



Salpingectomía como opción de reducción del riesgo de cáncer de ovario

Gómez-Pue D,¹ Ibarrola-BuenAbad E,² Lara-Núñez D,² Vázquez-Alvarado AP,² Pérez-Quintanilla M¹

Resumen

ANTECEDENTES: en la última década se ha sugerido que las trompas de Falopio son el sitio de origen de la mayor parte de los carcinomas serosos del ovario de alto grado, pues representan 50% de todos los casos de cáncer epitelial de este sitio.

MÉTODO: revisión bibliográfica efectuada en las bases de datos MEDLINE, vía PubMed y Ovid, en idioma inglés y español con los términos o MeSH: “Salpingectomy”, “prophylactic”, “Ovarian Cancer”, “Fallopian tubes” y “salpingo-oophorectomy”, de artículos publicados entre 2005 y 2016.

CONCLUSIONES: la salpingectomía bilateral con preservación de los ovarios es una opción para reducir el riesgo de cáncer de ovario en pacientes a quienes se efectuará oclusión tubárica bilateral por paridad satisfecha o histerectomía por enfermedad benigna. Actualmente existen protocolos que evalúan el efecto de los ovarios en la producción hormonal postsalpingectomía. En pacientes con mutaciones genéticas en BRCA 1 y 2 se recomienda la salpingooferectomía al momento de tener paridad satisfecha, casi siempre entre los 35 y 40 años de edad para BRCA 1 y entre los 40 y 45 años para BRCA 2. La ooforectomía realizada en esta década se acompaña de consecuencias y efectos derivados de la menopausia prematura, por lo que algunos grupos han sugerido efectuar el procedimiento de reducción del riesgo de cáncer en dos pasos: 1) salpingectomía cuando la paciente tenga paridad satisfecha y 2) ooforectomía en la menopausia. Se encuentra en evaluación la seguridad oncológica de este abordaje. No se recomienda su práctica fuera de protocolo.

PALABRAS CLAVE: salpingectomía, cáncer de ovario, ovario, trompas de Falopio.

¹ Ginecología oncológica

² Ginecología y Obstetricia.

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, Santa Fe, Ciudad de México.

Recibido: abril 2016

Aceptado: mayo 2016

Correspondencia

Dra. Daniella Gómez Pue
dgp@ginecologiamx.com

Este artículo debe citarse como

Gómez-Pue D, Ibarrola-BuenAbad E, Lara-Núñez D, Vázquez-Alvarado AP, Pérez-Quintanilla M. Salpingectomía como opción de reducción de riesgo de cáncer de ovario. Ginecol Obstet Mex. 2016 sep;84(9):614-619.



Ginecol Obstet Mex. 2016 September;84(9):614-619.

Salpingectomy in ovarian cancer prevention: Evidence behind the hypothesis and surgical implications

Gómez-Pue D,¹ Ibarrola-BuenAbad E,² Lara-Núñez D,² Vázquez-Alvarado AP,² Pérez-Quintanilla M¹

Abstract

BACKGROUND: Over the last decade, evidence suggests the fallopian tubes are the origin of most of the high grade ovarian serous carcinomas. This type of carcinoma represents at least 50% of all the cases of epithelial ovarian cancer. Salpingectomy may lower the risk of high grade serous carcinoma. Removing the two fallopian tubes should be considered a strategy for risk reduction in patients who decide tubal sterilization or in patients with hysterectomy for benign disease. There are ongoing protocols that evaluate the ovarian hormonal production impact after prophylactic salpingectomy. In patients with BRCA1 and BRCA2 mutations, salpingo-oophorectomy is recommended usually between 35 to 40 years of age for BRCA 1 and between 40 and 45 years of age for BRCA 2. The oophorectomy done within these decades has the consequences and side effects of premature menopause, some physicians have suggested doing a two step procedure: perform a salpingectomy as soon as the patient has decided to have permanent birth control, and doing the oophorectomy at the onset of menopause. The oncological safety of this approach is still under evaluation and is not recommended outside a protocol.

KEY WORDS: Salpingectomy; Ovarian cancer; Ovarian; Salpingo-oophorectomy; Fallopian tubes

¹ Ginecología oncológica

² Ginecología y Obstetricia.

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC, Santa Fe, Ciudad de México.

Correspondence

Dra. Daniella Gómez Pue
dgp@ginecologiamx.com

ANTECEDENTES

El cáncer de ovario es una de las neoplasias ginecológicas con mayor tasa de mortalidad en todo el mundo. Hasta el momento no existe un método de escrutinio adecuado para establecer el diagnóstico oportuno. Al inicio de la enfermedad no hay síntomas y conforme evoluciona, el cuadro clínico es difuso; en general, los síntomas suelen confundirse y tratarse como una enfermedad gastrointestinal benigna por periodos prolongados, por lo que en la mayoría de

los casos el diagnóstico se establece en etapas avanzadas.¹

Los avances en métodos diagnósticos y estrategias terapéuticas no han logrado disminuir significativamente la mortalidad por cáncer de ovario; por tanto, una de las áreas con mayor repercusión en la disminución de la morbilidad y mortalidad de la enfermedad es la prevención primaria.

Las técnicas actualmente utilizadas para determinar el sitio de origen de las células neoplásicas

reportan que 70% de los carcinomas serosos de alto grado se originan en las trompas de Falopio.² Este hallazgo puede tener implicaciones importantes en el tratamiento quirúrgico de las pacientes con riesgo genético de cáncer de ovario (mutaciones de BRCA). Además, representa un argumento para la extirpación de las salpinges durante la histerectomía u otros tipos de cirugía pélvica y obstétrica, y como método de esterilización en la población general. La salpingectomía profiláctica es una opción para reducir el riesgo de cáncer de ovario.³

La información para esta revisión bibliográfica se obtuvo de las bases de datos *MEDLINE*, vía *PubMed* y *Ovid*, en idioma inglés y español con los términos o MeSH "*Salpingectomy*", "*prophylactic*", "*Ovarian cancer*", "*Fallopian tubes*" y "*Salpingo-oophorectomy*", de artículos publicados entre 2005 a 2016.

Antecedentes histopatológicos y moleculares

La teoría más convincente de la carcinogénesis epitelial de ovario sugiere que los carcinomas serosos, endometrioides y de células claras derivan de las trompas de Falopio y no directamente del ovario.⁴ Uno de los descubrimientos más importantes en la ginecología oncológica de la última década es la confirmación de la teoría que establece que los tumores tipo II derivan del epitelio de las trompas de Falopio, mientras que los tumores de células claras y los endometrioides se originan en el tejido endometrial que migra al ovario por menstruación retrógrada.^{5,6}

Parte de la evidencia que soporta esta teoría se basa en el análisis histopatológico de las piezas quirúrgicas obtenidas de salpingooforectomías de pacientes con mutación en BRCA. En estos especímenes se han encontrado lesiones intraepiteliales preneoplásicas ocultas, denominadas carcinomas serosos intraepiteliales tubáricos (STICs). El análisis inmunohistoquímico evi-

dencia la expresión difusa de p53, índice de proliferación elevado (Ki67 mayor de 40%) y signos de inestabilidad genética. Posteriormente se describió el concepto de SCOUTS (crecimiento de células secretoras). Estas lesiones consisten en células epiteliales secretoras, con expresión disminuida de PAX2, bajo grado de PTEN (supresor tumoral) y, en la mayoría de los casos, nula expresión de p53. La detección de STICs y SCOUTS en las piezas obtenidas de cirugías profilácticas y su asociación con el cáncer de ovario y peritoneal, apoyan la teoría de la carcinogénesis en el ovario.³

Además de coincidir estos hallazgos entre diferentes grupos de investigadores, se acumularon reportes con evidencia que apoya la hipótesis del origen tubario en la mayor parte de los carcinomas serosos de alto grado de la pelvis.^{7,8} En las trompas de Falopio de pacientes con cáncer de ovario y carcinoma peritoneal se identificó el carcinoma intraepitelial seroso y se encontró que las mutaciones en Tp53 son iguales a las detectadas en mujeres con tumor extratubario, además de la correlación en las telomerasas, centrosomastasis de proliferación, inestabilidad cromosómica y perfiles de expresión genética de pacientes con enfermedad hereditaria y no hereditaria.^{5,7}

Algunas series identificaron el carcinoma intraepitelial seroso en 59% de los casos, lo que sustenta que la mayor parte de los carcinomas serosos de alto grado se originan en las trompas de Falopio.^{2,9} Aunque no exista evidencia de enfermedad invasora en la trompa, el carcinoma intraepitelial seroso puede exfoliarse y generar enfermedad metastásica al ovario.¹⁰

La fimbria es la porción más susceptible de transformación maligna.^{6,11} Mediante técnicas moleculares se han encontrado focos con marcada mutación de Tp53, incluso en pacientes con trompas uterinas sanas; sin embargo, una



tercera parte de los carcinomas intraepiteliales serosos se localiza en cualquier otro sitio de la salpíngex. Estos hallazgos fortalecen la necesidad de remover por completo la trompa de Falopio durante la salpingectomía, como estrategia de reducción del riesgo de cáncer de ovario.¹²

Hipótesis de la patogénesis del carcinoma seroso de alto grado

Con esta información surge un modelo biológico de la posible patogénesis de los carcinomas serosos de ovario de alto grado. La hipótesis se inicia con áreas no neoplásicas que expresan la mutación en TP53, predominantemente en la porción distal de la trompa uterina, que resulta en una neoplasia maligna intraepitelial que evoluciona a enfermedad invasora y se implanta en el ovario.¹³ Reitsma y su grupo, en su estudio con 360 casos de salpingooforectomía profiláctica, encontraron 4 casos de enfermedad invasora asociados con afectación del epitelio tubárico y 4 de carcinoma intraepitelial seroso en las trompas de Falopio. Estos datos sugieren el origen del cáncer de ovario en las salpínges.¹⁴

Aunque esta hipótesis es convincente y ciertos estudios demuestran su utilidad, la evidencia es aún incompleta, pues se han identificado casos de cáncer de ovario sin lesión maligna o premaligna en las trompas de Falopio.¹³

Profilaxis en pacientes de riesgo medio o basal

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 salpingectomía 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.¹⁵

La salpingectomía profiláctica puede disminuir el riesgo de cáncer de ovario esporádico y, al mismo tiempo, el riesgo de muerte prematura por enfermedad cardiovascular, que se observa en mujeres con salpingooforectomía antes del inicio de la menopausia.⁵ Esto sin el aparente incremento de las complicaciones operatorias o con repercusión en la función ovárica. Morelli y su grupo publicaron (2013) los resultados de un estudio retrospectivo en el que analizaron la reserva ovárica mediante la determinación de las concentraciones de hormona antimülleriana (AMH) y hormona folículo estimulante (FSH), el conteo de folículos antrales, diámetro del ovario y velocidad del pico sistólico, antes de llevar a cabo la histerectomía con salpingectomía y tres meses después del procedimiento quirúrgico, y los compararon con las concentraciones de pacientes en quienes no se practicó la salpingectomía al momento de la histerectomía; también analizaron las variaciones en la hemoglobina, días de estancia hospitalaria y retorno a las actividades cotidianas. No reportaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas de ambos grupos.⁵ La salpingectomía también se propone en pacientes que desean anticoncepción permanente con ligadura tubaria.¹⁵ El Grupo de Prevención de Cáncer de Ovario de British Columbia sugiere que la salpingectomía profiláctica reduce el riesgo de mortalidad por cáncer de ovario en 50% de los casos después de 20 años, en 20% cuando la salpingectomía se efectúa durante la histerectomía y en 20% en quienes se practica salpingectomía en vez de ligadura tubaria.^{1,16}

Un análisis de costo-beneficio reportó que la salpingectomía bilateral con preservación de los ovarios es la mejor estrategia de prevención en mujeres con riesgo medio de padecer cáncer de ovario; sin embargo, hasta el momento no existe evidencia que respalde el efecto de la salpingectomía en pacientes intervenidas quirúrgicamente por histerectomía. Deben realizarse estudios con

asignación al azar adicionales para establecer esta práctica como una estrategia de prevención rutinaria en la población abierta.⁵

Profilaxis en pacientes de alto riesgo

El riesgo de cáncer de ovario aumenta significativamente en pacientes con antecedente familiar de la enfermedad. El riesgo en pacientes con algún familiar de primer grado es de 3.5 a 7%, incluso aumenta 15% cuando dos familiares de primer grado han tenido este tipo de cáncer.²

En 10% de todos los casos de cáncer de ovario puede detectarse una mutación deletérea en BRCA 1 o 2. El riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación BRCA 1 es de 18 a 54% y en quienes tienen BRCA 2 es de 2.4 a 23%.¹³

Las pacientes con mutación en los genes BRCA 1 o 2 pueden beneficiarse con la salpingooforectomía, pues es la única intervención quirúrgica que ha demostrado reducir la mortalidad por esta neoplasia. Las guías del *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, *US Preventative Service Task Force (USPSTF)* y *Society of Gynecology Oncology (SGO)* recomiendan que las mujeres con mutación y síndrome de cáncer mama-ovario, al momento de tener paridad satisfecha y edad entre 35 y 45 años, se realicen salpingooforectomía bilateral. Esta estrategia ha reportado disminución de 80 a 88% del riesgo de padecer alguna neoplasia maligna de ovario y de la mortalidad específica en 79%.¹⁵ Sin embargo, la ooforectomía en pacientes premenopáusicas se relaciona con morbilidad importante y elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, enfermedad de Parkinson, demencia y osteoporosis, por lo que algunos grupos han sugerido realizar el procedimiento en dos pasos: el primero consiste en efectuar la salpingectomía cuando la paciente tenga paridad satisfecha y el segundo en ooforectomía al inicio de la meno-

pausia; este modelo (Markov Monte Carlo) fue propuesto por Kwon y colaboradores.¹⁷

La evidencia con la que se cuenta en la actualidad no es suficiente para cambiar la conducta de la cirugía profiláctica en pacientes de alto riesgo. Se requieren estudios prospectivos adicionales que demuestren que el procedimiento en dos tiempos es superior a la salpingooforectomía al momento de tener paridad satisfecha, antes de cambiar las recomendaciones actuales.¹³ El reclutamiento de pacientes para efectuar este análisis es complejo, debido a las implicaciones éticas de ofrecer un procedimiento basado en una hipótesis y que hasta el momento se desconocen las repercusiones directas en la mortalidad; sin embargo, como alternativa de procedimiento quirúrgico ha demostrado claramente su beneficio. Holman y su equipo (MD Anderson Cancer Center) efectuaron un estudio en 204 pacientes premenopáusicas con la mutación BRCA para conocer su interés en la estrategia quirúrgica. En este abordaje de dos tiempos (primero con salpingectomía y después con ooforectomía) se les explicaron de manera clara y exhaustiva todas las implicaciones del procedimiento y encontraron que una tercera parte de las pacientes estuvo interesada en esta alternativa, con lo que demostraron que el reclutamiento para analizar de manera prospectiva representa una opción posible.¹⁸

CONCLUSIONES

Desde 2001, con la teoría propuesta por Kurman del origen del cáncer de ovario epitelial de alto grado en las trompas de Falopio, han surgido alternativas para la prevención de esta neoplasia. Cambios muy simples en la práctica quirúrgica, como la salpingectomía en vez de la ligadura tubaria o histerectomía con salpingectomía y preservación del ovario, pueden repercutir en la prevención y reducción de la mortalidad por cáncer de ovario. Se requieren estudios adicio-



nales para evaluar la repercusión a largo plazo de la cirugía en la salud de las pacientes. Es momento de ofrecer y discutir las ventajas de este procedimiento en las pacientes que solicitan la esterilización tubaria, en quienes han llegado a la premenopausia o requieren histerectomía por enfermedad benigna, además de incluirlas en los protocolos de seguimiento. De esta manera, los efectos a largo plazo y la eficacia del procedimiento podrán comprobarse en las próximas décadas y establecer la estrategia como el patrón de referencia para prevenir las formas más agresivas de las neoplasias ginecológicas.

REFERENCIAS

- Foulkes WD. Preventing ovarian cancer by salpingectomy. *Curr Oncol* 2013;20(3):139-42.
- Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: a proposal. *Histopathology* 2014;65(2):149-54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24660659>
- Chene G, Rahimi K, Mes-Masson A-M, Provencher D. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20(2):153-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23332575>
- Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol* 2015;125(1):279-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25560145>
- Morelli M, Venturella R, Mocciano R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: Primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013;129(3):448-51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825813001789>
- Kurman RJ, Shih IM. Molecular pathogenesis and extra-ovarian origin of epithelial ovarian cancer - Shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42(7):918-31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.03.003>
- Kuhn E, Meeker A, Wang T-L, Sehdev AS, Kurman RJ, Shih I-M. Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34(6):829-36. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-201006000-00010>
- Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31(2):161-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255760>
- Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih I-M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34(10):1407-16. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000478-201010000-00002>
- Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, Kauff ND, Brown CL, Dao F, et al. Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(9):1603-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172097>
- Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211(1):26-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117391>
- Mingels MJM, Roelofsen T, van der Laak JAWM, de Hullu JA, van Ham MAPC, Massuger LFAG, et al. Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy specimens of BRCA-mutation carriers and controls. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):88-93. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0090825812004532>
- Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini-review. *Front Oncol* 2014;4:21. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2014.00021/abstract>
- Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJE. Support of the "fallopian tube hypothesis" in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* 2013;49(1):132-41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804912006041>
- 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>
- Narod SA. Salpingectomy to prevent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2013;20(3):145-7.
- Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Jan;121(1):14-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23232752>
- Holman LL, Friedman S, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2014 May;133(2):283-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582866>.