

## Changes of Ovarian Ultrasound Findings and Serum Anti-Mullerian Hormone Levels in Premenopausal Breast Cancer Patients before and after Chemotherapy

Morteza Mohammadpour<sup>1</sup>, Jamal Eyvazi-Ziaei\*<sup>1</sup>, Amin Bateni<sup>1</sup>, Zohreh Sanaat<sup>1</sup>,  
Fatheme Ghatreh-Samani<sup>1</sup>, Laya Farzadi<sup>1</sup>, Mohammad Adibpour<sup>1</sup>, Reza Shabanlouei<sup>1</sup>

### Article Info:

#### Article History:

Received: 2016/07/31

Accepted: 2016/10/01

Published: 2017/06/20

#### Keywords:

Breast Cancer

AMH

Ovarian Ultrasound

Examination

### Abstract

**Background and Objectives:** Breast cancer is the most common cancer and the second cause of cancer deaths in the world population. The survival of patients who were diagnosed early with breast cancer prolongs with adjuvant cytotoxic treatments, however the occurrence of amenorrhea or menopause increases in these patients. The aim of this study was to assess the status of the chemotherapy related amenorrhea, using serum hormone levels and imaging methods. Also, the effects of two different chemotherapy regimens on these factors were compared.

**Material and Methods:** Forty five premenopausal women who were newly diagnosed with stage 1-3 breast cancer were enrolled in this study that was performed in Tabriz Gazi Hospital prospectively. Ultrasound examination and serum level concentration of Anti-Mullerian Hormone using elisa method were evaluated in all patients enrolled in the study, before and after adjuvant chemotherapy. Paired t-test or nonparametric equivalent of this test (Wilcoxon rank test) was used for analysis of dependent data and independent t-test or nonparametric equivalent of this test (Mann-Whitney U test) was used for analysis of independent data.

**Results:** Forty-five patients were enrolled in this study. Median age was 43 years old in the range 25-54 years. Eighteen patients (40%) received ECF (Epirubicin, Cyclophosphamide and Fluorouracil 5FU) chemotherapy regimen and 27 (60%) received AC-T (Adriamycin, Cyclophosphamide and Taxane) adjuvant chemotherapy regimen. The mean of AMH level before chemotherapy was  $2.38 \pm 0.65$  ng/ml which was declined to  $0.38 \pm 0.15$  ng/ml after chemotherapy (P value < 0.001). The size of ovary in ultrasonic examination was 9.03 cm and 10.91 in right and left side, respectively which were declined to 5.09 cm and 5.08 cm after chemotherapy (P value < 0.001). There was a significant decrease in the number of follicle count in both right and left ovaries of subjects after chemotherapy (P value < 0.05).

**Conclusion:** Both ultrasound indexes and AMH levels can be used to assess chemotherapy related amenorrhea in breast cancer patients. Serial evaluation of these factors is recommended to predict the menses status in these patients.

**Citation:** Mohammadpour M, Eyvazi-Ziaei J, Bateni A, Sanaat Z, Ghatreh-Samani F, Farzadi L, Adibpour M, Shabanlouei R. Changes of Ovarian Ultrasound Findings and Serum Anti-Mullerian Hormone Levels in Premenopausal Breast Cancer Patients before and after Chemotherapy. *Depiction of Health* 2017; 8(1): 28-33.

1. Hematology and Oncology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran  
(Email: horc.tbzmed@yahoo.com)



© 2017 The Author(s). This work is published by *Depiction of Health* as an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

## تغییرات یافته های سونوگرافیک تخمدان و سطوح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیماران پره مونوپوز مبتلا به سرطان پستان قبل و بعد از شیمی درمانی

مرتضی محمدپور<sup>۱</sup>، جمال عیوضی ضیایی<sup>۲\*</sup>، امین باطنی<sup>۱</sup>، زهره صناعت<sup>۱</sup>،  
فاطمه قطره سامانی<sup>۱</sup>، لعیا فرزندی<sup>۱</sup>، محمد ادیب پور<sup>۱</sup>، رضا شبانلوئی<sup>۱</sup>

### چکیده

**زمینه:** سرطان پستان شایع ترین و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان، در بین جوامع مختلف است. با بهره گیری از درمان های شیمی درمانی کمکی، بقای بیماران مبتلا به سرطان پستانی که به صورت زودرس تشخیص داده شده اند، افزایش می یابد. اما از طرف دیگر بروز آمونوره در این بیماران پره مونوپوز افزایش یافته است. هدف از انجام این مطالعه ارزیابی آمونوره مرتبط با شیمی درمانی با به کارگیری روش های تصویربرداری، تعیین سطوح هورمون آنتی مولرین و همچنین مقایسه اثرات رژیم های مختلف کموتراپی در این روش ها بوده است.

**روش کار:** این مطالعه به شکل آینده نگر در بیمارستان شهید قاضی تبریز انجام گرفته است. ۴۵ زن در سنین باروری که به تازگی تشخیص کانسر پستان مرحله ۱ تا ۳ در آن ها مسجل شده بود، وارد مطالعه شدند. ارزیابی سونوگرافیک و اندازه گیری سطوح سرمی هورمون آنتی مولرین با استفاده از روش الیزا در همه شرکت کنندگان، قبل و بعد از کموتراپی صورت پذیرفت. برای آنالیز داده های وابسته از آزمون Paired t test یا معادل ناپارامتری آن یعنی Wilcoxon rank test استفاده شد و برای آنالیز داده های مستقل از آزمون Independent t test یا معادل ناپارامتری آن یعنی mann whitney U test استفاده شد.

**یافته ها:** در این مطالعه ۴۵ بیمار مبتلا به کانسر پستان وارد مطالعه شدند. میانه سنی بیماران ۴۳ سال بوده و در محدوده ۲۵-۵۴ سال قرار داشتند. ۱۸ نفر (۴۰٪) از بیماران تحت رژیم اپی رویسین و سیکلوفسفامید و فلئورواوراسیل (ECF) و ۲۷ نفر (۶۰٪) از بیماران تحت رژیم تاکسان و آدریامایسین و سیکلوفسفامید (AC-T) قرار گرفته بوده اند. سطح هورمون آنتی مولرین قبل از درمان کموتراپی ۲.۳۸ نانوگرم در میلی متر بود و بعد از درمان به ۰.۳۸ نانوگرم در میلی متر کاهش یافت ( $P < 0.001$ ). بر اساس ارزیابی های سونوگرافیک میانگین اندازه تخمدان های راست و چپ به ترتیب در بیماران قبل از کموتراپی ۹.۰۳±۷.۱ و ۱۰.۹۲±۷.۸ سانتی متر گزارش گردید. پس از کموتراپی میانگین اندازه تخمدان راست و چپ به ترتیب به ۵.۰۹±۳.۴ و ۵.۰۸±۳.۶ کاهش یافت ( $P < 0.001$ ). همچنین کاهش معنی داری در تعداد فولیکول های تخمدان های راست و چپ در بیماران مشاهده شد ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** از شاخص های سونوگرافیک و سطوح هورمون آنتی مولرین می توان در ارزیابی آمونوره مرتبط با کموتراپی در مبتلایان به کانسر پستان بهره برد. ارزیابی سریال این موارد جهت پیشگویی بهتر وضعیت قاعدگی در این بیماران توصیه می گردد.

**کلیدواژه ها:** کانسر پستان، هورمون آنتی مولرین، سونوگرافی تخمدان

محمدپور م، عیوضی ضیایی ج، باطنی ا، صناعت ز، قطره سامان ف، فرزندی ل، ادیب پور م، شبانلوئی ر. تغییرات یافته های سونوگرافیک تخمدان و سطوح سرمی هورمون آنتی مولرین در بیماران پره مونوپوز مبتلا به سرطان پستان قبل و بعد از شیمی درمانی. تصویر سلامت ۱۳۹۶؛ ۸(۱): ۲۳-۲۸.

۱. مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (Email: horc.tbzmed@yahoo.com)

حقوق برای مؤلف (ان) محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد در تصویر سلامت تحت مجوز کرییتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/bync/4.0/) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده غیر تجاری تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

## مقدمه

سرطان پستان شایع‌ترین و دومین عامل مرگ و میر ناشی از سرطان، در بین جوامع مختلف است (۱). در ایران، تحقیقات اولیه حاکی از حداقل یک دهه پایین بودن سن ابتلای زنان به کانسر پستان نسبت به کشورهای توسعه یافته تر می‌باشد (۲). روش‌های تشخیصی زودرس و پیشرفت‌های اخیر درمانی سرطان پستان منجر به بهبودی بقا در مبتلایان به این بیماری شده است. علاوه بر این بهبودی بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان اهمیت مباحث مرتبط با کیفیت زندگی این بیماران از جمله مسایل مرتبط با باروری را افزایش داده است. از طرف دیگر مطالعات اخیر نمایانگر افزایش بروز کانسر پستان در جوامع مختلف بوده اند (۳).

با بهره گیری از درمان‌های شیمی‌درمانی کمکی، بقای بیماران مبتلا به کانسر پستانی که به‌صورت زودرس تشخیص داده شده اند، افزایش می‌یابد. اما از طرف دیگر بروز آمنوره در این بیماران پره منوپوز افزایش یافته است (۴). البته فاکتورهای متعددی در بروز آمنوره در این بیماران نقش دارند که از آن جمله می‌توان به سن، نوع رژیم درمانی و استفاده از تاموکسیفن در پروتوکل درمانی اشاره کرد (۵).

در بین زنان سالم، از سطح هورمون آنتی‌مولرین و همچنین اینهیبین B به عنوان بیومارکرهای معتبر جهت ارزیابی میزان کاهش باروری استفاده شده است (۶). به‌علاوه در بسیاری از تحقیقات نقش سونوگرافی ترانس واژینال مورد ارزیابی قرار گرفته است (۷). از بین شاخصهای سونوگرافیک تعداد فولیکول‌های تخمدانی و حجم آن‌ها برای ارزیابی فعالیت باقیمانده تخمدانی به‌کار برده شده است (۸).

با وجود اهمیت انتخاب درمان اندوکروینی مناسب در مبتلایان به کانسر پستان، در مورد شیوه ارزیابی وضعیت مونوپوز در این بیماران اختلاف نظر وجود دارد. برای ارزیابی وضعیت قاعدگی مرتبط با کموتراپی هم سطوح هورمونی و هم یافته‌های تصویر برداری به‌کار برده شده اند. در مطالعات مختلف از سطح هورمون آنتی‌مولرین به عنوان مارکر پیشگویی کننده آمنوره مرتبط با شیمی‌درمانی استفاده شده و نشان داده شده که سطح این هورمون پس از کموتراپی کاهش یافته اما در طی حدود ۶ ماه تا یک‌سال بعد بطور معنی داری افزایش می‌یابد (۳).

با توجه به توزیع سنی پایین تر کانسر پستان در ایران، اهمیت باروری در این بیماران و همچنین تأثیرات رژیم‌های مختلف کموتراپی در وضعیت قاعدگی، هدف از این مطالعه ارزیابی توأم تغییرات هورمونی و سونوگرافیک در بیماران تازه تشخیص داده شده در مرکز انکولوژی بیمارستان قاضی بوده است.

## مواد و روشها

این مطالعه به شکل آینده نگر در بیمارستان شهید قاضی تبریز طی آذر ۱۳۹۳ تا اردیبهشت ۱۳۹۴ انجام گرفته است. زنان

در سنین باروری که به تازگی تشخیص کانسر پستان مرحله ۱ تا ۳ در آن‌ها مسجل شده بود، وارد مطالعه شدند. بیماران با سرطان پستان پیشرفته (مرحله ۴) یا بیمارانی که سابقه هیستروکتومی یا اووفورکتومی یا کموتراپی قبلی را داشتند، از مطالعه خارج شدند. طرح مطالعه به‌وسیله کمیته اخلاق دانشگاه مورد تأیید قرار گرفت و از شرکت کنندگان قبل از ورود به مطالعه رضایت کتبی اخذ گردید. بیماران پس از ورود به مطالعه یک پرسشنامه در مورد اطلاعات دموگرافیک پرکردند. نمونه خون وریدی جهت ارزیابی سطح خونی هورمون آنتی‌مولرین و سونوگرافی ترانس واژینال جهت ارزیابی تعداد فولیکول‌ها، حجم تخمدانهای هر دو سمت به‌عمل آمد. با توجه به سن بیماران و وضعیت گیرنده HER-2 برای بیماران، دو نوع پروتوکل شیمی‌درمانی ECF و AC-T تجویز گردید. رژیم درمانی ECF شامل Epirubicin، Cyclophosphamide و 5FU بود که طی ۶ سیکل درمانی که هر ۲۱ روز تکرار می‌گردید، برای بیماران تجویز گردید و رژیم AC-T شامل Adriamycin، Cyclophosphamide و Taxane بود که طی ۸ دوره که هر ۳ هفته تکرار می‌گردید، برای بیماران تجویز شد. پس از پایان درمان کموتراپی از بیماران مجدداً نمونه خون وریدی جهت ارزیابی سطح خونی هورمون آنتی‌مولرین و همچنین ارزیابی مجدد سونوگرافیک ترانس واژینال جهت ارزیابی شاخص‌های تخمدانی به‌عمل آمد. برای اندازه‌گیری سطح هورمون آنتی‌مولرین از کیت شرکت Ansh labs (ساخت کشور فرانسه) به روش الایزا استفاده شد. جهت آنالیز آماری داده‌ها از نرم افزار SPSS 17 استفاده گردید. ابتدا نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف مورد ارزیابی قرار گرفت. برای آنالیز داده‌های وابسته (سطح هورمون آنتی‌مولرین و شاخص‌های سونوگرافیک قبل و بعد درمان) از آزمون Paired t test یا معادل ناپارامتری آن یعنی Wilcoxon rank test استفاده شد. برای آنالیز داده‌های مستقل (بین دو گروه) از آزمون Independent t test یا معادل ناپارامتری آن یعنی mann whitney U test استفاده شد.

## یافته‌ها

در این مطالعه ۴۵ بیمار مبتلا به کانسر پستان وارد مطالعه شدند. از همه ۴۵ بیمار شرکت کننده در مطالعه رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید. از بین این افراد ۴۳ نفر در وضعیت پره منوپازال و ۲ نفر در فاز پری منوپوزال قرار داشتند. میانگین سنی بیماران ۴۳ سال بوده و در محدوده ۵۴-۲۵ سال قرار داشت. ۱۸ نفر (۴۰٪) از بیماران تحت رژیم ECF و ۲۷ نفر (۶۰٪) از بیماران تحت رژیم AC-T قرار گرفته بوده اند. گیرنده ER در ۳۳ نفر (۷۳٪)، گیرنده PR در ۲۵ بیمار (۵۵٪) و گیرنده Her2 در ۴ نفر (۹٪) از بیماران مورد مطالعه مثبت بود. در جدول ۱ یافته‌های اولیه بیماران بر اساس رژیم کموتراپی دریافتی نمایش داده شده است.

جدول ۱. یافته های دموگرافیک بیماران به تفکیک نوع رژیم کموتراپی

P value	رژیم کموتراپی		
	AC-T	ECF	
۰.۰۰۱	۶.۱±۳۸.۵	۴۵.۵±۶.۵	میانگین سنی
>۰.۱	۱۲.۵±۷۳.۵	۱۱.۶±۷۶.۵	میانگین وزنی
>۰.۱	۶.۱±۱۶۳.۹	۵.۷±۱۶۱.۶	میانگین قدی
>۰.۱	۴.۵±۲۷.۴	۵.۵±۲۹.۶	میانگین BMI
>۰.۱	۲۱(۷۷.۸٪)	۱۲(۶۶.۷٪)	ER positive تعداد بیماران(درصد)
>۰.۱	۱۷(۶۳٪)	۸(۴۴.۴٪)	PR positive تعداد بیماران(درصد)
>۰.۱	۱(۳.۷)	۳(۱۶.۷٪)	Her2 positive تعداد بیماران(درصد)

فولیکول‌های تخمدان‌های راست و چپ به ترتیب  $۱.۴۸ \pm ۱.۳$  و  $۱.۸ \pm ۲.۳$  گزارش شد که پس از کموتراپی به ترتیب به  $۰.۷۸$  و  $۰.۵۶$  کاهش یافت که این تغییرات نیز از نظر آماری معنی دار بودند. در جدول ۲ تغییرات یافته های سونوگرافیک قبل و بعد از نمایش داده شده اند.

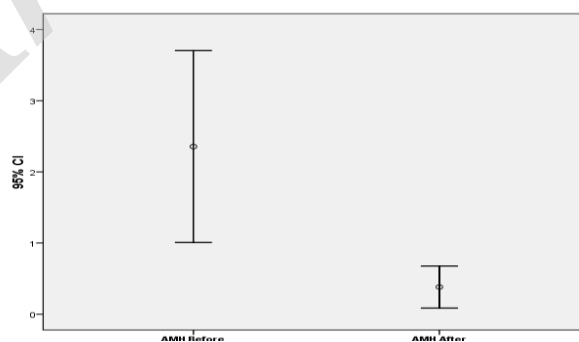
بر اساس ارزیابی های سونوگرافیک میانگین اندازه تخمدان های راست و چپ به ترتیب در بیماران قبل از کموتراپی  $۱.۷ \pm ۰.۳$  و  $۱.۹۲ \pm ۰.۷۸$  سانتی متر گزارش گردید. پس از کموتراپی میانگین اندازه تخمدان راست و چپ به ترتیب به  $۰.۹ \pm ۰.۳۴$  و  $۰.۸ \pm ۰.۳۶$  سانتی متر کاهش یافت که این تغییرات از نظر آماری معنی دار بود. همچنین میانگین تعداد

جدول ۲. تغییرات سونوگرافیک و سطح هورمون آنتی مولرین قبل و بعد از شیمی درمانی

P value	بعد از کموتراپی	قبل از کموتراپی	میانگین(خطای استاندارد)
<۰.۰۰۱	$۵.۰۹ \pm ۰.۵۸$	$۱.۱۵ \pm ۰.۰۳$	اندازه تخمدان راست (سانتی متر)
<۰.۰۰۱	$۵.۰۸ \pm ۰.۶۲$	$۱۰.۹۱ \pm ۱.۲۸$	اندازه تخمدان چپ (سانتی متر)
۰.۰۱۷	$۰.۷۸ \pm ۰.۳۶$	$۱.۴۸ \pm ۰.۲$	تعداد فولیکول های تخمدان راست
۰.۰۱۱	$۰.۵۶ \pm ۰.۳۵$	$۱.۸ \pm ۰.۳۵$	تعداد فولیکول های تخمدان چپ
<۰.۰۰۱	$۰.۳۸ \pm ۰.۱۵$	$۲.۳۸ \pm ۰.۶۵$	سطح هورمون آنتی مولرین (ng/ml)

تغییرات میانگین اندازه هورمون آنتی مولرین بر اساس فاصله اطمینان ۹۵٪ قبل و بعد از کموتراپی نمایش داده شده است.

هم چنین سطح هورمون آنتی مولرین قبل از درمان کموتراپی  $۲.۳۸$  نانوگرم در میلی لیتر بود و بعد از درمان به  $۰.۳۸$  کاهش یافت که این تغییر نیز از نظر آماری معنی دار بود. در نمودار ۱



نمودار ۱. گستره سطح AMH در قبل و بعد از کموتراپی

بررسی قرار گرفت که شرط نرمالیتی در مورد تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین برقرار نبود ولی در مورد تغییرات اندازه تخمدان های سمت راست و چپ برقرار بود.

جهت مقایسه تغییرات سطح هورمون آنتی مولرین و اندازه تخمدان ها در دو گروه مختلف کموتراپی، ابتدا نرمالیتی داده ها در هر گروه با استفاده از آزمون کولمو گروف اسمیرنوف تحت

درمانی به صورت معنی داری کاهش یافت که با توجه به بروز بالای آمنوره در مطالعه ما می‌تواند حاکی از مطلوب بودن هورمون آنتی‌مولرین جهت ارزیابی آمنوره مرتبط با شیمی‌درمانی در این بیماران باشد. البته جهت ارزیابی دقیق‌تر بررسی سریال سطح این هورمون و ارزیابی روند تغییرات آن توصیه می‌گردد.

همچنین در مطالعه حاضر تعداد و حجم فولیکول‌های تخمدانی بعد از شیمی‌درمانی به‌طور معنی داری کاهش یافته که ارزیابی توأم آن در کنار مارکرهای دیگر همانند زنان سالم می‌تواند کمک کننده باشد (۷).

در مطالعه ای که سال ۲۰۱۰ صورت گرفته است میزان بروز آمنوره در دریافت کنندگان رژیم‌های جدید مثل رژیم‌درمانی Cyclophosphamide, Adriamycin و Taxane در مقایسه با رژیم‌درمانی دیگر از جمله Methotrexate, Cyclophosphamide و 5-Fluorouracil کمتر بوده است (۱۴). اما در مطالعه حاضر تفاوت معنی داری بین شاخص‌های فیزیولوژیک در دو گروه رژیم شیمی‌درمانی وجود نداشت.

پیچیدگی تغییرات تخمدان پس از شیمی‌درمانی و تعیین زمان اندازه‌گیری هورمونی پس از آمنوره اثبات منوپاز را مشکل می‌کند. برخی از محققین حساسیت آزمایش E2 بروش ایمنواسی را برای ارزیابی منوپاز کافی نمی‌دانند (۹). از طرف دیگر بیمارانی که تحت درمان با تاموکسیفن قرار دارند، سطح E2 افزایش یافته و FSH کاهش یافته داشته‌اند که احتمالاً بیشتر به دلیل متابولیت‌های تاموکسیفن بوده تا تغییرات مربوط به منوپوز (۱۰).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به عدم ارزیابی فاکتورهای اجتماعی-اقتصادی مرتبط با آمنوره در این بیماران اشاره کرد. هم‌چنین پایین بودن مدت زمان مطالعه و مدت زمان پیگیری بیماران جهت ارزیابی سریال سطوح هورمون آنتی‌مولرین و شاخص‌های سونوگرافیک و عدم ارزیابی شاخص‌های مرتبط با سبک زندگی و فاکتورهای اجتماعی-اقتصادی از دیگر محدودیت‌های مطالعه حاضر است.

### تضاد منافع

بدینوسیله نویسندگان اعلام می‌کنند این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچگونه تضاد منافی با سازمان و اشخاص دیگری ندارد.

برای بررسی تغییرات هورمون آنتی‌مولرین در دو نوع کموتراپی از آزمون من ویتنی استفاده شد که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت (P Value=۰/۲). همچنین برای بررسی تغییرات اندازه تخمدان‌ها بین دو گروه از آزمون T مستقل استفاده شد که تفاوت معنی داری بین دو گروه در تخمدان‌های راست و چپ مشاهده نگردید (راست P Value=۰/۳۱ و چپ P Value=۰/۳۳).

### بحث و نتیجه‌گیری

در دو دهه گذشته هدف انکولوژیست‌ها عمدتاً بر روی بقا و تشخیص زودرس عود سرطان پستان در ویژگی‌های پیگیری، متمرکز بود. با بهبود روش‌های درمانی سرطان پستان در این بیماران و افزایش بقای بیماران مبتلا به سرطان پستان، موارد مرتبط با کیفیت زندگی این بیماران و عوامل روانی-اجتماعی اهمیت بیشتری یافته است. همچنین با افزایش بقا در مبتلایان به سرطان پستان جمعیت بزرگی از بقایافتگان جوان سرطان پستان در حال شکل‌گیری است و انکولوژیست‌ها بایستی در مورد آینده‌عاری از سرطان به این بیماران کمک کنند. از جمله مهمترین مشکلات این بیماران جوان عوامل مرتبط با باروری و فرزندآوری می‌باشد که شناخت عوامل مرتبط با باروری و روندهای تأثیر گذار بر آن از جمله عوامل فیزیولوژیک، آناتومیک و رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. (۹-۱۰)

قضاوت صرفاً بالینی پزشک جهت ارزیابی آمنوره در این بیماران کافی به‌نظر نمی‌رسد و استفاده از بیومارکرهای مختلف و ارزیابی‌های آناتومیک می‌تواند کمک کننده باشد. مطابق با مطالعات گذشته سن مهمترین فاکتور برای بروز آمنوره و منوپاز بعد از انجام شیمی‌درمانی کمکی است (۱۱-۱۳). در این مطالعه، ۸۹ درصد بیماران زیر ۴۰ سال به دنبال شیمی‌درمانی دچار آمنوره شدند و در حالی که ۱۰۰ درصد بیماران بالای ۴۰ سال دچار آمنوره شدند که این یافته‌ها با نتایج سایر مطالعات همخوانی داشت. در مطالعه Francesco Torino سطح هورمون AMH قبل و حین و پس از اتمام شیمی‌درمانی اندازه‌گیری شد که ۶۹ درصد بیماران در ۴ ماه اول شیمی‌درمانی افت شدید هورمون آنتی‌مولرین را داشتند ولی پس از اتمام شیمی‌درمانی سطح هورمون کم کم شروع به افزایش کرد؛ ولی در افرادی که سن بالا و آمنوره بیش از ۱۲ ماه داشتند افزایش ضعیف بود (۳). در مطالعه حاضر هم سطح هورمون آنتی‌مولرین پس از شیمی‌

## References

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011; 61(2): 69-90. PMID: 21296855 DOI: 10.3322/caac.20107
2. Harirchi Iraj, et al. "Breast cancer in Iran: results of a multi-center study." *Asian pacific journal of cancer prevention*. 2004; 5(1): 24-27. PMID: 15075000
3. Torino, Francesco, et al. "Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer." *Critical reviews in oncology/hematology*. 2014; 89(1): 27-42. PMID: 23953684 DOI: 10.1016/j.critrevonc.2013.07.007
4. Franco Jr JG, Oliveira JB, Petersen CG, Mauri AL, Baruffi R, Cavagna M. Adjuvant therapy with GnRH agonists/tamoxifen in breast cancer should be a good council for patients with hormone receptor-positive tumours and wish to preserve fertility. *Medical hypotheses*. 2012; 78(4): 442-5. PMID: 22284634 DOI: 10.1016/j.mehy.2011.12.015
5. van Rooij IA, Broekmans FJ, Scheffer GJ, Looman CW, Habbema JD, de Jong FH, Fauser BJ, Themmen AP, te Velde ER. Serum antimüllerian hormone levels best reflect the reproductive decline with age in normal women with proven fertility: a longitudinal study. *Fertility and sterility*. 2005; 83(4): 979-87. PMID: 15820810 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.11.029
6. Wu MH, Tang HH, Hsu CC, Wang ST, Huang KE. The role of three-dimensional ultrasonographic images in ovarian measurement. *Fertility and sterility*. 1998; 69(6): 1152-5. PMID: 9627309
7. Pellicer A, Ardiles G, Neuspiller F, Remohí J, Simón C, Bonilla-Musoles F. Evaluation of the ovarian reserve in young low responders with normal basal levels of follicle-stimulating hormone using three-dimensional ultrasonography. *Fertility and sterility*. 1998; 70(4): 671-5. PMID: 9797096
8. Shobeiri F, Nazari M. Age at menopause and its main predictors among Iranian women. *Int J Fertil Steril*. 2014; 8(3): 267-272. PMID: 24221513
9. Singh KL, Davies M, Chatterjee R. Fertility in female cancer survivors: pathophysiology, preservation and the role of ovarian reserve testing. *Human Reproduction Update*. 2005; 11(1): 69-89. PMID: 15569700 DOI: 10.1093/humupd/dmh052
10. Larsen EC, Müller J, Schmiegelow K, Rechner C, Andersen AN. Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation-and chemotherapy-treated childhood cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003; 88(11): 5307-14. PMID: 14602766 DOI: 10.1210/jc.2003-030352
11. Mailliez A, Decanter C, Bonnetterre J. Adjuvant chemotherapy for breast cancer and fertility: estimation of the impact, options of preservation and role of the oncologist. *Bulletin du cancer*. 2011; 98(7): 741-51. PMID: 21700552 DOI: 10.1684/bdc.2011.1391
12. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, Fischer D, Sommer HL, Conrad B, Ortmann O, Fehm T. Effect of luteinizing hormone-releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: The GBG 37 ZORO study. *Journal of clinical oncology*. 2011; 29(17): 2334-41. PMID: 21537042 DOI: 10.1200/JCO.2010.32.5704
13. Meng K, Tian W, Zhou M, Chen H, Deng Y. Impact of chemotherapy-induced amenorrhea in breast cancer patients: the evaluation of ovarian function by menstrual history and hormonal levels. *World journal of surgical oncology*. 2013; 11(1): 1. PMID: 23666994 DOI: 10.1186/1477-7819-11-101
14. Sukumvanich P, Case LD, Van Zee K, Singletary SE, Paskett ED, Petrek JA, Naftalis E, Naughton MJ. Incidence and time course of bleeding after long-term amenorrhea after breast cancer treatment. *Cancer*. 2010; 116(13): 3102-11. PMID: 20564648 DOI: 10.1002/cncr.25106