

REVISIÓN

Utilidad de la hormona antimülleriana en pacientes con cáncer de mama sometidas a tratamiento oncológico.

Burgar, Mariana¹; Cucchi, Maria Eugenia¹; Landerreche, Marina¹; Supino, Claudia¹; Soteras, Silvia¹; Tevez, Ivana¹; Sequera, Ana María¹; Kozak, Andrea^{2*}.

¹IV Curso de Bioquímicos Especialistas en Endocrinología, Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Laboratorio Endocrinología Hormonal y Genético, Hospital Italiano de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

*Contacto: Kozak, Andrea. Laboratorio Endocrinología Hormonal y Genético, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan Domingo Perón 4190 (CP: C1181ACH), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; andrea.kozak@hospitalitaliano.org.ar.

Resumen

Introducción: el 6 % de las mujeres con cáncer de mama es diagnosticado en edad fértil, antes de los 40 años. Los avances en las metodologías que permiten la detección temprana y los tratamientos aplicados a distintos tipos de cáncer hacen que muchas mujeres diagnosticadas y tratadas a edades tempranas de la vida sean sobrevivientes de los mismos. Hay múltiples mecanismos propuestos sobre cómo la quimioterapia afecta los folículos ováricos, que incluyen tanto mecanismos directos como indirectos. El grado de daño producido y el riesgo de infertilidad dependen de la dosis y del tipo de agente quimioterápico utilizados. También está relacionado con la edad en la que se comienza el tratamiento, con mayor riesgo de infertilidad cuanto mayor sea la edad reproductiva de la paciente. **Materiales y métodos:** se utilizaron distintas bases de datos en línea: PubMed, SciELO. Los términos de búsqueda fueron “hormona antimülleriana”, “marcadores de reserva ovárica”, “tratamiento oncológico y fertilidad” combinados con “diagnostico” y “pronóstico”. **Conclusiones:** la hormona antimülleriana se considera un marcador pronóstico de la reserva ovárica en pacientes con cáncer que se someten a quimioterapia. Se evidenció que en mujeres con concentraciones de hormona antimülleriana detectable (de al menos 0,16 ng/ml) y edad menor a 40 años es probable que recuperen su función ovárica posquimioterapia. En contraste, las mujeres mayores en peripremenopausa, con niveles muy bajos de hormona antimülleriana, podrían predecir una falla ovárica permanente luego del tratamiento.

Palabras clave: hormona antimülleriana, reserva ovárica disminuida, marcador de reserva ovárica, cáncer de mama.

Usefulness of the anti-Müllerian hormone in patients with breast cancer undergoing cancer treatment.

Abstract

Introduction: Six percent of women with breast cancer are diagnosed at a childbearing age, before age 40. Advances in methodologies that allow early detection and treatments applied to different types of cancer in women diagnosed at early ages of life can survive cancer. Multiple direct and indirect mechanisms regarding how chemotherapy affects ovarian follicles have been proposed. The degree of damage produced and the risk of infertility depend on the dose and type of chemotherapeutic agent used, as well as on the age at which the treatment begin (the higher the reproductive age of the patient, the higher the risk of infertility). **Materials and methods:** Different online databases were used: PubMed, SciELO, etc. The search terms were “anti-Müllerian hormone”, “Ovarian reserve markers”, “oncological treatment and fertility”, combined with “diagnosis” and “prognosis”. **Conclusions:** Anti-Müllerian hormone is considered a prognostic marker of ovarian reserve in cancer patients undergoing chemotherapy. Women with detectable anti-Müllerian hormone concentrations (of at least 0.16 mg/ml) and age less than 40 years are likely to recover their ovarian function after chemotherapy. In contrast, older women in pre-menopause with very low levels of anti-Müllerian hormone could predict a permanent ovarian failure after treatment.

Key words: anti-Müllerian hormone; decreased ovarian reserve; ovarian reserve biomarker, breast cancer.

Introducción

El cáncer de mama es la patología más prevalente en mujeres en edad reproductiva. Se estima que un 25 % de pacientes con cáncer de mama se encuentra en etapa premenopáusica, al momento del diagnóstico, y un 15 % de todos los casos ocurre en mujeres menores de 40 años [1]. Los avances en las metodologías, que permiten la detección temprana, y los tratamientos aplicados a distintos tipos de cáncer hacen que muchas mujeres sean diagnosticadas y tratadas a edades tempranas de la vida: infancia, pubertad, edad reproductiva, peri y premenopausia, permitiendo que sean sobrevivientes de los mismos. Sumado a esto, los cambios en el estilo de vida, nivel educativo y una mayor participación de la mujer en los diferentes roles social y laboral hacen que éstas posterguen su maternidad. Por ello, cobra importancia determinar las posibilidades de conservación de la función ovárica al momento de elección y comienzo del tratamiento con quimioterapia y así, aconsejar en cuanto a metodologías de preservación de la fertilidad, según sean los casos y edades de las pacientes. Diversos autores han demostrado que la pérdida potencial de la capacidad reproductiva impacta negativamente en la calidad de vida de las pacientes jóvenes sobrevivientes a los tumores [2].

El impacto del tratamiento del cáncer sobre la función gonadal es bien conocido, pero no está totalmente claro si la malignidad del tumor tiene acción directa sobre la reserva ovárica. Antes de aconsejar a las pacientes sobre la preservación de la fertilidad, debería considerarse si la reserva ovárica está afectada por el cáncer. Diversos estudios demostraron que el cáncer de mama no parece tener un impacto negativo en la función ovárica antes de iniciar el tratamiento y que la amenorrea inducida por quimioterapia se asocia con niveles bajos de hormona antimülleriana (HAM) [3,4].

La HAM es una glicoproteína producida en las células de la granulosa de los folículos preantrales en crecimiento. Su concentración se ha correlacionado con el número de folículos disponibles, que demuestra ser un buen marcador endocrino y proveer información más confiable que la proporcionada por las mediciones de FSH, estradiol e inhibina B. Una característica valorada de la HAM es ser independiente del sistema de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisogonadal, dado que presenta pocas variaciones en su concentración durante las diferentes etapas del ciclo menstrual [5,6]. Se considera la HAM como el marcador de elección de la reserva ovárica y fertilidad en pacientes posquimioterapia. Se evidenció que dicho tratamiento afecta directamente la disponibilidad de los folículos ováricos causando toxicidad cuyo grado depende del agente quimioterápico utilizado [7].

El objetivo de este estudio es la revisión bibliográfica científica respecto de cómo la acción de los agentes quimioterápicos influye en la reserva ovárica de las mujeres con cáncer de mama sometidas a tratamiento oncológico, usando como marcador la HAM, y, además, realizar una revisión de las metodologías usadas para la medición de esta hormona.

Materiales y métodos

Se utilizaron distintas bases de datos en línea, PubMed y SciELO. Los términos de búsqueda fueron “marcadores de reserva ovárica”, “tratamiento oncológico y fertilidad” y “cáncer de mama” combinados con “diagnóstico”, “pronóstico” y “hormona antimülleriana”.

Para cumplir este objetivo se inició una revisión sobre el diagnóstico de cáncer de mama en los distintos grupos etarios y cómo la acción de los agentes quimioterápicos influye en la reserva ovárica, usando la HAM como marcador para evaluarla. Se realizó una revisión de las metodologías usadas para su diagnóstico.

Se incluyeron los trabajos científicos realizados en pacientes de sexo femenino, en edad reproductiva, con diagnóstico de cáncer de mama bajo tratamiento con quimioterapia.

Se excluyeron los trabajos realizados en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama posmenopausia, pacientes con cáncer en la infancia y prepubertad, y pacientes en edad fértil con otra clase de cáncer.

Diagnóstico de cáncer en los distintos grupos etarios y su relación con la reserva ovárica.

El 6 % de las mujeres con cáncer de mama es diagnosticado en edad fértil, antes de los 40 años. El creciente número de diagnósticos precoces y la terapia adyuvante aumenta el número de sobrevivientes de cáncer. En mujeres jóvenes, la quimioterapia puede inducir amenorrea y el grado de daño ovárico depende, en gran medida, de la edad, tratamiento y dosis [8,9]. Hacer prevalecer la calidad de vida de las sobrevivientes al cáncer plantea como un componente clave del tratamiento la preservación de la fertilidad. Es necesario contar con biomarcadores sensibles para determinar la reserva ovárica y definir sus condiciones de fertilidad, a fin de poder sugerir el tratamiento más adecuado.

El riesgo de gonadotoxicidad se clasificó como bajo, medio o alto basado en el agente quimioterapéutico utilizado y la dosis acumulativa, considerando de alto riesgo a los agentes alquilantes (ciclofosfamida, cisplatino, etc, principalmente, cuando se usan combinados). Con respecto a las dosis, son las establecidas por las guías estándar de quimioterapia, que rigen dosis por kg de peso corporal y edad del paciente. Con respecto a radioterapia, se tienen en cuenta las dosis recibidas, el esquema de aplicación y el campo irradiado. La recuperación de la función ovárica depende de la toxicidad del régimen utilizado no sólo en el cáncer de mujeres jóvenes sino también en las niñas prepúberes [10,11].

Acción de los agentes quimioterápicos. Mecanismos propuestos sobre la función ovárica.

Hay múltiples mecanismos propuestos sobre cómo la quimioterapia afecta los folículos ováricos, que incluyen tanto mecanismos directos como indirectos, los cuales también dependen del agente quimioterápico que se vaya a utilizar. La muerte por apoptosis del ovocito fue identificada como el mecanismo responsable de la pérdida de las células germinales y del folículo ovárico. Como es sumamente difícil estudiar esta condición *in*

vivo, se realizaron estudios en roedores y en modelos xerográficos de ovarios humanos [12]. La amenorrea que ocurre durante el tratamiento es secundaria a la pérdida de los folículos en crecimiento. Los agentes quimioterápicos pueden causar apoptosis de los folículos de manera directa, siendo las células de la granulosa particularmente susceptibles al daño. La pérdida directa de los folículos en crecimiento causa un reclutamiento acelerado de los folículos primordiales y un decaimiento en la reserva folicular ovárica. Esto resulta en una depleción del pool de los folículos primordiales y, como consecuencia, en una disminución de la fertilidad. Por otra parte, los cambios en el estroma ovárico son evidentes luego de la exposición a quimioterapia, puesto que se produce fibrosis del estroma y daño a los vasos sanguíneos de la zona. Esta isquemia resultante contribuye, a su vez, a la depleción de la mayoría de los folículos [13].

En cuanto a los diferentes tratamientos, se sabe que aquellos que utilizan agentes alquilantes son los más gonadotóxicos. La ciclofosfamida produce, en una única dosis, 4 veces más riesgo de sufrir amenorrea en comparación con otros agentes [14].

Aunque la mayor parte de las pérdidas de los folículos ocurren a las 48 horas de administrada la inyección de ciclofosfamida, se evidenció, por la técnica de biología molecular TUNEL, que apenas a las 12 horas de administrada la droga, aparece el pico, indicando que el daño a los folículos primordiales se inicia casi inmediatamente luego de la administración de la droga.

El impacto que tiene la quimioterapia en el ovario varía desde ninguno hasta diferente nivel de daño parcial, desde una reducción de la fertilidad hasta el daño total donde se produce la pérdida de los folículos primordiales. El grado de daño producido y el riesgo de infertilidad dependen de la dosis y del tipo de quimioterapia utilizada. También están relacionados con la edad en la que se comienza el tratamiento, con mayor riesgo de infertilidad cuanto mayor sea la edad reproductiva de la paciente [Tabla 1].

La disminución en el número de folículos luego de la quimioterapia puede desencadenar una reducción en el potencial reproductivo, insuficiencia ovárica y menopausia a edades más tempranas que la convencional y varios años después del tratamiento, incluso en pacientes que fueron sometidas a quimioterapia durante la niñez [12].

Existen métodos para preservar la fertilidad como, por ejemplo, la vitrificación ovocitaria (que se realiza antes de la quimioterapia), trasplante de tejido ovárico, transposiciones ováricas, etc., los cuales, además de costosas, requieren de un tiempo previo, muchas veces no autorizado por el oncólogo.

Algunos estudios sugieren que la supresión hormonal del eje hipotálamo – hipófisis-ovario podría minimizar el impacto de los agentes citotóxicos sobre la función ovárica. Se evaluó la actividad del LHRH/GnRHa, como terapia adyuvante, en prevención de la función ovárica frente a la exposición a estos agentes. Se ha demostrado que el uso de GnRHa durante la quimioterapia ha mantenido la función ovárica después del tratamiento en 72-96 % de pacientes. Sin embargo, el rol del GnRHa en la prevención del fracaso ovárico deja preguntas no resueltas. La terapia complementaria con GnRHa sigue siendo experimental, aunque hay datos que sugieren seguridad y eficacia [15].

La quimioterapia causa atresia folicular, lo que resulta de niveles bajos de estrógenos que provocan un feedback para el aumento de concentración de hormonas y que causan la secreción de factores de crecimiento como TGFB, BMP, GDF9, activinas y otros y producen el reclutamiento de folículos primarios y primordiales para entrar en diferenciación y apoptosis [16].

HAM como marcador de reserva ovárica

En la práctica clínica, además de la medición de HAM, la evaluación de la reserva ovárica incluye las siguientes pruebas:

- Medición de FSH en el 3° día del ciclo: la medición única de FSH se caracteriza por una baja fiabilidad, debido a su significativa variabilidad intra e interciclo. Los niveles de FSH > 10 UI/l indicarían una reserva ovárica reducida.
- Medición de los niveles de FSH y estradiol (E2) en 3° día del ciclo.
- Determinación ultrasonográfica del número de folículos antrales (AFC) de 2 a 10 mm de diámetro, durante la fase folicular temprana.
- Medición del volumen ovárico [17].

HAM se considera un buen parámetro, fiable en la evaluación de la reserva ovárica y el mejor de los mencionados anteriormente. Sus niveles pueden indicar una reducción de la reserva ovárica, incluso si la mujer tiene ciclos menstruales regulares y los niveles de FSH y E2 siguen siendo normales. Se ha encontrado una buena correlación entre los niveles de HAM y la edad y también, entre los niveles de HAM y el número de folículos antrales. La interpretación del resultado y los valores de corte se deben determinar individualmente para cada prueba. Normalmente, se supone que los valores de HAM de 1 ng/ml e inferiores pueden traducirse en una reserva ovárica reducida [18].

Recientes trabajos intentan contribuir a una mejor predicción de la reserva ovárica en mujeres jóvenes en edad fértil que sufren cáncer de mama y van a ser sometidas a quimioterapia. Se ha realizado el conteo de folículos antrales (CFA), HAM, FSH, LH, E2, PRL y T0, además de ecografía, midiendo volumen ovárico en distintos tiempos: visita anterior a la instauración del tratamiento, a los 6 meses, al año y a los 2 años de iniciado el mismo. Se evaluaron pacientes con tratamientos, que sólo contemplaban el agente quimioterápico, respecto de aquellas pacientes que presentaban receptores de estrógenos positivos, las cuales recibían además taxanos y otras, agonistas de GnRH. Todos los trabajos concluyen en la importancia de la HAM, AFC y edad como predictores de la reserva ovárica en estas pacientes. Adicionalmente, se vió que el acto de fumar intratratamiento era un marcador significativo de disminución en la actividad y reserva del ovario [19].

Métodos de medición de HAM

La necesidad de un método cada vez más sensible para la medición de HAM permitió que los ensayos evolucionaran en un lapso breve de tiempo. Los primeros ELISA utilizados (primera generación) fueron IOT (Immunotech) y DSL (Diagnostics Systems Laboratory), que se usaron hasta el 2010. IOT utilizaba dos anticuerpos monoclonales, uno dirigido a la región pro de la

Tabla I. Impacto de los distintos agentes quimioterápicos sobre la fertilidad.

Agente	Ejemplos	Mecanismo de acción	Riesgo de infertilidad
Agentes alquilantes	- Ciclofosfamida - Metcloretamina - Busulfan	Los metabolitos activos forman enlaces cruzados con el ADN inhibiendo la síntesis y función. Se rompe la cadena del ADN y la célula muere por apoptosis.	Alto
Compuestos a base de platino	- Cisplatina - Carboplatina	Se unen covalentes al ADN formando enlaces cruzados, los cuales llevan a la rotura del material genético durante la replicación. Inhiben la transcripción, síntesis y función del ADN.	Intermedio
Antimetabolitos	- Metotrexato	Inhibición de la síntesis de ADN, ARN, timidina y purinas. No hay daño en el ADN de los folículos.	Bajo
Alcaloides Vinca	- Vincristina - Vinblastina	Inhibición de la polimerización de tubulina y microtúbulos durante la mitosis. Muerte celular. No hay daño del ADN folicular.	Bajo
Antibióticos de antraciclina	- Danorubicina - Bleomicina - Adriamicina	Inhibición de la síntesis y función del ADN; interfieren con su transcripción. Inhiben a la topoisomerasa II, llevando a la ruptura celular. Se forman radicales libres de oxígeno que producen ruptura del ADN, inhibiendo su síntesis y función.	Bajo

hormona (región N-terminal) y otro a la región madura (región C-terminal) de los dos monómeros idénticos que conforman la molécula de HAM. En cambio, DSL utilizaba dos anticuerpos dirigidos a la región madura para minimizar la proteólisis de la hormona, ya que se vio que la región madura es más estable por tener múltiples residuos de cistina [21]. En estos ELISA, se usaron distintos calibradores y la concentración de HAM en suero informada fue específica del método; con el DSL los valores fueron 3 a 4 veces más bajos que los informados por el inmunoensayo IOT [22]. Posteriormente, se creó un ELISA, el AMH GEN II, desarrollado por Beckman Coulter, híbrido de los dos ensayos anteriores, ya que combina los anticuerpos usados en el método DSL con los estándares de calibración de IOT [21-23]. En el 2013, este ELISA se sometió a una modificación para lograr eliminar interferencias, debido a la unión del componente del complemento C3b al anticuerpo de captura, que daba lugar a valores falsamente bajos [22].

En el año 2012, se lanza US AMH y en el 2013, pico AMH, de ANSH LABS, con anticuerpos dirigidos a región pro y región madura de la hormona, con alta afinidad y especificidad, calibrados con preparados purificados de la región C-terminal de la HAM. Se determinó que los resultados de muestras de suero obtenidos usando US AMH y AMH GEN II MODIFICADO eran comparables [22,24], ambos, con una sensibilidad de 0.08 ng/ml [25,26].

El aumento significativo de pedidos para la medición de HAM como marcador de reserva ovárica permitió generar un mercado donde fue necesaria la implementación de métodos más rápidos, robustos y automatizados. Actualmente, se encuentran disponibles ensayos automatizados desarrollados por Roche, Cobas AMH, y por Beckman Coulter, ACCESS AMH, ambos con amplio rango de medición (0,15 a 22,5 ng/ml para Access AMH y

0,01 a 23 ng/ml para Roche AMH). Varios autores han demostrado buena correlación de estos inmunoensayos automatizados con los resultados obtenidos por el método manual Gen II [27-29]. Si bien algunos autores plantean en ambos métodos poca variabilidad entre pacientes y baja variabilidad de laboratorio a laboratorio, cuando se usa el mismo ensayo, se debe reconocer variabilidad de los resultados, a pesar de que se utilizan los mismos anticuerpos: los resultados de Access son sistemáticamente más altos que los de Roche [24, 25, 30].

Las discrepancias observadas entre distintos ensayos han dado lugar a la solicitud de un estándar internacional para HAM. Con este fin, la OMS aprobó una propuesta del Instituto Nacional de Patrones y Control Biológico (NIBSC Reino Unido) [31]. Es necesario acordar un estándar internacional de HAM recombinante humana, para la medición de ésta, con el fin de facilitar rangos de referencia uniformes. El desarrollo de este tipo de estándar para HAM presenta desafíos. En primer lugar, requiere que la hormona esté purificada para preparar 2000 a 3000 ampollas para lograr un lote homogéneo que contenga una cantidad suficiente de HAM y garantizar una recuperación constante por parte del usuario. Requiere de la identificación de un proceso de formulación y liofilización que conserve la inmunoreactividad y cumpla los requisitos de estabilidad a largo plazo de un estándar internacional de la OMS. Por último, requiere una estrategia para definir el contenido de la hormona en las ampollas. Con este fin, se ha preparado un lote de 3600 ampollas codificadas 16/190 que se evaluarán en un estudio colaborativo internacional [22].

Aunque, en general, no es una única medición la que define la reserva ovárica de una mujer, consideramos que la estandarización que está en marcha proporcionará menos discordancias entre los ensayos que se encuentran en el mercado. Los

Tabla II. Comparación de ensayos para la hormona antimülleriana [24].

Características	GEN II	Ansh Labs	Elecsys	Access
Tipo de ensayo	Manual	Manual	Automático	Automático
Imprecisión	< 8	< 6	1,8-2,0	2,87-4,34
Límite de detección (ng/ml)	0,08	0,023	0,01	≤ 0,02
Límite de cuantificación (mg/ml)	0,16	0,06	0,03	≤ 0,08
Rango de medición (ng/ml)	0,16-22,5	0,06-11,6	0,01-23,0	0,02-24

límites de corte considerados para definir una reserva ovárica disminuida deberán ser recalculados, no solo por la nueva estandarización sino también por la incorporación de metodología automatizada [32].

Utilidad de HAM en pacientes oncológicas

La HAM se considera un marcador pronóstico de la reserva ovárica en pacientes con cáncer que se someten a quimioterapia. El aumento en la dosis de agentes alquilantes se asoció con mayores niveles de FSH y disminución de HAM. La menor concentración de ésta puede indicar una reducción de la reserva ovárica y una mayor falla ovárica prematura, ya que cae muy rápidamente después del inicio de la quimioterapia [9,20].

En niñas, se observa un aumento gradual en los niveles de HAM desde el primer día de vida, con niveles máximos alrededor de los 25 años. En una mujer adulta, sus niveles disminuyen gradualmente hasta llegar a valores por debajo de los límites detectables en las mujeres posmenopáusicas.

Diversos estudios compararon las medidas de la reserva ovárica (E2, FSH, inhibina B, HAM) en pacientes jóvenes con cáncer de mama postratamiento con un grupo control de edad similar. Las sobrevivientes de cáncer tenían valores de FSH significativamente más altos, en rangos posmenopáusicos, y valores de HAM menores: 0,81 frente a 2,85 ng/ml (P= 0,001). Se evidenció que las pacientes con valores de HAM detectables (mayores a 0,16 ng/ml) postratamiento y menores de 40 años podrían recuperar su función ovárica, mientras que en mujeres en peripremenopausia con niveles bajos de HAM, se podría predecir una falla ovárica permanente luego del tratamiento [10].

Otros estudios evaluaron en niñas con diferentes tipos de cáncer los niveles de HAM al momento del diagnóstico, después de cada curso de quimioterapia y durante el seguimiento. Los autores demostraron que HAM era detectable en niñas de todas las edades, pero disminuía progresivamente durante la quimioterapia tanto en pre como en pospubertad, y era indetectable en el 50 % de las pacientes. Los niveles de HAM no mostraron recuperación en el grupo de alto riesgo, pero sí hubo recuperación en el de bajo y medio riesgo, después de completar la quimioterapia [11]. Así, también las concentraciones de HAM se reducen después del tratamiento, tanto en la infancia como en la edad adulta [9].

Discusión

El cáncer de mama es la patología más prevalente en mujeres en edad reproductiva. El 6 % de las pacientes diagnosticadas son menores de 40 años.

Se evaluaron una serie de factores acompañantes del tratamiento quimioterápico por cáncer de mama: función reproductiva, síntomas menopáusicos y deseos gestacionales luego del tratamiento oncológico.

Debido al retraso en la búsqueda de embarazo, se observa un incremento de mujeres tratadas con quimioterapia por cáncer de mama sin fertilidad cumplida.

La HAM se propone como el mejor marcador bioquímico para estimar la reserva ovárica en estas pacientes postratamiento, por sobre el resto de las mediciones bioquímicas como FSH, inhibina B, estradiol y demás estudios, como recuento de folículos primordiales y antrales, evaluación del volumen ovárico total, periodicidad en las menstruaciones, etc.. Recientes trabajos intentan contribuir a una mejor predicción de la reserva ovárica en mujeres jóvenes en edad fértil que sufren cáncer de mama y van a ser sometidas a quimioterapia. Se ha realizado el conteo de folículos antrales (CFA), HAM, FSH, LH, E2, PRL y T0, además de ecografía, midiendo volumen ovárico en distintos tiempos: visita anterior a la instauración del tratamiento, a los 6 meses, al año y a 2 años de iniciado el mismo. Todos concluyen en la importancia de la HAM, AFC y edad como predictores de la reserva ovárica en estas pacientes.

Se ha establecido que la disminución de la reserva ovárica en pacientes con cáncer está dada por la toxicidad del tratamiento de quimioterapia al cual se someten y no, al cáncer *per se*. Esto resulta de una depleción del pool de los folículos primordiales, que da como resultado una disminución del potencial reproductivo, insuficiencia ovárica y menopausia a edades tempranas. La magnitud del daño producido depende de la dosis y del tipo de quimioterapia utilizada. Los tratamientos que utilizan agentes alquilantes son los más gonadotóxicos y es la ciclofosfamida la que produce 4 veces más riesgo de sufrir amenorrea que otros tratamientos. Estudios sugieren que la supresión hormonal del eje hipotálamo -hipófisis - ovario podría minimizar el impacto de los agentes citotóxicos sobre la función ovárica. La terapia complementaria con GnRHa sigue siendo experimental, aunque hay evidencia que sugiere seguridad y eficacia. Lo relevante para estas pacientes sería el asesoramiento personal con

respecto a la preservación de la fertilidad, que debería ofrecerse especialmente a pacientes de mayor edad, con bajos niveles de HAM o bajos recuentos de folículos.

La industria diagnóstica ha comprendido la importancia de la medición de HAM en estas pacientes y ha desarrollado en corto plazo métodos más sensibles que permiten detectar una mejora de la reserva ovárica más temprana.

Aunque, en general, no es una única medición de HAM la que define la reserva ovárica de una mujer, consideramos que la estandarización que está en marcha proporcionará menos discordancias entre los ensayos que se encuentran en el mercado. Los límites de corte considerados para definir una reserva ovárica disminuida deberán ser recalculados, no solo por la nueva estandarización sino también por la incorporación de metodología automatizada.

Referencias bibliográficas

- [1]. Reh A, Oktem O, Oktay K. Impact of breast cancer chemotherapy on ovarian reserve: a prospective observational analysis by menstrual history and ovarian reserve markers. *Fertil Steril* 2008; 90(5):1635-39
- [2]. Letourneau JM, Ebbel EE, Katz PP, Oktay KH, McCulloch CE, Ai WZ et al. Acute ovarian failure underestimates age-specific reproductive impairment for young women undergoing chemotherapy for cancer. *Cancer* 2012; 118(7):1933-9
- [3]. Anderson RA, Cameron DA. Pretreatment serum anti-Müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(5):1336-43.
- [4]. Bozz C, Puglisi F, Lambertini M, Osa EO, Manno M, Del Mastro L et al. Anti-Müllerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(1):51-65
- [5]. Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J et al. Antimüllerian hormone and Inhibin B are hormones measures of ovarian function in late reproductive-age breast cancer survivors. *Cancer* 2010; 116(3):592-99
- [6]. Anders C, Marcom PK, Peterson B, Gu L, Unruhe S, Welch RA et al. pilot study of predictive markers of chemotherapy-related amenorrhea among premenopausal women with early stage breast cancer. *Cancer Invest* 2008; 26(3):286-95
- [7]. Hickman LC, Valentine LN, Falcone T. Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a review of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4):415-22
- [8]. Peignen M, Decanter C. Serum AMH level as a marker of acute and long-term effects of chemotherapy on the ovarian follicular content: a systematic review. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 12:26
- [9]. Bozz C, Puglisi F, Lambertini M, Osa EO, Manno M, Del Mastro L. Anti-Müllerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients. *Endocr Relat Cancer* 2014; 21(1):51-65
- [10]. Henry NL, Xia R, Schott AF, McConnell D, Banerjee M, Hayes DF. Prediction of Postchemotherapy Ovarian Function Using Markers of Ovarian Reserve. *Oncologist* 2014; 19(1): 68-74
- [11]. Brougham MF, Crofton PM, Johnson EJ, Evans N, Anderson RA, Wallace WH. Anti-Müllerian Hormone is a marker of gonadotoxicity in pre-and postpubertal girls treated for cancer: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(6):2059-67
- [12]. Bedoschi G, Navarro PA, Oktay K. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact. *Future Oncol* 2016; 12(20): 2333-44
- [13]. Hickman LC, Valentine LN, Falcone T: Preservation of gonadal function in women undergoing chemotherapy: a review of the potential role for gonadotropin-releasing hormone agonists. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(4): 415-22
- [14]. Garrido-Oyarzun MF, Castelo-Branco C. Controversies over the use of GnRH agonist for reduction of chemotherapy induced gonadotoxicity. *Climacteric* 2016; 19(6): 522-25
- [15]. Munhoz RR, Pereira AA, Sasse AD, Hoff PM, Traina IA, Hudis CA et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist for ovarian function preservation in premenopausal women undergoing chemotherapy for early stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2(1): 65-73
- [16]. Blumenfeld Z, Evron A. Endocrine prevention of chemotherapy-induced ovarian failure. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28(4): 223-29
- [17]. Lensen SF, Wilkinson J, Leijdekkers JA, La Marca A, Mol BWJ, Marjoribanks J et al. Individualised gonadotropin dose selection using markers of ovarian reserve for women undergoing in vitro fertilisation plus intracytoplasmic sperm injection (IVF/ICSI). *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1(2): CD012693.
- [18]. Kruszyńska A, Słowska-Szednicka J. Anti-Müllerian hormone (AMH) as a good predictor of time of menopause. *Prz Menopauzalny* 2017; 16(2): 47–50
- [19]. Wenners A, Grambach J, Koss J, Maass N, Jonat W, Schmutzler A et al. Reduced ovarian reserve in young early breast cancer patients: preliminary data from a prospective cohort trial. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 632
- [20]. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer* 2013; 49(16): 3404-11
- [21]. Su HI, Samuel M, Homer M, Bui K, Haunschild C, Stanczyk F. Comparability of antimüllerian hormone levels among commercially available immunoassays. *Fertil Steril* 2014; 101(6): 1776-72
- [22]. Ferguson J, Pepin D, Duru C, Matejschuk P, Donahoe P, Burns C. Towards international standardization of immunoassays for Müllerian inhibiting substance/anti-Müllerian. *Reprod Biomed Online*. 2018; 37(5): 631-40
- [23]. Wallace AM, Faye SA, Fleming R, Nelson SM. A multicentre

- evaluation of the new Beckman Coulter anti-mullerian hormone immunoassays (AMH Gen II). *Ann Clin Biochem* 2011; 48(Pt 4): 370-3
- [24]. Nelson SM, Pasluszek E, Kloss G, Malinowska I, Liss J, Lukaszuk A et al. Two new automated compared with two enzyme-linked immunosorbent antimullerian hormone assays. *Fertil Steril* 2015; 104(4): 1016-21
- [25]. Lambert-Messerlian G, Plante B, Moore RG. Levels of Anti-mullerian Hormone in Serum During the Normal Menstrual Cycle. *Fertility and Sterility* 2016; 105(1): 208-13
- [26]. Godoy-Morales HS, Ulloa-Aguirre A, Falcón-Matínez JC, Marsai-Matínez EE, Rivas-López R, Cedillo García-Lascu-rain L. Hormona antimulleriana como marcador de res-puesta ovárica en fertilización *in vitro*. *Ginecol Obstet Mex* 2012; 80(1): 1-7
- [27]. van Helden J, Weiskirchen R. Performance of the two new fully automated anti-Mullerian hormone immunoassays compared with the clinical standard assay. *Hum Reprod* 2015; 30(8):1918-26
- [28]. Pearson K, Long M, Prasad J, Wu YY, Bonifacio M. As-sessment of the Access AMH assay as an automated, high-performance replacement for the AMH Generation II manual ELISA. *Reprod Biol Endocrinol* 2016; 14:8. doi: 10.1186/s12958-016-0143-3. PMID: 26879773; PMCID: PMC4754992.
- [29]. Demirdjian G, Bord S, Lejeuna C, Masica R, Riviere D, Ni-couleau L et al. Performance characteristics of the Access AMH assay for the quantitative determinatio of anti-Mullerian hormone (AMH) levels on the Access family of automated immunoassays systems. *Clin Biochem* 2016; 49(16-17): 1267-73
- [30]. Iliodromiti S, Salje B, Dewailly D, Fairburn C, Fanchin R, Fleming R et al. Non-equivalence of anti-Mullerian hormo-ne automated assays – clinical implications for use as a companion diagnostic for individualised gonadotrophin dosing. *Hum Reprod* 2017;32(8): 1710-15
- [31]. OMS 2015: WHO Expert Committee on Standardiza-tion; sixty-fifth report. World Health Organization 2015; 993:48. Geneva, Switzerland.
- [32]. Tal R, Seifer D. Ovarian reserve testing: a user's guide. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217: 129-40