

La fertilité après un cancer du sein

Fertility after breast cancer treatment

Mot-clés: Cancer du sein – Castration – Fertilité – Chimiothérapie – Insuffisance ovarienne – Tamoxifène – Analogues de la GnRH.

Keywords: Breast cancer – Castration – Fertility – Chemotherapy – Ovarian failure – Tamoxifen – GnRH agonists.

C. Mathelin*, A. Guillaume*, P. Diemunsch**, J. Ohl***

En France, on observe chaque année 50 000 nouveaux cas de cancers mammaires. Environ un quart de ces cancers concerne des femmes non ménopausées. Chez ces femmes jeunes, le recours fréquent à des thérapeutiques adjuvantes (chimiothérapie, tamoxifène ou castration médicale) peut modifier la fertilité.

L'hormonothérapie est prescrite chaque fois que la tumeur surexprime les récepteurs hormonaux. La chimiothérapie est indiquée chez les femmes de moins de 35 ans et chaque fois que la tumeur a un ou plusieurs facteurs de mauvais pronostic (atteinte ganglionnaire, taille supérieure à 2 cm, grade histopronostique élevé, absence de récepteurs hormonaux). D'autres indications ont été proposées, en particulier celles de la Conférence de consensus de Saint-Gallen, qui retient comme facteurs pronostiques défavorables complémentaires l'existence d'embolies vasculaires péritumorales et la présence d'une surexpression ou d'une amplification d'HER2 (1).

L'insuffisance ovarienne induite par les thérapeutiques anticancéreuses (IOITA) peut provoquer une infertilité. Cela devrait être systématiquement expliqué aux patientes, pour leur permettre de donner un consentement réellement éclairé au schéma thérapeutique proposé. Il semble que cette information soit souvent insuffisante ou mal comprise et que les patientes confrontées à une infertilité secondaire déplorent a posteriori ce déficit de communication.

* Unité de sénologie, hôpital de Hautepierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg.

** Service d'anesthésiologie-réanimation chirurgicale, hôpital de Hautepierre, hôpitaux universitaires de Strasbourg.

*** Service de gynécologie SIHCUS, centre médico-chirurgical et obstétrical, Schiltigheim (Bas-Rhin).

Les buts de cet exposé sont de définir l'IOITA, de dresser un état des lieux des thérapeutiques anticancéreuses ayant un impact sur la fonction ovarienne, d'analyser les facteurs génétiques de prédisposition à une IOITA et, enfin, d'établir l'impact sur l'IOITA des analogues de la GnRH utilisés en cours de chimiothérapie.

IOITA : définition et méthodes d'évaluation

L'IOITA correspond à une défaillance ovarienne d'une durée variable survenant avant la ménopause et induite par une thérapeutique anticancéreuse. Elle se distingue donc de la ménopause précoce, qui se définit comme une défaillance ovarienne définitive survenant après la puberté et avant l'âge de 40 ans.

Il existe différentes méthodes d'appréciation de l'IOITA. L'analyse des cycles menstruels et de l'aménorrhée, méthode peu invasive et peu coûteuse d'évaluation de la fonction ovarienne, ne peut pas être utilisée chez les femmes hystérectomisées ou porteuses de dispositifs intra-utérins hormonaux (Mirena®) ou traitées par des analogues de la GnRH ou du tamoxifène. D'autre part, il est difficile d'interpréter les oligoménorrhées ou les irrégularités menstruelles. Les dosages biologiques représentent une meilleure méthode d'évaluation de la réserve folliculaire dans l'ovaire. Le dosage de la *follicle-stimulating hormone* (FSH) plasmatique est préféré à celui des inhibines A et B, du 17β estradiol, et de la *lutening hormone* (LH). L'hormone antimullérienne (AMH), fournit des indications assez précises sur le nombre de follicules primordiaux présents dans l'ovaire (2), et son dosage n'est pas modifié par l'administration de tamoxifène (3). Ainsi, sur le plan biologique, l'IOITA s'accompagne d'une augmentation précoce de la FSH, une diminution des inhibines, du 17β estradiol et de l'AMH et, enfin, une augmentation de la LH, ces variations biologiques pouvant être temporaires.

L'échographie endovaginale, qui permet la mesure du volume ovarien et l'analyse des petits follicules antraux, ne semble pas assez sensible pour comparer la toxicité ovarienne des différentes thérapeutiques. Enfin, la survenue de grossesses après traitement d'un cancer du sein n'est pas isolément un critère d'évaluation idéal de la fertilité résiduelle des patientes, la plupart d'entre elles souhaitant éviter une grossesse après leur maladie.

Thérapeutiques anticancéreuses modifiant la fertilité

L'hormonothérapie

Les hormonothérapies suppressives

La castration chirurgicale entraîne une infertilité définitive immédiate. Après une ovariolyse radicale, l'infertilité est également définitive, sauf dans quelques rares cas publiés. L'arrêt des sécrétions ovariennes ne se produit généralement que 2 à 3 mois après la radiothérapie. Les indications de castration définitive ont très nettement régressé au profit de la castration hormonale, utilisant les analogues de la GnRH, qui

ont l'avantage "théorique" d'être réversibles et de permettre une fertilité ultérieure. Cela mérite toutefois d'être nuancé. En effet, la reprise des cycles ovariens est très variable, allant de 60 % à 90 % selon les séries publiées (4-6), les taux de réversibilité de l'aménorrhée variant selon la durée du traitement et l'âge des patientes.

L'hormonothérapie additive : le tamoxifène

En l'absence de contre-indications, le tamoxifène est l'hormonothérapie de référence pour les femmes jeunes présentant une tumeur hormonosensible, même lorsque cette dernière présente une surexpression ou une amplification d'HER2 (7). Les répercussions du tamoxifène sur la fonction ovarienne varient selon l'âge de la patiente, la réserve folliculaire, l'administration préalable d'une chimiothérapie et la durée de la prescription. En l'absence de chimiothérapie, lorsque le tamoxifène est prescrit à des femmes jeunes, il se comporte comme un inducteur de l'ovulation, pouvant conduire à une augmentation parfois considérable des œstrogènes circulants et aboutir à l'apparition de kystes ovariens, au développement de fibromes utérins ou à la reviviscence d'une endométriose. En début de traitement, les cycles menstruels sont généralement maintenus, avec toutefois des irrégularités. L'administration prolongée de tamoxifène provoque une aménorrhée dans 25 à 30 % des cas, en raison d'un effet anti-œstrogénique central (8). Cette aménorrhée est le plus souvent réversible à l'arrêt du traitement. Les répercussions ovariennes du tamoxifène administré à l'issue d'une chimiothérapie sont moins bien connues et plus controversées. Quoique quelques études n'aient pas retrouvé d'impact ovarien du tamoxifène, la plupart ont montré une augmentation de la fréquence de l'aménorrhée (9, 10).

La chimiothérapie

Facteurs de risque liés aux patientes

L'âge constitue le facteur de risque d'IOITA le plus important : la défaillance ovarienne chimio-induite est presque systématique après 40 ans. Le vieillissement s'accompagne en effet d'une altération du capital folliculaire avec accroissement de la dégénérescence des follicules. A contrario, la gonade prépubère est peu affectée par la chimiothérapie en raison de la relative quiescence physiologique des cellules ovariennes, les cellules en division étant les plus sensibles aux agents cytotoxiques.

D'autres facteurs plus mineurs peuvent favoriser la survenue d'une IOITA, tels que le tabagisme, les carences alimentaires, la parité, l'index de masse corporelle et l'âge de la ménopause chez les apparentées (11).

Facteurs de risque d'ovario-toxicité liés aux agents cytotoxiques

Ce sont les agents alkylants qui ont été le plus souvent incriminés dans les phénomènes de toxicité gonadique. Le cyclophosphamide est l'agent de cette classe le plus utilisé en cancérologie mammaire, retrouvé dans la plupart des protocoles actuellement proposés en situation adjuvante. Il a été de ce fait le plus étudié, et sa toxicité

est bien évaluée. À titre d'exemple, Meirrow (12) a montré que les patientes traitées avec des agents alkylants avaient 4,52 fois plus de risque d'IOITA que celles bénéficiant de chimiothérapie sans alkylants ($p = 0,001$).

Les sels de platine ont une toxicité ovarienne modérée (12), mais supérieure à celles des antimétabolites (5-fluorouracile, méthotrexate), de la vincristine et des anthracyclines (adriamycine, épirubicine), dont la toxicité ovarienne est très faible en monothérapie (13). En revanche, on observe une potentialisation des effets ovario-toxiques lorsque ces différentes molécules sont associées, en particulier, aux agents alkylants. Les données concernant les taxanes (docétaxel, paclitaxel) sont contradictoires (9, 14-16). En 2005, Fornier et al. ont publié les résultats d'une série de 235 patientes âgées de moins de 40 ans et traitées par chimiothérapie pour un cancer mammaire. Parmi les 166 patientes évaluables, 25 (15 %) ont développé une aménorrhée de longue durée. Dans cette étude, l'association de taxanes n'a pas été un facteur de risque supplémentaire d'ovario-toxicité. En 2009, dans une étude rétrospective comparant 3 types de chimiothérapie (protocole CMF [cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluorouracile], protocole avec taxanes, et chimiothérapie à base d'anthracyclines) administrées à 145 patientes, Minisini et al. (15) ont montré que le jeune âge (< 40 ans, $p = 0,01$) et les chimiothérapies à base de taxanes ($p = 0,03$) étaient associés à une plus grande récupération de la fonction ovarienne. A contrario, l'utilisation du protocole CMF ($p = 0,07$) et la multiparité ($p = 0,04$) étaient davantage associés à une insuffisance ovarienne définitive. La même année, Han et al. (9) publiaient les résultats d'une série prospective comparant différents protocoles de chimiothérapie : docétaxel/capécitabine, protocole AC (adriamycine, 5-fluorouracile), paclitaxel, et protocole FAC (5-fluorouracile, adriamycine, cyclophosphamide). Dans cette étude, l'utilisation de taxanes était corrélée à un risque d'aménorrhée la première année qui suivait la chimiothérapie, les femmes âgées et les utilisatrices de tamoxifène ayant par ailleurs un risque d'aménorrhée définitive. Tham et al. (16) ont également montré, dans une étude rétrospective portant sur 191 patientes, que l'association taxanes + chimiothérapie selon le protocole AC augmentait le risque d'aménorrhée chimio-induite, souvent irréversible chez les femmes de plus de 40 ans. Ainsi, si les taxanes présentent des avantages en termes de survie, les études ultérieures devront préciser si c'est au prix d'une toxicité ovarienne accrue.

La dose totale des cytotoxiques utilisés au cours de la chimiothérapie est un facteur déterminant de la réversibilité de l'IOITA. Les intensifications de chimiothérapie avec greffe de moelle osseuse entraînent une IOITA presque constante (12). L'ovario-toxicité des protocoles doses-denses n'est pas connue.

L'influence du moment d'administration de la chimiothérapie dans le cycle menstruel est un point débattu. Certaines publications préconisent d'administrer la chimiothérapie en deuxième phase de cycle pour en limiter l'ovario-toxicité (17).

Il a été démontré que les taux d'IOITA varient dans le temps selon le protocole de chimiothérapie. Petrek et al. (8) ont montré, dans une vaste étude prospective, que l'évolution d'une IOITA est généralement défavorable après traitement par CMF et

favorable dans la moitié des cas pour les protocoles contenant une anthracycline. Ainsi, indépendamment de la survenue immédiate d'une IOITA, on peut observer à distance de la chimiothérapie une ménopause définitive par atteinte du capital folliculaire. Ces observations interdisent tout pronostic quant à l'intégrité de la fonction ovarienne. En pratique, si une patiente a un désir de grossesse après un traitement par chimiothérapie, il faut idéalement que cette grossesse ait lieu le plus rapidement possible après la fin des traitements et sous réserve de respecter un délai de prudence.

Différents travaux ont étudié la survenue d'une grossesse chez des patientes traitées par chimiothérapie. Il a été montré qu'une IOITA temporaire était compatible avec l'obtention d'une grossesse ultérieure. À titre d'exemple, l'étude de Sutton et al. (13) a concerné 227 femmes âgées de moins de 35 ans traitées par chimiothérapie adjuvante comportant une anthracycline. Parmi les femmes ayant eu une grossesse par la suite, 64 % avaient des cycles réguliers et 32 % une aménorrhée temporaire.

Autres thérapeutiques

Le trastuzumab est prescrit lorsque HER2 est surexprimé ou amplifié. Son ovario-toxicité est mal connue, notamment du fait qu'il est fréquemment associé à des thérapeutiques adjuvantes telles que des polychimiothérapies comportant à la fois des antimétabolites, des anthracyclines, des agents alkylants, des taxanes et du tamoxifène. De même, les toxicités ovariennes des thérapeutiques anti-angiogéniques et des inhibiteurs de la tyrosine kinase restent à évaluer.

La radiothérapie locorégionale peut produire une diffusion des rayons au niveau du pelvis. Ce rayonnement diffusé étant quantitativement négligeable, il n'aboutit pas à une insuffisance ovarienne.

De même, la chirurgie du cancer du sein n'a pas de retentissement sur la fertilité. En revanche, elle peut avoir un impact sur le schéma corporel, sur la sexualité et sur l'humeur et peut affecter la vie de couple. De même, les traitements anticancéreux, aboutissant parfois à une alopecie, une prise de poids, une sécheresse vaginale, à des peurs cachées ou avouées des rapports sexuels, peuvent entraîner des troubles de la vie de couple.

Facteurs génétiques de prédisposition à une insuffisance ovarienne

Certains gènes, impliqués dans le métabolisme des médicaments, pourraient se révéler importants dans l'évaluation du risque d'IOITA. À titre d'exemple, le cyclophosphamide est une prodrogue convertie en un métabolite actif grâce aux cytochromes P450 [18]. De nombreuses isoenzymes du cytochrome P450 (CYP3A, CYP2B6, CYP2C9 et CYP2C19) sont impliquées dans le métabolisme du cyclophosphamide, des anthracyclines, du paclitaxel et du tamoxifène (19). Le polymorphisme génétique le plus commun de CYP2C19 supprime totalement l'activité de l'enzyme chez les individus qui

en sont porteurs (20). On ne dispose pas d'études prospectives évaluant l'influence de ces variants génétiques sur l'apparition d'une IOITA chez les sujets atteints de cancer du sein. En revanche, l'étude de Takada et al. (18) portant sur des patientes atteintes de néphropathies lupiques et traitées par cyclophosphamide a montré que les patientes qui étaient hétérozygotes ou homozygotes pour l'allèle variant CYP2C19*2 ont présenté une diminution significative du risque de développer une IOITA (RR : 0,10 ; IC₉₅ : 0,02–0,52). L'équipe de Singh (21) a retrouvé les mêmes résultats chez des patientes traitées pour un lupus érythémateux disséminé. Ces données sont très prometteuses pour la détermination d'une sensibilité génétique à l'IOITA et vont être évaluées dans les cancers du sein. Par ailleurs, des doutes concernant l'efficacité thérapeutique du cyclophosphamide en présence d'un allèle variant CYP2C19*2 ont été évoqués, et celle-ci devra également être évaluée.

Prévention des séquelles ovariennes chimio-induites

L'administration d'analogues de la GnRH, après un court moment de stimulation, entraîne une freination des sécrétions des gonadotrophines, dont la conséquence est une diminution très importante de la sécrétion ovarienne des œstrogènes et de la progestérone. L'ovaire étant mis au repos, il devient en théorie moins vulnérable à l'action des cytotoxiques. En 1985, Ataya et al. (22) ont testé cette hypothèse sur des rats traités par cyclophosphamide. Ils ont montré que l'utilisation d'analogues de la GnRH dans ce modèle animal préservait les petits follicules ovariens au cours de la chimiothérapie. Ce modèle animal ayant été critiqué en raison de la voie d'administration intrapéritonéale des cytotoxiques, la même équipe (23) a utilisé des singes rhésus pour montrer l'effet protecteur des analogues de la GnRH sur le capital folliculaire au cours d'une chimiothérapie par voie systémique ; cette expérimentation a été critiquée du fait de l'absence d'animaux contrôles. Une étude réalisée au CHU de Strasbourg sur le modèle expérimental de la truie Minipig Göttingen a évité cet écueil.

En clinique humaine, Blumenfeld et al. (24) ont testé les analogues de la GnRH dans la prévention de la toxicité ovarienne chimio-induite chez des patientes atteintes d'hémopathies malignes. Une première étude rétrospective portant sur 54 patientes traitées pour des lymphomes hodgkiniens et non-hodgkiniens met en évidence un bénéfice dans la récupération de la fonction ovarienne, suggérant une efficacité des analogues de la GnRH en cours de chimiothérapie. En 2000, la même équipe a retrouvé des résultats encourageants concernant les analogues de la GnRH dans un petit essai clinique prospectif portant sur 8 patientes et 9 cas-contrôles traités par chimiothérapie pour des maladies auto-immunes sévères. Dans deux études prospectives publiées par le même groupe en 2005 et en 2008, les patientes ont été comparées à des témoins traités par la même chimiothérapie sans administration d'analogues de la GnRH. Pour les groupes traités par analogues de la GnRH, il a été observé plus de 90 % de récupération ovarienne ; cette récupération n'a été observée que chez la moitié

des femmes traitées sans analogues de la GnRH. Cet effet protecteur des analogues de la GnRH sur la fonction ovarienne n'a pas été retrouvé par le groupe de Waxman (25) dans une petite étude randomisée portant sur 18 patientes traitées pour une maladie de Hodgkin.

L'innocuité carcinologique des analogues de la GnRH utilisés lors d'une chimiothérapie afin d'en diminuer la toxicité ovarienne est controversée dans le cas de cancers du sein hormonosensibles. Il y a donc assez peu de travaux publiés en cancérologie mammaire sur cette question. En 2002, Recchia et al. (26) ont mené une étude pilote de phase II incluant 64 patientes non ménopausées (moyenne d'âge de 42 ans), atteintes d'un cancer du sein et recevant différents protocoles de chimiothérapie associés à des analogues de la GnRH; l'étude ne comprenait pas de groupe contrôle. Après un suivi de 55 mois, 86 % des patientes avaient conservé des cycles menstruels et une patiente a donné naissance à un enfant en bonne santé. En 2006, la même équipe (27) a publié les résultats d'une étude rétrospective comportant 100 patientes d'une moyenne d'âge de 43 ans traitées de la même manière. Après une médiane de suivi de 75 mois, 100 % des patientes de moins de 40 ans et 56 % des patientes de plus de 40 ans avaient des cycles menstruels. Trois grossesses ont été obtenues: deux enfants sont nés en bonne santé, et une grossesse a abouti à une interruption volontaire de grossesse. La même année, Del Mastro et al. (28) publiaient les résultats étude de phase II visant à estimer l'impact ovarien des analogues de la GnRH chez 29 patientes atteintes de cancer du sein et bénéficiant d'une chimiothérapie adjuvante. À l'issue de la chimiothérapie, les règles étaient présentes chez 16 des 17 patientes de moins de 40 ans (94 %) et chez 5 des 12 patientes de plus de 40 ans (42 %).

L'étude de Fox et al. (29) a concerné 24 patientes traitées par analogues de la GnRH au cours de leur chimiothérapie pour cancer du sein. Six grossesses ont été rapportées chez 5 patientes, dont 3 ont nécessité l'utilisation de techniques de procréation médicalement assistée. Trois grossesses ont abouti à une fausse couche; une grossesse a été arrêtée en raison d'une trisomie 21, une a été menée à bien, et la dernière était à 8 mois et demi de grossesse au moment de la publication. Trois patientes n'ont pas pu obtenir de grossesse malgré un traitement de l'infertilité.

Tous ces travaux ont été critiqués en raison de plusieurs biais méthodologiques, notamment l'absence de groupe contrôle pour certaines études, leur caractère parfois rétrospectif, l'absence de randomisation pour d'autres études, ou encore l'utilisation de doses supérieures d'agents alkylants dans certains groupes contrôles (30).

De ce fait, les essais cliniques prospectifs randomisés ont été encouragés: la première de ces études (31) a inclus 49 patientes, dont 44 ont été suivies pendant 6 mois, 42 pendant 12 mois, et 34 pendant 18 mois. Dans le groupe ayant reçu des analogues de la GnRH, le retour de règles est survenu chez 83 % des patientes à 12 mois (versus 79 % pour les contrôles) et chez 88 % des patientes à 18 mois (versus 84 % pour les contrôles). Deux grossesses spontanées ont été rapportées dans le groupe contrôle. Ces différences n'étant pas significatives, et l'étude a été interrompue.

Le deuxième essai randomisé, l'essai ZIPP (*Zoladex® In Premenopausal Patients*), concernait 285 patientes non ménopausées atteintes d'un cancer du sein (10). Les patientes ont été randomisées en 4 groupes: goséréline, goséréline + tamoxifène, tamoxifène seul, et absence de toute hormonothérapie sur une durée de 2 ans. Les 94 patientes avec atteinte ganglionnaire ont également été traitées par chimiothérapie (protocole CMF). Un an après la fin de la chimiothérapie et la fin du traitement hormonal, 36 % des patientes du groupe goséréline avaient des règles, versus 7 % pour le groupe goséréline + tamoxifène, 13 % pour le groupe tamoxifène et 10 % pour le groupe contrôle. Dans cette étude, l'effet protecteur des analogues de la GnRH sur la fonction ovarienne a pu être démontré chez les femmes traitées par CMF. Cet effet n'a cependant pas été retrouvé lorsque les analogues de la GnRH étaient associés au tamoxifène.

La dernière étude contrôlée randomisée (32) a inclus 78 patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, la moitié d'entre elles recevant un traitement par analogues de la GnRH. Dans ce groupe, 89,6 % des patientes ont eu des règles et 69,2 % ont eu des ovulations spontanées dans les 3 à 8 mois après la fin du traitement. Dans le groupe contrôle, seules 33,3 % des patientes avaient des cycles menstruels et 25,6 % avaient une fonction ovarienne normale. Cet effet protecteur ovarien des analogues de la GnRH a également été constaté dans une méta-analyse récente (33).

Quatre essais cliniques randomisés sont actuellement en cours (32). Dans l'attente de ces résultats, le groupe d'experts de l'*American Society of Clinical Oncology*, qui a établi les recommandations concernant la préservation de la fertilité chez les patients atteints de cancer (34), déplore l'utilisation "non contrôlée" des analogues de la GnRH pour la préservation de la fertilité chimio-induite, notamment chez les patientes ayant une tumeur hormonodépendante, et encourage les inclusions dans ces essais cliniques contrôlés.

Références bibliographiques

- [1] Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. *Progress, promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007*. *Ann Oncol* 2007;18:1133-44.
- [2] van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ et al. *Serum antimullerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study*. *Fertil Steril* 2005;83:979-87.
- [3] Oktay K, Oktom O, Reh A, Vahdat L. *Measuring the impact of chemotherapy on fertility in women with breast cancer*. *J Clin Oncol* 2006;24:4044-6.
- [4] Jonat W. *Overview of luteinizing hormone-releasing hormone agonists in early breast cancer-benefits of reversible ovarian ablation*. *Breast Cancer Res Treat* 2002;75(Suppl.1):S23-6; discussion S33-5.
- [5] Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. *Cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil versus tamoxifen plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial*. *J Clin Oncol* 2000;18:2718-27.

- [6] Castiglione-Gertsch M, O'Neill A, Price KN et al. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
- [7] Parton M, Smith IE. Controversies in the management of patients with breast cancer: adjuvant endocrine therapy in premenopausal women. *J Clin Oncol* 2008;26:745-52.
- [8] Petrek JA, Naughton MJ, Case LD et al. Incidence, time course, determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045-51.
- [9] Han HS, Ro J, Lee KS et al. Analysis of chemotherapy-induced amenorrhea rates by three different anthracycline and taxane containing regimens for early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009;115:335-42.
- [10] Sverrisdottir A, Nystedt M, Johansson H, Fornander T. Adjuvant goserelin and ovarian preservation in chemotherapy treated patients with early breast cancer: results from a randomized trial. *Breast Cancer Res Treat* 2009;117:561-7.
- [11] Nippita TA, Baber RJ. Premature ovarian failure: a review. *Climacteric* 2007;10:11-22.
- [12] Meirou D. Reproduction post-chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000;169:123-31.
- [13] Sutton R, Buzdar AU, Hortobagyi GN. Pregnancy, offspring after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients. *Cancer* 1990;65:847-50.
- [14] Fournier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.
- [15] Minisini AM, Menis J, Valent F et al. Determinants of recovery from amenorrhea in premenopausal breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy in the taxane era. *Anticancer Drugs* 2009;20:503-7.
- [16] Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007;30:126-32.
- [17] di Cosimo S, Alimonti A, Ferretti G et al. Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea depending on the timing of treatment by menstrual cycle phase in women with early breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1065-71.
- [18] Takada K, Arefayene M, Desta Z et al. Cytochrome P450 pharmacogenetics as a predictor of toxicity, clinical response to pulse cyclophosphamide in lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2202-10.
- [19] Chang TK, Weber GF, Crespi CL, Waxman DJ. Differential activation of cyclophosphamide, ifosfamide by cytochromes P-450 2B, 3A in human liver microsomes. *Cancer Res* 1993;53:5629-37.
- [20] Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-58.
- [21] Singh G, Saxena N, Aggarwal A, Misra R. Cytochrome P450 polymorphism as a predictor of ovarian toxicity to pulse cyclophosphamide in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2007;34:731-3.
- [22] Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. A luteinizing hormone-releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy-induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985;45:3651-6.
- [23] Ataya K, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone-releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide-induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995;52:365-72.
- [24] Mathelin C, Brettes JP, Diemunsch P. Premature ovarian failure after chemotherapy for breast cancer. *Bull Cancer* 2008;95:403-12.
- [25] Waxman JH, Ahmed R, Smith D et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin's disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987;19:159-62.

- [26] Recchia F, Sica G, de Filippis S, Saggio G, Rosselli M, Rea S. Goserelin as ovarian protection in the adjuvant treatment of premenopausal breast cancer: a phase II pilot study. *Anticancer Drugs* 2002;13:417-24.
- [27] Recchia F, Saggio G, Amiconi G et al. Gonadotropin-releasing hormone analogues added to adjuvant chemotherapy protect ovarian function, improve clinical outcomes in young women with early breast carcinoma. *Cancer* 2006;106:514-23.
- [28] del Mastro L, Catzeddu T, Venturini M. Infertility, pregnancy after breast cancer: current knowledge, future perspectives. *Cancer Treat Rev* 2006;32:417-22.
- [29] Fox K, Scialla J, Moore H. Preventing chemotherapy-related amenorrhea using leuprolide during adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:13(Abstr.50).
- [30] Sonmezer M, Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update* 2004;10:251-66.
- [31] Ismail-Khan R, Minton S, Cox C et al. Preservation of ovarian function in young women treated with neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a randomized trial using the GnRH agonist (triptorelin) during chemotherapy. *JCO, ASCO Annual Meeting Proceedings 2008 (post-meeting edition), Vol.26, No.15S (May 20 Supplement):524.*
- [32] Badawy A, Elnashar A, El-Ashry M, Shahat M. Gonadotropin-releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy-induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009;91:694-7.
- [33] Clowse ME, Behera MA, Anders CK et al. Ovarian preservation by GnRH agonists during chemotherapy: a meta-analysis. *J Womens Health* 2009;18:311-9.
- [34] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol* 2006;24:2917-31.