



Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento

Carcinogenesis of ovarian serous tumors: Surgical implications, recent advances and future challenges for its diagnosis and treatment.

Gabriel Eduardo Pérez-García,¹ Jairo Alonso Sierra-Avendaño,² María Paula Pérez-Barón,³ Olga Mercedes Álvarez-Ojeda⁴

Resumen

ANTECEDENTES: El cáncer de ovario es una importante causa de muerte de mujeres, responsable de 150,000 fallecimientos anuales en el mundo, con una supervivencia a 5 años inferior a 45%.

OBJETIVO: Exponer los avances en diagnóstico y tratamiento de la carcinogénesis de los tumores serosos ováricos y las repercusiones de los nuevos conceptos en el tratamiento clínico y quirúrgico.

METODOLOGÍA: Estudio retrospectivo basado en la búsqueda sistemática de artículos con las palabras clave (MeSH): neoplasias serosos de ovario, carcinogénesis, carcinoma seroso de bajo grado y carcinoma seroso de alto grado. La selección de los artículos estuvo a cargo, de forma independiente, de dos investigadores. De la misma forma dos patólogos evaluaron los artículos preseleccionados.

RESULTADOS: Se seleccionaron y analizaron 66 artículos.

CONCLUSIONES: Para la creación y adopción de estrategias en prevención primaria, diagnóstico y tratamiento de esta patología se requiere mayor comprensión de la fisiopatología y de los hallazgos encontrados en la última década, sobre todo los relacionados con las mutaciones en el gen *BRCA*, antecedentes familiares de tumores serosos del ovario, cáncer de mama o peritoneal de tipo epitelial, entre otras. La atención multidisciplinaria y actualizada repercutirá, significativamente, en la supervivencia de las pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de ovario; causas oncológicas de muerte; carcinomas serosos intraepiteliales; predisposición genética; carcinogénesis; tumores ováricos serosos; mutaciones, cáncer peritoneal.

Abstract

BACKGROUND: Globally, ovarian cancer is the seventh neoplasm and the eighth oncologic cause of death in women, responsible of 150,000 deaths per year, with a 5 year survival under the 45%, mainly represented by high-grade serous carcinomas. Findings such as serous intraepithelial carcinomas and genetic predisposition have become a constant for the vast majority of cases.

OBJECTIVE: To summarize and review the most recent advances about the carcinogenesis of the ovarian serous tumors, its implications on the pathological diagnosis and the consequences of these new concepts for the clinical and surgical therapies.

MATERIALS AND METHODS: We performed a systematic search to select all kinds of languages articles, using the keywords "serous ovarian neoplasms" AND "carcinogenesis" AND "low-grade serous carcinoma" OR "high-grade serous carcinoma". Two investigators independently extracted characteristics and results to select the articles. Two pathologists independently did the assessment of the preselected articles selecting the most appropriate ones, based on their utility for this review.

¹ Médico patólogo, profesor asistente, coordinador de posgrado, Departamento de Patología, Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica.

² Médico interno residente, Departamento de Patología, Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica.

³ Estudiante del quinto año de Medicina.

⁴ Médica patóloga, profesora asociada y directora del Programa de Patología, Grupo de Patología Estructural, Funcional y Clínica.

Universidad Industrial de Santander, Colombia.

Recibido: marzo 2018

Aceptado: abril 2018

Correspondencia

Gabriel Eduardo Pérez García
geperezg@uis.edu.co

Este artículo debe citarse como

Pérez-García GE, Sierra-Avendaño JA, Pérez-Barón MP, Álvarez-Ojeda OM. Carcinogénesis de los tumores serosos del ovario: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. Ginecol Obstet Mex. 2018 junio;86(6):389-400. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i6.1974>

RESULTS: 66 articles were selected and included in the bibliography for this review.

CONCLUSIONS: A better understanding of the physiopathology and many other new findings that have been done during the last decade are essential for the treatment of this patients, for the creation and application of strategies for primary prevention and screening for the risk, and the medical and surgical interventions, mainly directed to patients with mutations on *BRCA*, family history of breast, ovarian or peritoneal cancer, among other conditions. A multidisciplinary and updated approach will affect significantly the long-term survival.

KEYWORDS: Ovarian cancer; Cause of death; Serous intraepithelial carcinomas; Genetic predisposition; Carcinogenesis; Ovarian Serous tumors; Mutations; Peritoneal cancer.

ANTECEDENTES

Durante los últimos 10 años un tema de investigación básica y clínica en el ámbito de la patología ginecológica que había estado rezagado desde el decenio de 1990 era el origen del carcinoma seroso del ovario en sitios extragonadales, como las trompas uterinas, como lo anticipó Salazar:¹ “en el examen de piezas de salpingo-ooftorectomías profilácticamente tomadas de pacientes proclives al cáncer de ovario pueden encontrarse numerosos cambios no neoplásicos e, incluso, neoplasias malignas invasoras”. Este tipo de observaciones dio pie al planteamiento de que algunas neoplasias ováricas pueden tener lesiones precursoras en estructuras circunvecinas del aparato genital femenino. Estas aseveraciones pueden tener gran repercusión en el tratamiento y la prevención.

La bibliografía describe que entre 10 y 15% de los casos de cáncer de ovario ocurren antes de la menopausia,² y 58% de estos suceden en los países con menor desarrollo. De acuerdo con estadísticas recientemente publicadas por la *International Agency for Research on Cancer*, el cáncer de ovario es el séptimo cáncer más común y la octava causa más frecuente de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo, responsable de, aproximadamente, 150,000

muertes anuales, con supervivencia a cinco años inferior a 45%. Es excepcional en mujeres menores de 40 años; el tipo de tumor más frecuente en este grupo etario son los tumores de células germinales, mientras que en mujeres mayores de 40 años más de 90% son tumores epiteliales; el riesgo de aparición se incrementa con la edad y es mayor hacia la séptima década de la vida.³ Se estima que entre 70 y 75% de los casos de tumores malignos del ovario se diagnostican en estadios avanzados de la enfermedad, cuando ocurren metástasis a distancia y siembras peritoneales, de los que solo 30% supervivirán a 5 años.^{4,5}

El objetivo de esta revisión sistemática de la bibliografía internacional consiste en resumir los avances recientes en relación con las teorías de la carcinogénesis de los tumores serosos del ovario, sus implicaciones en el diagnóstico patológico y las repercusiones clínicas que estos nuevos conceptos plantean para los clínicos.

METODOLOGÍA

Se efectuó una búsqueda bibliográfica sistemática de artículos publicados entre 2007 y 2017 con las palabras clave (MeSH): “*Development of serous ovarian neoplasms, carcinogenesis, low grade serous carcinomas, high grade serous carci-*



nomas, origin in fallopian tubes" en las bases de datos MedLine-PubMed, Ovid, Embase, Scielo Latinoamérica y Google Scholar. La búsqueda en este último sitio se llevó a cabo con la combinación de términos, utilizando un intervalo específico entre 2007 y 2017, obteniendo 2,330 resultados. La búsqueda en SciELO se efectuó con los términos: "cáncer de ovario", "carcino-*ma* de ovario", "carcino*ma* seroso de ovario", "neoplasias de ovario", "carcino*ma* seroso de bajo grado", "carcino*ma* seroso de alto grado". Se seleccionaron los filtros de las publicaciones de los últimos diez años, y artículos originales, y de revisión. La búsqueda en Embase y Ovid se emprendió con las palabras clave: "serous ovarian neoplasms", "carcinogenesis", "low grade serous carcinoma" y "high grade serous carcinoma" y se encontraron 495 publicaciones. La búsqueda en MedLine-PubMed se realizó con los MeSH: "serous ovarian neoplasms", "carcinogenesis", "low grade serous carcinoma", "high grade serous carcinoma", con un filtro de 10 años: se encontraron 478 artículos. Con estas publicaciones se emprendió una revisión que tuvo en cuenta el tipo de artículo: se incluyeron meta-análisis, revisiones de tema, revisiones bibliográficas sistemáticas, estudios originales de investigación básica con técnicas de biología molecular para el estudio de marcadores de cáncer ovárico, e investigación clínica en las que se mencionara la hipótesis dual de la carcinogénesis ovárica. Se excluyeron reportes, series de casos y estudios clínicos de conductas particulares referentes al tratamiento de la enfermedad.

RESULTADOS

Se obtuvieron 2330 artículos y, al final, luego de aplicar distintos filtros, solo se analizaron 66 publicaciones. Dos médicos patólogos hicieron una evaluación independiente y la lectura exhaustiva de los resúmenes de los artículos preseleccionados, con base en la pertinencia del objetivo de la revisión. Cada evaluador seleccionó los

considerados más adecuados a incluir. En caso de discrepancia se solicitó la colaboración de un evaluador externo (médico patólogo), quien determinó la inclusión o exclusión del artículo. En la **Figura 1** se evidencia el proceso de recolección de la información bibliográfica.

Teorías de la carcinogénesis ovárica

Kurman y colaboradores desarrollaron un modelo de la carcinogénesis de los tumores ováricos epiteliales que los separa en dos grupos con base en sus hallazgos morfológicos y moleculares.⁶ Se clasifican según los diferentes aspectos: grado tumoral, proliferación, respuesta a la quimioterapia, progresión, origen, estabilidad cromosómica y factores de riesgo. En el **Cuadro 1** se detallan los principales aspectos del modelo.

De manera similar al modelo adenoma-carcinoma del cáncer de colon, en el que ocurren reordenamientos moleculares fundamentalmente en genes de la vía RAS, se propone que la carcinogénesis ovárica se inicia con la ovulación incesante y el flujo retrógrado desde la trompa uterina, lo que genera quistes de inclusión en el epitelio superficial del ovario.^{7,8} Posteriormente aparecen lesiones de bajo grado (cistadenomas, proliferaciones epiteliales atípicas, etc.) que pueden contener modificaciones y mutaciones en *p53* desarrolladas en el epitelio tubárico,^{9,10} y concomitantemente pueden ser influidas por alteraciones en *BRCA1*, *BRCA2* y efectos genotóxicos,^{6,11} que finalmente generarán las neoplasias de alto grado.

A inicios del decenio pasado Piek y otros investigadores propusieron que la carcinogénesis ovárica puede iniciarse en el epitelio superficial del ovario, el epitelio interno de las trompas uterinas o el sistema mülleriano secundario.¹² La **Figura 2** esquematiza la patogenia de los tumores tipo I y tipo II, y los factores asociados.

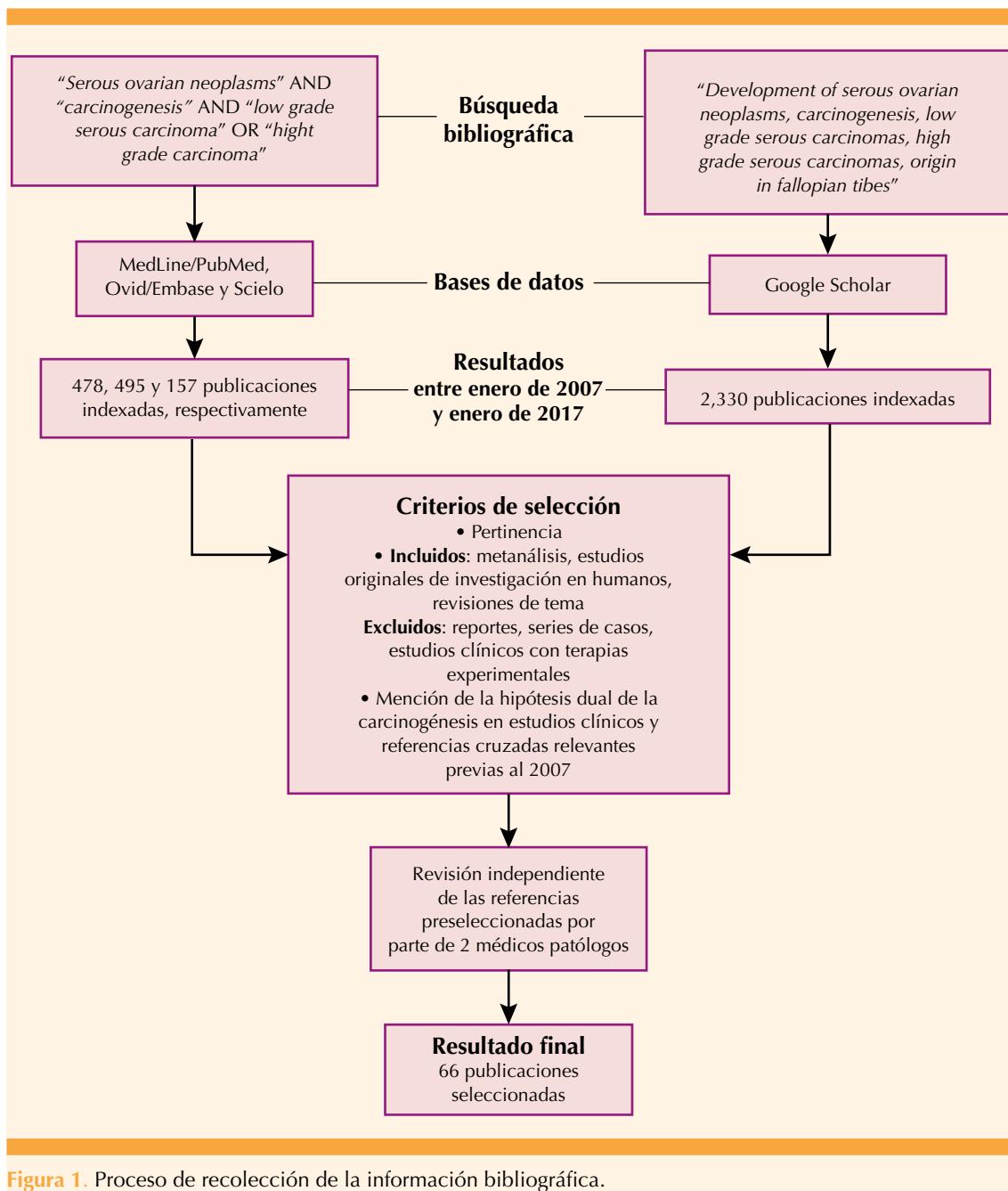


Figura 1. Proceso de recolección de la información bibliográfica.

Cada vez es más evidente que los factores genotóxicos influyen en la etiología y patogenia de los carcinomas serosos de alto grado.¹³ Huang y colaboradores propusieron el efecto de las especies reactivas de oxígeno en las células epiteliales

de las trompas uterinas;¹⁴ además, demostraron los efectos de las sustancias provenientes del líquido folicular y pélvico en el ADN celular que desencadenan el inicio de un tumor o muerte celular,^{15,16} lo que influye en la situación de *p53*.



Cuadro 1. Modelo dual de carcinogénesis ovárica. Es infrecuente (<1%) encontrar carcinomas ováricos que expresen hallazgos histopatológicos mixtos evidenciados mediante los criterios diagnósticos e inmunohistoquímica. Tomado y adaptado de Kurman RJ y Shih IM⁷

	Tumores tipo I	Tumores tipo II
Observación	Representan 10% de la mortalidad por cáncer ovárico	Comportamiento muy agresivo, se originan en las trompas uterinas y se diseminan para afectar al ovario (suele ser bilateral, pero en menor proporción que los tipo I) y estructuras extraováricas sumamente dañadas.
	Mayor estabilidad genética	Común en etapas avanzadas, con ascitis (>75%) caracaterística. Tienen una mutación en el gen TP53 y alta inestabilidad cromosómica.
Subdivisión	1. Relacionados con endometriosis: Endometrioides Células claras (único considerado de alto grado) Carcinoma seromucinoso o tumores mullerianos mixtos: adenomas quísticos, tumores proliferativos atípicos, y carcinomas	Carcinoma seroso de alto grado Tipo histológico: SET (pseudoendometrioide sólido transicional) Subtipos moleculares (aún no se ha descrito una correlación morfológica): <ol style="list-style-type: none"> 1. Tipo inmunorreactivo 2. Proliferativo 3. Diferenciado 4. Mesénquima
	2. Trompa uterina: Carcinomas serosos de bajo grado	2. Carcinosarcoma
	3. De células germinales Carcinomas mucinosos	3. Carcinoma indiferenciado
	4. De células transicionales (epitelio transicional en la unión tuboperitoneal) Carcinomas mucinosos Tumores malignos de Brenner	

Estos hallazgos podrían, en el futuro, fomentar la creación de estrategias de prevención primaria.

El papel de las trompas uterinas en la fisiopatología de los tumores ováricos

Existe una estrecha relación anatómica y embrionaria entre el ovario y las trompas uterinas porque comparten el mismo origen a partir del epitelio celómico, e histológicamente están conectados directamente a través de las fimbrias.^{6,17} La mayor parte de los tumores epiteliales se inicia como una afección no maligna o precursora que puede transformarse en una neoplasia intraepitelial. Se han reportado carcinomas intraepiteliales serosos en las trompas uterinas, casi siempre

asociados con neoplasias avanzadas localizadas en las trompas o tumores pélvicos serosos.^{18,19} Los carcinomas intraepiteliales serosos son tumores con potencial metastásico, que preceden al carcinoma seroso invasivo de alto grado del ovario. Lo común es que posean un alto índice de proliferación que puede llegar a exceder 70% en al menos una porción de la lesión;²⁰ a esto debe agregarse que las pacientes con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* tienen de 16 a 54% y de 10 a 25%, respectivamente, mayor riesgo de padecer de esta neoplasia.^{21,22,23}

Alrededor de 80% de las pacientes con carcinomas intraepiteliales serosos tienen mutaciones en *p53*, localizadas, sobre todo, en las fimbrias,

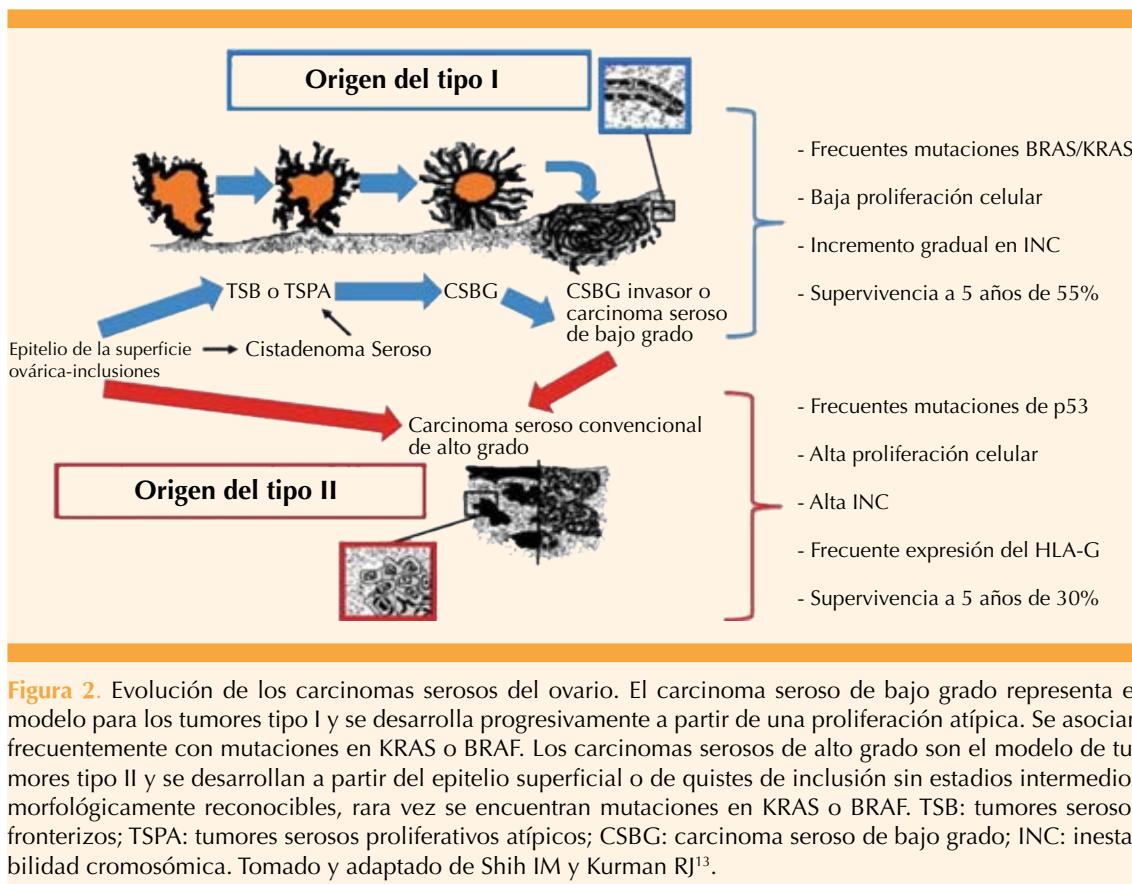


Figura 2. Evolución de los carcinomas serosos del ovario. El carcinoma seroso de bajo grado representa el modelo para los tumores tipo I y se desarrolla progresivamente a partir de una proliferación atípica. Se asocian frecuentemente con mutaciones en KRAS o BRAF. Los carcinomas serosos de alto grado son el modelo de tumores tipo II y se desarrollan a partir del epitelio superficial o de quistes de inclusión sin estadios intermedios morfológicamente reconocibles, rara vez se encuentran mutaciones en KRAS o BRAF. TSB: tumores serosos fronterizos; TSPA: tumores serosos proliferativos atípicos; CSBG: carcinoma seroso de bajo grado; INC: inestabilidad cromosómica. Tomado y adaptado de Shih IM y Kurman RJ¹³.

por lo que diferentes autores coinciden en que la porción distal de las trompas uterinas es el sitio determinante para la carcinogénesis de los tumores serosos pélvicos.^{24,25,26} Además, en varios estudios se ha encontrado que las mutaciones de *p53* también se encuentran en mujeres con mutaciones en *BRCA* y en las que no las poseen,²⁷ lo que sugiere que los eventos iniciales de la carcinogénesis serosa no están influidos por factores genéticos conocidos. Por esto se planteó la posible relación entre cáncer pélvico seroso y carcinomas intraepiteliales serosos en la porción distal de las trompas uterinas en mujeres sin mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2*.¹⁸ Con el tiempo, diversos estudios soportaron esa teoría para mujeres que, en ausencia de mutaciones de *BRCA*, tuvieran diagnóstico de carcinoma seroso de ovario, endometrial o primario peritoneal

asociado con carcinoma intraepitelial seroso en 48, 23 y 29%, respectivamente.²¹ En concreto, se planteó la hipótesis de que el carcinoma seroso de ovario, que se cree se inicia en áreas no neoplásicas con tendencia a la mutación en el gen *p53*, sobre todo en el tercio distal de las trompas, lo que favorece la aparición de carcinomas intraepiteliales serosos que terminan invadiendo e implantándose en el ovario. Se han identificado casos sin lesión precursora en las trompas.^{7,28,29}

Para maximizar la detección de carcinomas intraepiteliales serosos, en 2006 Clarke y colaboradores desarrollaron el *Protocolo para seccionamiento y examen extensivo de las fimbrias de las tubas uterinas* (SEE- FIM, por sus siglas en inglés) que consiste en el corte y seccionamiento longitudinal



del infundíbulo y el segmento de las fimbrias (2 cm distales), y cortes transversales del istmo y de la ampolla en intervalos de 2-3 mm para evaluar, histológicamente, las piezas, en particular de mujeres con alto riesgo de padecer cáncer ovárico y en quienes se les practicó salpingo-ooforectomía profiláctica.^{30,31,32} De esta manera se consigue detectar los carcinomas intraepiteliales serosos en una única lectura con tinción de hematoxilina y eosina (HE). Sin embargo, Mahe y otros autores propusieron, recientemente, una modificación al protocolo con seccionamientos más profundos y múltiples evaluaciones de los especímenes negativos para carcinomas intraepiteliales serosos en la lectura inicial de hematoxilina y eosina, lo que garantiza que pueden detectarse más casos de estas lesiones.^{20,21,33}

En vista de la evidencia que respalda la teoría de la carcinogénesis en la que se describe que alrededor de 70% de los carcinomas serosos de ovario se originan en las trompas uterinas,³⁴ se han efectuado estudios que evalúan la salpingectomía profiláctica como método de reducción del riesgo de cáncer de ovario.³⁰ Está demostrado que la salpingo-ooforectomía bilateral preventiva bilateral reduce en 98% el riesgo de cáncer de ovario en pacientes de alto riesgo con mutaciones en *BRCA*, síndrome de Lynch y antecedente familiar de cáncer de mama u ovario. Una de las complicaciones es la inducción quirúrgica de la menopausia en mujeres en edad fértil, como quedó demostrado en el Estudio de Salud de las Enfermeras.^{7, 17, 28} En un metanálisis reciente se sugiere que la salpingo-ooforectomía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de ovario en mujeres sin mutaciones en *BRCA* por lo que se sugiere que estos hallazgos deben considerarse para mujeres que requieran histerectomía con indicaciones benignas o procedimientos de esterilización.^{34,35} Más adelante se discutirá con mayor profundidad este tema en la sección de implicaciones clínicas de la salpingo-ooforectomía profiláctica.

Controversias y tendencias futuras en la clasificación de los tumores del ovario

En la actualidad, las clasificaciones basadas en las características morfológicas y presentación clínica de los tumores ováricos se han enriquecido con el conocimiento de su biología molecular,³⁶ sin embargo, la heterogeneidad tumoral, las distintas presentaciones clínico-patológicas y las diferencias en el comportamiento de otras lesiones tumorales malignas del ovario, son un reto para su clasificación desde las primeras descripciones.^{6, 37}

Los estudios observacionales señalan que las neoplasias epiteliales malignas son las menos frecuentes del aparato genital femenino, pero mucho más letales que en otros órganos. Entre ellas los tumores serosos representan alrededor de 30% de los casos, que aparecen en mujeres entre 40 y 65 años como lesiones uniloculadas, bilaterales en algunos casos, con abundantes áreas sólidas y proyecciones papilares, con características histológicas que recuerdan el epitelio de las trompas uterinas, displasia de grado variable y, a veces, formando calcificaciones distróficas.^{38,39} Con el advenimiento de las técnicas de biología molecular y el desarrollo de la inmunopatología se ha conseguido asociar la aparición y crecimiento de estas lesiones con inmunomarcadores, el más importante de ellos es el *p53*,^{40,41} que se correlaciona con la agresividad de otros tipos de tumores. Más aún, su desregulación vinculada con lesiones precursoras se considera un hito para la patología ginecológica. En el **Cuadro 2** se asocian diferentes tipos de tumores ováricos de alto grado (neoplasias responsables incluso de 90% de las muertes debidas a carcinomas serosos) con sus lesiones precursoras y posibles vías de señalización alteradas.

La asociación con estos marcadores y desregulación genética parece tomarse de las clasificaciones

Cuadro 2. Lesiones precursoras del cáncer de ovario de alto grado. Las neoplasias intraepiteliales en el epitelio de las trompas uterinas exhiben los cambios de p53 que posteriormente influyen en la aparición de varios de los carcinomas de alto grado. Probablemente todos estos tipos de tumores se asocian con la presencia de STICs durante su desarrollo carcinogénico. ?, posiblemente; LGSC, carcinoma seroso de bajo grado; STIC, carcinoma tubárico intraepitelial seroso, HR DDR: Sistema de reparación por recombinación homóloga del ADN; CCNE1: Ciclina E1; NOTCH3: Proto-oncogen NOTCH3; NF1: gen neurofibromatosis 1 (supresor de tumor); Rb: gen retinoblastoma (supresor de tumor). Tomado y adaptado de las referencias 6, 13, 42.

Tumor ovárico de alto grado	Sitio de origen de la lesión precursora	Lesión potencialmente precursora	Lesión precursora inmediata	Patogénesis	Genes activados	Genes inactivados
Cáncer seroso	Trompas	STIC	STIC	Inactivación de la vía p53	CCNE1	Rb
				Deficiencia de HR DDR	NOTCH3	NF1
Cáncer indiferenciado	Trompas	STIC?	STIC?	Desconocida	Desconocidos	Desconocidos
Carcinoma primario del peritoneo	Trompas	STIC	STIC	Desconocida	Desconocidos	Desconocidos

actuales⁴²⁻⁴⁵ que ofrecen un pronóstico para cada caso y dan indicios de cuál sería el tratamiento óptimo para estas pacientes. Los carcinomas serosos de alto grado tienen inestabilidad cromosómica o aneuploidía en 100% de los casos, mutaciones en p53 (más de 90%), pérdida de la función de BRCA (entre 30 y 45%), alteración en el número de copias somáticas, defectos de recombinación homóloga del ADN, alteración en las vías de señalización, como FoxM1 (84%), RB (67%), PI3K/RAS (45%) y NOTCH (22%).^{43,46,47} El grupo de Prat y Espinosa documentó la existencia de un subgrupo de tumores serosos de alto grado con pronóstico mucho más adverso otorgado por la expresión de algunos tumores vinculados con la caspase 3 e inhibidores de la apoptosis.^{48,49,50} A pesar de los grandes avances, no todo está dicho en cuanto a la clasificación morfo-molecular de estos tumores, por eso se requiere mayor investigación al respecto.

Implicaciones clínicas y quirúrgicas: papel de la salpingectomía profiláctica

El grupo francés liderado por Chene en el Centro Jean Perrin reabrió, recientemente, la discusión que una vez plantearon Salazar y colaboradores.⁵¹⁻⁵⁴ ¿deben extirparse las trompas uterinas porque la evidencia sugiere que son el sitio de inicio de los tumores serosos de alto grado? La respuesta a esta pregunta parece sencilla: se propone la salpingectomía bilateral profiláctica luego de descartar el deseo de embarazo y se opte, mejor, por prevenir el cáncer de ovario. De esta manera se mantiene la función ovárica y se evitan los efectos negativos de la ooforectomía,^{55,56} está indicada en pacientes pre y posmenopáusicas, sobre todo menores de 65 años.^{57,58}

La salpingo-ooforectomía bilateral ante el riesgo de cáncer de ovario por mutaciones germinales



en *BRCA1* y *BRCA2* disminuye la mortalidad en mujeres premenopáusicas,^{59, 60, 61} incluso se ha visto una reducción aproximada de 50% en la mortalidad por cáncer de mama;^{23,29,62} sin embargo, en mujeres premenopáusicas jóvenes puede ser un procedimiento que acarrea morbilidad. Todas las causas de mortalidad pueden incrementarse en mujeres jóvenes que no reúnan criterios de alto riesgo, fundamentalmente en enfermedad cardiovascular seguida por osteoporosis, parkinsonismo, daño cognitivo o demencias.⁶³⁻⁶⁶

En pacientes en riesgo se sugiere añadir la salpingectomía bilateral a la histerectomía efectuada por cualquier causa.^{29, 60,67} Marchetti y colaboradores publicaron un metanálisis que incluía estudios en pacientes en riesgo de carcinoma ovárico debido a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*;⁶⁸ destaca la reducción del riesgo y la ventaja en la incidencia por todas las causas de mortalidad al practicar salpingo-ooforectomía profiláctica como estrategia de prevención primaria. En otro estudio, a pesar de los errores metodológicos, Yoon y colaboradores publicaron, recientemente, un metanálisis que concluyó de manera similar al proponer la disminución del riesgo de cáncer de ovario con la salpingectomía profiláctica bilateral.^{35,69,70} Estos procedimientos efectuados de acuerdo con el estadio tumoral, que bien pueden plantearse junto con la histerectomía inicial, están en auge en Estados Unidos, como lo describe Hanley en una cohorte nacional.⁷¹ En ese estudio se incluyeron mujeres con cáncer ginecológico tratadas quirúrgicamente entre 2008 y 2013; se practicaron 438,199 histerectomías en el primer año y 225,005 en 2013 (descenso de 49%), 235,952 salpingo-ooforectomías bilaterales y 115,015 en los años respectivos, mientras que las salpingectomías bilaterales aumentaron de 4717 a 17,350, respectivamente. El advenimiento de estos datos lleva a pensar que el conocimiento de este tema y la oportunidad de

la prevención del cáncer de ovario han crecido gradualmente.

CONCLUSIONES

A partir de la publicación de Kurman, a principios del decenio pasado, e incluso antes con los hallazgos reportados por Salazar, el conocimiento del cáncer de ovario sufrió una revolución, pasando de refinar las clasificaciones macroscópicas hasta sus componentes moleculares, y con esto la estratificación del riesgo de cada paciente, ya sea como portadoras de mutaciones de *BRCA*, hallazgo de carcinomas intraepiteliales serosos en salpingectomías o histerectomías ampliadas, antecedentes familiares de cáncer de mama, ovario o peritoneal de tipo epitelial, etc., para el subsiguiente enfoque terapéutico, bien sea clínico o quirúrgico diferenciando cada contexto clínico e individualizando cada paciente.

En el contexto latinoamericano muchos de los sistemas de salud están enfocados en la conformación de procedimientos de prevención más que de diagnóstico temprano, puesto que las herramientas de la medicina personalizada apenas se vislumbran en muchos de estos países. Aunado a este hecho, el conocimiento de la fisiopatología y los diferentes cambios que se han suscitado durante la última década acerca de este tema resultan fundamentales en la atención médica de estas pacientes.

No solo las influencias genéticas predisponen a la aparición de este tipo de cáncer, también existen factores genotóxicos y medioambientales que desempeñan un papel importante. El enfoque desde la anatomía patológica resulta fundamental para su compresión y direccionamiento en cuanto a las opciones quirúrgicas y terapéuticas que surjan en los próximos años. Las correlaciones que puedan ser investigadas y documentadas por grupos regionales de trabajo constituidos por médicos patólogos y ginecoobstetras darán luces de la repercusión real de estas intervenciones.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tuvieron conflicto de interés alguno para la realización y publicación de este artículo.

REFERENCIAS

1. Salazar H, Godwin AK, Daly MB, Paul B, Hogan WM, Rosenblum N, et al. Microscopic benign and invasive malignant neoplasms and a cancer-prone phenotype in prophylactic oophorectomies. *J Natl Cancer Inst.* 1996; 88(24):1810-20.
2. World Cancer Research Foundation. Ovarian Cancer 2014 Report. 2014 (consultado 2017 Dic 2). <http://www.aicr.org/continuous-update-project/reports/ovarian-cancer-2014-report.pdf>
3. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017; 41:3-14.
4. Programa Nacional de Consensos Inter-Sociedades, Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Consenso Nacional Inter-Sociedades sobre Cáncer Epitelial de Ovario -Estudios Avanzados- y Tumores No Epiteliales de Ovario, 2014 (consultado 2017 Dic 5). <http://www.sar.org.ar/web/docs/publica/ovario.pdf>
5. Cho K, Shih I. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009; 1(4):287-313.
6. Kurman RJ, Shih I. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(3):433-43.
7. Kurman RJ, Shih IM.. The dualistic model of ovarian carcinogenesis: revisited, revised, and expanded. *Am J Pathol.* 2016; 186:733-47.
8. Rutgers JK, Lawrence WD. A small organ takes center stage: selected topics in fallopian tube pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2014; 33(4):385-92.
9. Roh MH, Yassin Y, Miron A, Mehra KK, Mehrad M, Monte NM, et al. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Mod Pathol.* 2010; 23(10):1316-24.
10. Vang R, Shih I, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol.* 2009; 16(5):267-82.
11. Vicus D, Finch A, Cass I, Rosen B, Murphy J, Fan I, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 germ line mutations among women with carcinoma of the fallopian tube. *Gynecol Oncol.* 2010; 118(3):299-302.
12. Piek J, et al. Ovarian carcinogenesis, an alternative theory. *Gynecologic Oncology* 2007;107(2):355. [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(07\)00462-3/pdf](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(07)00462-3/pdf)
13. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 2004; 164(5):1511-18.
14. Huang H, Chu S, Hsu C, Chen P, Ding D, Chang M, et al. Mutagenic, surviving and tumorigenic effects of follicular fluid in the context of p53 loss: initiation of fimbria carcinogenesis. *Carcinogenesis.* 2015; 36(11):1419-28.
15. Huang H, Chu S, Hsu C, Chen P, Ding D, Chang M, et al. Haemoglobin in pelvic fluid rescues Fallopian tube epithelial cells from reactive oxygen species stress and apoptosis. *J Pathol.* 2016; 240(4):484-94.
16. Lin S, Gerry E, Shih I. Tubal origin of ovarian cancer –the double-edged sword of haemoglobin. *J Pathol.* 2017; 242:3-6.
17. Chene G, Lamblin G, Le Bail-Carval K, Chabert P, Bakrin N, Mellier G. Early preinvasive lesions in ovarian cancer. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:639-52.
18. Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: theories and realities. *Mol Oncol.* 2009; 3(2):165-70.
19. Tang S, Onuma K, Deb P, Wang E, Lytwyn A, Sur M, et al. Frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma in various gynecologic malignancies: a study of 300 consecutive cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2012; 31(2):103-10.
20. Mehrad M, Ning G, Chen EY, Mehra KK, Crum CP. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol.* 2010; 17(5):293-302.
21. Mahe E, Tang S, Deb P, Sur M, Lytwyn A, Daya D. Do deeper sections increase the frequency of detection of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in the “sectioning and extensively examining the FIMbriated end” (SEE-FIM) protocol? *Int J Gynecol Pathol.* 2013; 32(4):353-7.
22. Rivas-Corchoado LM, González-Geroniz M, Hernández-Herrera RJ. Perfil epidemiológico del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex.* 2011; 79(9):558-64.
23. Foulkes WD. Preventing ovarian cancer by salpingectomy. *Curr Oncol.* 2013; 20(3):139-42.
24. 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.
25. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol.* 2008; 26(25):4160-65.
26. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci M, 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.
27. Folkins AK, Jarboe EA, Saleemuddin A, Lee Y, Callahan MJ, Drapkin R, et al. A candidate precursor to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol.* 2008; 109(2):168-73.
28. Gómez-Pue D, Ibarrola-BuenAbad E, Lara-Núñez D, Vázquez-Alvarado P, Pérez-Quintanilla M. Salpingectomy como opción de reducción del riesgo de cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex.* 2016; 84(9):614-19.



29. 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.
30. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(5):409-14.
31. Chêne G, Penault-Llorca F, Raoelfils I, Bignon Y-J, Ray-Coquard I, Seffert P, et al. La cancérogenèse ovarienne: théories actuelles et passées. *Gynécologie Obs Fertil.* 2011; 39(4):216-23.
32. Clarke BA, Branton PA, Henson DE, Nielsen ML, Ruby SG, Scully RE. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the fallopian tube: a basis for checklists. Cancer Committee, College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 1999; 123(1):33-8.
33. Rabban JT, Krasik E, Chen L-M, Powell CB, Crawford B, Zaloudek CJ. Multistep level sections to detect occult fallopian tube carcinoma in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations: implications for defining an optimal specimen dissection protocol. *Am J Surg Pathol.* 2009; 33(12):1878-85.
34. 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.
35. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016; 55:38-46.
36. McCluggage WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology.* 2011; 43(5):420-32.
37. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch.* 2012; 460(3):237-49.
38. Pons-Porrata LM, García-Gómez, Salmon-Cruzata A, Macías-Navarro MM, Guerrero-Fernández CM. Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *MEDISAN.* 2012; 16(6):920-31.
39. Seidman JD, Cho KR, Ronnett BM, Kurman R. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM, editors. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 6th ed. New York: Springer-Verlag, 2011;679-784.
40. Li J, Ning Y, Abushahin N, Yuan Z, Wang Y, Wang Y, et al. Secretory cell expansion with aging: risk for pelvic serous carcinogenesis. *Gynecol Oncol.* 2013; 131(3):555-60.
41. Mehra K, Mehrad M, Ning G, Drapkin R, McKeon FD, Xian W, et al. STICS, SCOUTs and p53 signatures; a new language for pelvic serous carcinogenesis. *Front Biosci (Elite Ed).* 2011; 3:625-34.
42. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol.* 2013; 24(Suppl 10):16-21.
43. Gurung A, Hung T, Morin J, Gilks CB. Molecular abnormalities in ovarian carcinoma: clinical, morphological and therapeutic correlates. *Histopathology.* 2013; 62(1):59-70.
44. Köbel M, Kaloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2010; 29(3):203-11.
45. Köbel M, Huntsman D, Gilks CB. Critical molecular abnormalities in high-grade serous carcinoma of the ovary. *Expert Rev Mol Med.* 2008; 10:e22.
46. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011; 474(7353):609-15.
47. Kohno M, Tanimura S, Ozaki K. Targeting the extracellular signal-regulated kinase pathway in cancer therapy. *Biol Pharm Bull.* 2011; 34(12):1781-84.
48. Espinosa I, Catasus L, Canet B, D'Angelo E, Muñoz J, Prat J. Gene expression analysis identifies two groups of ovarian high-grade serous carcinomas with different prognosis. *Mod Pathol.* 2011; 24(6):846-54.
49. Kleinberg L, Dong HP, Holth A, Risberg B, Trope' CG, Nesland JM, et al. Cleaved caspase-3 and nuclear factor-kappaB p65 are prognostic factors in metastatic serous ovarian carcinoma. *Hum Pathol.* 2009; 40(6):795-806.
50. West RB, van de Rijn M. Experimental approaches to the study of cancer-stroma interactions: recent findings suggest a pivotal role for stroma in carcinogenesis. *Lab Invest.* 2007; 87:967-970.
51. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Llorca F. Tu-be or not tu-be: that is the question... about serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013; 88(1):134-43.
52. Chêne G, Penault-Llorca F, Le Bouëdec G, Mishellany F, Dauplat MM, Tardieu AS, et al. Ovarian epithelial dysplasia: myth or reality? A review. *Gynecol Obstet Fertil.* 2008; 36(7-8):800-7.
53. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, et al. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol.* 2011; 121(3):472-76.
54. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol.* 2010; 34(10):1407-16.
55. Oliver-Perez MR, Magriñá J, García AT, Jiménez-Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: a reappraisal. *Surg Oncol.* 2015; 24(4):335-44.
56. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2007; 25(25):3985-90.

57. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Clin Obstet Gynecol.* 2007; 50(2):354-61.
58. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, Manson JE, Allison MA, Kuppermann M, et al. Oophorectomy vs ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med.* 2011; 171(8):760-68.
59. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology.* 2013; 45(3):229-42.
60. Bentivegna E, Gouy S, Maulard A, Pautier P, Leary A, Colombo N, et al. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. *Ann Oncol.* 2016; 27(11):1994-2004.
61. Ditto A, Martinelli F, Bogani G, Lorusso D, Carcangiu M, Chiappa V, et al. Long-term safety of fertility sparing surgery in early stage ovarian cancer: comparison to standard radical surgical procedures. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(1):78-82.
62. Kwon JS, Tinker A, Pansegrouw G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013; 121(1):14-24.
63. Rocca WA, Grossardt BR, Maraganore DM. The long-term effects of oophorectomy on cognitive and motor aging are age dependent. *Neurodegener Dis.* 2008; 5(3-4):257-60.
64. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2008; 70(3):200-9.
65. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology.* 2007; 69(11):1074-83.
66. Ingelsson E, Lundholm C, Johansson AL, Altman D. Hysterectomy and risk of cardiovascular disease: a population-based cohort study. *Eur Heart J.* 2011; 32(6):745-50.
67. Plusquin C, Fastrez M, Vandromme J, Rozenberg S. Factors affecting gynaecologists' decision to perform prophylactic oophorectomy concomitantly with hysterectomy: a Belgian survey. *Maturitas.* 2011; 70(4):391-94.
68. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014; 14:150.
69. Palma-Ardiles G, Hernández-Fernández W, Gianuzzi X, Hernández A. Letter to the editor regarding the paper by Sang Hee Yoon et al. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016; 64:175-76.
70. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016; 55:38-46.
71. Hanley GE, McAlpine JN, Pearce CL, Miller D. The performance and safety of bilateral salpingectomy for ovarian cancer prevention in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2017; 216(3):270.e1-270.e9 metadata.

AVISO PARA LOS AUTORES

Los autores de GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO estarán de acuerdo en que los artículos aceptados para publicación serán objeto de una revisión de sintaxis y ortografía del español y editorial para adaptar el escrito al estilo de esta publicación y de las revistas internacionales.