrea permanente en mujeres  
CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciclos en mujeres de 30-39 años  
AC x 4 ciclos en mujeres  $\geq 40$  años -AC o EC x 4  
→ Taxanos

#### Bajo riesgo

Menos de 20% de riesgo de amenorrea permanente en mujeres  
CMF, CEF, CAF, TAC x 6 ciclos en mujeres  $\leq 30$  años  
AC x 4 ciclos en mujeres  $\leq 40$  años

#### Riesgo muy bajo o nulo

Riesgo de amenorrea permanente en las mujeres  
Mujeres < 32 años: metotrexato, fluorouracilo, vincristina  
Tamoxifeno

#### Riesgo desconocido

Riesgo de amenorrea permanente en mujeres  
Anticuerpos monoclonales (trastuzumab, bevacizumab, cetuximab), inhibidores de la tirosina cinasa (erlotinib, imatinib)

CMF: ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracilo;  
CEF: ciclofosfamida, epirubicina, fluorouracilo, CAF:  
ciclofosfamida, doxorubicina, fluorouracilo; TAC:  
docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida.

La disminución del número de células germinales causa infertilidad, a la mayor edad, principalmente más de 35 años, la fertilidad natural de la mujer disminuye; la evaluación clínica de la reserva ovárica de la mujer implica no sólo la edad, sino también las concentraciones aumentadas de FSH, estradiol e inhibina B de origen ovárico y por ultrasonido transvaginal el recuento antral de folículos ováricos que disminuyen con la edad.<sup>9,18,20</sup> Idealmente, un total de folículos de 12 o más de ambos ovarios es adecuado. El **Cuadro 2** y la **Figura 2** muestra las estrategias para determinar la reserva ovárica en la práctica clínica actual.

El término insuficiencia ovárica indica la pérdida irreversible de la función ovárica con fracaso del desarrollo folicular y ovulación, con hipoestrogenismo. La pérdida de la función ovárica en menores de 40 años de edad se considera insuficiencia ovárica prematura. El efecto del manejo oncológico en la función ovárica se evalúa en la mayoría de los casos a los 12 meses para la amenorrea postratamiento y hasta 16 meses en menores de 40 años de edad.<sup>11</sup> Se han reportado embarazos por la ovulación esporádica en mujeres con insuficiencia ovárica.<sup>12</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, prospectivo y comparativo de pacientes del Hospital Juárez de México con antecedente de cáncer de mama que recibieron quimioterapia (grupo 1), quimioterapia y radioterapia (grupo 2), independientemente del tratamiento quirúrgico y cuatro pacientes sin antecedente de cáncer como grupo control (Grupo 3 pareadas con las características biodemográficas de los grupos 1 y 2) en quienes se midió la FSH los días 2 a 4 del ciclo menstrual, se hizo evaluación de la cuenta folicular y volumen ovárico, ultrasonido transvaginal el día 2 a



Evaluación del riesgo de la fertilidad en la mujer (incluyendo factores intrínsecos y extrínsecos)	EVALUACIÓN		TÉCNICA DE PRESERVACIÓN		Criopreservación	
	Pre-pubeal		Criopreservación de tejido ovárico			
	Puberal					
	Pos-pubeal					
	Pre-pubeal	TRATAMIENTO RADIOTERAPIA PÉLVICA	SÍ	Biopsia de tejido ovárico		
				Transposición ovárica		
				Conservación ovárica		
	Pos-pubeal	CON Y SIN QUIMIOTERAPIA	NO	Biopsia de tejido ovárico	Criopreservación de tejido ovárico	
				Transposición ovárica		
			SÍ	Conservación ovárica		
ESTIMULACIÓN OVÁRICA				Donación de semen	Criopreservación de embriones	
				Criopreservación de ovocitos		
NO				OVÁRICA	Donación de gametos	Criopreservación de embriones
	Criopreservación de ovocitos					

Figura 1. Estrategias para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer.

**Figura 1.** Estrategias para preservar la fertilidad en mujeres con cáncer.

**Cuadro 2.** Pruebas para identificar la reserva ovárica disminuida

**Concentración de la hormona estimulante del folículo sérico de la fase folicular temprana**

Las concentraciones de FSH superiores a 10 UI/L en el ciclo menstrual del día 2 o 3 tienen alta especificidad, pero baja sensibilidad para predecir la baja reserva ovárica.

**Concentración sérica inicial de inhibina-B en fase folicular**

Las concentraciones de inhibina B son generalmente más bajas en mujeres con reserva ovárica disminuida. No se considera una medida confiable de la reserva ovárica debido a la producción de folículos más grandes y técnica.

**Concentración sérica de AMH**

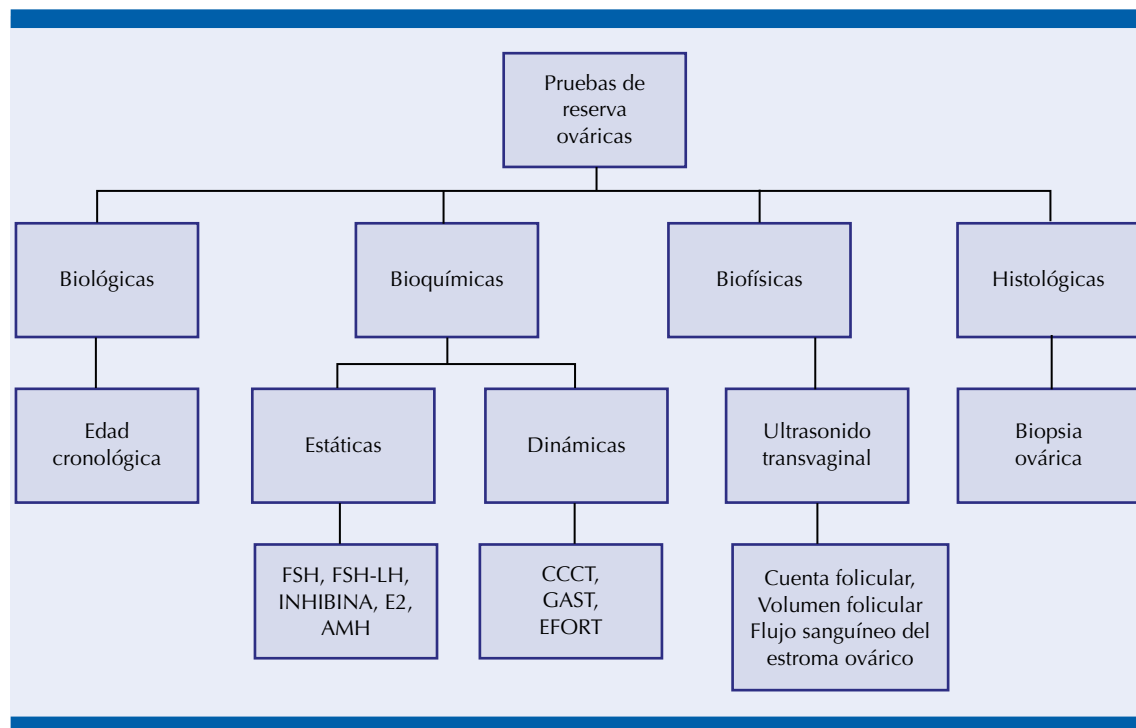
Los valores umbrales bajos de AMH tienen buena sensibilidad y especificidad para la reserva ovárica baja. La técnica puede dar como resultado variación en los resultados

**Volumen ovárico**

El volumen ovárico bajo tiene alta especificidad y baja sensibilidad para predecir la baja reserva ovárica y tiene utilidad clínica limitada como marcador de reserva ovárica

**Cuenta folicular antral**

La cuenta folicular antral baja en los días del ciclo 2-3 del ciclo menstrual tiene alta especificidad para predecir baja reserva ovárica. La precisión depende del operador



**Figura 2.** Pruebas de reserva ovárica.

CCCT: prueba con citrato de clomifeno; GAST: prueba de estimulación con hormona liberadora de gonadotropinas; EFORT: prueba de reserva ovárica con hormona foliculo estimulante (FSH) en ingles ovarian reserve test (EFORT).

4 del ciclo menstrual en caso se ciclos regulares; en caso de amenorrea, éste se realizó sin más especificaciones. Se incluyeron pacientes de 18 a 35 años de edad en periodo de remisión de 12 meses al momento del estudio. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de amenorrea secundaria por cualquier enfermedad.

Para el conteo folicular se utilizó ultrasonido con transductor endocavitario multifrecuencia, doppler color y fue realizado por el mismo operador para disminuir el rango de error operador-dependiente. El procesamiento para la determinación cuantitativa de FSH se realizó a través del método de análisis inmunoenzimático por quimioluminiscencia en el laboratorio central

del Hospital Juárez de México. Se recolectaron los datos en el programa Graphpad prism 7.0.

## RESULTADOS

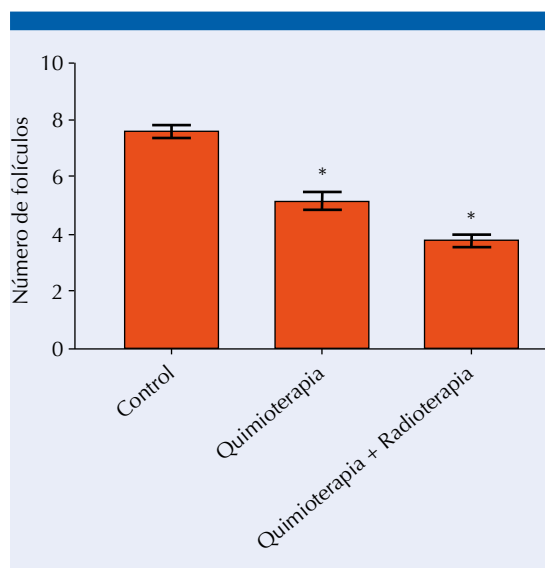
Se incluyeron 14 pacientes en tratamiento oncológico; 11 pacientes (71.2%) tuvieron amenorrea y las 3 pacientes restantes (21.4%) tuvieron ciclos irregulares a pesar de que antes del diagnóstico todas las pacientes refirieron tener ciclos regulares. El tratamiento prescrito fue quimioterapia en el grupo 1 (n = 4, 28.5%), quimioterapia y radioterapia en el grupo 2 (n = 10, 71.4%). Se realizaron 3 pruebas para valorar la reserva ovárica: cuenta folicular antral, volumen ovárico, concentraciones séricas de FSH como



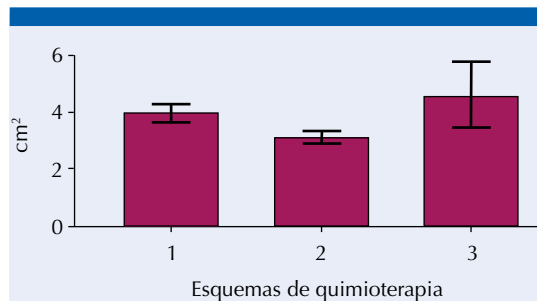
parámetro de daño gonadal y la evaluación de la cuenta folicular, se compararon los grupos bajo manejo oncológico y grupo control; encontrando diferencias significativas en ambos casos, pero no entre ellos. Los resultados indican que ambos tratamientos oncológicos disminuyen la cuenta folicular, principalmente cuando se administran quimioterapia y radioterapia (**Figuras 3 a 5**).

Las concentraciones de FSH aumentaron significativamente en los grupos 1 y 2 con respecto al grupo control, con mayor daño gonadal en el grupo 2 con respecto al grupo 1 (**Figura 6**).

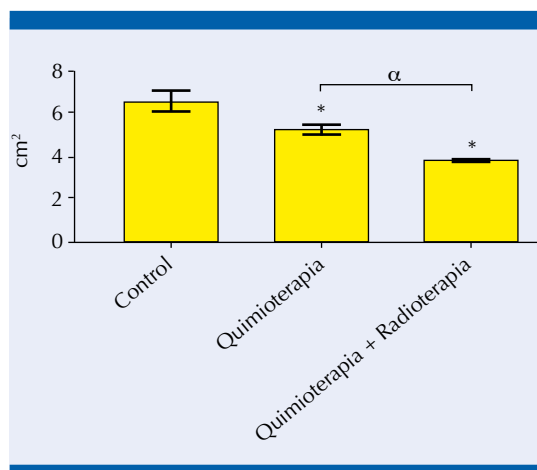
Posteriormente se agruparon las pacientes que recibieron los esquemas de quimioterapia más comunes en tres grupos: fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida (grupo 1), epirrubicina y ciclofosfamida (grupo 2) y doxorubicina y ciclofosfamida (grupo 3) y sólo se incluyeron 12 pacientes (85.7%) de las 14 previamente



**Figura 3.** Cuenta folicular antral. Cada barra representa la media  $\pm$  EE (n = 18). Quimioterapia (n = 4), quimioterapia y radioterapia (n = 10), control (n = 4). Los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al grupo control. Prueba t de Student, no pareada ( $p < 0.05$ ).

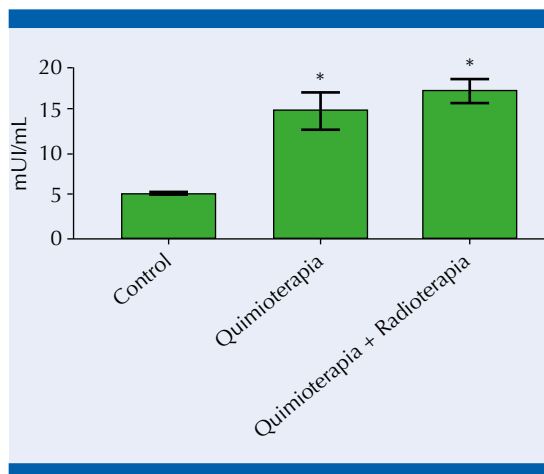


**Figura 4.** Volumen ovárico. Cada barra representa la media  $\pm$  EE (n = 12). Grupo 1 (FAC: fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida; n = 8). Grupo 2 (epirrubicina, ciclofosfamida; n = 2). Grupo 3 (doxorubicina, ciclofosfamida; n = 2). Los asteriscos indican diferencias significativas, prueba t de Student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).



**Figura 5.** Volumen ovárico. Cada barra representa la media  $\pm$  EE (n = 18). Quimioterapia (n = 4). Quimioterapia y radioterapia (n = 10). Control (n = 4). Los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al grupo control. Prueba t de Student ( $p < 0.05$ ).

establecidas (100%). Los dos pacientes que no se agruparon recibieron docetaxel, carboplatino antraciclina y trastuzumab (paciente 1) y ciclofosfamida, paclitaxel, cisplatino y gemcitabina



**Figura 6.** Concentración de FSH. Cada barra representa la media  $\pm$  EE (n = 18). Quimioterapia (n = 4), quimioterapia y radioterapia (n = 10), control (n = 4). Los asteriscos indican diferencias significativas con respecto al grupo control. Prueba t de Student no pareada ( $p < 0.05$ ).

(paciente 2) como tratamiento de segunda línea. Se comparó el volumen ovárico en estos tres grupos (**Cuadro 3**).

## DISCUSIÓN

La capacidad para concebir capacidad para concebir se conoce como potencial reproductivo; su disminución se correlaciona temporalmente con la pérdida de folículos y disminución de ovocitos, que reducen de la reserva ovárica.<sup>22</sup> Para

valorar la reserva ovárica de manera indirecta,<sup>23</sup> las concentraciones hormonales y el ultrasonido transvaginal son accesibles.<sup>24,25</sup> La determinación basal de la FSH los días 3 a 5 del ciclo menstrual es un indicador útil de la reserva ovárica.<sup>26</sup> Las concentraciones basales de mayores de 12 UI/mL se relacionan con disfunción ovulatoria y fase lútea corta y menor calidad de los óvulos.<sup>27</sup> La determinación de la AMH es el mejor biomarcador de la función ovárica independientemente de la situación clínica de la paciente.<sup>28,29</sup>

**Cuenta folicular antral:** El ultrasonido transvaginal se utiliza para determinar el número de folículos antrales que miden 2 a 10 mm de diámetro; existiendo correlación positiva entre la edad de la paciente y el volumen ovárico, que disminuye a partir de los 35 años de edad.<sup>29</sup>

La quimioterapia causa pérdida de folículos primordiales y atrofia ovárica.<sup>8</sup> La muerte de ovocitos por apoptosis se identificó como el mecanismo principal responsable de la pérdida de células germinales y la insuficiencia ovárica prematura. En términos clínicos, el efecto de la quimioterapia en ovarios varía desde ninguno, a través de diferentes niveles de daño parcial que resulta en fertilidad reducida, a daño con pérdida total de folículos primordiales, atrofia ovárica e insuficiencia ovárica completa; la reserva ovárica ocurre naturalmente con la edad y la quimioterapia conduce a la insuficiencia ovárica de manera temprana.<sup>9,16</sup>

**Cuadro 3.** Parametros de daño ovárico por quimioterapia

Esquemas de quimioterapia	Grupo 1, FAC (fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida), n = 8	Grupo 2 (epirrubicina, ciclofosfamida); n = 2	Grupo 3, AC (doxorubicina, ciclofosfamida); n = 2
Conteo folicular	4.12 $\pm$ 0.398	5.00 $\pm$ 0.00	5.500 $\pm$ 0.707
Volumen ovárico	4.00 $\pm$ 0.222	3.40 $\pm$ 0.200	4.25 $\pm$ 1.055
Concentración de FSH	16.68 $\pm$ 1.190	13.25 $\pm$ 2.750	16.80 $\pm$ 1.600

Comparación de los tres parámetros de medición de daño con cada esquema de quimioterapia. Grupo 1: FAC (fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida), grupo 2: epirrubicina, ciclofosfamida, grupo 3: doxorubicina, ciclofosfamida. Para cada grupo y parámetro se muestran la media  $\pm$  EE.





En pacientes en edad reproductiva con cáncer de mama, principalmente en mujeres menores de 38 años,<sup>30,31</sup> los esquemas como ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo o 5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida, causan amenorrea en 40% en menores de 40 años y de 76% en las mayores de esta edad; la administración de taxanos aumenta el riesgo; se reporta 51.4% de daño con docetexal, doxorubicina, ciclofosfamida frente a 32.8% con 5-fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida.<sup>32</sup> La radioterapia pélvica afecta los folículos primordiales ováricos por apoptosis y causa insuficiencia ovárica prematura, pero los folículos no dañados pueden experimentar maduración normal; la fibrosis ovárica e isquemia por esclerosis no favorecen el desarrollo folicular óptimo; la función ovárica depende de la dosis total, del campo de radiación y edad de la paciente.<sup>33,34</sup> Los ovocitos son sumamente sensibles a la radiación y la LD50 (la dosis de radiación necesita matar la mitad del número total de ovocitos) se estimó en 4 Gy, recientemente.<sup>35</sup> Las mujeres en edad reproductiva son menos sensibles al daño gonadal debido a la mayor reserva folicular, durante la infancia se necesitan 20 Gy, en comparación con pacientes mayores de 40 años de edad, quienes tienen reserva ovárica disminuida y con sólo 5 a 6 Gy sufren insuficiencia ovárica permanente; además, se produce atrofia endometrial, miometrial, fibrosis subepitelial y disminución de la vascularización uterina.<sup>35-37</sup>

Es posible que en nuestro estudio no haya diferencias estadísticas entre los grupos de quimioterapia y radioterapia, lo que puede deberse al escaso número de pacientes, donde la mayoría estaba en edad reproductiva con cáncer de mama avanzado (estadios II-A y III-A) y sin información médica respecto a la posibilidad de conservación de la fertilidad y la necesidad de tratamiento inmediato. Se propone implementar en nuestro hospital y en todo el país medidas de preservación de la fertilidad individuales cuando

esté indicado; como reportamos en este estudio, el 100% de las pacientes fueron tratadas con manejo oncológico sin tomar en cuenta los aspectos reproductivos, al igual que la mayor parte de los hospitales por falta de información.<sup>27,32</sup>

Otro aspecto de importancia para la calidad de vida de las mujeres con cáncer de mama es el efecto psicológico de las pacientes, que requieren grupos de apoyo, en conjunto con terapias enfocadas al mismo; porque algunas pacientes no aceptan el manejo oncológico con quimioterapia, radioterapia o cirugía radical.<sup>38,39</sup>

El marcador ideal debería ser capaz de evaluar simultáneamente los aspectos cualitativos y cuantitativos de la reserva ovárica. Las variables bioquímicas incluyen hormona folículoestimulante (FSH), estradiol (E2), hormona antimulleriana (AMH), las variables ultrasonográficas 3D son el conteo de folículos antrales, volumen ovárico, índice de flujo (FI), índice de vascularización (VI) y vascularización índice de flujo (**Figura 2**).<sup>33-36</sup>

En nuestro hospital no contamos con algunas de estas pruebas ni tampoco son accesibles rutinariamente; a diferencia de otras pruebas, como las concentraciones de FSH y evaluación de la cuenta folicular<sup>6,7,9,20</sup> por ultrasonido transvaginal que utilizamos para este estudio. La bibliografía mundial es controvertida en cuanto a la especificidad y sensibilidad de las pruebas para determinar la reserva ovárica;<sup>23,25,30,31,32</sup> se han obtenido buenos resultados con respecto a la precisión de la cuenta folicular basal y volumen ovárico por ultrasonido transvaginal, que es un estudio poco invasivo, pero dependiente del operador y los resultados de FSH son significativos cuando se comparan las dos pruebas y más sensibles, aunque es necesario realizar estudios en mayor número de pacientes para estimar resultados precisos; algunos reportes determinan una concentración de FSH > 20 mUI/



mL como punto de corte para el diagnóstico de insuficiencia ovárica (relacionado con la reserva ovárica), en otros el punto de corte es a partir de 40 mUI/mL, principalmente para el diagnóstico de menopausia;<sup>37</sup> en este estudio se utilizó el corte de menos de 20 mUI/mL para determinar función ovárica adecuada y buena reserva ovárica. En este medio el manejo oncológico se enfoca más en la supervivencia de las pacientes con cáncer de mama; pero en la actualidad es importante implementar medidas preventivas, ofrecer información con evidencia médica para mejorar la calidad de vida incluyendo los aspectos reproductivos en mujeres en edad reproductiva<sup>13,15</sup> de forma individual. La insuficiencia ovárica ocasionará aumento del riesgo de enfermedades crónico-degenerativas en una edad temprana de la vida de la mujer con incremento de la morbilidad y mortalidad y del costo de la salud.

Este estudio mostró que la quimioterapia y la radioterapia juntas o separadas producen disminución significativa de la reserva ovárica como se menciona en la mayor parte de los trabajos citados. Esto disminuye la capacidad reproductiva de las mujeres con cáncer de mama sometidas a estos tratamientos.

El siguiente paso es que el equipo médico encargado de tratar a estas pacientes tenga en mente y ofrezcan alternativas para la preservación de la fertilidad a las pacientes que por su buen pronóstico tengan la posibilidad y el deseo de tener un embarazo en el futuro. Esto siempre y cuando no altere la oportunidad del tratamiento y el pronóstico de la enfermedad.

## PERSPECTIVAS

El riesgo de infertilidad por la quimioterapia ha disminuido en los últimos años y las pruebas de reserva ovárica evalúan el daño, con lo que mejora el conocimiento de la infertilidad como

riesgo potencial del manejo oncológico y permite recomendar técnicas de preservación de la fertilidad en mujeres en riesgo. El asesoramiento en fertilidad debe ser individual, el efecto de la quimioterapia, la reserva ovárica y el éxito de las técnicas de preservación de la fertilidad están estrechamente relacionados con la edad, reserva ovárica, tipo y dosis de quimioterapia. Los avances en el conocimiento de los mecanismos por la quimioterapia que daña la reserva ovárica abren nuevas perspectivas para la preservación de la fertilidad, con protección medicamentosa de la reserva ovárica; la mayor parte es experimental; pero se requiere demostrar que estos agentes no interfieren con la eficacia del manejo oncológico ni en la reproducción.<sup>37-39</sup>

## CONCLUSIONES

Las pacientes en edad reproductiva con cáncer de mama cada vez tienen mayor supervivencia y un grupo de estas pacientes pueden desear ejercer su fertilidad cuando se encuentren en remisión. En este estudio se observó disminución significativa de la reserva ovárica en las pacientes sometidas a quimioterapia sola o quimioterapia y radioterapia evaluada a través de las concentraciones de FSH basal, conteo folicular y volumen ovárico. Esto debe ser un aspecto a tomar en cuenta en las pacientes con cáncer de mama que deseen conservar su fertilidad. En la actualidad hay cada vez más estrategias para la preservación de la fertilidad en estas pacientes y el equipo médico debe tomar en cuenta esto y ofrecer alternativas para este propósito.

## REFERENCIAS

1. Merlo DF, Ceppi M, Filiberti R, Bocchini V, Znaor A, Gamulin M, et al. Breast Impact incidence trends in European women aged 20-39 years at diagnosis. *Breast Cancer Res Treat* 2012;134(1):363-70.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016;66(1):7-30.



3. Rodríguez S, Campo-Engelstein L, & Emanuel L. Fertile future? Potential social implications of oncofertility. *J Clin Oncol* 2013;31(6):665-667.
4. Clarisa R. Gracia and Jacqueline S. Jeruss. Lives in the balance: Women with cancer and the right to fertility care. *J Clin Oncol* 2013;20;31(6):668-669.
5. Salama M, Mallmann P. Emergency fertility preservation for female patients with impact: clinical perspectives. *Anticancer Res* 2015;35(6):3117-3127.
6. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH. Measuring anti-Müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated? *Maturitas* 2012;71:28-33.
7. Kruszyńska A, Słowińska-Srzednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny* 2017;16(2):47-50.
8. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol* 2016;12(20):2333-2344.
9. Spressão M, Oliani AH, Oliani D. Value of the ultrasound in the Study of Ovarian Reserve for Prediction of Oocyte Recovery. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2016;38:499-505.
10. American Cancer Society. Breast Cancer Facts & Figures 2017-2018. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2017.
11. Vargas Hernández VM, Vargas Aguilar VM, Tovar Rodríguez JM Cáncer de mama en mujeres adolescentes y en edad reproductiva en Vargas- Hernández VM. 1ª. ed. Cáncer en la Mujer, Edit. Alfil México, 2011:1777-1783.
12. Morarji K, McArdle O, Hui K, Gingras-Hill G, Ahmed S, Greenblatt EM, et al. Ovarian function after chemotherapy in 20 impact breast survivors. *Curr Oncol* 2017;24(6):e494-e502.
13. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, Marques RJ. Gonadotropin-releasing hormone agonists for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early stage breast impact: a systematic review and meta-analysis *JAMA Oncol* 2016;2(1):65-73.
14. Johnson JA, Tough S. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Delayed child-bearing. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34(1):80-93.
15. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina TA, Hudis CA, et al. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. *Fertil Steril* 2016;105(1):20-9.
16. Balachandren N, Davies M. Fertility, ovarian reserve and cancer *Maturitas* 2017;105:64-68.
17. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, et al. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. *BMC Med* 2016;14:1.
18. Martínez F. Update on fertility preservation from the Barcelona International Society for Fertility Preservation-ESHRE-ASRM 2015 expert meeting: indications, results and future perspectives. *Hum Reprod* 2017;32(9):1802-1811.
19. Ahmed S, Sherif Sh, Tamer A, Hesham A and Odette W. Antral 21 impact f count is a better indicator for the assessment of ovarian reserve. *Evidence Based Women's Health J* 2012;2:126-132.
20. Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast impact. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1336-43.
21. de Fine Licht S, Rugbjerg K, Gudmundsdottir T, Bonnesen TG, Asdahl PH, Holmqvist AS, et al. Long-term inpatient disease burden in the Adult Life after Childhood Cancer in Scandinavia (ALICCS) study: A cohort study of 21,297 childhood impact survivors. *PLoS Med* 2017;14(5):e1002296.
22. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian failure in patients with lymphoma: 1-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2013;31:903-909.
23. Gerber B, Ortmann O: Prevention of Early Menopause Study (POEMS): Is it possible to preserve ovarian function by gonadotropin releasing hormone analogs (GnRHa). *Arch Gynecol Obstet* 2014;290:1051-1053.
24. Ganesh S, Lye MS, Lau FN. Quality of life among breast cancer patients In Malaysia *Asian. Pac J Cancer Prev* 2016;17(4):1677-1684.
25. Hamish W, Wallace B. Oncofertility and preservation of reproductive capacity in children and young adults. *Cancer* 2011;117(10 suppl):230;1-10.
26. Kishk EA, Mohammed Ali MH. Effect of a gonadotropin-releasing hormone analogue on cyclophosphamide-induced ovarian toxicity in adult mice. *Arch Gynecol Obstet* 2013;287(5):1023-9.
27. Welsh LC, Taylor A. Impact of pelvic radiotherapy on the female genital tract and fertility preservation measures. *World J Obstet Gynecol* 2014;3(2):45-53.
28. Ghadjar P, Budach V, Köhler C, Jantke A, Marnitz S. Modern radiation therapy and potential fertility preservation strategies in patients with cervical impact undergoing chemoradiation. *Radiat Oncol* 2015;10:50.
29. Mazon R, Maroun P, Cao K, Mbagui R, Slocker-Escarpa A, Chargari C, Haie-Meder C. Impact of radiotherapy on female fertility. *Bull Cancer* 2015;102(5):470.
30. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, et al. Racial, socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. *Cancer* 2012;118(18):4579-4588.
31. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, et al. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment: a prospective study. *Cancer* 2010;116:3102-11.
32. Green DM, Sklar CA, Boice JD, Jr., Mulvihill JJ, Whitton JA, Stovall M et al. Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009;27:2374-81.

33. Venturella R, Lico D, Sarica A, Falbo MP, Gulletta E, Morelli M, et al. OvAge: a new methodology to quantify ovarian reserve combining clinical, biochemical and 3D-ultrasonographic parameters J Ovarian Res 2015;8:21.
34. Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, EO, Manno M, Del Mastro L. Anti-Müllerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients Endocrine-Related Cancer 2014;21:R51-R65.
35. Brodin T, Hadziosmanovic N, Berglund L, Olovsson M, Holte J. Comparing four ovarian reserve markers--associations with ovarian response and live births after assisted reproduction. Acta Obstet Gynecol Scand 2015;94(10):1056-63.
36. Jirge PR. Ovarian reserve tests. J Hum Reprod Sci 2011;4(3):108-113.
37. Kim H, SK, JR, KJ, Suh CS, SH. Fertility preservation for patients with breast cancer: The Korean Society for Fertility Preservation clinical guidelines. Clin Exp Reprod Med 2017;44(4):181-186.
38. Li F, Turan V, Lierman S, Cuvelier C, De Sutter P, Oktay K. Sphingosine-1- phosphate prevents chemotherapy-induced human primordial follicle death. Hum. Reprod 2014;29(1):107-113.
39. Roness H, Kashi O, Meirow D. Prevention of chemotherapy-induced ovarian damage. Fertil Steril 2016;105(1):20-29.