



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

MEDICIÓN DE LA RESERVA FOLÍCULAR CON HORMONA  
FOLÍCULO ESTIMULANTE Y CONTEO FOLÍCULAR BASAL EN  
PACIENTES EN EDAD REPRODUCTIVA POSTERIOR A TRA-  
TAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA



**PROTOCOLO DE TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL  
TÍTULO DE:**

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

**PRESENTA:**

**DRA. VALERIA VENTURA QUINTANA**

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

**DR. JUAN JIMÉNEZ HUERTA**

**JEFE DE SERVICIO DE GINECOLOGÍA DEL HOSPITAL  
JUÁREZ DE MÉXICO.**

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

JULIO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. José Manuel Conde Mercado  
Titular de la Unidad de Enseñanza del Hospital Juárez de México

Dr. Juan Jiménez Huerta  
Profesor titular del curso universitario de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México  
Asesor de tesis.

Dr. José María Tovar Rodríguez  
Asesor en metodología

Número de registro: HJM 0200/16-R

## ÍNDICE

1. Autores.....	5
2. Marco Teórico.....	6
3. Justificación.....	25
4. Pregunta de Investigación .....	25
5. Objetivos.....	25
6. Metodología.....	25
6.1 Diseño de investigación.....	26
6.2 Definición de la población.....	27
6.3 Definición de variables.....	27
6.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información...28	
7. Análisis e interpretación de los resultados.....	30
8. Conclusiones.....	42
9. Recursos.....	41
11.Aspectos Éticos.....	42
12. Aspectos de Bioseguridad.....	42
13. Anexos .....	45
12. Bibliografía.....	50

## **1. AUTORES**

1. Dr. Juan Jiménez Huerta - Jefe del servicio de Ginecología y obstetricia del Hospital Juárez de México.
2. Dra. Valeria Ventura Quintana- Residente de cuarto año de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México.
3. Dr. José María Tovar Rodriguez - Médico investigador de Ciencias Médicas del Hospital Juárez de México.

## 2. MARCO TEÓRICO

### INTRODUCCIÓN

Actualmente existe un aumento en la supervivencia de individuos con antecedente de cáncer en la infancia, adolescencia y la primera parte de la adultez gracias a los avances terapéuticos en oncología, lo cual, ha generado el interés del estudio de los efectos adversos y complicaciones producidas a corto, mediano y largo plazo de la quimioterapia y la radioterapia como causante de infertilidad.

Por otra parte, cada vez más mujeres retrasan la edad del primer embarazo, lo que aumenta la posibilidad de conjuntar ambas situaciones.<sup>1</sup> De acuerdo con un reporte de la American Cancer Society (ACS) en el 2010, 1 de cada 250 mujeres en edad reproductiva presentó el antecedente de cáncer en la infancia, alrededor del 2 % de la población menor a 40 años desarrolló cáncer y la mitad recibió un tratamiento anti oncológico que comprometió la fecundidad.<sup>2</sup> Estas mujeres o niñas pueden verse expuestas a una insuficiencia ovárica prematura o ser privadas de su función ovárica y uterina debido a la toxicidad de los tratamientos propuestos.<sup>2,3</sup>

Uno de los efectos adversos estudiados en los últimos años es la afección de la función ovárica, el daño inducido por la quimioterapia y la radioterapia es progresivo e irreversible manifestandose con infertilidad.<sup>3</sup> Gosden y cols. demostraron que la depleción de los folículos primordiales en ovarios de ratones fue evidente posterior a dosis de 0.1, 0.2 y 0.3 Gy lo que demostró que a dosis bajas de radiación se observó una falla ovárica prematura y a dosis altas de radiación se presentó una depleción total de la reserva ovárica. El incremento de la posibilidad de falla ovárica prematura se ve aumentado de acuerdo a la edad de la paciente al momento del diagnóstico y tratamiento, por lo tanto, la combinación de ambos factores favorece un resultado exponencial.<sup>3,4</sup>

Para comprender los métodos de preservación de la reserva ovárica es imperativo recapitular el concepto de foliculogénesis, función ovárica y reserva ovárica.

### FOLICULOGÉNESIS Y FUNCIÓN OVÁRICA

En los mamíferos, las células germinales primordiales de origen extraembrionario son precursoras de los espermatozoides en el hombre y de los ovocitos en la mujer. Se observan primeramente en la base de la alantoides y se pueden identificar por su actividad ante la fosfatasa alcalina. El desplazamiento de estas células es de dos tipos: pasivo y activo. El primero tiene lugar por la traslocación de dichas células junto con el endodermo y mesénquima durante la formación del intestino primitivo posterior y primordio del mesenterio intestinal; en este momento se inicia la migración activa de las células, que se manifiesta por la emisión de pseudópodos que les permiten valerse de su propia capacidad de locomoción para emerger del intestino y atravesar la lámina basal que lo cubre, continuando su camino hacia las crestas genitales; este proceso

ocurre entre la cuarta y la quinta semanas de gestación.<sup>4</sup> Una vez que las células germinales primordiales llegan a las crestas genitales pierden sus características migratorias, así como la expresión de la fosfatasa alcalina, lo que marca el inicio de otra fase de su desarrollo. Las células germinales primordiales, junto con otros tipos de células somáticas, forman la gónada indiferenciada, que es idéntica en ambos sexos.<sup>4,5</sup> Ante la ausencia de determinante testicular y complemento genético XX, las células germinales primordiales se diferencian a ovogonias, que se multiplican a través de mitosis hasta que comienzan a rodearse de una capa de células de la granulosa formando los folículos primordiales, dentro de los cuales, los ovocitos primarios permanecen detenidos en la primera profase de la meiosis, hasta el reinicio de la misma en la vida reproductiva.<sup>5</sup> En la mujer, alrededor de la semana 20 de gestación el número de ovogonias alcanza un máximo aproximado de 7 millones, el cual declina paulatinamente hasta el momento del nacimiento, donde se calcula que la población de folículos primordiales es de alrededor de 500,000 para cada ovario; de éstos, sólo una mínima porción completará el proceso de crecimiento y desarrollo folicular.<sup>5,6</sup>

La foliculogénesis comprende cuatro fases: 1) reclutamiento, 2) selección, 3) dominancia y 4) ovulación. Este fenómeno se lleva a cabo fundamentalmente en la región cortical ovárica, donde los folículos primordiales inician su crecimiento. Después del nacimiento, éstos son gradualmente separados por el abundante estroma del tejido conectivo; los folículos que iniciaron su crecimiento en la etapa fetal alcanzan al nacimiento un tamaño considerable debido a la proliferación de las células de la granulosa y al líquido folicular que forma el antro. Conforme crecen, se observa la diferenciación de varios tipos celulares: primero aparece la teca interna, formada por células indiferenciadas, fibroblastos, células esteroideogénicas, y por fuera de la capa anterior se establece la teca externa, constituida por el tejido conectivo fibroso; ambas son irrigadas por vasos sanguíneos que no atraviesan la lámina basal del folículo.<sup>6</sup>

Durante el reclutamiento folicular, y debido a la estimulación ejercida por el ligero aumento de las concentraciones de FSH, las células de la granulosa producen estrógenos a partir de la aromatización de andrógenos. El incremento de la concentración intrafolicular de estradiol mejora la sensibilidad a FSH/LH. Con ello, uno de los folículos reclutados al azar adquiere una mayor capacidad de respuesta a la estimulación gonadotrófica hipofisaria, por lo cual, incrementa su producción de estradiol; el resto de folículos no dominantes están inmersos en el proceso de atresia folicular. A medida que el folículo dominante incrementa su tamaño y capacidad esteroideogénica, la elevación de las concentraciones séricas de estradiol a través de un mecanismo de retroalimentación propicia el pico preovulatorio de hormona luteinizante (LH), que conjuntamente con otros factores locales y sistémicos conduce a la rotura folicular y la expulsión del ovocito. La ovulación constituye el evento central de la foliculogénesis.<sup>6,7</sup> Después de la ovulación, las células de la granulosa se luteinizan y se convierten en la principal fuente de progesterona. Ante la ausencia de embarazo, y con la participación de las prostaglandinas, ocurre la luteólisis, en la que se forma el cuerpo albicans que es un estigma de la ovulación. La función ovárica es modulada, en gran parte, a través

de las hormonas folículo estimulante y luteinizante, y esta integrada a lo largo de la foliculogénesis por la producción local de inhibina, activina, follistatina, factores de crecimiento parecidos a la insulina I y II, interleucina 1, interleucina 8 y el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , entre otros.<sup>7</sup> Ambas gonadotropinas hipofisarias son necesarias para la esteroidogénesis folicular y actúan de manera sincrónica: la hormona luteinizante estimula la producción de andrógenos en las células de la teca, mientras que la folículo estimulante promueve la conversión de andrógenos de origen tecal a estrógenos en las células de la granulosa. Esta acción gonadotrófica específicamente concertada se conoce como la teoría de las dos células.<sup>7,8</sup>

### RESERVA OVÁRICA

Describe el potencial funcional del ovario, es decir, la capacidad ovárica de conjuntar la foliculogénesis y la esteroidogénesis. El patrón de referencia para determinar la reserva ovárica es el conteo de la población total de los folículos primordiales ováricos en una etapa específica de la vida de la mujer, estrictamente en productos de ooforectomía, lo que clínicamente tiene poca aplicabilidad y conlleva limitaciones éticas. Por esta razón se elaboró una serie de estándares clínicos que evalúan de forma indirecta pero confiable, la reserva ovárica.<sup>8</sup>

El ovario humano adquiere su capacidad funcional durante el desarrollo embrionario. La ovogénesis es un evento determinado crono-genéticamente, al nacer, las mujeres tienen un número finito de folículos primordiales que constituyen la reserva ovárica y van disminuyendo de manera paulatina a lo largo de la vida reproductiva.

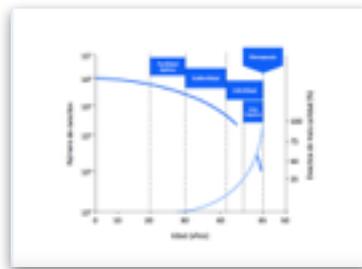


Figura no. 1. Reserva folicular a lo largo de la vida de una mujer

La menopausia es resultado del agotamiento de dichos folículos primordiales, tal vez debido a la disfunción del eje neuroendócrino hipotálamo-hipofisario. La pérdida folicular se manifiesta clínicamente como un estado de hipogonadismo hipergonadotrófico, cuya máxima expresión es la falla reproductiva. La capacidad para concebir se conoce como potencial reproductivo; su disminución se correlaciona temporalmente con la depleción folicular y el menoscabo de los ovocitos, episodios que en conjunto representan una reducción de la reserva ovárica.<sup>8,9</sup> Al momento del nacimiento el ovario humano contiene alrededor de un millón de folículos primordiales, que desaparecen casi por completo durante la menopausia. La reducción de la reserva folicular

afecta el potencial reproductivo, lo cual se evidencia con aumento en la prevalencia de infertilidad. No obstante, el menoscabo de la reserva ovárica es altamente variable, ya que algunas mujeres jóvenes con baja reserva ovárica no pueden concebir; mientras que otras tienen embarazos espontáneos al rededor de la menopausia. Además estos dos grupos de pacientes son indistinguibles clínicamente, ya que la mayoría tienen ciclos menstruales regulares, sin indicios de disfunción neuroendocrina del eje reproductivo hipotálamo-hipofisis ovario.<sup>9</sup>

La reserva ovárica, la calidad de los ovocitos y la respuesta de los ovarios a la estimulación por gonadotrofinas exógenas declinan de manera gradual con el envejecimiento. Después de los 40 años de edad, los ciclos menstruales tienden a ser cortos e irregulares, debido a alteraciones en la fase proliferativa del ciclo menstrual y al acortamiento de la fase lútea, fundamentalmente por la disfunción de las células de la granulosa que conforman el cuerpo lúteo.<sup>9,10</sup>

#### EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA.

La evaluación de función gonadal tras un cáncer ha consistido en la medición de los parámetros siguientes: presencia de ciclos menstruales, tasa de gestación y determinación de la hormona folículo estimulante (FSH), hormona anti-mülleriana (AMH), conteo folicular por ecografía, entre otros. No obstante, una mujer que tenga menstruaciones regulares no tiene por que ser capaz de producir ovocitos de calidad.

La presencia de ciclos regulares puede asociarse a una alteración de la reserva ovárica, que se evalúa mediante la determinación de AMH<sup>10</sup>

A continuación, se exponen los métodos de valoración de la reserva ovárica más utilizados.

#### MEDICIÓN DE LA RESERVA OVÁRICA

Existen ciertos parámetros para valorar la reserva ovárica de manera indirecta, de los cuales tenemos los siguientes:

##### ¥ Prueba de FSH y estradiol

Se diseñó para evaluar la reserva ovárica a través de la medición indirecta de la capacidad esteroideogénica folicular mediante la determinación de las concentraciones de estradiol sérico, ante la administración de FSH exógena. Una paciente con reserva ovárica adecuada tendrá un aumento significativo de las concentraciones de estradiol como respuesta a la FSH. Aunque esta prueba tiene una aceptable sensibilidad para evaluar la reserva ovárica, no ha mostrado ventajas frente a indicadores simples como la determinación basal de la hormona folículo estimulante. Además, la administración exógena conlleva riesgos como la hiperestimulación ovárica sin fines de embarazo y los costos propios de la FSH.<sup>10,11</sup>

#### ¥ Determinación basal de FSH

La determinación de las cifras séricas basales de hormona folículo estimulante (día 3, 4 o 5 del ciclo menstrual) es el indicador más utilizado en la evaluación de la reserva ovárica, debido fundamentalmente a su bajo costo y a su aceptable valor predictivo. Ramalho y colaboradores reportaron que cuando se establece un punto de corte de 15 UI/mL, la determinación basal de FSH tiene sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos de 87, 100, 100 y 94.7%, respectivamente, en pacientes mayores de 30 años sometidas a procedimientos de fertilización asistida. La elevación de la hormona se vincula con alteraciones de la fase proliferativa e incapacidad para regular la foliculogénesis y la maduración folicular. Las concentraciones basales de FSH mayores de 12 UI/mL se relacionan con disfunción ovulatoria y acortamiento de la fase lútea, con el consecuente menoscabo de la calidad de los óvulos. Cuando se incrementan los puntos de corte de la FSH basal, ésta es un buen indicador de la reserva ovárica; sin embargo, debe tomarse con cautela, sobre todo en las mujeres menores de 35 años con ciclos regulares y sin factores de riesgo de baja reserva ovárica, ya que se ha publicado que alrededor de 50% de las mujeres con cifras basales altas de FSH se embarazan. Esto puede explicarse parcialmente por la variabilidad de las concentraciones de la hormona y la heterogeneidad de sus isoformas.<sup>11</sup>

#### ¥ Medición de FSH y CCCT

Consiste en la administración de 100 mg de citrato de clomifeno en los días 5 al 9 con mediciones respectivas de los niveles de FSH en los días 3 y 9. Así como medición de los niveles de estradiol el día 3.

Las mujeres con una adecuada reserva ovárica tendrán una suficiente producción de hormonas ováricas a partir de los folículos pequeños en etapas tempranas del ciclo menstrual para mantener niveles bajos de FSH en contraste con las mujeres con una reserva folicular reducida donde encontraremos una insuficiente producción de hormonas ováricas para proveer una inhibición normal hacia la hipófisis para la producción de FSH, de tal forma que se encontrará aumentada en etapas tempranas del ciclo menstrual.

Un resultado normal no es útil para predecir fertilidad, pero un resultado anormal (FSH > 20 mIU/ml) sugiere baja probabilidad de embarazo, particularmente en pacientes en edad avanzada.<sup>12</sup>

#### ¥ Determinación de estradiol sérico

Aunque teóricamente la disminución basal de estradiol (< 30 pg/mL) indica menoscabo de la función esteroideogénica ovárica, en la práctica clínica la determinación de esta hormona tiene poca aplicabilidad, debido a que sus concentraciones séricas varían, no hay puntos de corte que demuestren sensibilidad ni especificidad aceptables

y revelan una escasa correlación con la respuesta clínica a la hiperestimulación ovárica controlada y con las tasas de embarazo.<sup>12,13</sup>

#### ¥ Determinación de Inhibina B

Las concentraciones séricas de inhibina B guardan una relación inversamente proporcional con las cifras de FSH en la fase proliferativa temprana del ciclo menstrual. Desde este contexto, la determinación sérica de las concentraciones de inhibina B es un buen indicador del funcionamiento folicular e indirectamente, de la reserva ovárica. Las concentraciones séricas de inhibina B menores de 45 pg/mL revelan una mala respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y, posiblemente, alteraciones en la reserva ovárica. Sin embargo, se han observado altas tasas de resultados falsos positivos, además, es un procedimiento poco accesible y menos confiable que otros indicadores de la reserva ovárica.<sup>13</sup>

#### ¥ Determinación de Hormona Anti mülleriana (AMH)

La hormona anti mülleriana es un miembro de la familia factor de crecimiento tipo Beta (TGF-beta) expresado en folículos preantrales (<8mm) y antrales. Los niveles de la AMH reflejan el tamaño de la cohorte folicular y es hasta ahora el mejor biomarcador de la función ovárica independientemente de la situación clínica de la paciente. En las mujeres adultas los niveles de AMH declinan gradualmente con la edad, proporcionalmente a la disminución de los folículos primordiales, por lo que los niveles de AMH son clínicamente indetectables en la menopausia.<sup>13,14</sup>

Por lo tanto, los niveles de AMH parece ser un indicador directo de la declinación de la función ovárica por lo que juega un papel importante en la identificación de una reserva folicular baja en pacientes que han sufrido un daño directo al ovario (ej. cirugía, radiación, quimioterapia, otros). En pacientes sometidas a Fertilización In Vitro (IVF) los niveles de AMH se correlacionan con el número de ovocitos disponibles posterior a la estimulación y es el mejor biomarcador de una pobre o excesiva respuesta ovárica. Se ha reportado que estas pacientes tienen tasas altas de implantación y embarazo cuando sus concentraciones séricas son mayores de 2.7 ng/mL.<sup>14</sup>

No existe un estándar internacional para la interpretación de las mediciones de la AMH, es dependiente de las referencias de cada laboratorio. Sus concentraciones son uniformes a lo largo del ciclo menstrual ( $2.4 \pm 1.1$  ng/mL en mujeres ovulatorias).

AMH puede ser medida en cualquier momento del ciclo menstrual a diferencia de las previamente expuestas, su expresión es continua, no cíclica.

Una de las limitaciones más importantes de la evaluación de la reserva ovárica a través de la determinación sérica de esta hormona son los puntos de corte y estandarización en relación con el logro de embarazo y la predicción de mala respuesta; por lo que se

sugiere utilizar en conjunto otros indicadores, como el conteo de folículos antrales (CFA) a través de ultrasonido.<sup>14,15</sup>

#### ¥ Conteo folicular antral

El ultrasonido transvaginal puede ser utilizado para determinar el número de folículos antrales (serán considerados folículos todos aquellos que midan de 2 a 10 mm de diámetro. En el ultrasonido transvaginal los ovarios son visualizados en plano transversal y longitudinal y los folículos antrales son medidos y contados a través de estas. La medición del folículo es realizada a través del promedio de dos diámetros perpendiculares.<sup>15,16</sup> Se ha sugerido que la determinación ultrasonográfica del volumen ovárico proporcionaría más certidumbre a este método. Existe una correlación positiva entre la edad de la paciente y el volumen ovárico, ya que éste disminuye a partir de los 35 años de edad. No obstante, no ha sido posible determinar su valor predictivo en la respuesta a la hiperestimulación ovárica controlada y las tasas de embarazo.

Un bajo conteo folicular consta de < 6 folículos antrales entre los días 2 a 4 del ciclo menstrual en pacientes con ciclos regulares lo que indica una baja reserva ovárica. Existen estudios retrospectivos que no mostraron diferencia en el resultado respecto al momento del ciclo menstrual en el que fue realizado el estudio.<sup>16</sup>

Entre los inconvenientes del estudio se destaca que es operador dependiente así como la imposibilidad para la medición de la calidad del ovocito.

Después de haber expuesto las técnicas actuales para estimar la reserva ovárica, algunos estudios proponen a la hormona antimülleriana como el gold standard para la medición de la reserva folicular ya que cuenta con mayor sensibilidad y especificidad como se explicó previamente, sin embargo otros estudios la mayoría realizados en países de primer mundo concluyen que el conteo folicular por ultrasonido basal es una herramienta igualmente útil para llegar a este diagnóstico ya que es menos invasivo y costoso. En nuestro medio las pruebas más accesibles y con mayor sensibilidad y especificidad es el conteo de folículos por ultrasonido basal y la determinación de FSH basal justificado por los costos y la accesibilidad por parte del paciente.<sup>16,17</sup> Para reducir el efecto citotóxico de la radiación y la quimioterapia algunos investigadores han propuesto mantener el epitelio germinal en un estado artificial prepuberal con el uso de agonistas de la GnRH (actúan como supresores de la función ovárica mediante el eje hipotálamo-hipofisis-ovario) entre otros métodos.

## CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es considerada como una enfermedad de gran magnitud y de los principales problemas de salud pública en el mundo. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) en los últimos 25 años se duplicó el número de nuevos casos anuales, aunque la mortalidad ha disminuido en los países desarrollados debido a

la realización de diagnósticos tempranos y tratamientos más efectivos.<sup>17</sup> En países subdesarrollados como los de América Latina este cáncer es más frecuente en mujeres de 40 a 75 años de edad, sin embargo en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia en pacientes menores a 30 años, probablemente debido al acceso a la información y sensibilización temprana de las pacientes.<sup>17,18</sup>

En nuestro país, actualmente el carcinoma mamario es la neoplasia maligna invasora más común y es la causa más frecuente de muerte por enfermedad maligna en la mujer, constituyendo el 20 a 25 % de todos los casos de cáncer en la mujer y contribuyendo con un 15 a 20 % de la mortalidad por cáncer.<sup>18</sup> La posibilidad de curación y de mejora en la calidad de vida de las pacientes con cáncer de mama depende de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y de la aplicación adecuada de todos los conocimientos y recuerdos validados, incrementando la eficiencia y calidad técnica.<sup>18,19</sup>

En cuanto a la magnitud actual del cáncer de mama en México, a partir de 2006 éste ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno en las mujeres mayores a 25 años, desplazando de esa posición al cáncer cervicouterino. En el año 2010 la tasa estandarizada de mortalidad fue de 18.7 por 100 mil mujeres de 25 y más años, lo que representa un incremento del 49.5% en las dos últimas décadas.<sup>19</sup> Entre las situaciones en las que se debe utilizar la quimioterapia en mujeres jóvenes, el cáncer de mama se ha estudiado ampliamente. Alrededor de una de cada 200 mujeres desarrolla antes de los 40 años un cáncer de mama.

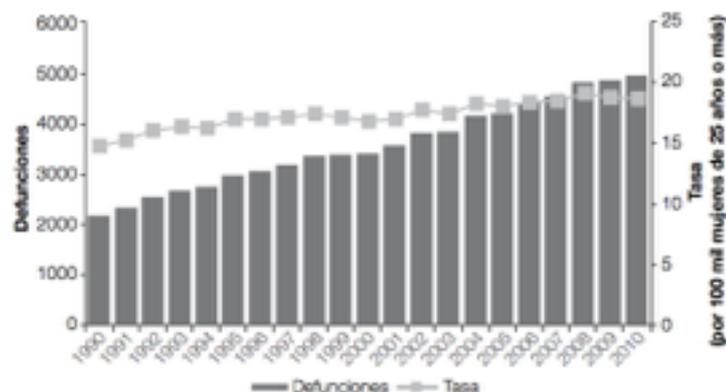


Figura no.2. Tasa de defunción de cáncer de mama.

En el último informe del Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) en el 2011 se informaron 13 648 nuevos casos y se reportaron 5142 muertes por cáncer de mama en México. El porcentaje promedio de diagnósticos de acuerdo con la etapa clínica fue de un 45% del total en estadíos III y IV. El cáncer de mama es la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en mujeres de 45 años o menos y la tasa de supervivencia en este grupo es menor que en su contraparte de mayor edad.<sup>19</sup>

A través de metodologías más accesibles como la inmunohistoquímica (IHQ) se determinó que en población mexicana la frecuencia en promedio de subgrupos definidos es la siguiente: Receptores hormonales positivos :60 %, HER-2 positivos :20.4 %, triples negativos 23.1% .<sup>19,20</sup>

#### CLASIFICACIÓN TNM

La última modificación a la clasificación se efectuó en el año 2010, en el cual, se hace énfasis en el uso de imagenología, incluidos mastografías, ultrasonido mamario y resonancia magnética como ayuda para determinar el tumor primario, por otra parte se hace la aclaración de que solamente la enfermedad de Paget no relacionada con neoplasia in situ o invasora subyacente debe clasificarse como Tis (Paget). La enfermedad de Paget vinculada con un carcinoma subyacente debe clasificarse de acuerdo con el tamaño del tumor. Esta revisión recomienda también estimar el tamaño de las neoplasias in situ (ductales y lobulillares) por que el parámetro puede influir en la decisión terapéutica.<sup>20</sup>

#### TRATAMIENTO

**CÁNCER DUCTAL IN SITU:** Grupo heterogéneo de neoplasias caracterizado por la presencia de células epiteliales malignas que crecen dentro de los conductos mamaros, sin rebasar la membrana basal, identificadas por microscopía de luz. Adopta diferentes patrones arquitectónicos de crecimiento intraductal y presentan características citológicas y de necrosis variables, a estas, se conoce con el nombre de carcinoma intraductal. Obtener un margen quirúrgico es el factor pronóstico más importante para evitar recurrencias, por lo que márgenes menores a 3 mm se consideran subóptimos, en caso de no lograr un margen adecuado se realizará mastectomía, en los casos tratados con cirugía conservadora se tratará con radioterapia a mama solamente a dosis de 50 Gy. <sup>21</sup>

**CÁNCER LOBULILLAR IN SITU:** El diagnóstico histológico y diferencial con hiperplasia atípica requiere intervención de patólogos expertos, se considera un marcador de riesgo. Al rededor de 10 - 15 % de las pacientes presentarán durante su vida un cáncer invasor en cualquiera de las mamas, el riesgo de cáncer de mama invasor es de 0.5% por año. El tratamiento de elección es la escisión de la zona afectada tras verificar que no existe lesión clínica, radiológica o histológica residual. No están indicada la radioterapia o terapia adyuvante. <sup>21,22</sup>

ESTADÍOS I y II. Tratamiento quirúrgico en I y II (excepto T3 NO M0) :

A) Tratamiento conservador: Incluye cirugía, radioterapia y terapia adyuvante sistémica. Las indicaciones son las siguientes : Pacientes con estadio I y II con tumor primario < 3cm que deseen conservar la mama que acepten el tratamiento con radioterapia posterior o en casos de tumores de >3cm o incluso >5 cm (T3) donde se

dará tratamiento sistémico neoadyuvante. Si la paciente acepta el uso de quimioterapia se colocará un clip metálico en el centro del tumor.

#### B) Tratamiento radical : Mastectomía

Tratamiento quirúrgico de la axila : Pacientes en estadio I y II requieren estudio histopatológico del estado ganglionar, recomendando un mapeo del ganglio centinela y resección para etapificación quirúrgica de la axila clínicamente negativas. Se recomienda asimismo la realización de ganglio centinela en casos de carcinoma ductal in situ extenso que será tratado con mastectomía.<sup>22</sup>

#### TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE EN ETAPAS OPERABLES

Se le llama adyuvancia a todo tratamiento antineoplásico administrado después de un tratamiento quirúrgico, sus objetivos son prolongar el periodo libre de enfermedad, reducir las recurrencias locales, sistémicas y aumentar la supervivencia global. El tratamiento sistémico adyuvante (hormonoterapia + quimioterapia + trastuzumab) deberá ser valorado por un oncólogo médico.

Pacientes con ganglios positivos : deberán recibir tratamiento sistémico adyuvante cualquiera que sea el número de ganglios afectados. Pacientes con ganglios negativos: Se recomienda el empleo del tratamiento cuando exista alguna de las siguientes condiciones :

1. Tumor > 1cm (más de 3 cm para histologías favorables como cáncer tubular y mucinoso ) con receptores hormonales positivos y HER negativo.(hormonoterapia) .
2. Tumor triple negativo >5 mm (quimioterapia)
3. Tumor > 5mm con sobreexpresión del oncogén HER -2 neu (quimioterapia + trastuzumab + hormonoterapia).
4. Oncotype : DX con alta puntuación de recurrencia (>31 )
5. alguna de las siguientes características : Tumor de alto grado, presencia de invasión linfovascular, oncotype DX con puntuación de 18 a 30, edad >35 años.<sup>22,23</sup>

La terapia sistémica deberá iniciarse tan pronto como sea posible, de preferencia entre la segunda y sexta semana después del tratamiento quirúrgico. No se recomienda la utilización simultánea de radioterapia y quimioterapia debido al incremento de la toxicidad, cuando ambas están indicadas, se iniciará con quimioterapia y al termino de ésta se aplicará radioterapia, tampoco se sugiere la quimioterapia y hormonoterapia en forma conjunta, esta última debe comenzar cuando concluya la primera.

A. Tratamiento adyuvante con quimioterapia : Deberá ser indicada y vigilada por un oncólogo médico, contar con tratamientos necesarios para disminuir la toxicidad

digestiva y factores estimulantes para prevenir o tratar la neutropenia. Se recomienda el empleo de esquemas basados en antraciclinas debido al modesto beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. En pacientes con tumores triple negativo se recomienda utilizar los mismos esquemas. La mayor evidencia de beneficio con quimioterapia adyuvante corresponde a los esquemas de tercera generación:

¥ FAC (5- fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida) o FEC(5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida) seguido de paclitaxel semanal

¥ FEC -100 seguido de docetaxel trisemanal

¥ EC /AC seguido de paclitaxel semanal

¥ TAC (docetaxel, doxorrubicina, ciclofosfamida)

¥ TC (docetaxel, ciclofosfamida)

¥ Dosis densas de AC , seguido de dosis densas de paclitaxel

¥ Dosis densas de AC, seguido de paclitaxel semanal.<sup>23</sup>

Los esquemas de quimioterapia de dosis densas con AC bisemanal seguido de paclitaxel semanal más filgrastim logran una reducción de un 26 % en el riesgo de recurrencia y de un 31% en la posibilidad de muerte . Respecto a la secuencia de aplicación entre antraciclinas y taxanos, un meta-análisis publicado recientemente apoya el uso de taxanos seguido de antraciclinas como una opción razonable en la práctica clínica diaria.<sup>22,23</sup>

B. Tratamiento adyuvante con hormonoterapia : En la perimenopausia el tratamiento de elección en este tipo de pacientes con receptores hormonales positivos o desconocidos es el tamoxifeno 20 mg / día con una duración mínima de 5 años. En mujeres que permanecen perimenopaúsicas después de haber recibido quimioterapia (o que recuperen función ovárica en los primeros 8 meses posteriores al término de la quimioterapia) o con algún factor de riesgo (menores de 35 años, tumores mayores a 2 cm, ganglios positivos y grado histólogo 3) se recomienda tratamiento por 5 años con doble bloqueo hormonal con exemestano más ablación ovárica (médica o quirúrgica), en caso de intolerancia o falta de acceso a exemestano, el uso de tamoxifeno más supresión ovárica se considera una alternativa.

C. Tratamiento adyuvante con terapias blanco (Trastuzumab): En pacientes con tumores que presentan sobreexpresión de HER-2 neu +++ por Inmunohistoquímica o FISH, el uso del anticuerpo monoclonal trastuzumab en combinación con la quimioterapia adyuvante ha permitido obtener beneficio tanto en la supervivencia libre de recaída como en la supervivencia global. Se recomienda iniciar adyuvancia con trastuzumab tempranamente junto con la quimioterapia con taxanos y posteriormente la antraciclina

na. Se debe considerar el esquema TCH (Docetaxel, carboplatino y trastuzumab) por 6 ciclos sin empleo de antraciclinas en pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular. Actualmente se recomienda que la duración del tratamiento adyuvante con trastuzumab sea por 1 año ya que aplicaciones por menor o mayor tiempo no ha demostrado mejores resultados.<sup>23</sup>

#### RADIOTERAPIA ADYUVANTE

Radioterapia postoperatoria en el manejo conservador: Las pacientes tratadas con cirugía conservadora deberán recibir radioterapia externa a la mama con 2 campos tangenciales. La dosis será de 45 a 50 Gy en 25 a 28 fracciones. La dosis adicional al lecho tumoral será de 10 a 16 Gy ya sea con fotones, haz electrones o braquiterapia intersticial, según la disponibilidad.

El uso de radioterapia concomitantes a la quimioterapia no se recomienda debido al incremento en la toxicidad, por lo que cuando ambas estén indicadas, la quimioterapia deberá ser el tratamiento inicial. La indicación de la radioterapia esta regida por la etapa clínica inicial, independientemente de la respuesta patológica. Hay información reciente de que la radioterapia postmastectomía mejora la supervivencia en algunos subtipos moleculares, particularmente en el luminal. <sup>24</sup>

#### TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER MAMARIO EN ETAPAS II Y III INCLUYENDO LOCALMENTE AVANZADO

El termino neoadyuvancia se refiere al tratamiento sistémico inicial o primario que se administra antes de uno radical (cirugía o radioterapia). En este grupo se incluyen los carcinomas mamarios tipo III y ciertos casos en etapa II A y B, T2 NO MO ó T1 - T2 N1 M0. El tratamiento neoadyuvante en pacientes con estadíos operables e inoperables incrementan las posibilidades de cirugía conservadora y conocer la respuesta patológica al tratamiento, ya que la respuesta patológica completa se asocia a un mejor pronóstico. Hoy en día se considera que el estándar de quimioterapia es de 3 a 4 ciclos de antraciclinas y 3 a 4 ciclos de taxanos + trastuzumab en caso de tumores HER-2 neu positivo antes de la cirugía ya que se asocia a mayores posibilidades de respuesta patológica completa, existe evidencia de beneficio con la adición de carboplatino al esquema expuesto previamente. La adición de trastuzumab a quimioterapia neoadyuvante en enfermedad HER -2 neu positivo aumenta la respuesta patológica completa en rangos de 32% a 67%. La respuesta al tratamiento será evaluado cada 3 a 4 ciclos de forma clínica y radiológica. Si existe respuesta, entonces se deberá continuar el tratamiento hasta completarlo, en caso de que no la haya existe la posibilidad de cambio de esquema de quimioterapia (taxanos + antraciclinas) por 2 a 4 ciclos más en caso de ser un tumor operable y posteriormente la mastectomía radical, en caso de no ser operable se empleará radioterapia. <sup>24</sup>

## CIRUGÍA EN ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

El tratamiento locorregional completo en el que se logra la extirpación y control de la enfermedad se relaciona con una mejor supervivencia. Por tanto la cirugía y la radioterapia son trascendentales en el tratamiento del paciente con cáncer localmente avanzado, con la quimioterapia neoadyuvante por otra parte se pretende lograr un mayor número de cirugías conservadoras y procedimiento quirúrgicos de menor complejidad.<sup>24,25</sup>

## TOXICIDAD A MEDIANO Y LARGO PLAZO DERIVADA DEL TRATAMIENTO MÉDICO DEL CÁNCER DE MAMA

El diagnóstico temprano y la implementación de los nuevos avances terapéuticos han mejorado el pronóstico de las pacientes con cáncer de mama temprano, causando un número importante de sobrevivientes. Es primordial conocer las toxicidades derivadas del tratamiento médico, entre las cuales tenemos las siguientes: cardiotoxicidad, leucemia y síndrome mielodisplásico, neutropenia, fatiga, disfunción cognitiva, síntomas menopáusicos inducidos por tratamiento médico, insuficiencia ovárica por quimioterapia, entre otros.<sup>25</sup>

## EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LA FERTILIDAD FEMENINA

La radiación que afecte la pelvis provoca una depleción ovárica de folículos primordiales por apoptosis, capaz de crear una posible insuficiencia ovárica prematura similar a la de la quimioterapia. Los folículos que sobreviven pueden experimentar una maduración normal. No obstante, la fibrosis ovárica y la isquemia por esclerosis radioinducida no favorecen un desarrollo folicular óptimo. El efecto de las radiaciones ionizadas sobre la función ovárica depende de la dosis total, del campo de irradiación y de la edad.

EDAD: Las mujeres jóvenes son menos sensibles a las consecuencias ováricas de las radiaciones ionizadas debido a una mayor reserva folicular. para inducir una menopausia de las pacientes tratadas en la infancia, se necesitan 20 Gy, en comparación a aquellas pacientes por arriba de los 40 años de edad, quienes presentan una reserva ovárica disminuida por lo que solo requieren 5 a 6 Gy para producir una falla ovárica permanente.<sup>26</sup>

Byrne y cols. reportaron el daño en el tracto reproductivo, así como la dosis de radioterapia total en pelvis para producir insuficiencia ovárica.

Tabla no.1 Daño inducido en el tracto reproductor y dosis total en pelvis de radioterapia para producir insuficiencia ovárica.

SITIO	EDAD	Dosis de irradiación
Radiación total , cráneo, abdomen, pélvis.	10 años	18.4 Gy
	20 años	16.3 Gy
	30 años	13.4 Gy >20 Gy Daño uterino (disminución del volumen y elasticidad )

Wallace et al han descrito que la radiosensibilidad de los ovarios aparece por debajo de 2 Gy.

Por otra parte, una dosis única es más tóxica que las dosis fraccionadas. La irradiación corporal total en una única dosis inferior a 10 Gy provoca castración, antes de la pubertad en un 55 - 85% de los casos, el fraccionamiento de las dosis permite reducir la toxicidad de la radiación. (Tabla no. 1)

**CAMPO DE RADIACIÓN:** La radiación craneal en el contexto de tumores cerebrales puede causar un hipogonadismo hipogonadótrofo cuando se usan dosis superiores a 30 Gy en la región hipotalamo hipofisiaria en la edad infantil.<sup>26,27</sup>

Los niveles de dosis total de radiación aplicada en la esfera ginecológica son variables dependiendo de la afección tumoral que se deba tratar : 1-5 Gy tras una radiación indirecta, es decir, del orden del 1% de la dosis total aplicada tras una radioterapia tipo "manto" o supradiafragmática, o del orden del 4 % de la dosis total aplicada después de una radioterapia lumboaórtica. Los ovarios están expuestos a dosis significativas de radiación cuando la radioterapia está indicada en el tratamiento de los cánceres del cuello uterino y del recto, así como en los tumores del sistema nervioso central de la región lumbosacra.

La dosis aplicada es de 20-45 Gy fraccionados en caso de radiación directa de la pelvis y de 10-12 Gy durante una irradiación corporal total.<sup>27</sup>

La radiación pélvica produce una atrofia endometrial y miometrial, fibrosis subepitelial e hipovascularización uterina La aparición y la intensidad de los efectos tardíos dependen del tipo de radiación (dosis total y volumen irradiado), edad de la paciente, así como sus características y se agravan por la carencia de estrógenos. El volumen uterino disminuye tras la radioterapia de forma proporcional. En caso de dosis bajas, una mujer joven puede presentar un útero de tamaño normal y asintomática, por encima de 30 Gy, el útero es de tipo prepuberal, con mala vascularización y con un endometrio atrófico incapaz de responder a la estimulación hormonal . Se ha reportado en la literatura la presencia de embarazo en pacientes que recibieron radiación pélvica, sin embargo esta asociado a pérdidas espontáneas y retraso en el crecimiento intrauterino.<sup>27,28</sup>

## FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN OVÁRICA POR LA QUIMIOTERAPIA

Muchos autores se han interesado en la afectación del ovario por la quimioterapia, para lo que realizan biopsias ováricas durante y después de los tratamientos. Todos ellos han observado una atrofia ovárica con fibrosis y una disminución de la reserva folicular.

Se ha reportado que la presencia de amenorrea seguida de la quimioterapia depende de la edad en el momento del tratamiento y la dosis de la quimioterapia, la toxicidad puede presentarse durante la maduración de los folículos o durante la depleción de los folículos primordiales. La edad avanzada, las altas dosis y la larga duración del tratamiento son factores que incrementan el daño tóxico en el ovario.

Un estudio realizado en el 2007 analizó el impacto de la quimioterapia sobre la reserva folicular y la función del estroma. El número de folículos primordiales después de la exposición a los agentes era significativamente menor, al igual que la secreción cortical de estradiol in vitro de fragmentos ováricos tras la exposición a quimioterapia.<sup>29</sup>

Estudios realizados en pacientes con el mismo régimen de quimioterapia (ciclofosfamida, metrotexate y fluoracilo) produjeron amenorrea en un 35% a 40% en mujeres menores a 40 años en comparación con 80% a 95% en mujeres mayores a 40 años. Se ha observado un daño significativo atribuido a los agentes alquilantes que probablemente actúan en las células de la granulosa de los folículos primordiales

El ovario prepuberal parece ser más resistente a los agentes citotóxicos que los ovarios pospuberales. Se ha sugerido que esto se debe a una reserva folicular más elevada y a la ausencia de actividad cíclica del eje hipotálamo hipófisis y por tanto, sin la foliculogénesis activa, la afectación gonadal en la edad infantil es imposible de predecir, por que las gonadotropinas siguen siendo normales hasta el período puberal, incluso en caso de lesiones irreversibles.<sup>29,30</sup>

La mayor parte de los agentes citotóxicos pueden destruir los folículos en crecimiento y por consiguiente causar amenorrea de varios meses durante el ciclo de estos folículos. Los ciclos se renuevan después con el reclutamiento de nuevos folículos procedentes de la reserva de los folículos primordiales. Sin embargo, algunos fármacos sobre todos los agentes alquilantes, también pueden afectar la reserva de los folículos primordiales lo que provoca su agotamiento prematuro, con una menopausia precoz e incluso amenorrea inmediata con infertilidad definitiva. al contrario que el varón no existe la posibilidad de re población de una gónada a partir de células madre. La reserva de folículos primordiales se determina de modo invariable durante la vida intrauterina. La regeneración posterior es imposible. Durante toda la vida de la mujer existe una reducción exponencial de esta reserva, que se acelera hacia los 35-37 años y que es casi total en la menopausia.<sup>29,30</sup> El efecto de la quimioterapia es muy variable según los fármacos utilizados .

Los fármacos alquilantes son los que más riesgo tienen de causar pérdida folicular. La ciclofosfamida es el agente alquilante más utilizado y causa lesiones del ácido desoxirribonucleico (ADN) de las células de la granulosa, una disminución de la secreción de estrógenos y de progesterona, así como fibrosis ovárica. El riesgo relativo de insuficiencia ovárica prematura de la ciclofosfamida varía de 4 a 9.3%.

Se ha estudiado el período que transcurre hasta la pérdida folicular en un modelo de xenoinjerto de ovario humano en ratón, en el que la apoptosis folicular comenzaba 12 a 48 horas después de la administración de la quimioterapia.

Mok et al han estudiado la toxicidad ovárica de la ciclofosfamida en caso de lupus eritematoso diseminado. La incidencia de la insuficiencia ovárica prematura era de 26 %, la edad al principio del tratamiento y las dosis acumuladas eran factores determinantes. A pesar del efecto dependiente de la dosis de los agentes alquilantes, se puede producir una destrucción folicular con dosis bajas.<sup>30</sup>

Según Meriow, los cocientes de posibilidades de insuficiencia ovárica son, respectivamente, de 1.77 y de 1 para las sales de platino y los inhibidores del huso (vincristina y vinblastina). Los antimetabolitos (metrotexato) se consideran poco tóxicos.

El estudio del impacto del cisplatino in vitro en los folículos en cultivo ha permitido demostrar que las primeras células que se destruyen son las de la granulosa y las de la pregranulosa de los folículos primordiales, lo que da lugar a una atresia folicular. Perez et al han demostrado que la acción de la doxorubicina sobre el ovario de ratón produce una apoptosis folicular que predomina en las células de la pregranulosa.

Recobrar la función ovárica en regímenes que incluyen el uso de busulfán y ciclofosfamida es raro, sin embargo existen publicaciones que demuestran lo contrario por lo que se concluye que existen factores externos al tratamiento que influyen en el resultado.<sup>30,31</sup>

## CÁNCER DE MAMA E INSUFICIENCIA OVÁRICA

Entre las situaciones en las que se debe utilizar la quimioterapia en mujeres jóvenes, el cáncer de mama se ha estudiado ampliamente. Alrededor de una de cada 200 mujeres desarrolla antes de los 40 años un cáncer de mama. Una edad inferior a 38 años es un criterio de decisión para utilizar quimioterapia. La mayoría de los protocolos consta de ciclofosfamida, ya sea el CMF (ciclofosfamida, metrotexato, 5-fluorouracilo) o el FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida). El protocolo CMFF, más antiguo, provoca una amenorrea en el 40 % de las mujeres menores de 40 años y en el 76 % en mujeres por encima de esta edad. La toxicidad depende de la duración de exposición al tratamiento y de las dosis acumuladas. El protocolo CMF prolongado durante 1 año provoca en las pacientes menores de 40 años un 61% de los casos de amenorrea, frente a un 33% cuando la duración es de 6 meses. El protocolo FAC, menos prolongado y con dosis totales alquilantes más bajas se asocia a unas tasas de amenorrea quimioinducida más bajas, que varían del 8 al 13 % en menores de 40 años y de 57 al

71 % en mayores de esas edad. En la actualidad, muchas mujeres jóvenes que tienen cáncer de mama recibirán taxanos durante la quimioterapia. La asociación a taxanos con las antraciclinas mejora la supervivencia sin recivida y la supervivencia global en las mujeres con invasión ganglionar. La utilización de taxanos parece aumentar ligeramente el riesgo de amenorrea quimioinducida. El Breast Cancer International Research Group (BCIRG) ha descrito la aparición de un 51.4% de casos de amenorrea en el grupo TAC (docetexal, doxorubicina, ciclofosfamida) frente a un 32.8% en el grupo FAC (5 fluorouracilo, doxorubicina y ciclofosfamida ). Tham et al han observado que la edad superior a 40 años y la asociación de taxanos a la doxorubicina y a la ciclofosfamida aumentaba la tasa de amenorrea. La tasa de reversibilidad en las mujeres mayores de 40 años también estaría aumentada, mientras que la tasa de reversibilidad no estaría disminuida en las menores de 40 años.<sup>32</sup>

Referencias	Año	Número de pacientes	Protocolo de quimioterapia	Duración del tratamiento (meses)	Duración del seguimiento (meses)	Tasa de amenorrea	
						Porcentaje%	Edad (años)
Bines et al (14)	1996	3.628	CMF	3 a 24	12	40/76	<40/>40
Goodwin et al (15)	1999	83	CMF	6	12	64,6	
		25	FEC	6		55,6	
Nabholz et al (22)	2002	743	ACD	6	33	51,4	
		746	FAC	6		32,8	
Martin et al (21)	2005	420	TAC	6		61,7	
		403	FAC	6		52,4	
Fornier et al (24)	2005	166	AC + T	4 + 4	37,9	15	< 40
Tham et al (13)	2007	75	AC	4	12	44/81	< 40 / > 40
		116	AC + T/D	4 + 3		61/85	< 40 / > 40

AC: doxorubicina (adriamicina) y ciclofosfamida; ACD: doxorubicina, ciclofosfamida y docetaxel; AC + T: doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel; AC + T/D: doxorubicina, ciclofosfamida y paclitaxel/docetaxel; CMF: ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo; FAC: 5-fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TAC: docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida.

Figura no. 3 Indicencia de amenorrea quimioinducida por protocolos de quimioterapia más utilizados en el cáncer de mama.

Respecto a los tratamientos dirigidos, el trastuzumab no parece ser perjudicial sobre la función ovárica, pero los datos son escasos.

Todos estos factores hacen necesario el planteamiento de la idoneidad o no de la preservación de la fertilidad en el momento del diagnóstico del cáncer y previo al tratamiento, junto con la reflexión y la elección de la técnica adecuada en cada caso.<sup>32</sup>

### CÁNCER DE MAMA EN MUJERES JOVENES

La mayoría de los autores establece un rango de edad entre los 35 a 40 años de edad, esta delimitación esta basada en las diferencias observadas con respecto a los factores de riesgo, las características tumores, los desenlaces clínicos y en los intereses particulares en comparación con mujeres que exceden tal límite de edad, en términos de fertilidad, autoimagen, percepción de la calidad de vida, objetivos personales, etc.

La edad no debe ser por sí sola una razón para prescribir terapia local o sistémica más agresiva que las recomendaciones generales, está altamente recomendado el tratamiento multidisciplinario, así como la planeación del tratamiento individual en los siguientes aspectos: apoyo psicosocial, consejería genética, referencia para preservación ovárica y fertilidad, abordaje de alteraciones sexuales e imagen corporal.

Aunque la edad es un factor de riesgo independiente para la recurrencia local, el tratamiento con cirugía conservadora de mama y radioterapia no afecta la supervivencia global cuando se compara con el tratamiento quirúrgico con mastectomía y debe considerarse por tanto, una opción en este grupo. En caso de tratamiento con cirugía conservadora, después de finalizar radioterapia adyuvante, se recomienda adicionar una dosis de 16 Gy al lecho tumoral. Las pacientes con cáncer de mama hormonosensible deben recibir terapia endocrina adyuvante por lo menos por 5 años. Si se utiliza análogos de GnRH en este grupo etario, debe administrarse mensualmente (por tres meses) para optimizar la supresión y eficacia ovárica. Se debe verificar que la supresión sea adecuada con la medición de niveles de estradiol en los meses : 0, 3, 6, 12, 18, 24, 36, 48 y 60 . En caso de supresión inadecuada se debe discutir estrategias alternativas como ooforectomía quirúrgica o continuar con tamoxifeno solo.<sup>33,34</sup>

Todas las mujeres deberán ser aconsejadas e informadas sobre los riesgos y síntomas relacionados a la amenorrea e insuficiencia ovárica resultantes del tratamiento antes de iniciar el mismo(terapia endocrina o quimioterapia).

Una de las alternativas para preservación de la reserva ovárica más controversial es el uso de análogos GnRH en el caso de diagnóstico de cáncer hormonosensible, el uso de anticonceptivos hormonales exógenos está contraindicado en mujeres jóvenes sobrevivientes por lo que se deberán buscar alternativas. Así mismo, las pacientes deberán ser informadas a cerca del riesgo de embarazo incluso durante la terapia endocrina, a pesar de presentar amenorrea por lo que se deberá insistir en un método eficaz no hormonal.

Uno de los estudios más significativos a favor del efecto de los fármacos fue el de Blumenfeld, quien reportó que el 94% de los pacientes que recibieron agonistas de la GnRH con tratamiento previo de ciclofosfamida presentaron función ovulatoria normal y solo el 6% experimentaron falla ovárica, en contraste los pacientes que no recibieron agonistas de GnRH con antecedente de quimioterapia solo el 56 % volvieron a presentar una función ovulatoria normal y el resto presentó falla ovárica.<sup>34,35</sup>

Existe controversia sobre el tiempo en el que se recupera la función ovárica posterior al tratamiento con alquilantes, estudios mencionan la presencia de menstruaciones irregulares a partir de los 4 a 6 meses posterior al tratamiento, este depende del tiempo de tratamiento al que fue sometido la paciente y la edad de la paciente al momento de recibir el tratamiento, de la misma forma Withehead y colaboradores mencionan que la funcionalidad ovárica puede restablecerse hasta los 2 años y medio a tres, sin

embarazo no existen estudios en los que se les haya dado seguimiento por más de dos años y medio a este tipo de pacientes.<sup>35'</sup>

#### EMBARAZO TRAS CÁNCER

La imposibilidad de completar el deseo genésico, así como las altas tasas de supervivencia, provocan una situación compleja en la que tanto pacientes como médicos plantean la posibilidad de una gestación tras superar el cáncer, preservando previamente la fertilidad de la paciente.

Sin embargo, surgen nuevos cuestionamientos que deben ser discutidos antes de poder alcanzar este objetivo:

A) Empeoramiento del pronóstico del cáncer con la gestación.

B) Tiempo de espera antes de la concepción.

C) Consecuencias del cáncer o los tratamientos en el futuro embarazo.

Clásicamente se ha argumentado que una mujer no debía quedar embarazada tras haber sido sometida a un tratamiento por cáncer, sobre todo en el caso de los tipos hormono-dependientes como el cáncer de mama debido a que el incremento de estrógenos, progesterona, prolactina y láctogeno placentario podrá ir en decremento de su supervivencia ante la hipotética estimulación de las células tumores. Sin embargo, estudios realizados en las dos últimas décadas no apoyan esta teoría, e incluso indican un efecto protector del embarazo.

A favor del efecto protector del embarazo se describe la hipótesis del antígeno fetal; las células fetales y las células cancerosas comparten antígenos comunes. Por lo tanto, la interacción inmunológica entre la madre y el feto durante el embarazo puede conducir a una isoimmunización materna e interferir con el crecimiento de micrometástasis. También se ha demostrado, mediante técnicas in vitro, la inducción a la apoptosis tumoral por las hormonas que aumentan en la gestación.

Se dispone de evidencia limitada que indica que en sobrevivientes de cáncer de mama, el embarazo posterior a un tratamiento no incrementa las tasas de recurrencia y no compromete la salud del producto. Se recomienda que las pacientes que desean embarazo lo hagan al menos 3 o 4 años después del diagnóstico.<sup>36</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

Actualmente existe un aumento en la supervivencia de individuos con antecedente de cáncer en la infancia, adolescencia y la primera parte de la adultez gracias a los avances terapéuticos en oncología, lo cual, ha generado el interés del estudio de los efectos adversos y complicaciones producidas por el tratamiento de la quimioterapia y la radioterapia como causante de infertilidad.

Por otra parte, cada vez más mujeres retrasan la edad del primer embarazo, lo que aumenta la posibilidad de conjuntar ambas situaciones. En México, el cáncer de mama es uno de los más comunes y agresivos durante la primera etapa de la adultez de la mujer, por lo que es importante determinar el daño de la reserva y de la función ovárica de acuerdo al tratamiento recibido y al estadio de cáncer ya que la cuestión reproductiva es de vital importancia en mujeres en edad fértil, sobre todo aquellas con paridad no satisfecha, con base en esta información podemos estimar un pronóstico de fertilidad en estas pacientes utilizando los métodos diagnósticos al alcance de nuestro medio con mayor especificidad y sensibilidad.

### 4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe daño ovárico significativo en pacientes en edad reproductiva que fueron sometidas a tratamiento con quimioterapia y radioterapia por cáncer de mama de acuerdo a los esquemas utilizados ?

### 5. OBJETIVO

Estimar el daño ovárico en pacientes femeninas en edad reproductiva que se encuentran en fase de remisión con antecedente de tratamiento por cáncer de mama (quimioterapia, radioterapia o ambos) en comparación a aquellas pacientes que no han sido sometidas a estos tratamientos. De esta forma ofrecer un pronóstico reproductivo por medio de la determinación de la función ovárica con pruebas al alcance de nuestro medio.

### 6. METODOLOGÍA

**6.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:** Estudio observacional, prospectivo, transversal, comparativo.

**6.2 DEFINICIÓN DE LA MUESTRA:**

- ▶ Se integraran pacientes para dos grupos principales, aquellos con antecedente diagnóstico y tratamiento por cáncer de mama con quimioterapia y radioterapia en

etapa de remisión a 6 meses (grupo 1 y grupo 2) y un segundo grupo (grupo 3) con pacientes que no cuentan con antecedente de cáncer, por ende, no han recibido tratamiento al mismo, ambos en edad reproductiva y pacientes del Hospital Juárez de México en el periodo de Julio del 2016 a Mayo del 2017 siendo de 24 pacientes, con un porcentaje de error de 5%, distribución de respuesta del 50 % y un nivel de confianza del 95 % obteniendo una muestra de 18 pacientes.

▶ Universo

1. Paciente femenino de 18 -35 años
2. Pacientes con antecedente de diagnóstico cáncer de mama y tratamiento (cualquier tipo/cualquier esquema)con remisión de 6 meses como mínimo para el grupo no. 1 y no. 2.
3. Pacientes sin antecedente diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama para el grupo no. 3.

▶ Criterios de inclusión:

1. Pacientes femeninos post menarca de 18 años - 35 años de edad.
2. Antecedente de diagnóstico y tratamiento por cáncer de mama con remisión de 6 meses a la fecha integrando el grupo 2 y 3.
3. Pacientes sin antecedente diagnóstico y tratamiento por cáncer de mama integrando el grupo 1.
4. Pacientes con antecedente de regularidad menstrual actual (grupo3) y previo al diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama para el grupo 1 y 2
5. Pacientes que acepten realizar ultrasonido transvaginal y toma de muestra para determinar FSH.

▶ Criterios de no inclusión:

1. Pacientes femeninos que no hayan presentado menarca previo al diagnóstico de cáncer de mama.
2. Paciente con amenorrea primaria y secundaria (cualquier tipo de patología que la condicione ) previa al diagnóstico y tratamiento por cáncer.
3. Paciente con diagnóstico de embarazo al momento de la toma de los estudios.
4. Pacientes mayores de 35 años de edad.
5. Pacientes menores de 18 años de edad.

▶ Criterios de eliminación

1. Expedientes incompletos
2. Paciente que decida retirarse del proyecto de investigación

### 6.3 DEFINICIÓN DE VARIABLES:

- ▶ Edad de diagnóstico de cáncer de mama
- ▶ Antecedentes Gineco-obstétricos antes del diagnóstico de cáncer (menarca, ciclos menstruales, gestaciones).
- ▶ Estadío clínico de cáncer en el que se encuentran al diagnóstico.
- ▶ Duración del tratamiento recibido.
- ▶ Presencia o ausencia de gestaciones después del tratamiento.
- ▶ Antecedente de recaídas y tratamiento recibido.
- ▶ Se realizará comparación de tres grupos de la siguiente manera:

#### GRUPO 1

1. Diagnóstico de cáncer de mama, actualmente con 6 meses de remisión posterior al tratamiento.
2. Pacientes que fueron sometidas a tratamiento de quimioterapia con o sin tratamiento quirúrgico.
3. Clasificación de acuerdo al esquema de tratamiento de quimioterapia recibido
4. Presencia de tratamiento adyuvante con hormonoterapia o terapia blanco

#### GRUPO 2

1. Diagnóstico de cáncer de mama, actualmente con 6 meses de remisión posterior al tratamiento.
2. Pacientes que fueron sometidas a tratamiento con quimioterapia y radioterapia con o sin tratamiento quirúrgico.
3. Clasificación de acuerdo al esquema de tratamiento de quimioterapia recibido y a la cantidad de sesiones de radioterapia.
4. Presencia de tratamiento adyuvante con hormonoterapia o terapia blanco

#### GRUPO 3

1. Pacientes en edad fértil de 18 a 35 años sin antecedente diagnóstico de cáncer de mama y sin tratamiento por el mismo . (Pacientes sanas a su conocimiento).
2. Pacientes con regularidad menstrual.

- ▶ Variables de respuesta: Valor de Hormona Folículo Estimulante (FSH)  
Número de folículos ováricos  
Volumen ovárico

#### 6.4 TÉCNICAS, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Para realizar el estudio presentado se separó al número total de pacientes en tres grupos como previamente se expuso cumpliendo los criterios mencionados. Para la variables de respuesta se realizaron dos pruebas:

- Ultrasonido transvaginal: realizado por el mismo operador durante todo el proceso en el servicio de Imagenología del Hospital Juárez de México a través de un equipo tipo Accuvix con transductor endocavitario multifrecuencia, doppler color, conexión tipo PACS con el fin de disminuir el rango de error opero-dependiente.
- Nivel de FSH: El procesamiento de la muestra de sangre para la determinación cuantitativa de la Hormona folículo estimulante se realizó a través de la recopilación de las muestras sanguíneas sometidas al método de análisis inmunoenzimático por quimioluminiscencia con un equipo S. Aptio, modelo immulite 2000 con un brazo modelo Versacell en el Laboratorio Central del Hospital Juárez de México.

#### GRUPO 1 Y GRUPO 2

1. Se determinó el valor de FSH mediante una muestra de sangre a los 6 meses de la remisión en el día 2 o 3 del ciclo menstrual como parámetro para valoración de reserva ovárica tomando en cuenta los siguientes valores. En caso de que las pacientes se encuentren en amenorrea, la toma de FSH y el conteo folicular por ultrasonografía se realizó en cualquier momento.

Niveles de FSH en el día 2 a 4 del ciclo menstrual	Interpretación
< 10 mUI/ML	Adecuada reserva ovárica
10-15 mUI/ml	Limitrofe
>15-20 mUI/ml	Baja reserva ovárica.

2. Se tomó ultrasonido transvaginal para realizar conteo de folículos antrales el día 2 a 4 del ciclo menstrual y volumen ovárico utilizando la fórmula de la elipsoide alargada ( $D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$ ) como herramienta para valorar reserva ovárica. Tomando en cuenta los siguientes parámetros. En caso de que las pacientes se encuentren en amenorrea, el ultrasonido se realizó en cualquier momento.

	Adecuada reserva ovárica	Baja reserva ovárica
Conteo de folículos antrales de 2 a 9 mm	>6 folículos	<6 folículos
Volumen ovárico	>4-5 cc	< 4-5 cc

### GRUPO 3

1. Se determinó el valor de FSH mediante una muestra de sangre el día 2 o 4 del ciclo menstrual como parámetro para valoración de reserva ovárica tomando en cuenta los siguientes valores:

Niveles de FSH en el día 2 a 4 del ciclo menstrual	Interpretación
< 10 mUI/ML	Adecuada reserva ovárica
10-15 mUI/ml	Limitrofe
>15-20 mUI/ml	Baja reserva ovárica.

2. Se realizó un ultrasonido transvaginal para realizar conteo de folículos antrales el día 2 a 4 del ciclo menstrual y volumen ovárico utilizando la fórmula de la elipsoide alargada ( $D1 \times D2 \times D3 \times 0.523$ ) como herramienta para valorar reserva ovárica. Tomando en cuenta los siguientes parámetros:

	Adecuada reserva ovárica	Baja reserva ovárica
Conteo de folículos antrales de 2 a 9 mm	>6 folículos	<6 folículos
Volumen ovárico	> 4- 5 cc	< 4-5 cc

Para valorar el esquema de tratamiento por quimioterapia que provocó mas daño se agruparon a las pacientes de manera adicional de la siguiente forma. Tomando en cuenta que los siguientes, son los esquemas principales recibidos por las pacientes con cáncer de mama en Mexico.

Grupo 1. FAC Fluorouacilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida

Grupo 2. Epirubicina, Ciclofosfamida

## Grupo 3. AC Doxorubicina, Ciclofosfamida

Así mismo, se separó en grupos a las pacientes que fueron sometidas a radioterapia como parámetro principal sin tomar en cuenta el tratamiento de quimioterapia adicional recibido. Estas fueron agrupadas de acuerdo a las dosis recibidas de la siguiente manera:

Grupo 1. 50 Gy

Grupo 2. 25 Gy

Grupo 3 . 20 Gy

Los datos se recabaron en una tabla con las siguientes características (Anexo 1)

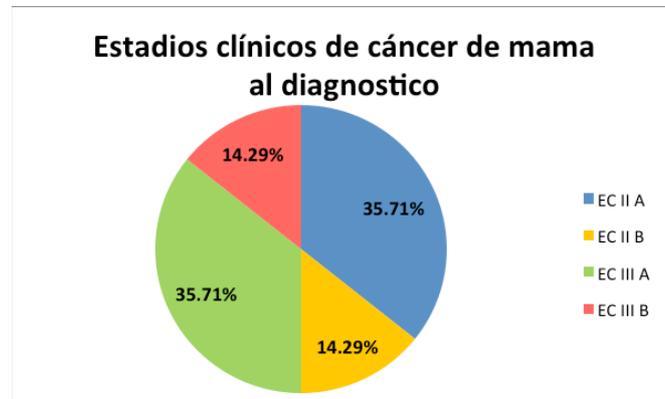
Los datos se registraron en el programa Graphpad prism 5 para su análisis.

## 7. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se recolectaron 14 pacientes diagnosticadas con diferentes estadios clínicos de cáncer de mama, las frecuencias relativas de cada estadio se presentan en la Tabla 2. El 35.75 % de las pacientes se encontraban en los estadios II A y III A al momento de ser diagnosticadas, mientras que el 14.29 % se encontraban en los estadios IIB y III B (Figura 3).

Tabla 2. Frecuencia de estadios clínicos en los que se presentó el diagnóstico de cáncer de mama.

Estadio clínico de Cáncer de mama al diagnóstico	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa %	Frecuencia acumulada	Frecuencia relativa acumulada	Frecuencia relativa acumulada %
EC II A	5	0.35714286	35.71	5	0.36	35.71%
EC II B	2	0.14285714	14.29	7	0.50	50.00%
EC IIIA	5	0.35714286	35.71	12	0.86	85.71%
EC IIIB	2	0.14285714	14.29	14	1.00	100%
TOTAL	14	1	100	14	1.00	100%

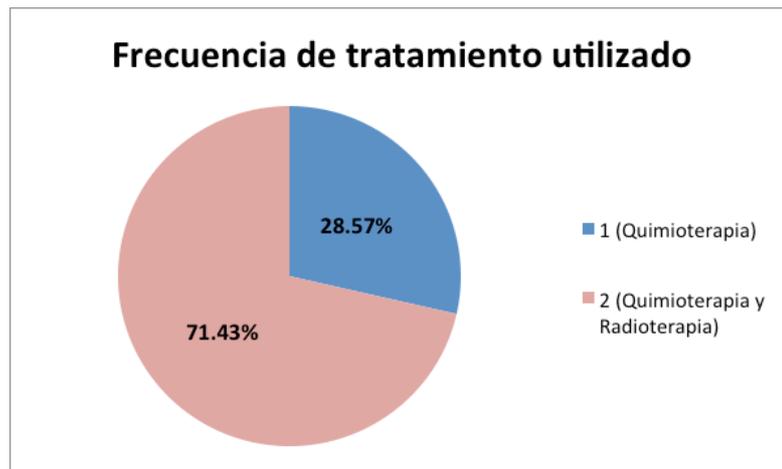


**Figura 3.** Frecuencias relativas de los estadios clínicos de cáncer de mama al momento del diagnóstico. Se presentan los porcentajes de las frecuencias relativas (N=14) de cada estadio clínico EC II A (n=5), EC II B (n=2), EC III A (n=5), EC III B (n=2).

Posteriormente se dividió a las pacientes en 2 grupos dependiendo del tratamiento que recibieron (Tabla 3), en el grupo 1 se agruparon a las pacientes tratadas solamente con quimioterapia las cuales representaron el 28.57 % mientras que en el grupo 2 se incluyeron aquellas que recibieron quimioterapia y radioterapia 71.43 % (Figura 4).

Tabla 3. Tratamiento utilizado en cáncer de mama

GRUPOS	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa %	Frecuencia acumulada	Frecuencia relativa acumulada	Frecuencia relativa acumulada
1(Quimioterapia)	4	0.28571429	28.57%	4	0.22	22.22%
2(Quimioterapia y Radioterapia)	10	0.71428571	71.43%	14	0.78	77.78%
TOTAL	14	1	100%	18	1	100%



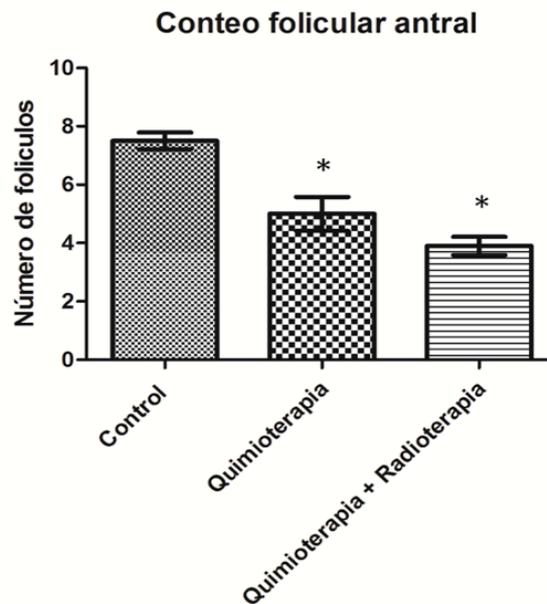
**Figura 4.** Frecuencias relativas de los tratamientos utilizados durante el cáncer de mama. Se presentan los porcentajes de las frecuencias relativas (N=14) de cada tratamiento grupo 1 quimioterapia (n=4), grupo 2 quimioterapia y radioterapia (n=10).

Para posteriores comparaciones del daño causado por los tratamientos de cáncer de mama se incluyeron 4 pacientes (Grupo 3) que nunca han tenido cáncer ni tratamiento como grupo control. Con el fin de determinar si los tratamientos de cáncer de mama afectan la reserva ovárica de las pacientes se realizaron 3 pruebas: Conteo folicular antral, volumen ovárico y determinación de nivel de FSH como parámetros de daño en ovario. (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados obtenidos en los tres parámetros de medición de daño. Para cada grupo y parámetro se muestra la media  $\pm$  e.e.

	Grupo 1 (Quimioterapia)	Grupo 2 (Quimioterapia y Radioterapia )	Grupo 3 (Control)
Número de pacientes	4	10	4
Conteo folicular	5.00 $\pm$ 0.577	3.9 $\pm$ 0.314	7.50 $\pm$ 0.288
Volumen ovárico	4.95 $\pm$ 0.25	3.57 $\pm$ 0.136	6.27 $\pm$ 0.482
Nivel de FSH (mU/ml)	14.95 $\pm$ 1.864	17.58 $\pm$ 1.177	4.90 $\pm$ 0.212

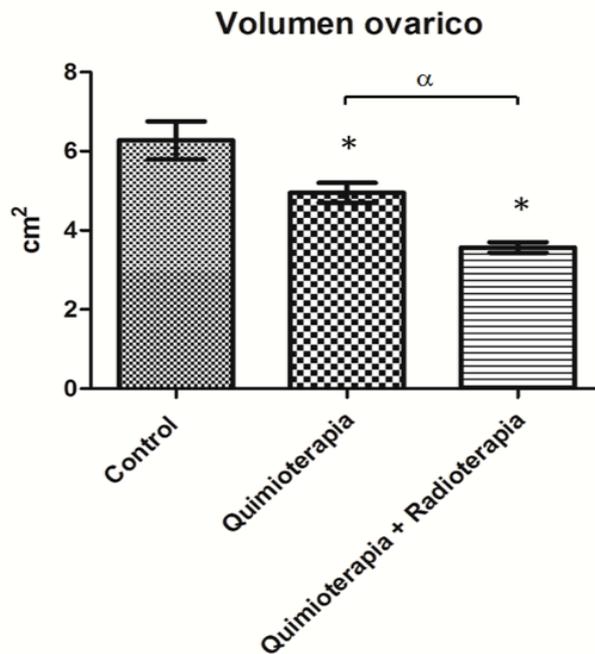
Se realizó el ultrasonido transvaginal para obtener el conteo folicular basal y volumen ovárico en el caso de las pacientes del grupo 3, así mismo este se realizó no importando el momento del ciclo menstrual de las pacientes del grupo 1 y 2 ya que un 100% se encontró en amenorrea o con irregularidad menstrual para comparar los grupos de pacientes sometidas a tratamientos (grupo 1 y grupo 2) contra el grupo control (grupo 3), en los cuales se encontraron diferencias significativas en ambos casos, mas no entre ellos. Se utilizó prueba t de Student para dicha comparación, con significaba estadística.( $p < 0.05$ ). (Figura 5 y 6) Estos resultados indican que ambos tratamientos reducen el número de folículos antrales y disminuyen el volumen ovárico, traduciendo así un daño en los ovarios.



**Figura 5.** Conteo folicular antral. Cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 18) Control (n= 4), Quimioterapia (n=4), Quimioterapia y Radioterapia (n=10). Los \* indican diferencias significativas con respecto al grupo control, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ). Las  $\boxed{\times}$  indican diferencias significativas entre los tratamientos, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).

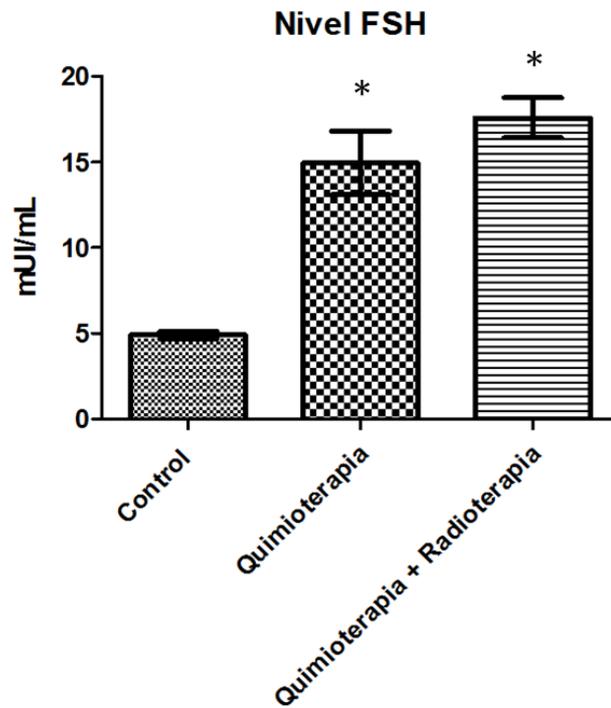
En el caso de la medición del volumen ovárico de igual forma que para el caso anterior se encontraron diferencias significativas entre el grupo control y ambos grupos de tratamientos, así se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con

quimioterapia (grupo 1) y el grupo tratado con quimioterapia y radioterapia (grupo2), siendo este ultimo el que se encuentra más afectado para este parámetro.



**Figura 6.** Volumen ovárico. Cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 18) Control (n= 4), Quimioterapia (n=4), Quimioterapia y Radioterapia (n=10). Los \* indican diferencias significativas con respecto al grupo control, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ). Las  $\alpha$  indican diferencias significativas entre los tratamientos, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).

Para determinar el nivel de FSH se tomó y se procesó una muestra sanguínea a través del análisis inmunoenzimático por quimioluminiscencia en los días 2 a 4 del ciclo menstrual en el caso de las pacientes del grupo control (grupo3), para las pacientes de los grupos 1 y 2, esta se realizó sin especificaciones ya que el 100% se encontró en amenorrea o con ciclos menstruales irregulares, al igual que en el caso anterior se observó diferencia significativa entre los grupos afectados (grupo 1 y 2), así mismo comparado contra el grupo control (grupo 3). (Figura 7)



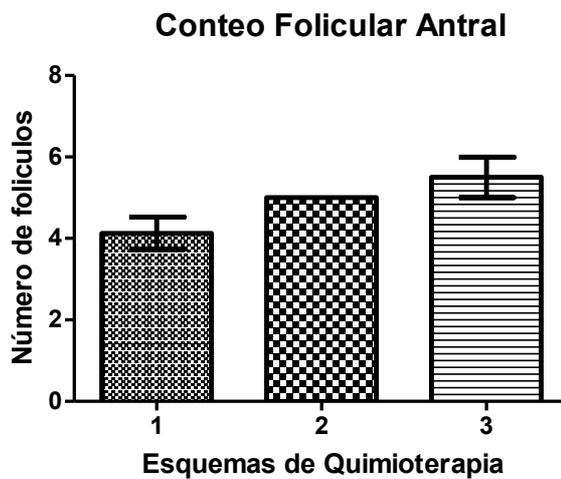
**Figura 7.** Nivel de FSH. Cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 18) Control (n= 4), Quimioterapia (n=4), Quimioterapia y Radioterapia (n=10). Los \* indican diferencias significativas con respecto al grupo control, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ). Las a indican diferencias significativas entre los tratamientos, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).

Posteriormente se agruparon a las pacientes que recibieron los esquemas de quimioterapia más comunes en tres grupos: FAC Fluorouracilo, Doxorubicina, Ciclofosfamida (grupo 1), Epirrubicina y Ciclofosfamida (grupo2) y Doxorubicina y Ciclofosfamida (grupo 3) por lo que se tomaron en cuenta 12 pacientes (85.7%) de los 14 previamente establecidos (100%). Los dos pacientes que no se agruparon recibieron Docetaxel, Carboplatino Antraciclina y Trastazumab (paciente 1) y Ciclofosfamida, Paclitaxel, Cisplatino y Gemcitabina (paciente 2) como tratamiento de segunda línea. Se realizó una comparación de los tres parámetros de medición (Volumen ovárico, Nivel de FSH y Conteo folicular antral) entre estos grupos implementados. Los resultados se muestran en la tabla no. 5.

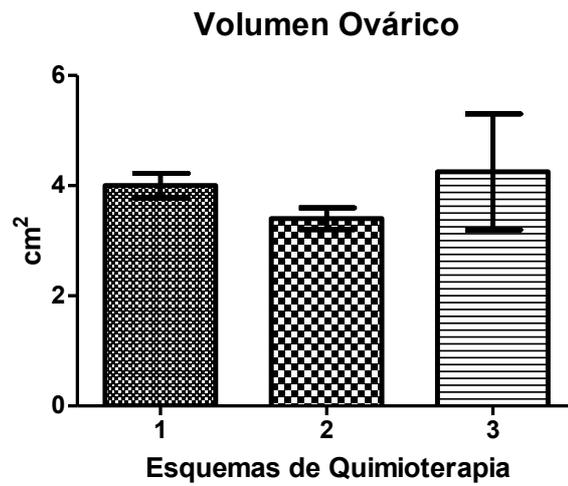
**Tabla 5.** Comparación de los 3 parámetros de medición de daño para cada esquema de Quimioterapia. Grupo 1 (FAC Fluorouacilo, Doxirrubicina, Ciclofosfamida), Grupo 2 (Epirrubicina, Ciclofosfamida), Grupo 3 (Doxorrubicina, Ciclofosfamida). Para cada grupo y parámetro se muestran la media  $\pm$  e.e.

Esquemas de Quimioterapia	Grupo 1 FAC FLUOROUACILO DOXORRUBICINA CICLOFOSFAMIDA	Grupo 2 EPIRRUBICINA CICLOFOSFAMIDA	Grupo 3 AC DOXORRUBICINA CICLOFOSFAMIDA
Número de Pacientes	8	2	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
Nivel de FSH	16.68 $\pm$ 1.190	13.25 $\pm$ 2.750	16.80 $\pm$ 1.600

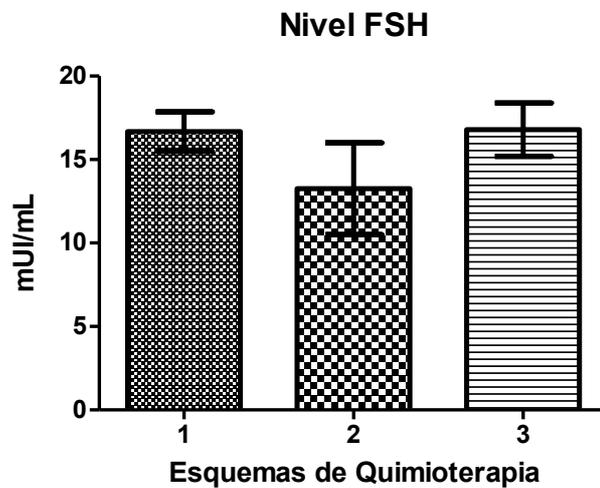
A continuación, podemos observar que no existe diferencia significativa en la comparación de los tres parámetros de medición entre los diferentes esquemas de quimioterapia agrupados, lo que indica que todos provocan daño ovárico de forma indistinta. Figura 8, 9 y 10.



**Figura 8.** Conteo Folicular Antral, cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 12). Grupo 1 (FAC Fluorouacilo, Doxirrubicina, Ciclofosfamida) (n= 8), Grupo 2 (Epirrubicina, Ciclofosfamida) (n= 2), Grupo 3 (Doxorrubicina, Ciclofosfamida) (n= 2), Los \* indican diferencias significativas, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).



**Figura 9.** Volumen Ovárico, cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 12). Grupo 1 (FAC Fluorouacilo, Doxirrubicina, Ciclofosfamida) (n= 8), Grupo 2 (Epirrubicina, Ciclofosfamida) (n= 2), Grupo 3 (Doxorrubicina, Ciclofosfamida) (n= 2), Los \* indican diferencias significativas, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).



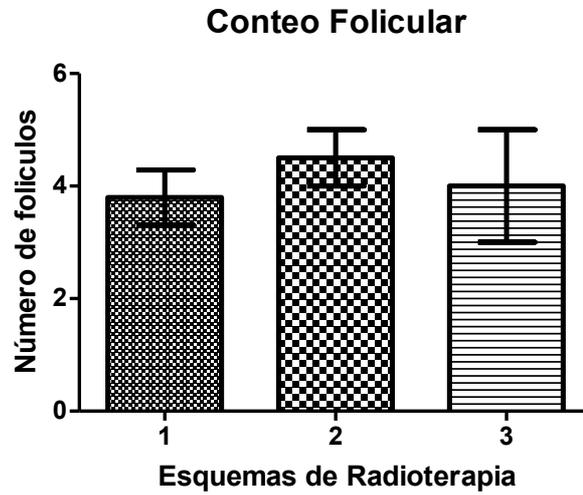
**Figura 10.** Nivel FSH, cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 12). Grupo 1 (FAC Fluorouacilo, Doxirrubicina, Ciclofosfamida) (n= 8), Grupo 2 (Epirrubicina, Ciclofosfamida) (n= 2), Grupo 3 (Doxorrubicina, Ciclofosfamida) (n= 2), Los \* indican diferencias significativas, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).

Se realizó agrupación de pacientes de acuerdo a la cantidad de Gy recibidos de Radioterapia más comunes. Observamos que el 100% de las pacientes que recibieron radioterapia también recibieron algún esquema de quimioterapia previamente establecido, sin embargo del 100 % de pacientes con diagnóstico y tratamiento de cáncer de mama (14 pacientes) solo el 71% fueron candidatas o no aceptaron radioterapia. Se realizó una comparación de los parámetros de medición de acuerdo a la cantidad de Gy recibidos durante el proceso de tratamiento para estimar que esquema provocó más daño. Se dividió de la siguiente forma : 50 Gy para el grupo no. 1, 25 Gy para el grupo no. 2 y 20 Gys para el grupo no. 3 . Se tomaron en cuenta 9 pacientes. En la tabla siguiente se observan los datos recabados. (Tabla no. 6)

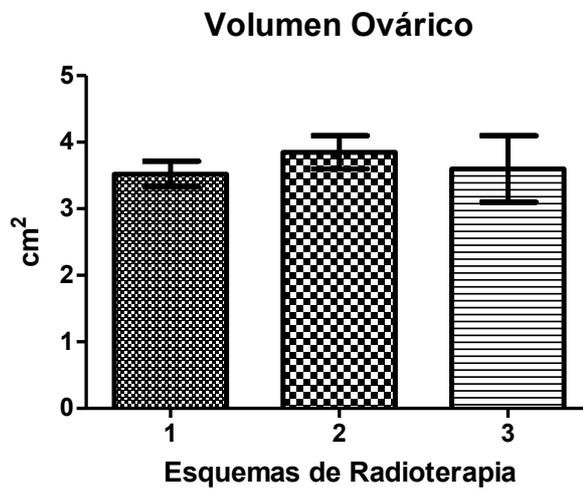
**Tabla 6.** Comparación de los 3 parámetros de medición de daño para cada esquema de Radioterapia. Grupo 1 (50 Gy), Grupo 2 (25 Gy), Grupo 3 (20 Gy). Para cada grupo y parámetro se muestran la media  $\pm$  e.e.

Esquemas de Radioterapia	GRUPO 1 50 Gy	GRUPO 2 25 Gy	GRUPO 3 20 Gy
Número de Pacientes	5	2	2
Conteo Folicular	3.80 $\pm$ 0.489	4.50 $\pm$ 0.500	4.00 $\pm$ 1.000
Volumen Ovárico	3.52 $\pm$ 0.193	3.85 $\pm$ 0.250	3.60 $\pm$ 0.500
Nivel de FSH	20.04 $\pm$ 1.281	17.00 $\pm$ 1.000	15.50 $\pm$ 0.500

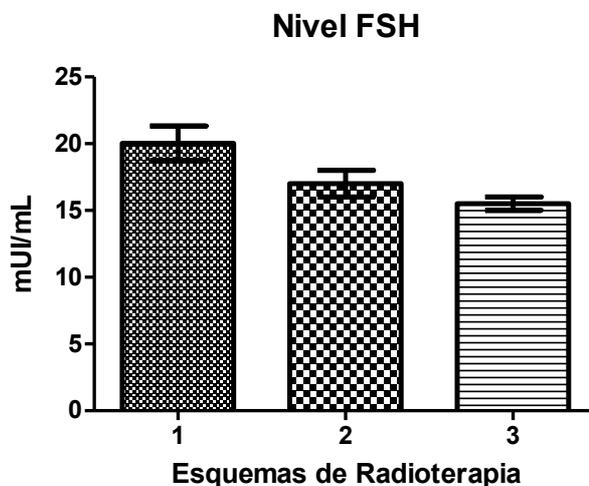
Se observa a continuación a través de los datos graficados que para este estudio no existe diferencia significativa de acuerdo a la cantidad de Gys recibidos. (Figura 11, 12, 13).



**Figura 11.** Conteo Folicular Antral, cada barra representa la media ± e.e. (N= 9). Grupo 1 (50 Gy) (n= 5), Grupo 2 (25 Gy) (n= 2), Grupo 3 (20 Gy) (n= 2). Los \* indican diferencias significativas, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).



**Figura 12.** Volumen Ovárico, cada barra representa la media ± e.e. (N= 9). Grupo 1 (50 Gy) (n= 5), Grupo 2 (25 Gy) (n= 2), Grupo 3 (20 Gy) (n= 2). Los \* indican diferencias significativas, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).



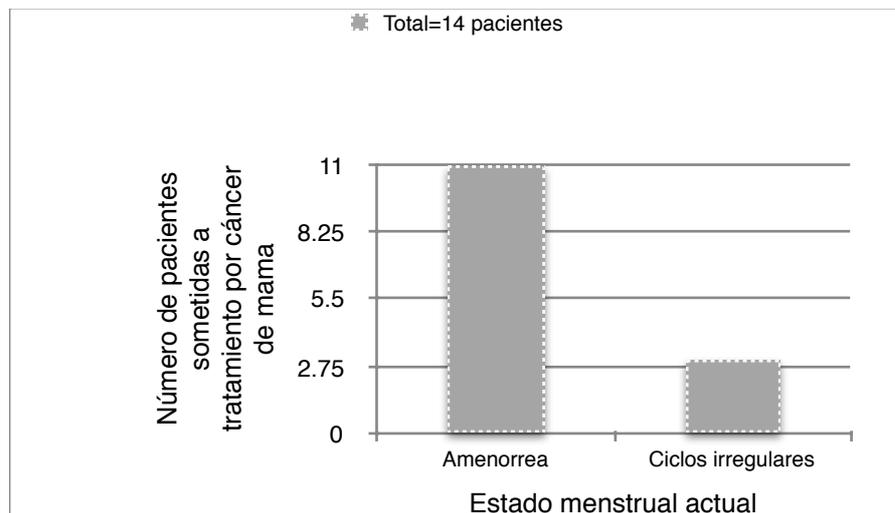
**Figura 13.** Nivel de FSH , cada barra representa la media  $\pm$  e.e. (N= 9). Grupo 1 (50 Gy) (n= 5), Grupo 2 (25 Gy) (n= 2), Grupo 3 (20 Gy) (n= 2). Los \* indican diferencias significativas, prueba t de student, no pareada ( $p \leq 0.05$ ).

## DISCUSIÓN

De acuerdo a la literatura consultada, la ciclofosfamida es uno de los agentes alquilantes más utilizados como tratamiento en cáncer de mama, así como recepción de dosis elevadas de radiación, es bien conocido el daño que provocan estos tratamientos a ciertos órganos, en especial aquellos que constan de mitosis acelerada como las gónadas, es posible que este estudio no haya mostrado diferencia estadística entre los grupos de quimioterapia y radioterapia por varias razones, ejemplo, el número de pacientes. Se observó que la mayoría de las pacientes en edad reproductiva fueron captadas y diagnósticas en un estadio clínico de cáncer de avanzado (II A y III A), lo que además de demostrar el bajo impacto, la falta de información y acceso médico y la necesidad de resolución de la que se habla en las propuestas para mejora implementadas por el sistema de salud en nuestro país, generó que el 100% de las pacientes fueran candidatas y tratadas con esquemas terapéuticos agresivos.

Es importante destacar que de las 14 pacientes (100%) sometidas a dichos tratamientos, 11 pacientes (71.2%) han caído en amenorrea al momento del estudio realizado, no así presentando la misma temporalidad del padecimiento, las 3 pacientes restantes (21.4%) presentan ciclos irregulares (Figura 14), a pesar de que antes del diagnóstico todas las pacientes refirieron tener ciclos regulares en ausencia de métodos anticonceptivos que pudieran influir en este hecho, lo que nos demuestra que eventualmente,

independientemente del tipo y dosis de tratamiento recibido presentarán disfunción ovárica.



**Figura 14.** Estado de menstrual al momento del estudio de las pacientes que fueron sometidas a tratamiento por cáncer de mama con quimioterapia y/o radioterapia.

Cabe destacar la importancia del estado psicológico de las pacientes y la necesidad de conjuntar terapias enfocadas al mismo ya que se observó renuencia por parte de algunas pacientes para recibir ciertos tipos de tratamiento entre los que destaca el tratamiento quirúrgico así como la radioterapia, no olvidando que debido únicamente por la edad al momento del diagnóstico de estas pacientes, el pronóstico de la enfermedad empeora.

En la actualidad existen distintas técnicas para determinar la reserva ovárica, probablemente la prueba con más especificidad y sensibilidad es la medición de la hormona anti mülleriana, sin embargo en nuestro medio aún no es tan accesible y es costosa, otra de las técnicas más utilizadas por su precisión es el conteo basal folicular y la estimación de FSH en suero por lo que al ser más asequible se decidió utilizar ambas en este estudio. La literatura mundial es controversial en cuanto a la especificidad y sensibilidad de las pruebas para determinar la reserva ovárica, sin embargo la literatura de países en vías de desarrollo han obtenido buenos resultados con respecto a la precisión del conteo folicular basal y volumen ovárico argumentando que es un estudio poco invasivo, sin embargo, es operador dependiente. Podemos observar en nuestros resultados que los resultados de la prueba FSH fueron los estadísticamente significativos en comparación a las dos pruebas restantes por lo que la medición de FSH podría ser más sensible, sin embargo es necesario un mayor número de pacientes y disminu-

ción del sesgo para poder estimar resultados más precisos. Tomemos en cuenta que algunos autores determinan que un nivel  $>20$  mUi/ml es punto de corte para el diagnóstico de insuficiencia ovárica (lo que conlleva la reserva ovárica), sin embargo algunos otros argumentan el punto de corte a partir de 40 mUi/ml, sobre todo para el diagnóstico de la menopausia, en este estudio se utilizó el corte de 20 mUi/ml para determinar una adecuada funcionalidad ovárica y consecuentemente una buena reserva ovárica.

Con respecto a las terapias alternativas y la búsqueda del que hacer para prevenir el menor daño posible al ovario existe cabida para múltiples tratamientos en la actualidad, sin embargo, son pocos los pioneros e interesados aún en México. Como ya se expresó, anteriormente se enfocó a la supervivencia del cáncer, actualmente, es importante implementar medidas de desarrollo y promoción para acrecentar la ayuda que se les puede ofrecer a este tipo de pacientes que deben de ser visualizados no únicamente como sobreviviente del cáncer, si no como un paciente con un antecedente médico que le ha generado otras patologías en la actualidad, por supuesto, siempre sobreponer la supervivencia y la calidad de vida y posteriormente analizar y prevenir en la manera de lo posible los efectos y las consecuencias de la enfermedad y sus tratamientos. Las pacientes que integran este estudio presentan indicios de falla ovárica lo que probablemente ocasionará una insuficiencia ovárica, entidad que aumenta el riesgo de enfermedades crónicas degenerativas en una etapa de la vida de la mujer aún temprana acrecentando la morbimortalidad con mayor índice de complicaciones, gastos médicos, etc.

## 8. CONCLUSIONES

Con este estudio se pretendió estimar la capacidad ovárica a 6 meses del último tratamiento recibido y de esta forma dar un pronóstico reproductivo, así mismo disminución de la morbimortalidad de la falla ovárica prematura con un diagnóstico temprano, la literatura es controversial pues es escasa, mostrando múltiples resultados y conclusiones, en nuestro estudio los resultados no son alentadores, pues observamos datos sugerentes de daño ovárico en un 100% de las pacientes. Por otra parte, algunas fuentes literarias mencionan que existe una reversión parcial del daño a los 2 a 3 años, sin embargo no mencionan si hay certeza del grado de daño previo a este momento por lo que concluyo que carecemos de conocimiento y estudio preciso en este tema, es necesario realizar estudios con larga duración y mediciones previo al diagnóstico, al tratamiento, al finalizar este y durante la etapa de remisión. Por tal motivo, con este estudio propongo dar seguimiento de las pacientes captadas, así mismo interferir en la necesidad de terapia de reemplazo hormonal en caso necesario.

Por otra parte, la necesidad en el actuar de implementar medidas de desarrollo, promoción y capacitación para el equipo multidisciplinario que tratará a estas pacientes

es importante, como ya se expuso previamente, existe poca familiaridad de las técnicas actuales para promover la preservación del tejido ovárico, así como para disminuir el daño al mismo, previo al inicio del tratamiento del cáncer, recordemos que estas pacientes deben ser visualizadas una vez encontradas en etapa de remisión, como un paciente con un antecedente que le está provocando patologías con un aumento de la morbimortalidad a una etapa temprana, ya que la mayoría de estas pacientes no cuentan con terapia de reemplazo hormonal.

## 9. RECURSOS

- ▶ Ultrasonido de tipo accuvix con tres transductores (sectorial, convéxo, endocavitario) conexión PACS, multifrecuenciaç Ubicado en el servicio de Imagenología del Hospital Juárez de México. Equipo Equipo S. Atio modelo immulite 2000, con brazo modelo Versacell para realizar procedimiento inmunoenzimático de quimioluminiscencia de Hormona folículo estimulante.
- ▶ HUMANOS: Personal del Laboratorio Clínico Central del Hospital Juárez de México  
Personal del Servicio de Archivo clínico del Hospital Juárez de México  
Personal del Servicio de Estadística del Hospital Juárez de México  
Personal del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Juárez de México.
- ▶ FINANCIEROS: El costo de la toma de FSH (hormona folículo estimulante) será cubierta por parte de la paciente.

## 10. ASPECTOS ÉTICOS:

Se explicó a cada paciente sobre los objetivos, la justificación del estudio, así mismo lo que pretendemos estudiar con los datos obtenidos como resultados.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud capítulo 1, artículo no.17 se considera una investigación con riesgo mínimo ya que consiste en la extracción de sangre por punción en adultos.

A continuación se presenta el formato de consentimiento informado que se entregó a todas las pacientes que aceptaron colaborar en el estudio de investigación previamente planteado. (Ver Anexo 1)

## **11. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

El estudio realizado se considero con un riesgo de investigación mínimo ya que implicó la toma de una muestra de sangre así como la realización de ultrasonido transvaginal. Puede presentar dolor en el sitio de punción durante y después de la toma de sangre para cuantificar la Hormona Folículo Estimulante, además puede presentar equimosis en el sitio de punción. En el caso del ultrasonido transvaginal puede presentar ligera molestia en el momento del estudio. No se han reportado casos de complicaciones a corto, mediano y largo plazo.

## **12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

El estudio se realizó captando a las pacientes en un periodo de Abril del 2016 a Mayo del 2017, posterior a la aceptación de las pacientes se realizaron las tomas de las pruebas comentadas dependiendo de la regularidad menstrual de las mismas. Los resultados se obtuvieron a partir de Diciembre del 2016 a Abril del 2017.

**12. ANEXOS****Anexo no. 1**

	PACIENTE 1.
Nombre	
Expediente	
Telefono	
Edad al diagnóstico	
Edad actual	
Estadío diagnóstico	
Diagnóstico histopatológico	
Tratamiento quirúrgico	
Quimioterapia	
Tiempo que recibió quimioterapia	
Radioterapia	
Tiempo que recibió radioterapia	
Tiempo de remisión a la fecha	
Recaidas	
Gestas	
Partos o cesáreas	
Abortos	
Fertilidad posterior al cáncer	
Ciclos menstruales	
Tiempo de amenorrea	
Conteo folicular ovárico	
Volumen ovárico	
Nivel de FSH	

## **Anexo no.2**

### COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del protocolo:

“Medición de reserva folicular con Hormona Folículo Estimulante y Conteo folicular basal en pacientes en edad reproductiva posterior a tratamiento con quimioterapia y radioterapia por cáncer de mama”

\*\*Investigador principal: Dr. Juan Jiménez Huerta

\*\*Teléfono 57 47 75 60 ext 7414 \*\*Dirección: Avenida Instituto Politécnico Nacional No.516, Colonia Magdalena de las Salinas, Delegación Gustavo A. Madero, Ciudad de México.

\*\*Sede y servicio donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México.

\*\*Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia firmada y fechada.

#### **\*\*1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

La supervivencia en pacientes con cáncer ha ido incrementando en los últimos años, con ello, es importante el estudio y tratamiento de los efectos adversos de los tratamientos utilizados, uno de ellos es la infertilidad. Con este estudio pretendemos estudiar la funcionalidad del ovario.

#### **\*\*2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos determinar mediante una toma de muestra de sangre la Hormona Folículo Estimulante y el conteo de folículos en los ovarios por medio de ultrasonido transvaginal, con estas dos estrategias determinaremos la capacidad funcional del ovario pos-

terior a tratamiento que usted recibió con quimioterapia y/o radioterapia, para estimar un pronóstico reproductivo.

### **\*\*3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

En estudios realizados anteriormente por otros investigadores se ha observado que existe un daño significativo posterior al tratamiento por cáncer dependiendo del sitio (radioterapia) en el que fue utilizado, o los esquemas de fármacos utilizados (quimioterapia), por lo que con este estudio conocerá de manera clara el estado funcional de los órganos reproductivos en este momento.

### **\*\*4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio se le realizarán algunas preguntas sobre sus hábitos y sus antecedentes médicos, en caso de presentar menstruaciones regulares al momento, se realizará mediante una toma de muestra de sangre el valor cuantitativo de la Hormona Folículo Estimulante en los días 2 a 4 del ciclo menstrual, así mismo se tomará un ultrasonido transvaginal donde se realizará un conteo de los folículos, de no presentar menstruación regular en este momento, los estudios se tomarán en el momento que usted así lo desee. El riesgo de complicaciones es mínimo, posterior a la toma de sangre usted puede presentar dolor en el sitio de punción y en algunos casos un hematoma, durante el estudio de ultrasonido transvaginal puede presentar dolor tipo cólico leve. No se han reportado complicaciones tardías.

### **\*\*5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Este estudio consta de las siguientes fases:

La primera implica la toma de una muestra de sangre para determinar la FSH (Hormona folículo estimulante) en los días 2 a 4 del ciclo menstrual, puede presentar dolor en el sitio de punción durante y después de la toma de la misma, el riesgo de presentar equimosis es mínimo.

La segunda parte del estudio consiste en la toma de un ultrasonido transvaginal para realizar el conteo folicular en los días 2 a 4 del ciclo menstrual, durante el procedimiento puede presentar presión y dolor abdominal tipo cólico leve. No se han reportado complicaciones tardías en ambos procedimientos .

En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario o requiera otro tipo de atención, ésta se le brindará en los términos que siempre se le ha ofrecido.

### **\*\*6. ACLARACIONES**

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.

No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.

No recibirá pago por su participación.

En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Usted también tiene acceso a los Comités de Investigación y Ética en Investigación del Hospital Juárez de México a través del Dr. José Moreno Rodríguez, Director de Investigación o la Dr. José María Tovar Rodríguez presidente del Comité de Ética en Investigación. En el edificio de Investigación del Hospital Juárez de México.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
\*\*Firma del participante o del padre o tutor Fecha

\_\_\_\_\_  
\*\*Testigo 1 Fecha (parentesco)

\_\_\_\_\_  
\*\*Testigo 2 Fecha (parentesco)

\*\*Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_  
Firma del investigador Fecha

**\*\*7. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO**

Título del protocolo:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Investigador principal: \_\_\_\_\_

Sede donde se realizará el estudio: \_\_\_\_\_

Nombre del participante: \_\_\_\_\_

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

**Si el paciente así lo desea, podrá solicitar que le sea entregada toda la información que se haya recabado sobre él, con motivo de su participación en el presente estudio.**

\_\_\_\_\_  
**Firma del participante o del padre o tutor Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo Fecha**

\_\_\_\_\_  
**Testigo Fecha**

c.c.p El paciente.

**(Se deberá elaborar por duplicado quedando una copia en poder del paciente)**

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Clegg LX, Ward E, Annual report to the nation on the status of cancer, 1975- 2001, with a special feature regarding survival. *Cancer* 2004;101:3-27.
2. Behringer K, Thielen I, Mueller Hetal: Fertility and gonadal function in female survivors after treatment of early unfavorable Hodgkin lymphoma (HL) within the German Hodgkin Study Group HD14 trial. *Ann Oncol* 23:1818-1825, 2012.
3. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *The New England journal of medicine*. 2006 Oct 12;355(15):1572-82.
4. Thomson AB, Critchley HO, Kelnar CJ, Wallace WHB. Late reproductive sequelae following treatments of childhood cancer and options for fertility preservation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16:311-334.
5. Speroff L, *Endocrinología, Ginecología Clínica y esterilidad, El ovario: Embriología y desarrollo*, Lippincott , 8º edición, 2011; 97-110.
6. Vantaman D, Vega M, *Fisiología reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer*, *Ginecol Obst Mex*, 2015; 100-110.
7. Domingo J, Ayllón Y, Domingo S, Cobo A, Crespo J, Pellicer A. New approaches to female fertility preservation. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(3):154-9.
8. M. Espié, A.-S. Hamy, S. Eskenazy, C. Cuvier, S. Giacchetti, *Ginecología - Obstetricia*, 2013-03-01, Volúmen 49, Número 1, Páginas 1-19.
9. Franco RC, Ferriani RA, Moura MD, Reis RM, et al. Evaluation of ovarian reserve: comparison between basal FSH level and clomiphene test. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2002;24:323-327.
10. Ahmed S, Sherif Sh, Tamer A, Hesham A and Odette W. (2012). Antral follicular count is a better indicator for the assessment of ovarian reserve. *Evidence Based Women's Health Journal*, 2,126-132.
11. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Clewes J, et al. Establishing the intercycle variability of three dimensional ultrasonographic predictors of ovarian reserve. *Fertil Steril* 2008;90:2126-2132.
12. Haadsma ML, Bukman A, Groen H, Roelofzen EMA, et al. The number of small antral follicles (2-6 mm) determines the outcome of endocrine ovarian reserve test in a subfertile population. *Hum Reprod* 2007;22:1925-1931.

13. Broer, S.L., Mol, B.W., Hendriks, D., Broekmans, F.J. The role of antimüllerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertil Steril*, 91, 705-14.
14. Ramalho de Carvalho B, Japur da Sá Rosa e Silva AC, Rosa e Silva JC, et al. Ovarian reserve evaluation: state of art. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:311-322.
15. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, et al. Antral follicle count, anti-Müllerian hormone and inhibin-B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJGO* 2005;112:1384-1390. Makar AP, Trope C. Fertility preservation in gynecologic cancer, *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:794 - 802.
16. Ament A, Richardson Ed. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril* 98,1407-15.
17. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertility and sterility*. 2002 Feb;77(2): 357-62. PubMed PMID: 11821097.
18. Oktay K, Turan V: Failure of ovarian suppression with gonadotropin releasing hormone analogs to preserve fertility: An assessment based on the quality of evidence. *JAMA Oncol* 2:74-75, 2016.
19. Langeveld NE, Stam H, Grootenhuis MA, Last BF. Quality of life in young adult survivors of childhood cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2002 Nov;10(8):579-600.
20. Ara C, M. Jiménez A, Cusidó R. Consenso Cáncer de Mama y Fertilidad, *Senología y Patología Mamaria*, 2015; 28, 172-180.
21. Ochoa F, Cervantes G, Quintero B. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2015;14:34-39
22. 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* 290:1051-1053, 2014.
23. Kelly J. Rosso MD, MS y Lisa Newman MD, *Advances in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy for Breast Cancer*, FACS, FASCOCurrent Surgical Therapy, 703-710.
24. Reshma Jagsi MD, DPhil y Lori Pierce MD, *Postmastectomy Radiation Therapy for Patients With Locally Advanced Breast Cancer Seminars in Radiation Oncology*, 2009-10-01, Vol 19, Número 4: 236-243 3.
25. Ochoa F, Cervantes G, Quintero B. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario, 2015;14:45-52

26. Davis C, Pan H, Jon Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer. *Lancet*. 2013;381:805-16.
27. 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.
28. Plowchalk DR, Mattison DR. Reproductive toxicity of cyclophosphamide in the C57BL/6N mouse: 1. Effects on ovarian structure and function. *Reprod Toxicol*. 1992;6(5):411-21.
29. 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):1025-7.
30. Marta Devesa, María García, Francesc Fargas, Carmen Ara y Rafael Fábregas. Preservación de la fertilidad: revisión y análisis de los tiempos oncológicos, *Seno y Pat Mam*, 2017,30, 1: 3-9.
31. Demeestere I, Brice P, Peccatori FA, et al: Effects of radiology in breast cancer, *J Clin Oncol* 31:903-909, 2013
32. Blakely LJ, Buzdar AU, Lozada JA, et al. Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence. *Cancer* 2004;100:465- 469.
33. Cobo A, Garcia-Velasco JA, Domingo J, Remohí J, Pellicer A. Is vitrification of oocytes useful for fertility preservation for age related fertility decline and in cancer patients? *Fertil Steril*. 2013;99:1485- 95
34. Sat Muñoz D, Contreras I, Hernández MD . Calidad de vida en mujeres mexicanas con cancer de mama en diferentes etapas clínicas. *Val in Health*, 2011;14:133-139.
35. Gauthier T, Leperlier F, Donadel L. Fertilidad y embarazo después de quimioterapia y radioterapia, *Ginecol Obst* , 2015;4: 110-119.
36. Johnstone M.D., Rosen M, Strenfels B. Fertility after cancer, *Fertil Steril*. 2016;110:121-129.