



**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

**GRADO EN MEDICINA**  
**TRABAJO FIN DE GRADO**

**Marcadores anatomopatológicos de riesgo en las anexectomías profilácticas realizadas en el HUMV en el período 2013-2018**

Anatomopathological markers of risk in the prophylactic adnexectomies performed in HUMV since 2013 to 2018

**Autora: D<sup>a</sup> Elena Juncal Ruiz**

**Directora: D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> Yolanda Jubete Castañeda**

**Codirector: D<sup>o</sup> José Estévez Tesouro**

**Santander, Junio 2019**

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
1. Impacto epidemiológico del cáncer de ovario.....	<b>2</b>
2. Carcinogénesis del cáncer de ovario .....	<b>6</b>
3. Genes <i>BRCA1</i> Y <i>BRCA2</i> .....	<b>9</b>
4. Lesiones anatomopatológicas precursoras del cáncer de ovario .....	<b>13</b>
5. Cribado del cáncer de ovario .....	<b>16</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>19</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>20</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>21</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>27</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>36</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>42</b>

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** La prevención del cáncer de ovario es un objetivo de salud pública. El epitelio de la trompa de Falopio parece ser el origen del carcinoma seroso de alto grado de ovario, por lo que la salpingo-ooforectomía profiláctica (SOP) se ha propuesto como una medida preventiva eficaz en mujeres portadoras de una mutación germinal en *BRCA*.

**OBJETIVOS.** Analizar los hallazgos anatomopatológicos de las trompas de Falopio en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario y correlacionar estos hallazgos con las mutaciones germinales *BRCA1* y *BRCA2*.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se han estudiado 51 mujeres con alto riesgo familiar de cáncer de mama y ovario sometidas a una SOP en el período 2013-2018 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

**RESULTADOS.** En nuestra serie, el 70,6% eran portadoras de una mutación *BRCA1/2* y el 17,6% de una mutación *BRCA* no informativa. El 44% de las mutaciones *BRCA1* presentaban sobreexpresión de p53. El 89% de las *BRCA2* no mostró lesiones histológicas. Encontramos una asociación significativa entre la sobreexpresión de p53 y el estudio *BRCA* no informativo.

**CONCLUSIÓN.** Se debe recomendar la realización de una SOP en mujeres menores de 50 años portadoras de una mutación *BRCA1* y en aquellas con alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario, pero con estudio *BRCA* no informativo.

**PALABRAS CLAVE:** salpingo-ooforectomía profiláctica, mutaciones *BRCA*, sobreexpresión p53, cáncer de mama y cáncer de ovario hereditarios.

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The prevention of ovarian cancer is a public health objective. The fallopian tube epithelium seems to be the origin of high-grade ovarian serous carcinoma, so risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) has been proposed as an effective preventive measure in women carriers of a *BRCA* germline mutation.

**OBJECTIVES.** To analyze the anatomopathological findings of the fallopian tubes in women at high risk of hereditary breast and ovarian cancer and to correlate these findings with the *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations.

**MATERIAL AND METHODS.** We studied 51 women with high family risk of breast and ovarian cancer undergoing an SOP since 2013 to 2018 at the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV).

**RESULTS:** 70.6% were carriers of a *BRCA1/2* mutation and 17.6% of a non-informative *BRCA* mutation. 44% of *BRCA1* mutations presents overexpression of p53. 89% of the *BRCA2* did not show histological lesions. We found a significant association between overexpression of p53 and the non-informative *BRCA* study.

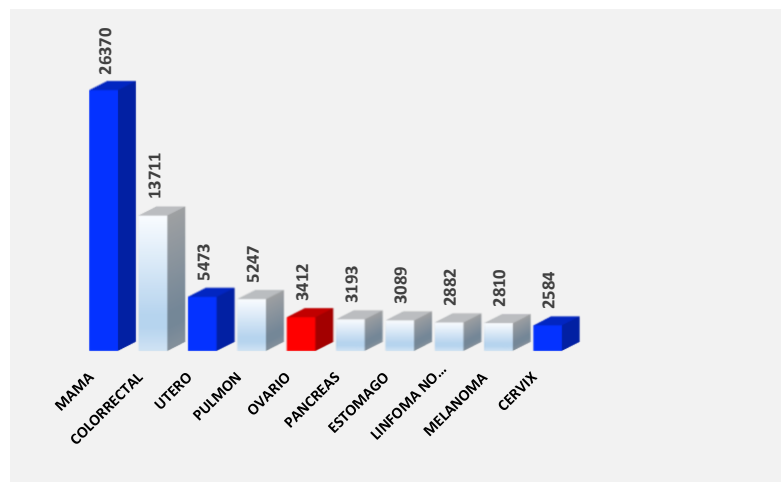
**CONCLUSION.** SOP should be recommended in women under 50 years old carrying a *BRCA1* mutation and in those with a high risk of hereditary breast and ovarian cancer, but with a non-informative *BRCA* study.

**KEY WORDS:** Risk-reducing salpingo-oophorectomy, *BRCA* mutations, p53 overexpression, hereditary breast and ovarian cancer.

## INTRODUCCIÓN

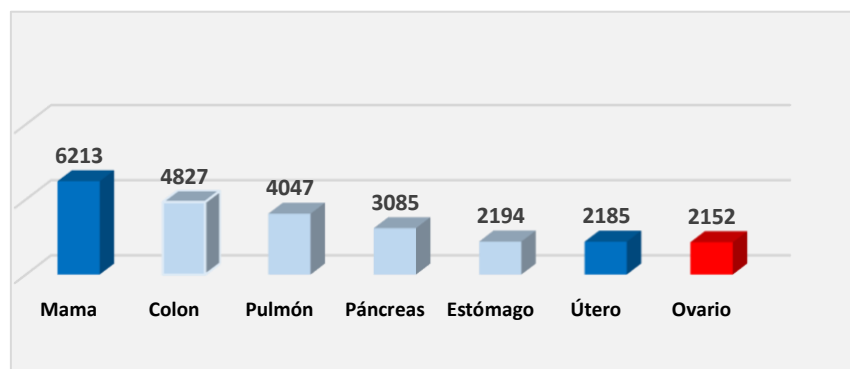
### 1. IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER DE OVARIO

Actualmente en España se diagnostican más de 3.000 nuevos casos de cáncer de ovario al año, produciéndose más de 1.900 defunciones anuales por esta causa en nuestro país. Esta enfermedad, que representa el 4,1% de todos los cánceres en la mujer, ocupa el quinto puesto en cuanto a incidencia de cáncer en mujeres, tan solo por detrás del cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de útero y el cáncer de pulmón<sup>1</sup> (figura 1).



**Figura 1.** Incidencia estimada de los tumores más frecuentes en España en mujeres en el año 2017. Datos procedentes de GLOBOCAN 2012, desglosados por edad y sexo, y extrapolados a los datos de la población española para el año 2017 proporcionada por el INE.

Si consideramos solo los tumores ginecológicos, el cáncer de ovario representa el tercer tumor maligno más frecuente en las mujeres en España, supone la tercera causa de muerte por cáncer ginecológico en España y la séptima respecto al total de cánceres tras los cánceres de mama, colorrectal, pulmón, páncreas, estómago y útero<sup>2</sup> (figura 2).



**Figura 2.** Mortalidad estimada por tipo de tumor en mujeres para el año 2014 en España.

**El cáncer de ovario en España ocupa el tercer puesto en cuanto a incidencia de cánceres de origen ginecológico con más de 3.000 nuevos casos al año, y la tercera en cuanto a mortalidad con más de 1.900 defunciones.**

Si analizamos la mortalidad por tipo de cáncer, según datos de Globocan<sup>1</sup>, el cáncer de ovario representa el 4,8% del total de fallecimientos por cáncer registrados en mujeres en España. El peso de la mortalidad respecto a la incidencia del cáncer de ovario es superior a otros tipos de cáncer<sup>3</sup>. Mientras que en el cáncer de ovario en España la mortalidad en valores absolutos representa el 58,9% de los casos identificados, en el cáncer de mama este porcentaje se reduce al 27,3% (tabla 1). Estas diferencias ponen de manifiesto los logros alcanzados en la atención del cáncer de mama gracias a los numerosos esfuerzos desarrollados en las últimas décadas, en relación con la detección precoz, la investigación y aplicación de mejores terapias en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, en el cáncer de ovario las cifras muestran un escenario muy diferente, debido a que ésta es una patología en la que no existe aún un sistema de diagnóstico precoz eficaz.

	Incidencia	%	Mortalidad	%	Mortalidad respecto a incidencia
Cáncer de ovario	3.164	4,1	1.864	4,8	58,9%
Cáncer de mama	22.027	28,5	6.008	15,6	27,3%

**Tabla 1:** Incidencia y mortalidad del cáncer de mama vs cáncer de ovario en España<sup>3</sup>

Al comparar la mortalidad por cáncer de ovario en España con los datos de otros países desarrollados<sup>3</sup>, se observa que en España la mortalidad por este tipo de cáncer tiene un peso relativo (% sobre el total de cánceres) menor que en el conjunto de la Unión Europea (UE-27) o que en países como Alemania, Francia o el Reino Unido, aunque es mayor que los datos totales a nivel mundial (tabla 2).

Registro	Casos	(%)
<b>Mundo</b>	<b>140.163</b>	<b>4,2</b>
<b>Unión Europea (EU 27)</b>	<b>28.924</b>	<b>5,3</b>
Alemania	5.486	5,7
Reino Unido	4.254	5,6
Italia	3.087	4,3
Francia	3.114	5,1
España	1.864	4,8

**Tabla 2:** Mortalidad del cáncer de ovario en el mundo y en la Unión Europea<sup>3</sup>

Otro indicador epidemiológico es la supervivencia de los pacientes, que refleja en qué medida los casos se diagnostican en un estadio potencialmente curable y el grado de eficacia de los procedimientos terapéuticos utilizados, ya que mide el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y la defunción de los pacientes. La supervivencia relativa, el indicador utilizado, excluye a las mujeres fallecidas por motivos ajenos al cáncer<sup>4</sup> (tabla 3). Hasta 1999, la supervivencia a los 5 años para las mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario era de un 36%. En la actualidad, aproximadamente un 44 % de las pacientes que sufren un cáncer de ovario en España sobreviven más de 5 años. Se trata, claro está, de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad.

Cáncer	Supervivencia relativa (España)	
	1990-94	1995-99
Próstata	57,20	74,70
Hodgkin	72,50	81,80
Testículo	89,30	96,00
Mama	76,20	80,80
Melanoma	81,40	83,70
Colorrectal	50,50	52,50
Ovario	35,80	36,50
Pulmón	11,40	10,80

**Tabla 3.** Variación de la supervivencia relativa a los 5 años para los 8 tipos de cáncer más comunes en España y Europa en adultos diagnosticados entre 1990 y 1999.

El diagnóstico del cáncer de ovario en estadios tempranos tiene un impacto directo en la supervivencia de la paciente. La detección del tumor en un estadio más temprano está directamente relacionada con un mejor pronóstico del cáncer de ovario: la supervivencia estimada a 5 años cuando el tumor es detectado en estadio I ronda el 90%, mientras que el detectado en estadios III y IV oscila entre el 20 y el 30%<sup>5</sup> (tabla 4).

Estadio del cáncer de ovario	Supervivencia
<b>Estadio I.</b> Tumor limitado al ovario	<b>90%</b>
<b>Estadio II.</b> Tumor extendido a órganos vecinos	<b>65-70%</b>
<b>Estadio III y IV.</b> Tumor extendido a distancia	<b>20-30%</b>

**Tabla 4.** Supervivencia estimada a los 5 años según el estadio de la FIGO al diagnóstico.

**El cáncer de ovario podría mejorar su supervivencia si, al igual que ha ocurrido en otros tipos de cáncer, se lograsen desarrollar técnicas que permitieran un diagnóstico precoz o programas de cribado, además de seguir mejorando los tratamientos utilizados hasta ahora.**

El cáncer de ovario no se puede prevenir, no existen métodos eficaces de diagnóstico precoz y no cuenta en la actualidad con mecanismos que permitan su prevención primaria ni secundaria. Tampoco existen pruebas que cumplan los requisitos necesarios para ser consideradas como de diagnóstico precoz de esta enfermedad y que sean aplicables a la población en general. La ausencia de una sintomatología específica fácilmente identificable dificulta el diagnóstico en estadios tempranos, clave para un mejor pronóstico de la enfermedad. Los síntomas del cáncer de ovario aparecen cuando éste se encuentra en estadios avanzados, y por tanto se ha diseminado, lo que hace que las pacientes presenten un peor pronóstico.

**Dada la relevancia que en este cáncer tiene el diagnóstico en estadios iniciales, sería importante desarrollar líneas de investigación que fomentasen el desarrollo de métodos efectivos de cribado y diagnóstico precoz.**

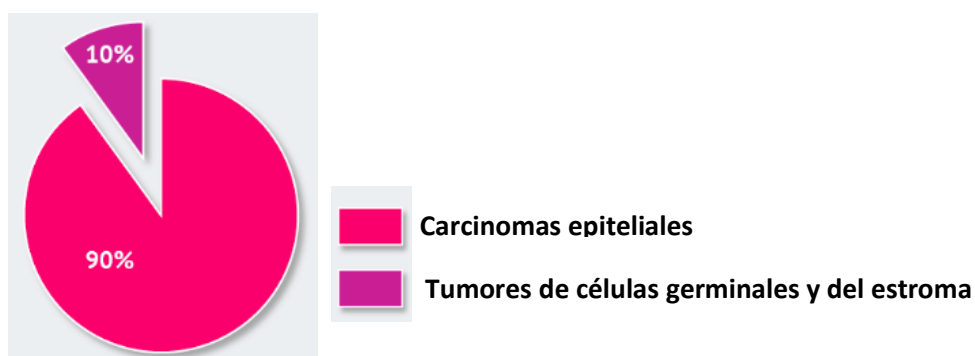
El riesgo de una mujer de padecer cáncer ovárico durante el transcurso de su vida es de aproximadamente 1/78 y su probabilidad de morir por esta causa es de 1/108. Este cáncer se origina principalmente en mujeres de edad avanzada (alrededor de la mitad de las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario tienen  $\geq 63$  años).

Alrededor del 10-15% de todos los tumores de ovario tienen carácter hereditario. El cáncer de ovario forma parte principalmente de dos síndromes hereditarios: el Síndrome de Lynch causado por mutaciones en línea germinal de genes reparadores de errores de emparejamiento de bases del ADN y el cáncer de mama-ovario cuya causa es una mutación en línea germinal de genes de alta penetrancia (*BRCA1* y *BRCA2*). Ambos síndromes tienen una herencia autosómica dominante. Recientemente, se han descrito otros genes de moderada penetrancia para el cáncer de ovario, como son *BRIP1*, *RAD51C* y *RAD51D*.

## 2. CARCINOGENESIS DEL CÁNCER DE OVARIO

En la última década, el cáncer de ovario ha dejado de ser considerado como una entidad única y se ha reconocido su diversidad histológica y molecular. Gracias a las técnicas actuales, tenemos un conocimiento más profundo, no solo de la carcinogénesis de los diversos tipos de cáncer de ovario, sino también de sus características moleculares.

Existen tres tipos de **cáncer de ovario**: el **carcinoma epitelial**, que representa el 90% de los casos, y los **tumores de células germinales** y del **estroma**, que suponen el 10% restante (figura 3).



**Figura 3.** Distribución de los carcinomas epiteliales y los tumores de células germinales y del estroma.

Dentro de los carcinomas epiteliales de ovario se han descrito cinco tipos diferentes: carcinoma seroso de alto y de bajo grado (HGSOC/LGSOC), carcinoma endometriode (EC), carcinoma de células claras (CCC) y carcinoma mucinoso (MC)<sup>6</sup> (tabla 5).

TIPOS HISTOLÓGICOS	SIGLAS	FRECUENCIA
Carcinoma seroso (alto y bajo grado)	HGSOC/LGSOC	80-90%
Carcinoma endometriode	EC	< 3%
Carcinoma de células claras	CCC	< 3%
Carcinoma mucinoso	MC	12-15%

**Tabla 5.** Tipos histológicos de cáncer de ovario y su frecuencia

Por tanto, la mayoría de los cánceres epiteliales de ovario y trompa de Falopio son de tipo seroso, y se clasifican como carcinoma seroso de bajo grado (LGSOC) o carcinoma seroso de alto grado (HGSOC).



### **Carcinoma Seroso de Bajo Grado (LGSOC)**

Los carcinomas serosos de ovario de bajo grado y las neoplasias ováricas serosas "borderline" se originan frecuentemente en los ovarios y se piensa que derivan de los quistes de inclusión mülleriana. Estos carcinomas suelen extenderse hacia el peritoneo, al igual que los de alto grado, pero su comportamiento clínico es a menudo indolente, con altas tasas de supervivencia libre de enfermedad. **Los carcinomas serosos de ovario de bajo grado no tienen un precursor conocido en las trompas de Falopio.** Como precursor inmediato de LGSOC se ha identificado el llamado tumor seroso borderline o tumor seroso atípico proliferativo (SBLT).

Estas neoplasias tienen características histológicas propias<sup>7</sup>:

- Son tumores con una población uniforme de células con atipia leve o moderada, con poca actividad mitótica y frecuentes cuerpos de psammoma.
- Tienen un índice proliferativo bajo.
- No presentan mutaciones en el gen *TP53*.
- El perfil inmunohistoquímico se caracteriza por la expresión de receptores de estrógeno y progesterona, CK, WT1 y PAX8.

Las alteraciones moleculares características de LGSOC se relacionan con la activación de la ruta MAPK, basada en las mutaciones *KRAS* y *BRAF*. Las mutaciones en *BRAF* y *KRAS* son mutuamente excluyentes y ocurren en etapas tempranas del desarrollo de estos tumores. La tasa de mutación *BRAF* es menor en los LGSOC que en los SBLT (2-6% frente al 23-48%, respectivamente), por lo que se ha sugerido que esta mutación puede proteger contra el desarrollo de LGSOC a partir de SBLT. En contraste, la tasa de mutación *KRAS* es similar en LGSOC y SBLT<sup>8,9</sup>. En comparación con HGSOC, LGSOC tiene menores tasas de mutación *TP53* (10%) y *BRCA1/BRCA2* (3%)<sup>8</sup>.

### **Carcinoma Seroso de Alto Grado (HGSOC)**

El carcinoma seroso de alto grado (HGSOC) representa el 75% de los carcinomas de ovario. Histológicamente, se presenta como una proliferación de células marcadamente atípicas que adoptan un patrón papilar, glandular o cribiforme. Estos tumores producen grandes masas ováricas.

El origen del carcinoma pélvico seroso de alto grado (HGSOC) ha sido objeto de numerosos estudios. Tradicionalmente se pensaba que surgían del "epitelio de la superficie ovárica"<sup>7</sup>. Sin embargo, tras el descubrimiento de los genes de susceptibilidad al cáncer *BRCA1* y *BRCA2* y el advenimiento de la salpingo-ooforectomía profiláctica (SOP) para reducir el riesgo de cáncer de ovario, los patólogos comenzaron a informar carcinomas de trompa de Falopio en muestras de estas cirugías. El resultado fue el desarrollo de protocolos para el examen detallado de las trompas de Falopio. Sobre la base de estos hallazgos, se ha producido un cambio progresivo hacia la teoría de la trompa de Falopio como el origen de los carcinomas primarios de ovario, tanto para los carcinomas serosos de alto grado esporádicos como hereditarios<sup>10</sup>. Como consecuencia

de esto, el método tradicional de asignar el origen tumoral a los tumores pélvicos, que se centró en la ubicación de la masa tumoral más grande, ha cambiado a la asignación del origen tumoral en función de la presencia de un carcinoma seroso o precursor no invasivo temprano.

Actualmente se piensa que un número significativo de HGSOC se desarrolla a partir de lesiones precursoras en las trompas de Falopio denominadas STIC o carcinoma intraepitelial tubárico seroso. Estas lesiones precursoras están presentes en el 50-60% de los casos de HGSOC, especialmente en la porción distal de la trompa de Falopio.

Recientemente se ha sugerido que el HGSOC puede desarrollarse por dos vías diferentes<sup>11</sup>:

- El HGSOC convencional surgiría de la STIC clásica.
- La variante SET del HGSOC derivaría de otra variante de la STIC o de una lesión precursora en las trompas, aún no identificada.

Las mutaciones en el gen *TP53*, con sobreexpresión o pérdida de expresión de proteínas, son altamente prevalentes en el carcinoma seroso de ovario de alto grado (96-100%) y poco frecuentes en otros subtipos de carcinoma de ovario, incluyendo el carcinoma seroso de bajo grado (10%)<sup>8,11</sup>. Se han descrito mutaciones de *TP53* idénticas en el carcinoma seroso de alto grado y en su precursor más directo, las lesiones premalignas tubáricas o STIC, lo que sugiere que, hipotéticamente, son útiles para la detección temprana de estos tumores.

El valor pronóstico de *TP53* sigue siendo un tema de debate. Algunas evidencias sugieren que la presencia esta mutación está relacionada con un peor pronóstico<sup>12</sup>. Otros estudios vinculan la presencia de *TP53* mutada a una mejor respuesta frente a la quimioterapia<sup>13</sup>. La detección de anticuerpos anti-p53 en suero se ha propuesto como un biomarcador potencial para la detección temprana y el pronóstico del cáncer de ovario, con resultados muy limitados hasta la fecha<sup>14</sup>

Aproximadamente el 50% de los carcinomas serosos de alto grado tienen deficiencias en la ruta de recombinación homóloga lo que supone una reparación defectuosa del ADN. Cuando se produce una rotura de doble cadena en el ADN, la recombinación homóloga permite que la secuencia dañada se intercambie por la misma secuencia genética de la cromátida homóloga sana, reparando la rotura correctamente. La mayoría de estas deficiencias se deben a mutaciones de la línea germinal, somática o epigenética en los genes *BRCA1/BRCA2*<sup>15</sup>. Otra alteración molecular que se encuentra comúnmente en estos tumores es la amplificación de *CCNE1*.

**Existe un cambio en el entendimiento del cáncer de ovario por dos motivos: por el diferente comportamiento biológico de los subtipos histológicos del cáncer de ovario epitelial y por el papel de las trompas de Falopio en su patogénesis.**

### 3. GENES *BRCA1* Y *BRCA2*

Los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*Breast Cancer 1 and 2, DNA repair associated*) son genes humanos que producen proteínas supresoras de tumores, cuya función consiste en reparar el ADN dañado y asegurar la estabilidad del material genético de las células. Los genes *BRCA1* y *BRCA2* están ubicados en las posiciones 17q21 y 13q12.3, respectivamente (figura 4).

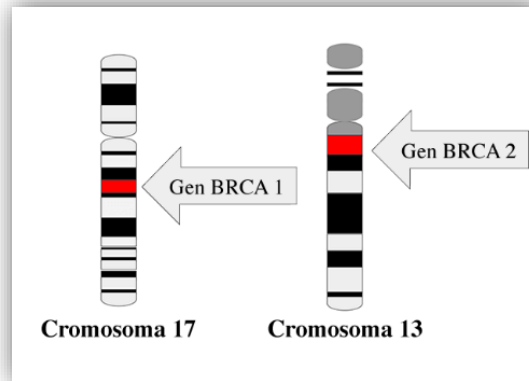


Figura 4. Esquema de la localización cromosómica de los genes *BRCA 1* y *2*.

Son genes de herencia autosómica dominante, por tanto, la probabilidad de heredar la copia del gen alterada es del 50%. Cuando presentan mutaciones y, por tanto, ya no se produce su proteína, el daño del ADN no puede repararse de forma adecuada y, en consecuencia, las células tienen más probabilidad de presentar alteraciones genéticas que podrían terminar en cáncer; concretamente se asocian a un riesgo aumentado de cáncer hereditario, principalmente de mama y de ovario, aunque también se asocian con otros tipos de cáncer, como son los de trompa de Falopio, cáncer primario de peritoneo y páncreas en la mujer, y cáncer de mama, próstata y páncreas en varones. Las proteínas *BRCA1* y *BRCA2* se expresan en la mayoría de los tejidos y células analizados, lo que sugiere que su especificidad en la enfermedad, restringida normalmente al tejido mamario u ovárico, no viene determinada por el patrón de expresión proteica.

Actualmente (última revisión Junio 2015) hay descritas 1781 variantes diferentes de *BRCA1*, y 2000 de *BRCA2*, 3781 variantes en total. Todas las mutaciones están registradas en diferentes bases de datos internacionales como BIC (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>), LOVD (<http://brca.iarc.fr/LOVD>) o HGMD (<http://www.hgmd.cf.ac.uk/>).

La penetrancia de las mutaciones en los genes *BRCA*, entendida como el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama y ovario en portadores respecto a no portadores de la mutación, es variable. Los primeros estudios de estimación del riesgo establecían en un 75-80 % el riesgo de desarrollo de cáncer de mama a la edad de 70 años para individuos portadores de mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*.

Un meta-análisis publicado en el año 2003, que incluía más de 8000 casos, combinando datos de 22 estudios, estableció las siguientes estimaciones de riesgo a la edad de 70 años<sup>16</sup>:

- Para los portadores de mutación en *BRCA1*, el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de mama a la edad de 70 años fue 65% (intervalo de confianza 95%: 44-78%) y el riesgo de desarrollar cáncer de ovario fue 39% (intervalo de confianza 95%: 18-54%).
- Para los portadores de mutación en el gen *BRCA2* los riesgos fueron 45% (intervalo de confianza 95%: 31- 56%) para el cáncer de mama y 11% (intervalo de confianza 95%: 2,4-19%) para el cáncer de ovario.

En la población española, se ha estimado la penetrancia utilizando datos de casos de 155 y 164 familias portadoras respectivamente de mutación en *BRCA1* y *BRCA2*<sup>17</sup>. Los valores de penetrancia varían ligeramente con respecto a los del meta-análisis del año 2003, aunque las diferencias no son significativas. Esta variabilidad en la penetrancia observada en distintas series podría ser debida a diferencias metodológicas y poblacionales.

Tanto las mutaciones germinales como las mutaciones somáticas en *BRCA 1* o *BRCA 2* tienen valor pronóstico y predictivo en pacientes con cáncer de ovario. Un meta-análisis reciente de 14 estudios mostró un pronóstico más favorable para las mujeres con cáncer de ovario asociado con mutaciones en *BRCA*<sup>18</sup>. Estas mujeres tuvieron mayor supervivencia global y mayor supervivencia sin progresión, independientemente del grado, estadio tumoral y subtipo histológico. Además estas mujeres responden mejor a la terapia con platinos en primera línea. La hipótesis más plausible prevé una mayor sensibilidad a la quimioterapia basada en platino, porque la deficiencia de receptores hormonales significa que las roturas del ADN de doble cadena inducidas por la quimioterapia no pueden ser reparadas. Las mutaciones de la línea germinal o somática *BRCA1* o *BRCA2* también se han asociado con una mayor sensibilidad a los inhibidores de PARP y actualmente constituyen un biomarcador validado para el uso de Olaparib<sup>19</sup>.

Entre el 10 y el 13% de las mujeres con cáncer de ovario albergan una mutación de la línea germinal en *BRCA1* o *BRCA2*. Un meta-análisis reciente que evaluó 11 estudios con 6218 pacientes encontró que la probabilidad media de tener estas mutaciones de la línea germinal es del 14,5% para los pacientes con carcinoma seroso de alto grado, comparado con 7,7% para carcinoma endometriode, 4,9% para carcinoma de células claras y 12,3% para otros tipos histológicos<sup>20</sup>. La probabilidad de encontrar una mutación *BRCA1* o *BRCA2* fue mayor en pacientes de 40 a 50 años en el momento del diagnóstico, pero también hubo un riesgo en pacientes diagnosticados después de los 60 años, especialmente para *BRCA2*. Además, entre el 27 y el 56% de los pacientes que albergan estas mutaciones no tenían antecedentes familiares.

Las mutaciones somáticas en *BRCA1* y *BRCA2* también pueden contribuir a la pérdida de la función de estos genes, con un significado clínico similar. Una revisión de varias series identificó mutaciones somáticas en un 5-7% de los cánceres de ovario<sup>21</sup>.

Se recomienda que todas las mujeres con cáncer de ovario epitelial no mucinoso de alto grado se sometan a pruebas de detección de mutaciones en la línea germinal *BRCA1/BRCA2*, independientemente de la edad en el momento del diagnóstico, los antecedentes familiares o el tipo histológico.

La identificación de la mutación germinal y somática de *BRCA* en pacientes con cáncer de ovario tiene valor pronóstico y predictivo.

Como consecuencia de los hallazgos anteriores, se ha suscitado una importante problemática en nuestro medio en torno a la necesidad de testar *BRCA* en todo cáncer de ovario, la estrategia para garantizar esta determinación a la población general de forma eficiente, el proceso de consejo genético que debe acompañar a estos test, y todo lo que esto conlleva.

En la práctica clínica, las pruebas de mutación *BRCA1* y *BRCA2* se realizan secuenciando las regiones codificantes y las uniones exón-intrón. Esto permite la identificación de sustituciones de nucleótidos simples, así como pequeñas inserciones y deleciones, que representan el 90% de las variantes patógenas. Los resultados pueden demostrar una mutación en *BRCA1* y/o *BRCA2*, *BRCA* no informativo (es decir, sin una mutación en el gen *BRCA*, pero pudiéndose tratar de otra mutación hasta ahora desconocida), *BRCA* normal, o bien variantes de significado incierto (en este último caso deberemos proporcionar a la paciente un adecuado asesoramiento genético).

Según los datos globales obtenidos durante el año 2014 y a falta de las modificaciones posteriores, el 46% de las mutaciones recogidas tienen importancia clínica y un 51% de las alteraciones tienen un significado clínico incierto y se clasifican como variantes de significado incierto, la mayoría de tipo *missense* (tabla 6).

Mutación Tipo	BRCA1	BRCA2
Sinónimas	50	84
5'UTR	7	11
In Frame Delección / Inserción	25	32
Missense	603	886
IVS	259	192
Nonsense	198	195
Splice	47	4
Frameshift	582	590
<b>Total</b>	<b>1771</b>	<b>1994</b>

Tabla 6. Tipos de mutaciones en los genes *BRCA*. Base de datos BIC (<http://research.nhgri.nih.gov/bic/>)

No existe un consenso único a nivel internacional para definir los criterios clínicos de selección de familias y probandos dentro de ellas de cara a estudiar sus genes *BRCA*. Un importante referente a nivel mundial son los últimos criterios consensuados por la *National Comprehensive Cancer Network en Estados Unidos* (NCCN Guidelines versión 2.2015)<sup>22</sup> resumidos en la tabla 7. Estos criterios ya se encuentran muy asentados en las unidades de consejo genético con modelos estadísticos que permiten estimar la probabilidad de detectar una mutación en *BRCA* y el riesgo de desarrollar cáncer de mama u ovario.

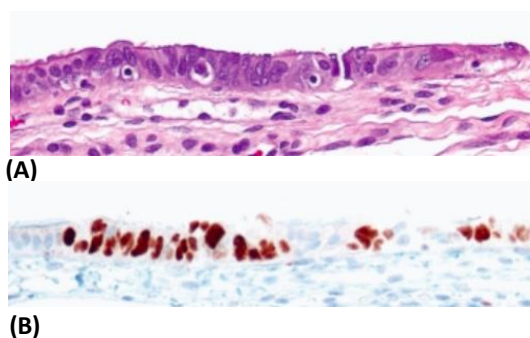
Individuos pertenecientes a familias portadoras de una mutación conocida en <i>BRCA</i>
Diagnóstico de cáncer de mama y una de las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <math>\leq 45</math> años</li> <li>- <math>\leq 50</math> años y</li> <li>- Segundo primario mamario</li> <li>- Un familiar de primer grado con cáncer de mama, páncreas o próstata (Gleason <math>\geq 7</math>)</li> <li>- Familia no informativa</li> </ul>
Diagnóstico de cáncer de mama triple negativo y $\leq 60$ años
Diagnóstico de cáncer de mama a cualquier edad y: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 1</math> familiar de 1º grado menor de 50 años con cáncer de mama.</li> <li>• <math>\geq 2</math> familiares de 1º grado con cáncer de mama de cualquier edad.</li> <li>• <math>\geq 1</math> familiar de 1º grado con cáncer de ovario</li> <li>• <math>\geq 2</math> familiares de º grado con cáncer de páncreas y/o próstata</li> <li>• <math>\geq 1</math> familiar de 1º grado varón con cáncer de mama</li> <li>• Pertenecientes a comunidades de alto riesgo</li> </ul>
Diagnóstico de cáncer de ovario invasivo
Diagnóstico de cáncer de mama en el varón
Diagnóstico de cáncer de próstata (Gleason $\geq 7$ ) con un familiar (o más) de 1º grado diagnosticado de cáncer de mama antes de los 50, cáncer de ovario, cáncer de páncreas u otro cáncer de próstata (Gleason $\geq 7$ )
Individuos sanos con historia familiar de primer o segundo grado que cumpla cualquiera de los criterios antes mencionados
Individuos sanos con un familiar de tercer grado diagnosticado de cáncer de mama/ovario, que a su vez tiene 2 o más familiares de primer grado con cáncer de mama ( $\leq 50$ años) y/o cáncer de ovario.

**Tabla 7.** Criterios de selección para el estudio de genes *BRCA* (NCCN Guidelines)<sup>22</sup>

#### 4. LESIONES ANATOMOPATOLÓGICAS PRECURSORAS DEL CÁNCER DE OVARIO

Existen tres lesiones anatomopatológicas precursoras del carcinoma seroso de alto grado localizadas en las trompas de Falopio que se clasifican según el grado de atipia y su potencial de malignización:

- a) **Benign serous tubal intraepithelial lesions (STIL) o lesiones tubáricas benignas serosas intraepiteliales.** Son lesiones indolentes que raramente malignizan; se encuentran en el 50% de las trompas de Falopio de mujeres sanas. Presentan mutaciones en el gen *TP53* y pérdida de expresión de *PTEN*, *PAX2* o de *ARID1A*, genes supresores de tumores, asociadas frecuentemente a endometriosis. Son alteraciones muy precoces de la carcinogénesis con un riesgo muy bajo de malignización<sup>23,24</sup>. Las lesiones tubáricas benignas serosas intraepiteliales presentan características comunes: se localizan en la zona distal de las trompas, presentan células secretoras (no ciliadas) y daño en el ADN<sup>25</sup> (figura 5).

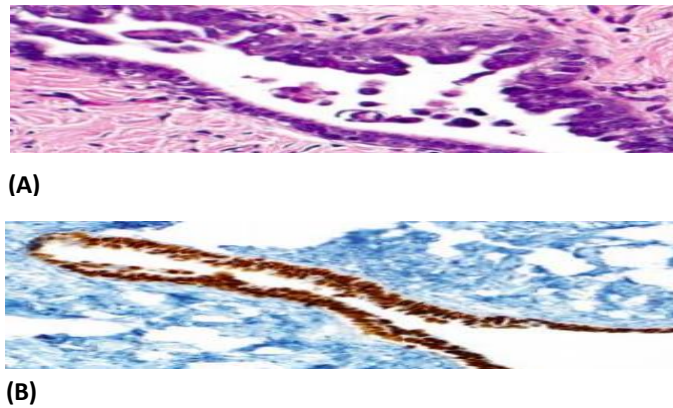


**Figura 5.** Lesión tubárica benigna serosa intraepitelial (STIL)<sup>25</sup>: **(A)** Epitelio con una atipia nuclear y arquitectónica leve. **(B)** Tinción inmunohistoquímica para p53 que muestra sobreexpresión en varias células secretoras consecutivas.

- b) **Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) o carcinoma tubárico seroso intraepitelial.** Es la lesión precursora que presenta el mayor riesgo de progresión a carcinoma invasivo de ovario (aproximadamente del 5%). Al igual que en las lesiones STIL, alrededor del 78% de las STIC se localizan en la mucosa distal de la trompa<sup>26</sup>. Las lesiones STIC se asocian a mutaciones del gen *TP53*, así como a atipias morfológicas similares a las descritas para lesiones STIL<sup>27,28</sup> (figura 6)

Presentan las siguientes características anatomopatológicas:

- Epitelio de la trompa de Falopio estratificado con pleomorfismos nucleares
- Incremento del radio nuclear
- Nucléolos prominentes
- Disminución de la polaridad celular y de la cohesión
- Incremento de la actividad proliferativa y elevada expresión de Ki-67 y otros biomarcadores.



**Figura 6.** Carcinoma tubárico seroso intraepitelial (STIC): **(A)** Células malignas estratificadas que reemplazan el epitelio tubárico normal con patrón de crecimiento desorganizado y falta de la polaridad celular. **(B)** Expresión fuerte y difusa de p53.

Cuando se realiza una salpinguectomía profiláctica, la tasa de detección de STIC es de aproximadamente 1 de cada 20 mujeres sanas portadoras de una mutación *BRCA*, siendo la frecuencia notablemente menor en las mujeres sanas no portadoras de la mutación<sup>29,30</sup>. No existe un consenso sobre cómo manejar a las mujeres, con o sin la mutación *BRCA*, en las que se descubre un carcinoma tubárico seroso intraepitelial (STIC) tras una salpinguectomía profiláctica.

c) ***Serous tubal intraepithelial lesions of uncertain significance (STIL-US) o lesiones tubáricas serosas de significado incierto.*** Son lesiones difícilmente diferenciables de las lesiones STIC. Los criterios de clasificación y la terminología están todavía investigándose. Esta categoría de proliferación muestra una atipia citológica, siendo la mutación del gen *TP53* menos importante, y la atipia y la pérdida de polaridad celular son más marcadas en el caso de los carcinomas tubáricos serosos intraepiteliales. Se llaman lesiones tubáricas intraepiteliales en transición (TILTs) o simplemente lesiones tubáricas intraepiteliales (STILs). Histológicamente incluyen: epitelio pseudoestratificado con un núcleo alargado, cohesión celular sin disgregación, índice proliferativo bajo y, a veces, una preservación de la diferenciación ciliada.

Las mujeres con una mutación *BRCA1/BRCA2* que se han sometido a una salpingo-ooforectomía profiláctica, presentan una lesión precursora en la trompa de Falopio, en la mayoría de los casos<sup>31</sup>. El intervalo de tiempo transcurrido desde la aparición de la lesión maligna precoz hasta evidenciarse los síntomas es aproximadamente de cinco a siete años<sup>32,33</sup>.

La histología de las trompas de Falopio tras haber sido extirpadas en mujeres con la mutación en los genes *BRCA1/BRCA2*, muestra con frecuencia carcinomas de trompa ocultos y lesiones pre-invasivas (aproximadamente en el 5-15% de los casos se evidencia la presencia de carcinomas de trompa pequeños.)<sup>34,35</sup>. No obstante es mucho menos frecuente la presencia de lesiones pre-malignas o malignas en los ovarios.<sup>36</sup>

Para el análisis anátomo-patológico se utiliza el protocolo “*Sectioning and Extensively Examining the Fimbria (SEE-FIM)*”, el cual, se creó para maximizar la detección



del cáncer tubárico<sup>37,38</sup>. Con este protocolo, las trompas se han visto afectadas en un 75% de las mujeres diagnosticadas de carcinoma seroso ovárico/peritoneal primario de alto grado (con o sin mutaciones en el gen *BRCA*), presentando un carcinoma seroso de trompa intraepitelial (STIC) el 50-60% de los casos<sup>39,40,41</sup>.

**El enfoque para el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de ovario ha cambiado sustancialmente en la última década debido a la capacidad de distinguir cinco tipos de tumores con diferentes características morfológicas, inmunofenotípicas y moleculares, en lo que anteriormente se consideraba una entidad única.**

**El análisis de los genes *BRCA1/BRCA2* en todas las mujeres diagnosticadas con carcinoma de ovario seroso es un objetivo que se debe alcanzar.**

## 5. CRIBADO DEL CÁNCER DE OVARIO

El cribado tiene como finalidad adelantarse al desarrollo de tumores (prevención primaria) y cuando esto no es posible, lograr al menos su diagnóstico en etapas muy iniciales de la enfermedad cuando las posibilidades de curación son muy elevadas (prevención secundaria). Las pacientes portadoras de alteraciones genéticas en *BRCA1* y *BRCA2* deben iniciar medidas preventivas específicas con respecto al resto de la población, dado que se asocian, como se ha comentado previamente, a una incidencia más elevada de desarrollar cáncer de mama y ovario, con aparición a una edad precoz.

Estudios retrospectivos han evaluado el papel de la ecografía transvaginal asociada a la determinación serológica de CA125 en mujeres de alto riesgo, encontrando una sensibilidad del 50%, con una especificidad del 82,9%, un valor predictivo positivo del 1,3% y un valor predictivo negativo del 99,7%<sup>42</sup>. Más recientemente se han comunicado los resultados de un estudio multicéntrico europeo que recogía información de 3532 mujeres sanas con alto riesgo genético de desarrollar cáncer de ovario. En este estudio se encontraron 64 tumores malignos de ovario (59 invasivos y 5 borderline), 65% de los cuales fueron diagnosticados en estadios avanzados (III y IV)<sup>43</sup>.

La ausencia de métodos de diagnóstico precoz realmente eficaces y el mal pronóstico asociado al diagnóstico de un cáncer de ovario avanzado han llevado a la recomendación de cirugías profilácticas como técnica de elección. La salpingo-ooforectomía profiláctica (SOP) ha demostrado una reducción del riesgo de cáncer de ovario de hasta el 72% (HR 0.28, 95% CI 0.12-0.69), siendo este beneficio más importante para mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1*. Además, esta intervención conlleva secundariamente una disminución del riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones en *BRCA1* (HR 0.63, 95% CI 0.41-0.96) y *BRCA2* (HR 0.36, 95% CI 0.16-0.82) y una disminución en la mortalidad global (HR 0.45, 95% CI 0.21-0.95)<sup>44,45,46</sup>.

Estos resultados han sido reproducidos en múltiples estudios incluyendo un meta-análisis<sup>47</sup>. En el estudio más reciente publicado en 2014 y llevado a cabo en una cohorte de 5783 mujeres portadoras, Finch et al encontraban que la SOP lograba una reducción del 80% en la incidencia de cáncer de ovario, trompa o peritoneal (HR 0.20, 95% CI 0.13-0.30,  $p < 0.001$ ) y un 77% de reducción en la mortalidad (HR 0.23, 95% CI 0.13-0.39,  $p < 0.001$ )<sup>48</sup>.

Además de la SOP, la ligadura de trompas también se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de ovario<sup>49</sup>. Esto pudo observarse en un estudio grande (n=230.000 enfermeras) llamado "*Nurses' Health Study*", que se realizó para comprobar la relación entre la ligadura de trompas y el cáncer de ovario; se sometieron a una ligadura de trompas 29340 enfermeras, observándose un descenso del riesgo de cáncer de ovario con resultados estadísticamente significativos (HR 0,75 95% CI 0,64-0,90)<sup>50</sup>. Otro estudio prospectivo realizado en Reino Unido (*The Million Woman Study*, n=1.278.783) mostró no solo una reducción del riesgo del cáncer de ovario, sino también del cáncer de trompas de Falopio y del peritoneo, con resultados estadísticamente significativos<sup>51</sup>.

El beneficio de esta cirugía profiláctica disminuye a medida que aumenta la edad de las pacientes<sup>52,53</sup>. Puesto que la edad media del diagnóstico del cáncer de ovario en mujeres portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2* son 50 y 60 años respectivamente,<sup>54,55</sup> la recomendación más generalizada es realizar la cirugía entre los 35-40 años, tras considerar los deseos genésicos de la paciente<sup>56</sup>.

En relación con los riesgos de la SOP hay que considerar no sólo los relacionados con la técnica quirúrgica (optándose por la cirugía laparoscópica por su baja morbilidad) sino por los derivados de la instauración precoz de una menopausia, siendo principalmente relevantes el impacto sobre el riesgo cardiovascular y la osteoporosis. El uso de tratamiento hormonal sustitutivo (THS) para el manejo de los síntomas asociados a la menopausia prematura quirúrgica en mujeres portadoras de mutación en *BRCA* es un tema controvertido. Sobre la base de los estudios actualmente disponibles, parece que su uso no interfiere en el efecto protector de la ooforectomía sobre el riesgo de cáncer de mama, siempre que se administren en un período corto de tiempo y en menores de 50 años<sup>57</sup>.

Algunas mujeres tras someterse a la salpingo-ooforectomía profiláctica tienen posibilidades de desarrollar un cáncer “ovarian-like” peritoneal, también conocido como carcinoma epitelial peritoneal<sup>58,59</sup> con una alta mortalidad (similar al estadio III del cáncer de ovario epitelial) que se considera una variante rara del cáncer de ovario<sup>60</sup> y se asocia sobre todo al gen *BRCA1*<sup>34,61</sup>.

Las mujeres que presentan un riesgo poblacional de padecer cáncer de ovario no se deben someter a la SOP, sino a una salpinguectomía oportunista, que consiste en extirpar las trompas de Falopio, como prevención primaria del carcinoma epitelial de las trompas, ovario y/o peritoneal, en una cirugía pélvica por otra indicación (histerectomía por lesiones benignas o ligadura de trompas)<sup>62</sup>. Esta técnica fue implantada en septiembre del 2010 por el equipo de *British Columbia Ovarian Cancer Research (OVCARE)* y su principal objetivo es extirpar el tercio distal (fimbria, infundíbulo y la porción ampular) de ambas trompas. Varios estudios han demostrado que en esta zona se encuentran la mayoría de los cánceres y lesiones pre-invasivas tanto de la población general como de mujeres portadoras de las mutaciones *BRCA1* y/o *BRCA2*<sup>63</sup>.

Las pacientes portadoras de mutaciones en los genes *BRCA1/BRCA2* que no pueden o no desean someterse a una salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica pueden beneficiarse del efecto protector de la anticoncepción hormonal combinada<sup>64</sup>. Los anticonceptivos orales se asocian también a una reducción del riesgo de cáncer de ovario y de las trompas de Falopio en la población general<sup>65</sup>. Sin embargo, existe cierta controversia sobre el posible incremento de riesgo de cáncer de mama en estas mujeres.

En 2010 se publicó un meta-análisis incluyendo 18 estudios en los que se analizaba el efecto de la toma de anticonceptivos orales en pacientes portadoras de mutaciones *BRCA* que habían sido diagnosticadas de cáncer de mama y ovario (n=2855 tumores de mama, n=1593 tumores de ovario). El uso de anticonceptivos orales en pacientes portadoras se asoció a una reducción estadísticamente significativa de cáncer de ovario (RR 0.50, 95% CI 0.33-0.75), directamente proporcional al tiempo que la mujer

había tomado anticonceptivos<sup>64</sup>. Más recientemente, se ha publicado un meta-análisis centrado en aquellos estudios que analizaban la relación entre el uso de anticonceptivos orales y el riesgo de cáncer de mama/ovario en portadoras de mutaciones *BRCA1* o *BRCA2*<sup>66</sup>, encontrando de nuevo una reducción del riesgo de desarrollar cáncer de ovario, similar a lo publicado previamente, pero con una tendencia a incrementar el riesgo de cáncer de mama (OR 1.21, 95% CI 0.93-1.58) sin diferencias significativas entre las portadoras de mutación *BRCA 1* o *BRCA2*.

Hoy en día, no existe indicación en ficha técnica de los anticonceptivos orales como quimioprolifaxis, aunque su uso no está contraindicado en mujeres con riesgo de cáncer de mama, por lo que debe individualizarse cada caso midiendo los potenciales beneficios y perjuicios en cada caso.

**La identificación de la mutación germinal en *BRCA* en pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario es relevante por las implicaciones terapéuticas y pronósticas, mientras que en mujeres sanas lo es para establecer las medidas de prevención y seguimiento más adecuadas.**

## OBJETIVOS

1. Analizar los hallazgos anatómo-patológicos de las trompas de Falopio extirpadas tras una salpingo-ooforectomía profiláctica realizada en mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario en el período 2013-2018 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
2. Encontrar el estudio anatómo-patológico microscópico y/o inmunohistoquímico con mayor rendimiento pronóstico frente a la prevención del cáncer de ovario en mujeres de alto riesgo.
3. Correlacionar los hallazgos anatómo-patológicos con las mutaciones germinales *BRCA1* y *BRCA2*.
4. Determinar la vía quirúrgica de elección para la realización de la salpingo-ooforectomía profiláctica y evaluar las complicaciones postoperatorias.
5. Definir la edad más recomendable para la realización de la salpingo-ooforectomía profiláctica con el objeto de prevenir el desarrollo del cáncer de ovario.
6. Valorar el posible impacto de la salpingo-ooforectomía profiláctica en la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Selección de la muestra

En el estudio se incluyeron todas las mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario sometidas a una salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) en el período comprendido entre 2013 y 2018.

### Elección de las variables clínicas

Se han recogido las siguientes variables clínicas de cada uno de los sujetos del estudio:

1. Fecha de nacimiento.
2. Fecha de la salpingo-ooforectomía.
3. Tipo de mutación genética.
4. Cáncer de mama pre-quirúrgico.
5. Fecha del cáncer de mama pre-quirúrgico.
6. Tipo de intervención (laparoscopia/laparotomía).
7. Complicaciones post-quirúrgicas.
8. Recidiva del cáncer de mama post-quirúrgico.
9. Análisis anatomopatológico de las trompas de Falopio y ovarios realizado por el Servicio de Anatomía Patológica del HUMV siguiendo el protocolo SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End Protocol*)<sup>67</sup>.

### Análisis estadístico

Para describir la muestra se ha utilizado la media y la desviación estándar en caso de variables cuantitativas, así como el número total de observaciones y los porcentajes en caso de variables cualitativas. Para analizar la asociación entre las distintas variables clínicas y demográficas se han utilizado el test de Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ), el test Exacto de Fisher, o el análisis de la varianza (ANOVA) según ha sido necesario. Cuando se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los análisis anteriores, se han realizado análisis post-hoc utilizando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

## RESULTADOS

En el período 2013-2018 se han identificado 51 mujeres de alto riesgo hereditario de cáncer de mama y ovario que fueron sometidas a salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica, de las cuales 36 eran portadoras de la mutación *BRCA1* o *BRCA2* (70,6%), 1 era portadora de una variante de significado incierto (2%), 9 tenían un *BRCA* no informativo (17,6%) y 5 no tenían estudio de la mutación *BRCA* (10%) (tabla 8).

	Número de casos	%
Mutación <i>BRCA1</i>	n= 18	35,29
Mutación <i>BRCA2</i>	n= 18	35,29
<i>BRCA</i> no informativo	n= 9	17,65
Mutación <i>BRCA</i> de significado incierto	n= 1	1,96
No estudio <i>BRCA</i>	n= 5	9,8
Total	n= 51	100

Tabla 8. Distribución de las mutaciones *BRCA* en las mujeres de nuestra serie

Cuando se analizaron los antecedentes personales, algo más de la mitad de las mujeres (n= 28; 55%) habían desarrollado algún tipo de patología oncológica: el 53% (n=27) de las mujeres estudiadas habían tenido un cáncer de mama y 1 mujer padecía un síndrome de Lynch (figura 7). La edad media al diagnóstico del cáncer de mama en estas mujeres fue de 48,90 años (ds 9,87).

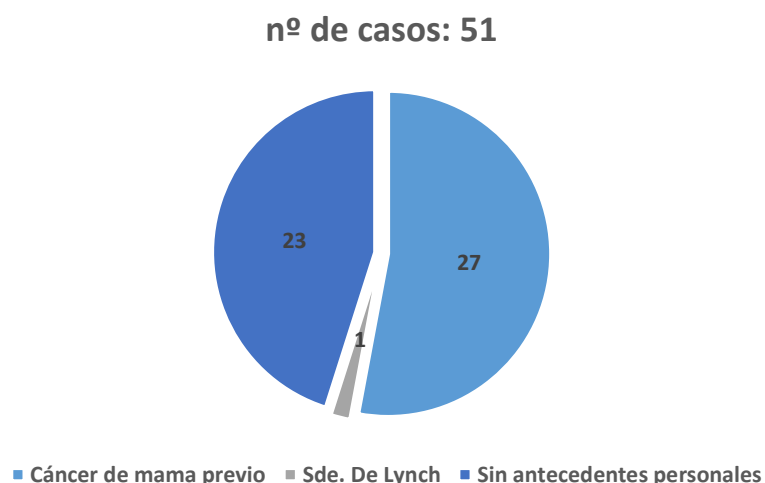


Figura 7. Distribución de las mujeres en función de sus antecedentes personales

El análisis de la distribución de las mutaciones en aquellas mujeres que habían padecido cáncer de mama antes de la realización de la salpingo-ooforectomía profiláctica mostró que el 52% de estas mujeres tenían una mutación *BRCA1* o *BRCA2*, mientras que en el 33% el estudio de mutación *BRCA* no fue informativo. Un 15% no tenía estudio *BRCA* (tabla 9).

Mujeres con cáncer de mama n= 27		% relativo
Sin estudio <i>BRCA</i>	n= 4	15%
Mutación <i>BRCA 1</i>	n= 6	22%
Mutación <i>BRCA 2</i>	n= 8	30%
<i>BRCA</i> no informativo	n= 9	33%

Tabla 9. Distribución de las mutaciones *BRCA* en las mujeres de nuestra serie con cáncer de mama.

Se analizó la asociación entre los cuatro posibles resultados del análisis genético (mutación *BRCA 1*, mutación *BRCA 2*, mutación *BRCA* variante de significado incierto y *BRCA* no informativo) y los antecedentes personales de cáncer de mama, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=12,22$ ;  $p=0,002$ ). Sin embargo, los análisis post-hoc sólo muestran una diferencia significativa entre el *BRCA* no informativo y los antecedentes de cáncer de mama: las 9 mujeres con el *BRCA* no informativo tenían antecedentes de cáncer de mama ( $X^2=11,19$ ;  $p=0,004$ ).

En el momento de la salpingo-ooforectomía profiláctica, la edad media de las mujeres fue de 51,28 años (ds 8,42). Es importante señalar que de las mujeres que se sometieron a la cirugía anexial profiláctica, 25 tenían una edad inferior a 50 años (49%) y 13 inferior a 45 años (25,5%). Sin embargo, la mayoría (n=26) eran mayores de 50 años (figura 8).

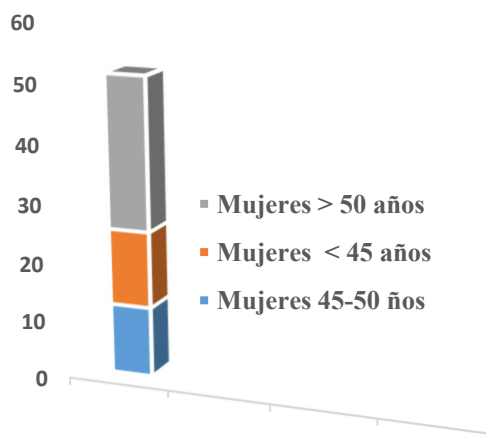


Figura 8. Distribución de la edad de las mujeres en el momento de la SOP



De las 27 mujeres con antecedentes de cáncer de mama pre-quirúrgico, 18 de ellas continuaban estando en riesgo de desarrollar otro cáncer de mama (las 9 mujeres restantes se sometieron a una mastectomía bilateral en el momento de la salpingo-ooforectomía). Es importante destacar que, de estas 18 mujeres, tan solo 1 (5,56%) desarrolló una recidiva del cáncer de mama (carcinoma lobulillar infiltrante) siete años después de la cirugía. La edad de la paciente en el momento de la cirugía fue de 52 años, presentaba un *BRCA* no informativo en agregación familiar y en el análisis anatomopatológico de las trompas de Falopio se describió una sobreexpresión del p53.

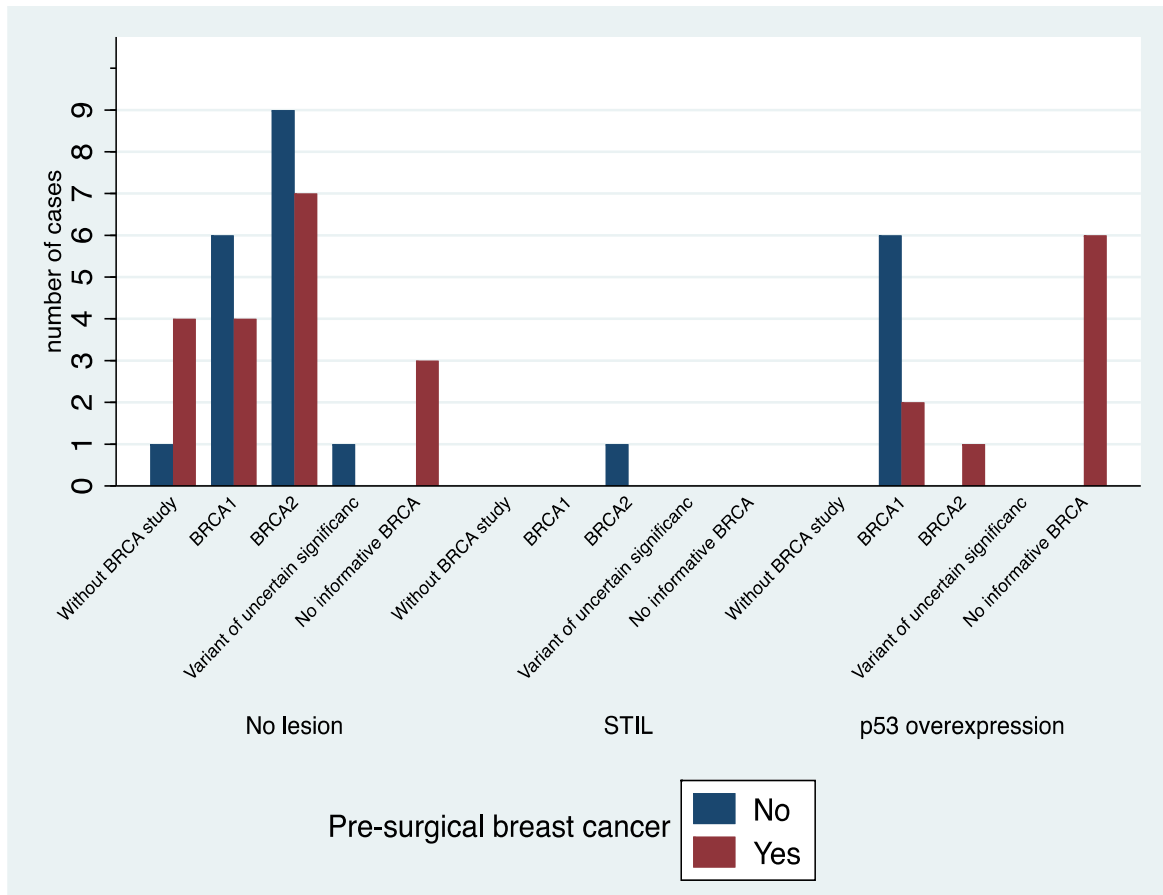
**Esto significa que el 94% de las mujeres analizadas no desarrollaron una recidiva del cáncer de mama tras la cirugía anexial profiláctica durante el período de seguimiento (máximo 5 años).**

Casi en el 20% (n= 10) de las mujeres sometidas a la salpingo-ooforectomía bilateral se realizó una mastectomía bilateral profiláctica en el mismo acto quirúrgico. De los 10 casos recogidos, 4 mujeres eran portadoras de la mutación *BRCA1*, 3 de la mutación *BRCA2* y otras 3 tenían un *BRCA* no informativo.

Cuando se analizaron las 24 mujeres restantes sin antecedentes personales de cáncer de mama, se observó lo siguiente:

- 12 mujeres eran portadoras de la mutación *BRCA1* (50%). De éstas, 1 desarrolló un cáncer de mama (carcinoma ductal infiltrante) dos años después de la cirugía. El análisis anatomopatológico de las trompas de Falopio encontró sobreexpresión del p53.
- 10 mujeres eran portadoras de la mutación *BRCA2* (41,67%). De éstas, también 1 desarrolló un cáncer de mama (carcinoma ductal infiltrante) dos años después de la cirugía. En este caso el estudio anatomopatológico de las trompas de Falopio no mostró ninguna lesión.
- 1 mujer presentaba una mutación *BRCA* de significado incierto.
- 1 mujer no tenía estudio de mutación *BRCA*.

Los resultados de este análisis se resumen en la figura 9 y tabla 10:



**Figura 9.** Correlación entre el tipo de mutación *BRCA* y los hallazgos anatomopatológicos de las trompas de Falopio tras la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica en mujeres con o sin cáncer de mama prequirúrgico.

Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $X^2= 16,73$   $p=0,004$ ) cuando analizamos la asociación entre las mutaciones de los genes *BRCA* y los resultados del análisis de las trompas de Falopio tras la salpingo-ooforectomía profiláctica.

Las mujeres en las que no existía estudio *BRCA* ( $n=5$ ) y que habían sufrido un cáncer de mama esporádico, sin antecedentes familiares de cáncer de mama-ovario, el estudio anatomopatológico de las trompas de Falopio no encontró hallazgos histológicos.

De las 18 mujeres portadoras de una mutación *BRCA1*, 10 (55,5%) no mostraron lesiones histológicas en las trompas de Falopio, mientras que 8 de ellas (44,4 %) presentaban una sobreexpresión de p53. No se encontró significación estadística ( $X^2= 2,79$   $p=0,284$ ) en el análisis de estos hallazgos.

En el caso de las 18 mujeres portadoras de mutaciones en el gen *BRCA2*, 1 mujer (5,56%) presenta un STIL junto con un cistoadenoma seroso, otra de las mujeres (5,56%)

presenta una sobreexpresión del gen p53 y 16 (88,89%) no presentan lesiones histológicas significativas siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=8,88$ ,  $p=0,011$ ).

De las 9 mujeres de nuestro estudio que tuvieron un estudio *BRCA* no informativo, pero presentaban antecedentes familiares de cáncer de mama y ovario hereditario, 6 de ellas presentaron una sobreexpresión del p53 en las trompas de Falopio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=7,03$  y  $p=0,044$ ).

MUTACIONES Y ANTECEDENTES PERSONALES	HALLAZGOS DE AP EN LAS TROMPAS DE FALOPIO
Sin estudio <i>BRCA</i> + cáncer de mama (n=4)	No
Sin estudio <i>BRCA</i> (n=5)	No
<i>BRCA</i> de significado incierto (n=1)	No
Mutación <i>BRCA1</i> + cáncer de mama (n=6)	Sobreexpresión p53 (n=2)
Mutación <i>BRCA1</i> (n=18)	Sobreexpresión p53 (n= 8)
Mutación <i>BRCA2</i> + cáncer de mama (n= 8)	Sobreexpresión p53 (n=1)
Mutación <i>BRCA2</i> (n=18)	Sobreexpresión p53 (n=1) STIL (n=1)
Estudio <i>BRCA</i> no informativo (n= 9)	Sobreexpresión p53 (n=6)
TOTAL (n=51)	Sobreexpresión p53 (n=15) STIL (n=1) Sin hallazgos (n=35)

**Tabla 10.** Resumen de los hallazgos anatomopatológicos en las trompas de Falopio en relación con las mutaciones.

AP: Anatomía Patológica.

La salpingo-ooforectomía se realizó mediante laparoscopia en 50 de los 51 casos (98%) y sólo se detectó una complicación postoperatoria que consistió en una hernia umbilical no complicada.

**El porcentaje de complicaciones tras la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica fue < 2%**

A modo de resumen de nuestros resultados, la tabla 11 muestra la descripción de los datos demográficos y clínicos tras el análisis estadístico:

<b>Variables</b>	<b>media</b>	<b>ds</b>
Edad al diagnóstico del cáncer de mama	48,90	9,87
Edad en el momento de la cirugía	51,28	8,42
	<b>N</b>	<b>%</b>
Mutación genes		
Sin estudio del <i>BRCA</i>	5	9,80
<i>BCRA 1</i>	18	35,29
<i>BCRA 2</i>	18	35,29
Variante de significado incierto	1	1,96
<i>BRCA</i> no informativo	9	17,65
Cáncer de mama pre-quirúrgico	27	52,94
Síndrome de Lynch	1	1,96
Procedimiento quirúrgico (laparoscopia)	50	98,04
Complicaciones post-quirúrgicas		
Hernia umbilical	1	1,96
Mastectomía bilateral	10	19,61
Recidiva del cáncer de mama (n=18)	1	5,56
Cáncer de mama post-quirúrgico (n=23)	2	8,70
Carcinomatosis peritoneal	0	0
Anatomía patológica		
Sin lesiones	35	68,63
STIL	1	1,96
Sobreexpresión p53	15	29,41

**Tabla 11.** Descripción de los datos clínicos y demográficos

ds: desviación estándar.

## DISCUSIÓN

El cáncer de ovario es el cáncer ginecológico más letal en las mujeres. En 2018 se diagnosticaron unos 22240 casos nuevos de cáncer de ovario que provocaron unas 14070 defunciones en los Estados Unidos. En España, se diagnostican unos 3400 casos cada año con unos 1960 fallecimientos por esta causa en 2016 (último año con estadísticas disponibles).

El cáncer epitelial se considera el tipo más común de cáncer de ovario y es responsable de aproximadamente el 90% de los casos. El cáncer epitelial de ovario consiste en un grupo heterogéneo de subtipos histológicos, que incluyen carcinoma seroso, endometriode, de células claras y mucinoso. El carcinoma seroso de alto grado (HGSOC) representa la mayoría de los casos de cáncer de ovario en estadio avanzado y con frecuencia se asocia con un pronóstico desfavorable. Por lo tanto, es crucial dilucidar la carcinogénesis de HGSOC e identificar los factores protectores que ayuden a reducir su incidencia o a prevenir su aparición.

La teoría tradicional de que el cáncer de ovario surgía del epitelio de la superficie ovárica fue propuesta inicialmente por Fathalla en 1971<sup>69</sup>. Se asumió que el uso excesivo y la reparación repetida del epitelio ovárico culminaba en transformaciones malignas, un concepto que fue respaldado por la evidencia epidemiológica que revelaba una mayor incidencia de cáncer de ovario en mujeres que nunca habían estado embarazadas<sup>70</sup>. Sin embargo, la teoría convencional ha sido cuestionada; el proceso de transformación del epitelio de la superficie ovárica a cáncer de ovario nunca se ha identificado ni definido con precisión, y el cáncer de ovario es más similar histológicamente al epitelio de la trompa de Falopio que al propio epitelio de la superficie ovárica<sup>71</sup>.

Como consecuencia de esto, se ha desarrollado un modelo que propone que el epitelio de la trompa de Falopio puede ser el origen del carcinoma seroso de alto grado. Las primeras investigaciones<sup>31</sup> encontraron carcinoma de la trompa de Falopio en 5 de 13 casos analizados en anexectomías profilácticas de mujeres portadoras de mutaciones *BRCA* siguiendo un protocolo de corte y examen extensivo de la fimbria (SEE-FIM); sin embargo, no se identificaron carcinomas de ovario, lo que indicaba que la fimbria era la ubicación más común para el carcinoma seroso temprano en esta serie de mujeres con *BRCA* positivo. Posteriormente, Callahan et al.<sup>35</sup> informaron de 123 casos de mujeres con *BRCA* positivo que se sometieron a una cirugía para la reducción del riesgo de cáncer de ovario (salpingo-ooforectomía bilateral), entre las que se identificaron 6 lesiones intraepiteliales en la región fimbrial o ampular de la trompa de Falopio. Estos hallazgos han sido corroborados posteriormente por otros estudios que han demostrado el origen tubárico del cáncer de ovario<sup>72,73</sup>. En el reciente estudio de Koc et al.<sup>67</sup> se detectaron lesiones tubáricas precursoras –STIC- en 15 de los 39 casos de HGSOC.

En consecuencia, las recomendaciones de la Society of Gynecologic Oncology para la prevención del cáncer de ovario indican la importancia del epitelio de la trompa de Falopio como una fuente potencial de HGSOC<sup>74</sup>. Además, paralelamente a la

implementación de la nueva clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)<sup>75</sup>, la clasificación revisada de la Organización Mundial de la Salud (OMS)<sup>76</sup> elimina el enfoque previo sobre el origen mesotelial del cáncer de ovario y presenta una discusión de la carcinogénesis tubárica de carcinomas serosos de alto grado hereditarios y otros tipos.

Las trompas de Falopio se han convertido, por tanto, en un importante lugar de origen, no solo para el cáncer seroso temprano en mujeres con mutaciones hereditarias en *BRCA1/BRCA2*, sino también como fuente de muchos carcinomas serosos pélvicos. Con esta mayor atención, ha llegado la inevitable necesidad de determinar qué anomalías epiteliales son clínicamente importantes y cómo deben ser informadas por el patólogo en ejercicio. El protocolo SEE-FIM facilita la identificación de lesiones que no son distinguibles por el protocolo de muestreo clásico, y esto resulta en una estadificación del tumor más precisa y una mejor comprensión de la carcinogénesis. Muchas investigaciones han demostrado el beneficio del protocolo SEE-FIM, especialmente en casos de alto riesgo<sup>31,35, 67,77,78</sup>.

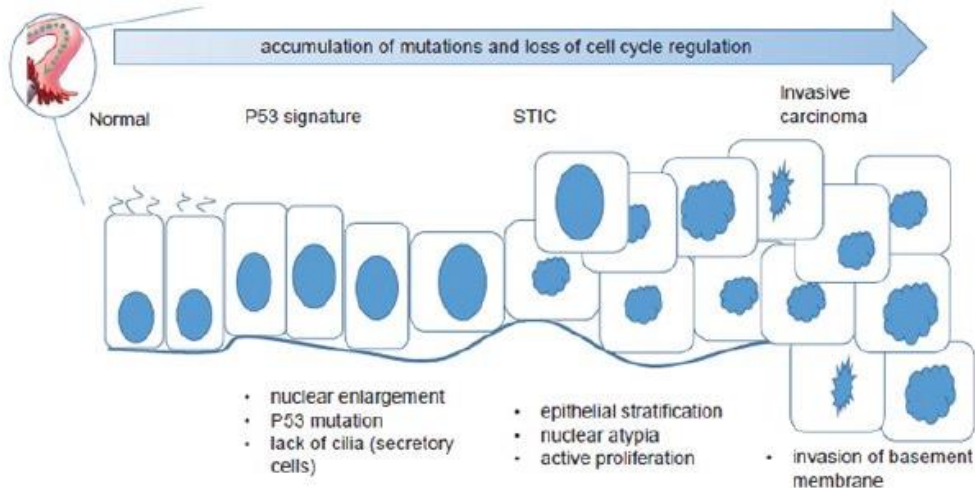
En nuestra serie de 51 casos de salpingo-ooforectomías profilácticas realizadas en mujeres de alto riesgo no se han identificado carcinomas de ovario, tampoco lesiones STIC (carcinomas tubáricos serosos intraepiteliales), ni STIL-US (lesiones tubáricas benignas serosas intraepiteliales de significado incierto). Se ha identificado, únicamente, un caso de lesión tubárica benigna (STIL) en una paciente sana portadora de la mutación *BRCA2* que además tenía una sobreexpresión del p53.

Los estudios de Leitao et al<sup>79</sup> demostraron que la mutación de *TP53* era común en los carcinomas de ovario en etapa temprana de histología serosa, con una frecuencia de mutación comparable a la publicada para los tumores en etapa avanzada. Las mutaciones de *TP53* estaban presentes en el 67% de los cánceres serosos y 21% de los cánceres no serosos ( $p = 0,0002$ ). Las mutaciones fueron igualmente comunes entre los tumores en estadio I y estadio II de histología serosa. A partir de estos estudios se puede inferir que la mutación *TP53* ocurre temprano en la progresión de la variante serosa del carcinoma de ovario.

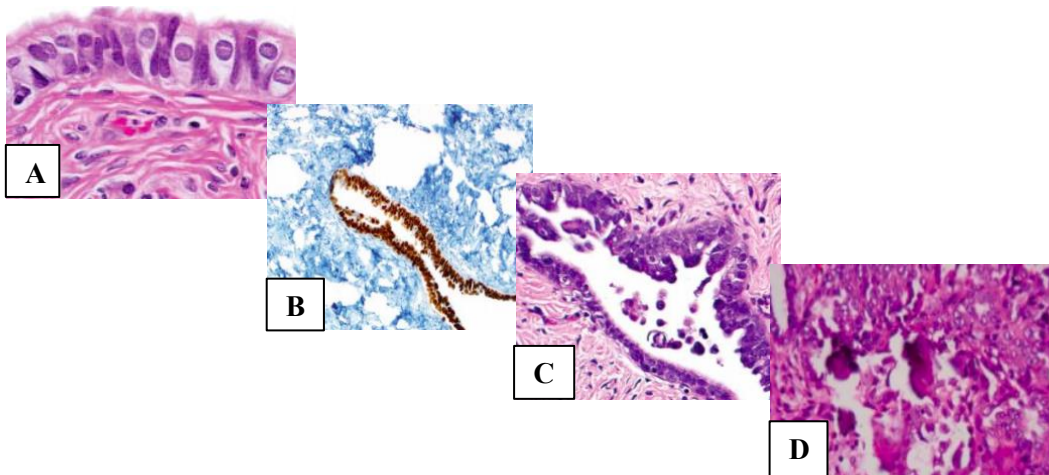
Yemelyanova et al.<sup>80</sup> intentaron aclarar la relación de la expresión inmunohistoquímica de p53 con el estado del gen *TP53* en el cáncer de ovario. Analizaron las mutaciones de *TP53* por secuenciación y realizaron un análisis inmunohistoquímico de la expresión de p53 en 57 carcinomas de ovario de diferentes histologías. Los tumores que fueron completamente negativos (tinción de células al 0%) tuvieron una mutación de *TP53* en el 65% de los casos. La combinación de dos patrones de marcaje inmunohistoquímico asociados con mutaciones *TP53* (0% y 60-100% de células positivas), identificó correctamente una mutación en el 94% de los casos ( $p < 0,001$ ). Concluyeron que el análisis inmunohistoquímico se puede utilizar como un método robusto para detectar la presencia de una mutación *TP53* en los carcinomas de ovario. Las imágenes histológicas e inmunohistoquímicas de la trompa de Falopio se muestran en la figura 11.

Por tanto, la sobreexpresión difusa de p53 (en más del 60% de las células) se puede interpretar como la traducción de una mutación del gen *TP53*. Reade et al<sup>81</sup> identificaron la llamada “firma p53” como un precursor de STIC. Una firma p53 es una sección del epitelio tubárico exclusivamente secretora y de aspecto benigno que ha desarrollado una mutación del gen *TP53*, pero no tiene marcada histología celular atípica y tiene un índice de proliferación normal (Ki-67 normal). Esta lesión aparece en asociación con STIC y HGSOC, pero también cuando se analizan las trompas de Falopio normales de mujeres portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2*. Estas firmas p53 no están asociadas con enfermedad diseminada en ausencia de STIC, lo que sugiere que son solo el primer paso en el desarrollo de los carcinomas serosos de alto grado del ovario.

Esta adquisición gradual de mutaciones es el fundamento biológico de la hipótesis del origen tubárico del carcinoma seroso pélvico: primero aparece como firma p53, luego como STIC y finalmente como HGSOC. Esto respalda el concepto de un espectro de cambios neoplásicos que van desde el epitelio normal de la trompa de Falopio hasta el HGSC. Esta progresión se ilustra en la figura 10.



**Figura 10.** Acumulación de mutaciones y pérdida de la regulación del ciclo celular como hipótesis propuesta para el desarrollo de HSCOG (tomado de Reader et al, 2014)<sup>81</sup>



**Figura 11.** Imágenes histológicas e inmunohistoquímicas de la trompa de Falopio: A. Normal; B. Firma p53; C. STIC; D. HSOGC. Cortesía de la Dra. Pilar García Arranz (Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla).

En nuestro trabajo, el análisis inmunohistoquímico de la expresión de p53 en las trompas de Falopio resultó el marcador anatomopatológico con mayor rendimiento diagnóstico. Del total de los 51 casos analizados en nuestra serie, 15 presentaban una sobreexpresión de p53 (29,4%), lo que supone aproximadamente 1/3 de todas las mujeres de nuestro estudio.

Entre las mujeres con alto riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario, pero con *BRCA* no informativo, encontramos que el 66,6% (6 de los 9 casos) presentaban una sobreexpresión del gen *TP53*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=7,03$  y  $p=0,044$ ). Esto podría suponer que la firma p53 sería un marcador de malignidad para otras anomalías genéticas no relacionadas con los genes *BRCA 1* y *2*, lo cual abre nuevas vías de investigación.

Casi el 89% de las mujeres portadoras de la mutación *BRCA2*, no presentaban lesiones histológicas ni en los ovarios ni en las trompas de Falopio, ni tampoco sobreexpresión de p53, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=8,88$ ,  $p=0,011$ ). En el caso de las mujeres portadoras de mutación *BRCA1*, el 44,4% presentaban una sobreexpresión de p53, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en este caso ( $X^2= 2,79$ ,  $p=0,284$ ).

En la práctica clínica, los ginecólogos recomiendan una salpinguectomía bilateral preventiva para mujeres con alto riesgo de cáncer de ovario<sup>74</sup>. El Servicio de Genética Médica del Instituto Nacional del Cáncer en Milán<sup>68</sup> identificó a 186 portadoras de mutaciones de línea germinal *BRCA1/BRCA2* susceptibles de someterse a una salpingo-ooforectomía profiláctica. Entre las mujeres que aceptaron someterse a la intervención (50% de las susceptibles) se identificaron seis tumores ginecológicos primarios clínicamente ocultos (2 carcinomas serosos en estadio IIIC del ovario, 3 carcinomas serosos in situ en la trompa de Falopio y 1 carcinoma seroso invasivo en estadio IIB de la trompa de Falopio) y 1 metástasis oculta en el ovario de carcinoma de mama. El número relativamente alto de neoplasias de la trompa de Falopio encontradas en este grupo de pacientes subraya el vínculo entre la mutación y el riesgo de desarrollar cáncer de trompas, y subraya la necesidad de incluir la extirpación de las trompas en el momento de la ooforectomía y de evaluar exhaustivamente las muestras a nivel microscópico.

La realización de la salpinguectomía sola tiene las ventajas de mantener la función hormonal del ovario y preservar la fertilidad (con el uso de técnicas de reproducción asistida). Sin embargo, todavía no hay evidencia clínica de que la salpinguectomía sola sea una estrategia eficaz para reducir el riesgo en las mujeres con mutaciones *BRCA*. La salpinguectomía, por lo tanto, no puede recomendarse en la actualidad como una alternativa a la salpingo-ooforectomía en estas pacientes de alto riesgo.

En contraposición a la salpinguectomía aislada, numerosas investigaciones apuntan que la salpingo-ooforectomía reduce el riesgo de cáncer de mama en portadoras premenopáusicas de *BRCA* hasta en un 50%<sup>82</sup>. Li et al <sup>83</sup> estudiaron el papel



de la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica y la mastectomía profiláctica bilateral en mujeres portadoras de la mutación *BRCA1* y *BRCA2*. En su serie, ambas cirugías profilácticas se asociaron con una disminución del riesgo de cáncer de mama (RR, 0.552; IC 95%, 0.448-0.682; RR, 0.114; IC 95%, 0.041-0.317, respectivamente). Observaron hallazgos similares en las portadoras de mutación *BRCA1* y *BRCA2* por separado.

Además, la mastectomía profiláctica contralateral disminuyó significativamente la incidencia de cáncer de mama contralateral en portadoras de mutación *BRCA1/BRCA2* (RR, 0.072; IC del 95%, 0.035-0.148)<sup>83</sup>. Es de destacar que en ese trabajo, la salpingo-ooforectomía profiláctica se asoció con una mortalidad por todas las causas significativamente menor en las portadoras de la mutación *BRCA1/BRCA2* sin cáncer de mama (HR, 0.349; IC 95%, 0.190-0.639) y aquellas con cáncer de mama (HR, 0.432; IC 95%, 0.318 -0.588). Además, la mortalidad por todas las causas fue significativamente menor en los pacientes con mastectomía bilateral profiláctica (HR, 0.512; IC 95%, 0.368-0.714).

En el reciente meta-análisis de Xiao et al <sup>84</sup>, la salpingo-ooforectomía reduce un 42% la incidencia del cáncer de mama en aquellas mujeres sin historia de cáncer de mama previo a la cirugía profiláctica (HR=0,58%, IC95%=0,37-0,78%) y disminuye el riesgo de recidiva un 50% en mujeres con historia de cáncer de mama previa a la cirugía con la mutación en *BRCA1/2* (HR=0,50%, IC95%=0,31-0,69%). Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos subtipos de mutación, la eficacia post-operatoria de las mujeres con la mutación *BRCA1* fue superior, con respecto a aquellas con la mutación en *BRCA2*. No obstante, en el estudio de Heemskerk-Gerritsen et al <sup>82</sup> no se obtuvo una asociación estadísticamente significativa entre la cirugía anexial profiláctica y la reducción del riesgo de cáncer de mama tras la cirugía, pudiendo deberse al tipo de mutación genética y a la proporción de pacientes del estudio.

En nuestra serie, la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica en mujeres de alto riesgo se asoció a una tasa de incidencia y de recidiva de cáncer de mama cercana a cero. De las 27 mujeres con antecedentes previos de cáncer de mama, 9 se sometieron a una mastectomía bilateral profiláctica. De las 18 mujeres restantes que estaban en riesgo de desarrollar otro cáncer de mama, solo 1 paciente desarrolló una recidiva, tratándose de un carcinoma lobulillar infiltrante, siete años después de la cirugía profiláctica. La edad de la paciente en el momento de la cirugía fue de 52 años, presentaba un *BRCA* no informativo en agregación familiar y en el análisis anatomopatológico de las trompas de Falopio se describió una sobreexpresión de p53. Podemos concluir, por tanto, que en el 94% de los casos de nuestra serie no hubo recidiva del cáncer de mama tras la cirugía profiláctica.

De las 24 mujeres sin antecedentes personales de cáncer de mama, 2 desarrollaron un cáncer de mama de tipo carcinoma ductal infiltrante, dos años después de la cirugía profiláctica: uno de los casos era una paciente portadora de mutación *BRCA1* que en el análisis anatomopatológico de las trompas de Falopio mostró sobreexpresión de p53; la otra paciente presentaba una mutación *BRCA2* y ningún hallazgo significativo en el análisis histológico de las trompas de Falopio. Aún siendo una serie con un pequeño número de casos, nuestros resultados indican que más del 90%

de las mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario no desarrollaron cáncer de mama tras una salpingo-ooforectomía profiláctica.

En una reciente revisión de la Cochrane <sup>85</sup> se encontró una evidencia de certeza muy baja de que la salpingo-ooforectomía profiláctica pueda aumentar la supervivencia general y disminuir la mortalidad por HGSC y cáncer de mama para las portadoras de *BRCA1* y *BRCA2*. Estos resultados deben interpretarse con cautela debido a las dificultades metodológicas que muestran los diseños de los estudios. Tampoco se pueden sacar conclusiones con respecto a la incidencia de fractura ósea, calidad de vida o los eventos adversos graves en mujeres sometidas a salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica o para los efectos de la misma según la edad de la cirugía.

En el meta-análisis de Xiao et al <sup>84</sup> se observaron diferencias en la incidencia y la supervivencia del cáncer de mama según el tipo de mutación genética. Mavaddat et al <sup>86</sup> sugieren que esto podría ser explicado por la etiopatogenia de las mutaciones *BRCA1/2* en el cáncer de mama. Recientes estudios <sup>86,87</sup> han demostrado que los receptores estrogénicos (RE) y de progesterona (RP) son negativos con más frecuencia en la mutación *BRCA1*, por lo que presentan células cancerosas de alto grado de crecimiento celular; estas dos características implican que la quimioterapia es más eficaz que la hormonoterapia (terapia antiestrogénica) para tratar este tipo de cáncer. En la mutación *BRCA2* ambos receptores tienden a ser positivos y, por tanto, más sensibles a la hormonoterapia. Kotsopoulos et al <sup>88</sup> sugieren que las portadoras de la mutación *BRCA1* presentan un cáncer de mama RE positivo en un 27% de los casos, mientras que las mujeres con la mutación en *BRCA2* lo presentan en un 80%.

En cuanto a la asociación entre la cirugía anexial profiláctica y la mortalidad por cáncer de mama, algunos estudios han concluido que la salpingo-ooforectomía profiláctica reduce la mortalidad en mujeres sin historia de cáncer de mama un 23%, en comparación con aquellas mujeres con historia de cáncer de mama previa a la cirugía, que lo disminuye un 34% <sup>83,84</sup>. En la misma línea, Domechek et al <sup>89</sup> mostraron una reducción estadísticamente significativa en la mortalidad por cáncer de mama si la cirugía se realizaba en mujeres con historia de cáncer de mama previa a la cirugía; de este modo, parece que el diagnóstico de cáncer de mama previo a la realización de la cirugía anexial profiláctica es uno de los factores que afectan a la mortalidad del cáncer de mama <sup>83</sup>. Xiao et al <sup>84</sup> analizaron los distintos tipos de mutación y observaron que la cirugía puede reducir la mortalidad en mujeres con la mutación *BRCA1* (HR=0,29, IC95%=0,02-0,55), no obstante, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mutación en *BRCA2* (p=0,801).

Varios trabajos <sup>53,88,89</sup> han estudiado el impacto de la edad a la que se realiza la salpingo-ooforectomía profiláctica sobre el riesgo de cáncer de mama, mostrando que las mujeres que se someten a la salpingo-ooforectomía bilateral antes de los 50 años obtienen un mayor beneficio (HR=0,45, IC95%= 0,24-0,67). Li et al <sup>83</sup> concluyeron que en aquellas mujeres con la mutación *BRCA1* sin historia de cáncer de mama, la cirugía anexial profiláctica puede reducir el riesgo de este cáncer si se realiza antes de los 50 años, pero no tiene efecto protector si se realiza más tarde de los 50 años. Domchek et al <sup>89</sup> encontraron también resultados similares e investigaron la relación entre la tasa de supervivencia y la salpingo-ooforectomía a diferentes edades, no encontrando

diferencias estadísticamente significativas entre las causas de mortalidad en mujeres con menos de 50 años, ni tampoco con más de 50. Metcalfe et al.<sup>90</sup> también concluyeron que las mujeres con más de 50 años no se benefician de la cirugía profiláctica.

En nuestro trabajo, es importante destacar que de las mujeres que se sometieron a la salpingo-ooforectomía profiláctica, 25 tenían una edad inferior a 50 años (49%) y de ellas 13, inferior a 45 años (25,5%). En el momento de la cirugía tenían una edad media de 51,28 años; la única recidiva del cáncer de mama se presentó a una edad de 54 años, habiéndose realizado la cirugía profiláctica a los 52 años, y las dos mujeres con cáncer de mama post-quirúrgico, lo desarrollaron con 48 y 66 años, teniendo una edad de 46 y 64 años respectivamente en el momento de la cirugía.

La salpinguectomía puede tener un papel en pacientes seleccionados que no están dispuestos a someterse a una anexectomía bilateral. Kwon et al.<sup>91</sup> desarrollaron un modelo de simulación (Markov Monte Carlo) para estimar los costos y beneficios de tres estrategias de reducción de riesgo en portadores de mutación *BRCA* que aún no han tenido cáncer de mama u ovario: (1) salpingo-ooforectomía bilateral a los 40 años, (2) salpinguectomía bilateral a la edad de 40 años, y (3) salpinguectomía bilateral a la edad de 40 años seguida de ooforectomía bilateral a la edad de 50 años. Encontraron que la salpingo-ooforectomía bilateral estaba asociada con el costo más bajo y la mayor esperanza de vida en comparación con las otras dos estrategias. Sin embargo, cuando se incluyeron medidas de calidad de vida, la salpinguectomía seguida de una ooforectomía retrasada produjo la mayor esperanza de vida ajustada a la calidad. Esta estrategia puede resultar la más aceptable en esta población joven y merece un estudio prospectivo adicional.

¿Podríamos también usar esta información para prevenir el cáncer de ovario en mujeres en la población general que tienen un riesgo medio o basal de cáncer de ovario?

La evidencia detrás de la hipótesis de las trompas de Falopio como responsables del carcinoma seroso de alto grado de la pelvis llevó a la práctica de la salpinguectomía en casos de histerectomía benigna, incluso como método de esterilización, debido a la reducción de 42 a 77% del riesgo de padecer alguna neoplasia epitelial maligna del ovario<sup>92</sup>. El Grupo de Prevención de Cáncer de Ovario de British Columbia sugiere que la salpinguectomía profiláctica reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de ovario en el 50% de los casos después de 20 años, en un 20% cuando la salpinguectomía se efectúa durante la histerectomía y en un 20% en quienes se practica salpinguectomía en vez de ligadura tubárica<sup>93,94</sup>. Un análisis de costo-beneficio mostró que la salpinguectomía bilateral con preservación de los ovarios era la mejor estrategia de prevención en mujeres con riesgo medio de padecer cáncer de ovario; sin embargo, actualmente no existe evidencia clínica que demuestre que la salpinguectomía reduce el riesgo de cáncer de ovario y, dada la edad de las mujeres en la población general que se están sometiendo a este tipo de salpinguectomía, pasarán muchos años antes de que seamos capaces de detectar un impacto en la incidencia de cáncer de ovario o en la distribución de los subtipos histológicos de cáncer de ovario.

## CONCLUSIONES

Se han estudiado los hallazgos anatomopatológicos detectados tras la salpingo-ooforectomía profiláctica de mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario. Un total de 51 mujeres de alto riesgo se sometieron a esta cirugía profiláctica en nuestro Hospital en el período estudiado (2013-2018).

1. El 88% de las mujeres estudiadas eran portadoras de una mutación en *BRCA1* o *BRCA2* y de la mutación *BRCA* no informativa.

2. En nuestro estudio, el análisis inmunohistoquímico de la expresión de p53 en las trompas de Falopio resultó el marcador anatomopatológico con mayor rendimiento diagnóstico. Del total de los 51 casos analizados en nuestra serie, 15 presentaban una sobreexpresión de p53 (29,4%), lo que supone aproximadamente 1/3 de todas las mujeres de nuestro estudio.

**El estudio anatomopatológico clásico de las trompas de Falopio obtiene su máximo rendimiento pronóstico mediante el análisis de la sobreexpresión de p53, lo que parece traducir una mutación del gen *TP53*.**

**Pese a la aplicación del protocolo SEE-FIM no se han detectado lesiones intraepiteliales malignas (STIC) en las trompas de Falopio analizadas en nuestra serie.**

3. El 55% de las mujeres analizadas ya habían desarrollado un cáncer de mama previo a la salpingo-ooforectomía profiláctica a una edad temprana (media 48,9 años con una ds de 9,87) demostrando la alta susceptibilidad del grupo estudiado a la aparición de cáncer de mama y ovario.

4. La salpingo-ooforectomía profiláctica se realizó a una edad media de 51 años, aunque el 49% de las mujeres estudiadas tenía menos de 50 años en el momento de la cirugía. De acuerdo con la literatura analizada, nuestros resultados también sugieren que la salpingo-ooforectomía profiláctica debería realizarse en pacientes menores de 50 años, ya que ha demostrado un mayor beneficio a esta edad.

5. El abordaje quirúrgico fue laparoscópico en 50 de los 51 casos y no se registró ninguna complicación grave en nuestra serie.

**La vía de abordaje para la salpingo-ooforectomía profiláctica recomendada debe ser laparoscópica por las ventajas que supone para la paciente y la ausencia de complicaciones graves.**

6. Hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $X^2= 16,73$ ,  $p=0,004$ ) cuando analizamos las mutaciones de los genes *BRCA* y los resultados anatomopatológicos del análisis de las trompas de Falopio tras la salpingo-ooforectomía profiláctica. De las 18 mujeres portadoras de una mutación *BRCA1*, 8 de ellas (44,4 %) presentaban una sobreexpresión de p53, si bien este hallazgo no tuvo significación estadística ( $X^2= 2,79$ ,  $p=0,284$ ). En el caso de las mujeres con mutación en el gen *BRCA2*, 1 mujer (5,56%) presenta un STIL junto con un cistoadenoma seroso, otra de las mujeres (5,56%) presenta una sobreexpresión de p53 y 16 (88,89%) no presentan lesiones histológicas significativas siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=8,88$ ,  $p=0,011$ ).

**Nuestros resultados, de acuerdo con los estudios existentes y que se han revisado en este trabajo, apoyan con alto nivel de evidencia que se debe recomendar la realización de una salpingo-ooforectomía profiláctica a todas las mujeres portadoras de una mutación *BRCA1* antes de los 50 años.**

7. De las 9 mujeres de nuestro estudio que tuvieron un estudio *BRCA* no informativo, 6 de ellas (66,6%) presentaron una sobreexpresión de p53 en las trompas de Falopio, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $X^2=7,03$  y  $p=0,044$ ). Este hallazgo indica que la sobreexpresión de p53 podría tratarse de un marcador de malignidad no solo para las mutaciones en los genes *BRCA*, sino también para otras anomalías genéticas no relacionadas con estos genes tales como la mutación del gen *PALB2*, *STK11* o *PTEN*.

**Nuestros resultados apoyan la recomendación de una salpingo-ooforectomía profiláctica en aquellas mujeres consideradas de alto riesgo de cáncer de mama y ovario y con un estudio *BRCA* no informativo.**

8. Ninguna de las 5 mujeres sin estudio *BRCA*, pero que habían sufrido un cáncer de mama esporádico, mostraron hallazgos anatomopatológicos en las trompas de Falopio, lo que demuestra la ausencia de marcadores de malignidad en estas mujeres.

**No existe evidencia para recomendar la realización de una salpingo-ooforectomía profiláctica en mujeres con un cáncer de mama esporádico.**

9. En nuestra serie, la salpingo-ooforectomía bilateral profiláctica en mujeres de alto riesgo se asoció a una tasa de incidencia y de recidiva del cáncer de mama cercanas a cero. En el 94% de los casos no hubo recidiva del cáncer de mama tras la cirugía profiláctica y más del 90% de las mujeres de alto riesgo de cáncer de mama y ovario no desarrollaron cánceres de mama tras la cirugía en el tiempo de seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. ARCI: OMS; [último acceso el 13/01/18]. Accesible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. [último acceso el 26/12/16]. Accesible en: <http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operación.htm?c>.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
4. Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A et al. EURO CARE-3 summary: cáncer survival in Europe at the end of the 20th century. *Annals of Oncology*. 2003;14: 128-149.
5. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(4):1120.
6. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, et al. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2014; 20:764–75.
7. World Health Organization. WHO classification of tumours of female reproductive organs. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours. 4th ed. Lyon: IARC; 2014.
8. Kurman RJ, Shih I-M. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol*. 2016;186:733–47.
9. Kaldawy A, Segev Y, Lavie O, et al. Low-grade serous ovarian cancer: a review. *Gynecol Oncol*. 2016;143:433–8.
10. Köbel M, Duggan MA, Napsin A. Another milestone in the subclassification of ovarian carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2014;142:735–7.
11. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474:609–15.
12. Gadducci A, Di Cristofano C, Zavaglia M, et al. p53 gene status in patients with advanced serous epithelial ovarian cancer in relation to response to paclitaxel-plus platinum-based chemotherapy and long-term clinical outcome. *Anticancer Res*. 2006;26:687–93.
13. Lavarino C, Pilotti S, Oggionni M, et al. Gene status and response to platinum/paclitaxel-based chemotherapy in advanced ovarian carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3936–45
14. Anderson KS, Wong J, Vitonis A, et al. p53 autoantibodies as potential detection and prognostic biomarkers in serous ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2010;19:859–68.
15. Ledermann JA, Drew Y, Kristeleit RS. Homologous recombination deficiency and ovarian cancer. *Eur J Cancer*. 2016;60:49–58.
16. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*

- 2003;72:1117-30.
17. Milne RL, Osorio A, Cajal TR, et al. The average cumulative risks of breast and ovarian cancer for carriers of mutations in BRCA1 and BRCA2 attending genetic counseling units in Spain. *Clin Cancer Res.* 2008 May 1;14(9):2861-9.
  18. Zhong Q, Peng HL, Zhao X, et al. Effects of BRCA1- and BRCA2-related mutations on ovarian and breast cancer survival: a meta-analysis. *Clin Cancer Res.* 2015;21:211–20.
  19. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:852–61.
  20. Arts-de Jong M, de Bock GH, van Asperen CJ, et al. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;61:137–45.
  21. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27:1449–55.
  22. NCCN Guidelines. Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2015.
  23. Monte NM, Webster KA, Neuberg D, et al. Joint loss of PAX2 and PTEN expression in endometrial precancers and cancer. *Cancer Res* 2010; 70: 6225.
  24. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376: 1835.
  25. Lee Y, Miron A, Drapkin R, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26.
  26. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, et al. Occult Carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:1283.
  27. Colgan TJ. Challenges in the early diagnosis and staging of Fallopian-tube carcinomas associated with BRCA mutations. *Int J Gynecol Pathol* 2003;22:109.
  28. Ambros RA, Sherman ME, Zahn CM, et al. Endometrial intraepithelial carcinoma: a distinctive lesion specifically associated with tumors displaying serous differentiation. *Hum Pathol* 1995; 26: 1260.
  29. Meserve EEK, Mirkovic J, Conner JR, et al. Frequency of “incidental” serous tubal intraepithelial carcinoma (SITC) in women without a history of or genetic risk factor for high-grade serous carcinoma: A six-year study. *Gynecol Oncol* 2017; 146:69.
  30. Rabban JT, Vohra P, Zaloudek CJ. Nongynecologic metastases to fallopian tube mucosa: a potential mimic of tubal high-grade serous carcinoma and benign tubal mucinous metaplasia or nonmucinous hyperplasia. *Am J Surg Pathol* 2015; 39:35.
  31. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006; 30:230–236.
  32. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009; 6:e1000114.
  33. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, et al. High grade serous ovarian carcinomas

- originate in the fallopian tube. *Nat Commun* 2017;8:1093.
34. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* 2006; 296:185.
  35. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3985–3990.
  36. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, et al. Support of the “fallopian tube hypothesis’ in a prospective series of risk reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Can cer* 2013;49:132.
  37. Powell CB, Chen LM, McLennan J, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutations carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21:846.
  38. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutations carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005;23:127.
  39. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a casual relationship. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:161.
  40. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008;26:4160
  41. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. “Primary peritoneal” high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011;120:470.
  42. Woodward ER, Sleightholme HV, Considine AM, et al. Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective. *BJOG* 114:1500-9, 2007.
  43. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 46:593-7, 2009.
  44. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk- reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA* 304:967-75, 2010.
  45. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 346:1616-22, 2002.
  46. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol* 20:1260-8, 2002.
  47. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 101:80-7, 2009.
  48. Finch AP, Lubinski J, Moller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 32:1547-53, 2014.



49. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J, et al. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations: a case-control study. *Lancet Oncol* 2007; 8:26.
50. Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril* 2014; 102:19.
51. Gaitskell K, Coffey K, Green J, et al. Tubal ligation and incidence of 26 site-specific cancers in the Million Women Study. *Br J Cancer* 2016; 114:1033.
52. Schrag D; Kuntz KM, Garber JE, et al. Decision analysis-effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *J Clin Oncol* 1998; 16:979.
53. Eisen A, Rebbeck TR, Wood WC, et al. Prophylactic surgery in women with a hereditary predisposition to breast and ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:1980.
54. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000; 283:2260.
55. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012; 124:347.
56. González Larriba JL, Espinosa E, Garcia Carbonero I, et al. Sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma: pre-clinical and clinical rationale for selecting a second- or subsequent-line therapy with a different mechanism of action. *Cancer Metastasis Rev* 31 Suppl 1:S11- 7, 2012.
57. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 23:7804-10, 2005.
58. Struewing JP, Watson P, Easton DF, et al. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1995;33.
59. Karlan BY, Baldwin RL, Lopez-Luevanos E, et al. Peritoneal serous papillary carcinoma, a phenotypic variant of familial ovarian cancer: implications for ovarian cancer screening. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:917.
60. Zhou J, Iwasa Y, Konishi I, et al. Papillary serous carcinoma of the peritoneum in women. A clinicopathologic and Immunohistochemical study. *Cancer* 1995; 76:429.
61. Casey MJ, Synder C, Bewtra C, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in women of hereditary breast ovarian cancer syndrome associated with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Gynecol Oncol* 2005;97:457.
62. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. *Canadian Cancer Statistics 2014*. Toronto ON; Canadian Cancer Society, 2014.
63. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95:S161.
64. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010; 46:2275.
65. Jordan SJ, Green AC, Whiteman DC, et al. Serous ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancers: a comparative epidemiological analysis. *Int J Cancer*

- 2008; 122:1598.
66. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 31:4188-98, 2013.
  67. Koc N, Ayas S, Arinkan SA. Comparison of the classical method and SEE-FIM protocol in detecting microscopic lesions in Fallopian tubes with gynecological lesions. *J Pathol Transl Med* 2018; 52(1): 21-27.
  68. Carcangiu ML, Peissel B, Pasini B, et al. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(10): 1222-30.
  69. Fathalla MF. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971; 2:163.
  70. Fraumeni JF Jr, Lloyd JW, Smith EM, et al. Cancer mortality among nuns: Role of marital status in etiology of neoplastic disease in women. *J Natl Cancer Inst.*1969; 42:455-468.
  71. Mhawech-Fauceglia P, Wang D, Samrao D, et al. Pair Box 8 (PAX8) protein expression in high grade, late stage (stages III and IV) ovarian serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2012;127:198-201.
  72. Seidman JD. Serous tubal intraepithelial carcinoma localizes to the tubal-peritoneal junction: A pivotal clue to the site of origin of extrauterine high-grade serous carcinoma (ovarian cancer). *Int J Gynecol Pathol.* 34:112-120.
  73. Erickson BK, Conner MG and Landen CN Jr. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209:409-414.
  74. Walker JL, Powell CB, Chen LM, et al. Society of gynecologic oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer.* 2015; 121:2108-2120.
  75. Duska LR and Kohn EC. The new classifications of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and their clinical implications. *Ann Oncol.* 2017; 28 Suppl 8.
  76. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293:695-700.
  77. Laokulrath N, Warnnissorn M, Chuangsuwanich T, et al. La selección y el examen extenso del extremo perfilado (SEE-FIM) de la trompa de Falopio en las prácticas de rutina, ¿vale la pena el esfuerzo?. *Obstet Gynaecol Res.* 2019; 45 (3): 665-670.
  78. Mehrad M1, Ning G, Chen EY, et al. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol.* 2010;17(5):293-302.
  79. Leitao MM1, Soslow RA, Baergen RN, et al. Mutación y expresión del gen TP53 en carcinoma de ovario epitelial en estadio temprano. *Gynecol Oncol.* 2004; 93 (2): 301-6.
  80. Yemelyanova A1, Vang R, Kshirsagar M, et al. Immunohistochemical staining patterns of p53 can serve as a surrogate marker for TP53 mutations in ovarian carcinoma: an immunohistochemical and nucleotide sequencing analysis. *Mod Pathol.* 2011;24(9):1248-53.

81. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, et al. The Fallopian Tube as the Origin of High Grade Serous Ovarian Cancer: Review of a Paradigm Shift *J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(2):133-140.
82. Heemskerk-Gerritsen BA, Seynaeve C, van Asperen CJ, et al. Breast cancer risk after salpingo-oophorectomy in healthy BRCA1/2 mutation carriers: revisiting the evidence for risk reduction. *J Natl Cancer Inst.* 2015;18:107(5).
83. Li X, You R, Wang X, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3971-81.
84. Xiao Y-L, Wang K, Liu Q, et al. Risk reduction and survival benefit of risk-reducing salpingo-oophorectomy in hereditary breast cancer: a meta-analysis and systematic review, *Clinical Breast Cancer* 2018, doi: <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2018.09.011>.
85. Eleje GU1, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD012464. doi: 10.1002/14651858.CD012464.pub2.
86. Mavaddat N, Barrowdale D, Andrulis IL, et al. Pathology of Breast and Ovarian Cancers among BRCA1 and BRCA2 Mutations Carriers: Results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(1):134-147
87. Brekelmans CT, Tilanus-Linthorst MM, Seynaeve C, et al. Tumour characteristics, survival and prognostic factors of hereditary breast cancer from BRCA2-, BRCA1- and non-BRCA1/2 families as compared to sporadic breast cancer cases. *Eur J Cancer* 2007; 43: 867-876.
88. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, et al. Bilateral Oophorectomy and Breast Cancer Risk in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers.[J]. *J Natl Cancer Inst,* 2017, 109(1):djw177.
89. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA 1 or BRCA 2 mutation carriers with cancer risk and mortality, *JAMA* 2010; 304:967.
90. Metcalfe K, Lynch H T, Ghadirian P, et al. Risk of ipsilateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers[J]. *Breast Cancer Research & Treatment,* 2011, 127(1):287-296.
91. Kwon JS, McAlpine JN, Hanley GE, et al. Costs and benefits of opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Obstet Gynecol.* 2015 Feb;125(2):338-45.
92. Swanson CL, Bakkum-Gamez JN. Options in prophylactic surgery to prevent ovarian cancer in high-risk women: how new hypotheses of Fallopian tube origin influence recommendations. *Curr Treat Options Oncol* 2016;17(5):20. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-016-0396-2>.
93. Foulkes WD. Preventing ovarian cancer by salpingectomy. *Curr Oncol* 2013; 20(3): 139-42.
94. Narod SA. Salpingectomy to prevent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2013; 20(3): 145-7.

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera expresar mi agradecimiento más sincero a todas las personas que me han ayudado a hacer posible el desarrollo de este trabajo fin de grado, especialmente a mi tutora, M<sup>a</sup> Yolanda Jubete Castañeda, por la generosidad que ha tenido a la hora de dedicarme su tiempo y por haberme dado la oportunidad de trabajar con ella; además su apoyo, supervisión y motivación durante los meses han sido fundamentales para el desarrollo de éste.

Gracias a mis padres y hermanas por apoyarme en todo momento, en especial a mi hermana María por sus aportaciones sobre estadística, colaborando conmigo directamente en este trabajo, y gracias a Cristian por su confianza y motivación diaria durante estos seis años.

Por último, doy las gracias a todos los tutores con los que he realizado los distintos rotatorios, especialmente durante este último curso, tanto por haberme aportado sus conocimientos como por haberme permitido acercarme a la práctica clínica, gracias al Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, al Hospital Sierrallana y a la Facultad de Medicina de la Universidad de Cantabria.