

Cáncer de ovario. De la detección a la prevención

Víctor Manuel Vargas-Hernández,* Víctor Manuel Vargas-Aguilar,**
Ziad Aboharp-Hasan,*** Erik Efraín Sosa-Durán***

RESUMEN

El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres y la más común por cáncer ginecológico; el riesgo de por vida para desarrollarlo es 1.3%, con edad media al diagnóstico de 63 años. Existen muchos tipos por su aspecto macroscópico, histopatológico, inmunohistoquímico, y genómico; el tipo epitelial representa 75% y son responsables de 90% de las muertes; se desconoce la etiología, algunos surgen a partir de mutaciones genéticas con tendencia familiar; el pronóstico depende principalmente del tipo histopatológico, etapa clínica y diagnóstico temprano; la detección no ha tenido éxito y se asocia con resultados falsos positivos que conducen a cirugía innecesaria con complicaciones quirúrgicas; la mortalidad no ha cambiado mucho y el tratamiento es quirúrgico. La prevención del cáncer de ovario con anticonceptivos orales reduce el riesgo relativo en 22 a 56%; la oclusión tubaria bilateral 30%; la salpingooforectomía bilateral (80%) en personas de alto riesgo; la salpingectomía bilateral como alternativa a otras técnicas de esterilización al momento de cualquier cirugía pélvica por causas benignas reduce la incidencia, y mortalidad en la población general y debería ser rutinaria.

Palabras clave. Cáncer de ovario, etiología, carcinogénesis, histopatología, biología molecular, prevención y detección, cirugía reductora de riesgo.

ABSTRACT

Ovarian cancer is the fifth leading cause of cancer death in women and the most common gynecological cancer; the lifetime risk for developing it is 1.3%, with a mean age at diagnosis of 63 years. There are many types by their macroscopic, histopathological, immunohistochemical and genomic aspect; epithelial type represent 75% and are responsible for 90% of deaths. The etiology is unknown, some arise from genetic mutations with familial tendency; the prognosis depends mainly on the histopathologic type; clinical stage and early diagnosis; detection has not been successful and is associated with false-positive results leading to unnecessary surgery surgical complications; mortality have not changed much and the treatment is surgical. Prevention of ovarian cancer with oral contraceptives, reduces the relative risk 22-56%; bilateral tubal occlusion 30%; bilateral salpingo-oophorectomy (80%) in high-risk individuals; bilateral salpingectomy as an alternative to other sterilization techniques when any pelvic surgery for benign causes reduces the incidence and mortality in the general population and should be routinely.

Key words. Ovarian, etiology, carcinogenesis, histopathology, molecular biology, cancer prevention and detection, risk reduction surgery.

ANTECEDENTES

El carcinoma epitelial de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico; en 2015 en Estados

Unidos (EU) se reportaron 21,980 mujeres con cáncer de ovario y de éstas murieron 14,270. La detección temprana a través de la sintomatología no ha logrado reducir la mortalidad, y los esfuerzos para encontrar una prueba de detección efectiva no han tenido éxito, en parte por el comportamiento de la historia natural de la enfermedad e imposibilidad de encontrar una prueba de detección con suficiente sensibilidad y especificidad, y la

* Servicio de Ginecología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.

** Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

*** Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud.



prevención es la mejor estrategia para mejorar la tasa de mortalidad (TM). Durante la última década surgieron importantes cambios en la etiopatogénesis del cáncer de ovario; ahora se divide en dos tipos con diferente carcinogénesis molecular y comportamiento clínico; el cáncer de ovario tipo 1 son tumores poco comunes, se presentan en etapa temprana, y se derivan de lesiones precursoras; el tipo 2 son tumores que se asocian con etapas avanzadas y la mayoría mortales que se desarrollan por la progresión de la neoplasia intraepitelial de células epiteliales de las tubas uterinas o de Falopio; la reducción del riesgo de cáncer de ovario se logra con la salpingectomía bilateral; los cánceres de alto grado de la tuba uterina, ovarios y peritoneo tienen perfiles moleculares similares, que representan la misma enfermedad.¹⁻¹⁰

MEDIDAS PREVENTIVAS

Las estrategias preventivas del cáncer de ovario, con el uso de anticonceptivos orales (AO) que reducen el riesgo del cáncer de ovario tipo 1 y 2 que se consideran asociados a la mutación de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2; la oclusión tubaria bilateral (OTB) se asocia con reducción del cáncer de ovario en la población general y mujeres de alto riesgo; la reducción con la salpingooforectomía bilateral (SOB) reduce el cáncer de ovario en 80% en mujeres con mutaciones en los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2. Otras estrategias son consideradas, como la identificación y pruebas genéticas en mujeres que están en mayor riesgo hereditario; la salpingectomía bilateral como alternativa a otras técnicas de esterilización y al momento de la histerectomía por causas benignas u otra cirugía pélvica reduce la incidencia, así como la tasa de mortalidad (TM) por cáncer de ovario en la población general; actualmente se realiza esta práctica en países desarrollados; pero no existe ninguna recomendación para la prevención de cáncer de ovario en la población general, ya que es un cáncer raro; pero la información sobre la función de la tuba uterina en la etiología del cáncer de ovario propone su extirpación para prevenir el cáncer de ovario; además, los ovarios tienen muchas funciones beneficiosas, reproductivas y hormonales; las tubas uterinas tienen un solo propósito: capturar los óvulos y proporcionar un conducto para paso del óvulo fecundado hacia la cavidad endometrial, para su implantación; al revisar la etiología del cáncer de ovario y su prevención, la identificación de mujeres en mayor riesgo tienen más probabilidades de beneficiarse de la quimioprevención o la cirugía profiláctica.^{9,10}

ETIOPATOGENESIS DEL CÁNCER DE OVARIO

El origen celular del cáncer de ovario es controvertido, y el paradigma actual es que el cáncer de ovario epitelial (EOC) surge de la invaginación del epitelio superficial del ovario [*ovarian surface epithelium* (OSE)]. La OSE que se compone de células planas, semejante al mesotelio que recubre la cavidad peritoneal, que está en continuidad; a diferencia de los diferentes tipos histopatológicos de cáncer de ovario (seroso, endometriode y el carcinoma de células claras), que tienen un fenotipo de origen mülleriano, la OSE pasa por un proceso denominado metaplasia para la transformación morfológica; el EOC se deriva de las células de Müller extraováricas que implican al ovario como segundo lugar, poniendo en duda la existencia misma de un EOC primario. Este nuevo modelo de carcinogénesis ovárica propone que los implantes del epitelio de las tubas uterinas (benignas o malignas) del ovario dan lugar a carcinomas serosos de bajo y alto grado; los implantes endometriósicos en el ovario pueden sufrir transformación maligna a ECO endometriode y de células claras; sugiriendo que el origen del EOC es más bien secundario, y los únicos tumores primarios de ovario verdaderos son los tumores de células germinales y del estroma gonadal análogos a los tumores de testículo; la confirmación de estos postulados tendrá profundas implicaciones en la detección temprana y tratamiento del ECO. Las figuras 1-3 muestran las características morfológicas, moleculares y genéticas que caracterizan a cada subtipo principal de ECO⁹⁻¹⁷ (Figuras 1A-1F).

Se postula que el epitelio normal de la tuba uterina o de Falopio (FET) es la célula de origen de muchos HGSC de ovario. La ruptura del folículo dominante durante la ovulación expone al estroma ovárico al epitelio distal de la fimbria subyacente, que se implanta en la superficie rota del ovario. La inflamación y reparación se producen en presencia de líquido folicular, que contiene alta concentración de especies reactivas de oxígeno [*reactive oxygen species* (ROS)] (puntos rojos de la figura 3A).

El aumento de los efectos genotóxicos facilita la selección de mutaciones de la TP53 en las células epiteliales, que se expanden clonalmente. Como resultado, el acortamiento de los telómeros se produce e indica la inestabilidad cromosómica subyacente [*indicates chromosomal instability* (CIN)], la creación de un repertorio de subclones del tumor en la lesión tubaria serosa intraepitelial [*serous tubal intraepithelial lesion* (STIL)], algunos de los cuales pueden adquirir fenotipos malignos, tumor del carcinoma intraepitelial tubárico seroso [*serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC)], y

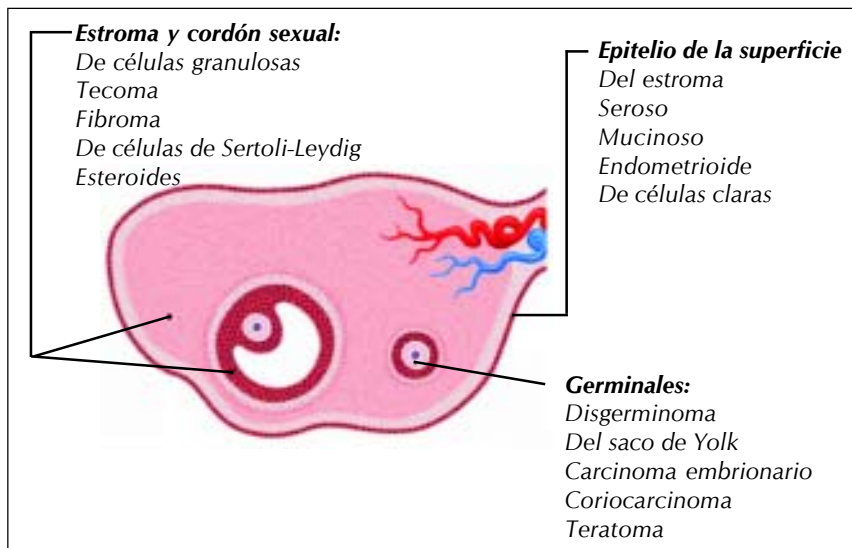


Figura 1. Histogénesis del cáncer de ovario. Características histopatológicas-morfológicas del cáncer de ovario.

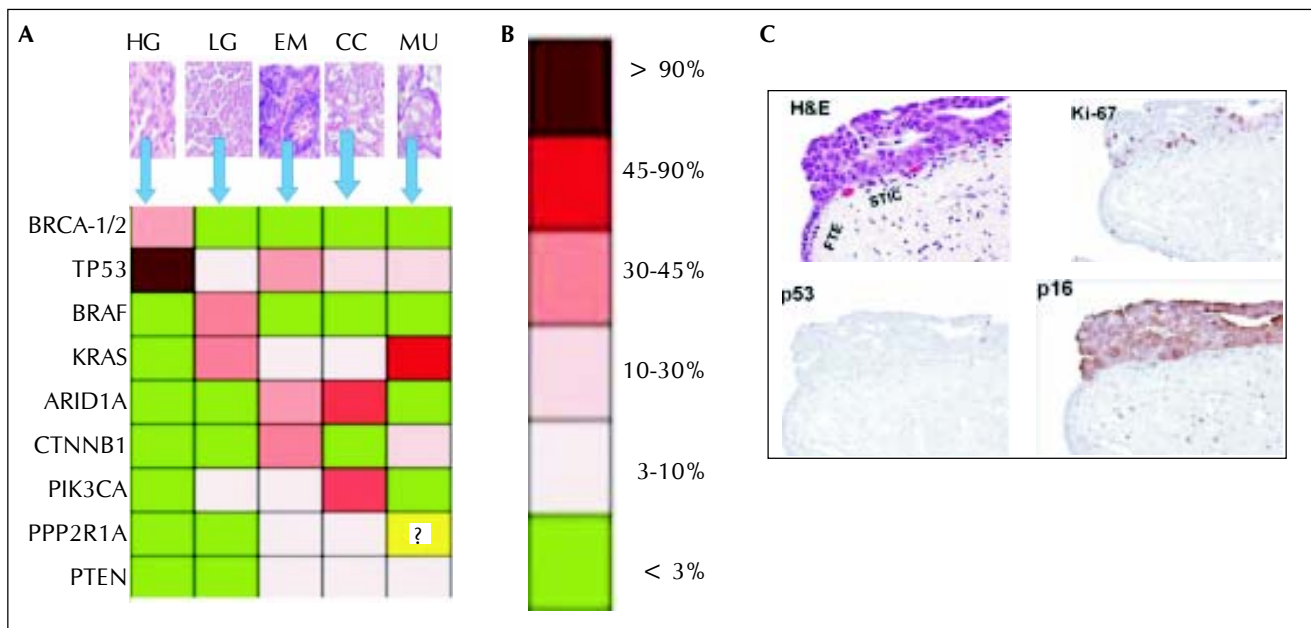


Figura 2. A. Características histopatológicas-morfológicas del cáncer de ovario. Las características morfológicas y genéticas moleculares que caracterizan a cada principal subtipo de cáncer de ovario. EOC: cáncer epitelial de ovario. HG: carcinoma seroso de alto grado. LG: carcinoma seroso de bajo grado. CC: carcinoma de células claras. EM: carcinoma endometriode. MU: carcinoma mucinoso. **B.** Tasa de mutaciones. Frecuencia de mutaciones de la secuencia de oncogenes y genes supresores de tumor. La frecuencia de mutación se representa por el gradiente de colores, desde el verde (baja frecuencia) a rojo (alta frecuencia). **C.** La histopatología y expresión de Ki-67, p53, y p16 en tumor del carcinoma intraepitelial tubárica seroso [serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC)]. El corte de la tuba uterina con tinción de hematoxilina y eosina (H&E) muestra una STIC, compuesta de células tumorales agrandadas y altamente atípicas, formando una arquitectura de múltiples capas, sin evidencia de invasión. En contraste, el epitelio de tuba uterina o de Falopio [fallopian tube epithelium (FTE)] normal adyacente contiene células epiteliales de una sola capa, pequeñas y homogéneas. El área con inmunotinción con anticuerpos que reaccionan con Ki-67, p53, y p16. El porcentaje de Ki-67 células marcadas es mayor en STIC que en epitelio de la tuba uterina normal, indica una actividad proliferativa superior en STIC. La tinción de p53 es indetectable en STIC debido a que la lesión alberga una mutación truncal en TP53. Las células de STIC demuestran inmunorreactividad difusa a p16, que sugiere aberración para la vía de la proteína de retinoblastoma (Rb).



exfoliar en el de ovario y superficies peritoneales. En resumen, FTE puede conducir a HGSC de ovario mediante dos mecanismos diferentes:

- Implantes normales FTE en la superficie ovárica rota en la ovulación, que se invagina para formar un quiste de inclusión que posteriormente se somete a la transformación maligna (posiblemente después de una mutación TP53), o
- Las células STIC implantan en el ovario y entonces forman una masa tumoral. En ambos casos, el HGSC de ovario es de origen tubárico.

Los avances en biología molecular en la última década han dado nuevos conocimientos sobre el proceso oncogénico y biológico de la enfermedad; ahora se entiende que el cáncer de ovario se origina en las tubas uterinas con mayor frecuencia y en ocasiones en la cavidad peritoneal. Más de la mitad de las formas más agresivas de EOC se origina en tubas uterinas, y la prevención quirúrgica eficaz de la enfermedad implicará la salpingectomía bilateral sola sin ooforectomía bilateral.^{9,10}

La revisión de la etiología y prevención del cáncer de ovario, con la identificación de las mujeres en mayor riesgo tienen más probabilidades de beneficiarse de la quimioterapia (Qt) o de la cirugía reductora de riesgo con salpingo-ooforectomía bilateral [*risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy* (RRSO)]. El 75% del cáncer de ovario y 90% de las muertes por cáncer de ovario se deben a OEC que se deriva de la tuba uterina o endometrio. La patogénesis de la mayoría de los cánceres de ovario es poco entendida¹⁸ y se ha dividido en dos tipos, 1 y 2.

Patogénesis de los cánceres de ovario tipo 1 y 2

El cáncer de ovario se ha subdividido histopatológicamente; con los avances en genética molecular se tiene una nueva comprensión de la clasificación morfológica, molecular e inmunohistoquímica (IHQ), sobre la carcinogénesis del cáncer de ovario dividiéndolo en dos tipos basados en las características clínico-patológicas, moleculares, genéticas y lesiones precursoras putativas.¹⁹ El tipo 1 incluye varias variedades histopatológicas que se asocian a menudo con alteraciones en los genes BRAF, KRAS, y con menor malignidad. El tipo 2 se asocia con alteraciones de la p53 e incluyó los carcinomas serosos malignos más comunes.¹⁹

Los quistes de inclusión cortical ovárica [*ovarian cortical inclusion cysts* (CICs)] se han considerado durante

mucho tiempo como posible origen del EOC. Se ha propuesto que se desarrollan a partir de OSE que luego se somete a metaplasia para formar tejido de tipo mülleriano y se transforma en neoplásico; reportes recientes han pugnado este punto de vista, al menos para el carcinoma seroso de alto grado, proponiendo que éste surge de carcinomas ocultos en tubas uterinas. Aunque existen pruebas convincentes de apoyo a este punto de vista, no tiene en cuenta el origen de todos los carcinomas serosos de alto grado.

Se ha postulado que un subconjunto de carcinomas ováricos serosos de alto grado [*high-grade serous ovarian carcinomas* (HGSC)] se desarrollan a partir de las CICs, que se derivan de la implantación del epitelio en las tubas uterinas cuando la OSE se interrumpe durante la ovulación. Si es verdad, sería de esperar que el número de CICs aumentara con la edad y estas CICs no están presentes antes de la menarca. En ovarios extirpados durante autopsia se determinó la presencia de CICs y su presencia se correlacionó con la edad. Además, se utilizó la IHQ para PAX8 (marcador de Müller) y calretinina (marcador mesotelial). Las CICs se definen como ciliadas (tipo de tubas, PAX8-positivo) o plana (OSE, calretinina-positivo). Como se ha argumentado que las hormonas esteroideas convierten las OSE mesoteliales, derivadas del tejido de tipo mülleriano, se realizó IHQ para receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP). Las CICs revestidas por epitelio de tipo tubario se encuentran sólo en mujeres posmenárgicas (95%) y fueron positivas PAX8; ninguno de los quistes planos expresó PAX8, pero 80% expresó calretinina. El RE se expresó en 5% de las CICs ciliadas, mientras que fue negativa en todas las CICs. El RP se expresó en 66% de las CICs ciliadas, y en ninguno de los quistes planos; estos hallazgos sugieren que existen dos tipos de CICs, una de OSE y otra del epitelio tubario, que probablemente se desarrollan al momento de la ovulación.²⁰

Se han propuesto varias teorías para explicar el origen del cáncer de ovario epitelial, recientemente se ha propuesto que surgen de la tuba uterina; pero las neoplasias epiteliales de ovario están relacionadas con hormonas y la identificación de estas hormonas permitirá no sólo diagnosticar y tratar estos tumores letales, sino también prevenirlos.²¹ En el origen de los HGSC se propone que se derivan a partir de las fimbrias tubarias, o CICs, derivadas de OSE. Este concepto se basa en el origen embrionario común de OSE y fimbrias en el epitelio celómico que explicaría OSE y las fimbrias dan lugar a carcinomas idénticos, y la susceptibilidad a la transformación neoplásica que está ausente en la serosa extraovárica adyacente y la ampolla del oviducto.²²⁻²⁶

Cáncer de ovario tipo 1

El cáncer de ovario tipo 1 incluye a los cánceres de ovario de tipo histopatológico seroso de bajo grado, endometrioides de bajo grado, de células claras, y mucinoso; estos cánceres tipo 1 son resultado de la endometriosis, inflamación, ovulación incesante y el microambiente; no son tan comunes o letales como el cáncer de ovario tipo 2; con excepción de que los carcinomas de células claras, por lo general son indolentes, y se diagnostican en etapas tempranas, se asocian con lesiones precursoras benignas. Las anomalías moleculares del cáncer de ovario tipo 1 son diferentes para cada tipo histopatológico y no implican mutaciones de TP53 como se observan en el cáncer de ovario tipo 2. Estos hallazgos moleculares ayudan al patólogo a tener mayor precisión de las categorías de los tipos de células histopatológicas, y mejor eficacia terapéutica.^{27,28}

Los carcinomas serosos de bajo grado tienen mutaciones en KRAS, BRAF, ErbB2 y PIK3CA; los cánceres de ovario endometrioides de bajo grado histopatológico se asocian con falla en la reparación de los defectos de MLH1 y MSH2, así como mutaciones en PTEN y ARID1A; los carcinomas de células claras se han asociado con mutaciones ARID1A y PIK3CA y alteraciones en PTEN.^{9,29,30}

Aunque el cáncer de ovario de células claras tiene un comportamiento agresivo distinto al cáncer de ovario endometrioides de bajo grado, se incluyen dentro del tipo 1 por la asociación con la endometriosis y mutaciones en la vía I3K/PTEN de señalización similares a los carcinomas endometrioides. Se ha demostrado una clara progresión en los exámenes patológicos e IHQ de la endometriosis benigna a endometriosis atípica con una zona de transformación a carcinoma; los productos sanguíneos y estrés oxidativo inducido por el hierro, inflamación e hiperestrogenismo están implicados o vinculados en la endometriosis y cáncer. Con base en la apariencia morfológica y similitud molecular y genética de los cánceres endometrioides y carcinomas de células claras de ovario, surge de los quistes endometriósicos, y explica el mayor riesgo de estos tipos de cáncer de ovario en pacientes con implantes endometriósicos en los ovarios y superficies peritoneales que se producen por el flujo menstrual retrógrado a la cavidad peritoneal.^{9,27-30}

El papel de la OTB en la reducción del cáncer de ovario tipo 1 se relaciona con la obstrucción de esta vía en la implantación de la endometriosis; reportándose aumento del riesgo de carcinoma de células claras (Odds ratio o relación de riesgo [OR] 3.05; 95% intervalo de confianza [IC], 2.43-3.84), de cáncer de ovario seroso bajo (OR, 2.11; IC del 95%, 1.39-3.20), y cáncer de ovario endometrioides (OR, 2.04; IC del 95%, 1.67 a 2.48) en pacientes con endometriosis. Otros reportes han planteado que el cáncer

de ovario seroso de bajo grado se origina a partir de endosalpingiosis y estas células también se originan de las tubas uterinas.^{9,31}

Existen dificultades en la clasificación del cáncer de ovario mucinoso y para distinguirlos de los tumores metastásicos del tracto gastrointestinal (GI); algunos reportes proponen un origen de los restos de las células de Walthard o de quistes paratubáricos en casos de cánceres mucinosos invasivos de origen ginecológico y tumores de Brenner donde la salpingectomía bilateral reduciría la incidencia de estos carcinomas.⁹

Cáncer de ovario tipo 2

Los carcinomas de ovario tipo 2 representan la mayoría de las muertes por ECO; el más común es HGSC, otros son adenocarcinomas endometrioides de alto grado, indiferenciados y carcinosarcomas. Estos cánceres agresivos se presentan en etapas avanzadas con mutaciones en la p53 en 95% de los casos. Las mutaciones genéticas de BRCA y otras mutaciones de la línea germinal están asociadas con cánceres tipo 2. Históricamente los cánceres de la tuba uterina son considerados raros, en parte porque los criterios para estos carcinomas requieren que los ovarios no estén involucrados o no contengan tumor en las tubas.^{9,32}

Como la mayoría del cáncer de ovario se manifiesta como parte de la masa ovárica, tradicionalmente como cáncer primario de ovario, sin inspeccionar las tubas uterinas, donde los estudios histopatológicos en las piezas de SOB y genética molecular, en los cánceres serosos de ovario, sugieren que se originan de lesiones precursoras de la tuba uterina; incluso se han identificado pequeños cánceres y lesiones precursoras no sospechosas en microdisecciones de ovario y tubas uterinas durante la SOB profiláctica, realizada en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA-1 y 2 en 5 a 9% de casos.^{9,33}

En más de 70% de estos casos, las tubas uterinas estaban involucradas, y casos de cánceres insospechados en la SOB que sólo afecten a los ovarios son raros, y no se observaron lesiones precursoras en los ovarios. Las lesiones precursoras de las tubas uterinas se denominan carcinomas serosos intraepiteliales de tubas uterinas (STIC) y la IHQ demostró mutaciones de la p53 en estas lesiones. El STIC también se encuentra en 50 a 60%. En otro reporte de cáncer de ovario seroso esporádico, en las portadoras de las mutaciones de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2, así como casos esporádicos, se han confirmado mutaciones de p53; se producen en más de 90% de cánceres serosos y las mutaciones de p53 observados en los ovarios coinciden con las mutaciones específicas observadas en las lesiones precursoras encontradas en las tubas uterinas; sugieren un



Cuadro 1. Evidencia sobre el origen del cáncer de ovario en las tubas uterinas.⁹

1. No se ha identificado lesión precursora para el cáncer seroso de ovario de alto grado y la información sobre displasia en ovario es rara.
2. Los marcadores moleculares asociados al cáncer de ovario seroso de alto grado son consistentes con el origen embrionario mülleriano (es decir, tubas uterinas) y no de origen urogenital (es decir, ovárico). La expresión génica muestra que los cánceres serosos son semejantes al epitelio tubárico en lugar del epitelio ovárico.
3. Las lesiones precursoras STIC o cáncer invasivo ocurren en 5 a 9% de las tubas uterinas en mujeres con mutaciones en los BRCA-1/2 cuando se les realiza RRSO. Las lesiones STIC están asociadas con cambios moleculares contiguos o multifocales llamados firmas para p53, que son morfológicamente benignas, pero que tienen sobreexpresión de p53 e índice de proliferación baja.
4. Parece que existe progresión en áreas de la tuba uterina con firma para p53 con aumento de las mutaciones genéticas de p53, así como expresión de Ki67, un marcador de proliferación, p16, y PAX8 en la lesión STIC preinvasiva. Esta progresión se correlaciona con cambios histopatológicos del epitelio normal en la firma de p53 en la displasia de STIC en la tinción hematoxilina-eosina (H&E) de las piezas de las tubas uterinas.
5. Las firmas para p53 se encuentran en un tercio de las piezas de tubas uterinas normales, así como en las portadoras de mutaciones de BRCA; la asociación de la firma p53 con STIC es más frecuente en las tubas uterinas de mujeres con mutaciones de BRCA.
6. Cuando se examina la tuba uterina o de Falopio en casos de cáncer seroso del ovario está implicada en 71% de casos, y las lesiones STIC se encuentran en 47%. Las mutaciones de p53 en cáncer de ovario y lesiones asociadas a STIC son idénticas. Del mismo modo, los cánceres peritoneales tienen implicación en las tubas 79 y 47% en STIC cuando las tubas uterinas son microseccionadas.
7. Los perfiles génicos de la lesión de tuba uterina y cáncer invasivo sugieren origen lonal común. Los estudios de la longitud del telómero también sugieren un origen en tubas uterinas.
8. Recientemente, el epitelio tubárico humano se ha transformado en carcinoma seroso en el ratón.

origen clonal.^{9,38} Hallazgos similares se han demostrado en los perfiles de genes de cánceres serosos peritoneales encontrando cánceres serosos que expresan biomarcadores müllerianos como PAX8, mas relacionados con la tuba uterina que carecen de marcadores mesenquimales como calretinina en ovario. El carcinoma seroso intraepitelial de la tuba uterina tiene telómeros cortos, característica asociada con lesiones precancerosas. Así, la mayoría de HGSC es probablemente metastásico desde la tuba uterina al momento de la presentación en una mujer con cáncer de ovario^{9,34} (Cuadro 1 y Figuras 3A y 3B).

En la evaluación patológica, 71% de HGSC demuestra evidencia de lesión precursora en la tuba uterina, y su eliminación reduce la incidencia y TM por cáncer de ovario. La identificación de lesiones precursoras serosas en la tuba uterina en mujeres con HGSC sin una predisposición genética, la salpingectomía bilateral se considera principalmente cuando se realiza cirugía por otras causas en la población en general y no sólo en aquellas mujeres que genéticamente tienen mayor riesgo. La mayoría de mujeres con predis-

posición genética para cáncer ovárico aún no se han identificado, y esto permite mejorar la prevención del cáncer de ovario.^{9,35}

REDUCCIÓN Y PREVENCIÓN DE CÁNCER DE OVARIO

La baja paridad, infertilidad, menarquia precoz o menopausia tardía se asocian con mayor riesgo de cáncer de ovario; los factores de estilo de vida, como el ejercicio y consumo de grasas, claramente no se han asociado con el cáncer de ovario; aunque la obesidad se ha asociado con aumento del riesgo de cáncer de ovario. En un estudio en mujeres que no usaron terapia hormonal de reemplazo en la posmenopausia, cada 5 kg de aumento/m² en el índice de masa corporal (IMC), aumentó 1.10 veces (IC del 95%, 1.7 a 1.13) el riesgo de cáncer de ovario. La asociación de cáncer de ovario con alto IMC tiene mayor riesgo de cánceres de ovario de tipo 1 (cáncer de ovario endometriode, seroso *borderline* e invasivo o carcinomas mucinosos

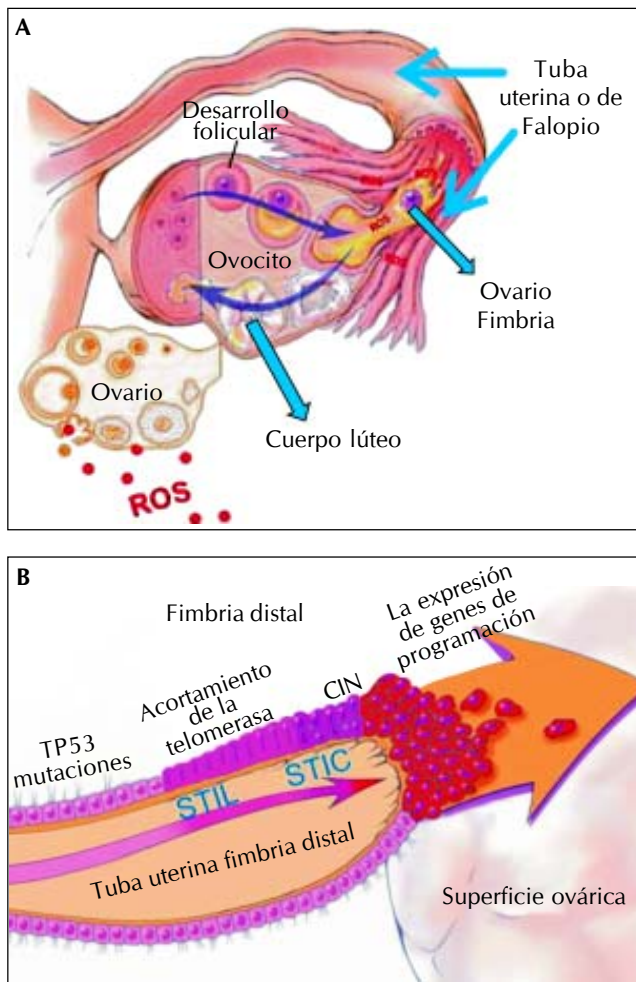


Figura 3. A. Hipótesis del origen en las tubas uterinas del carcinoma seroso de ovario de alto grado [high-grade serous ovarian carcinomas (HGSC)]. **B.** Hipótesis del origen en las tubas uterinas del HGSC.

invasivos), pero no carcinomas serosos de alto grado. La obesidad también se asocia con el síndrome de ovario poliquístico e hiperandrogenismo, que desempeña un papel en el aumento del riesgo de cáncer de ovario.^{9,10,36-40}

Uso de anticonceptivos orales

En mujeres con riesgo promedio de cáncer de ovario, el uso de AO se asocia con 40 a 50% de menor riesgo de por vida; el mayor beneficio con el uso de AO, dura 15 años después de su interrupción. Además, la reducción del riesgo no difiere en las diferentes dosis pasadas o actuales (OR, 0.5; IC 95%, 0.3-0.7) o tipos histopatológicos (excepto los tipos mucinosos). Los efectos de los AO en STIC o alguna de las lesiones precursoras, su protec-

ción es poco clara, y se reporta un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama (CM) (OR 1.08; IC 95%, 1.00-1.17); riesgo de trombosis, y las mujeres con mayor riesgo de estos eventos deben evitarlos (es decir, mujeres con antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica y fumadoras).^{9,10,41-44}

Las mujeres con mutaciones en los oncogenes BRCA-1 o BRCA-2 deben usar AO para reducir el riesgo de cáncer de ovario, y el uso prolongado en mujeres de la población general o con mutaciones en los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2, reducen el riesgo de cáncer de ovario (riesgo relativo [RR], 0.50; IC del 95%, 0.33-0.75). La duración del uso de AO es importante; una reducción del riesgo del 36% en la incidencia de cáncer de ovario ocurre con cada año adicional después de 10 años de uso (RR, 0.64; 95% CI, 0.53 a 0.78), sin ninguna asociación entre los AO y el riesgo de cáncer de mama (CM) en estas mujeres (RR 1.13; IC 95%, 0.88-1.45). Existe un aumento del riesgo de CM con AO que se utilizaron antes de 1975, pero no con AO recientes; no está claro si los AO son útiles para la reducción del riesgo del cáncer de ovario después de la salpingectomía bilateral con la conservación de ovarios en mujeres con mutaciones en los oncogenes BRCA-1, BRCA-2. En cáncer de ovario hereditario el uso de AO y OTB es protector contra el cáncer de ovario (reducción del riesgo de 72%) en mujeres con las mutaciones de los genes^{9,45} BRCA-1 y BRCA-2.

Oclusión tubaria bilateral

En las mujeres que desean paridad satisfecha con OTB para prevenir el embarazo, que se realiza anualmente, cambiarla por la salpingectomía bilateral, dejando los ovarios de apariencia macroscópica normal, los riesgos son escasos, con mayor beneficios. La SOB profiláctica durante la histerectomía previene el cáncer de ovario, pero se incrementa la TM significativamente por la ooforectomía, principalmente por aumento de enfermedades cardiovasculares.^{9,10}

La OTB se asocia con disminución del riesgo de cáncer de ovario; un reporte concluye que la OTB se asoció con 34% de reducción general del riesgo (0.40 para cáncer endometrioide y 0.73 para cáncer seroso); sin ninguna reducción del riesgo en mujeres con tumores mucinosos o dudosos que tenían OTB; otros estudios sobre el riesgo de cáncer de ovario en portadoras de las mutaciones de los genes BRCA-1 y BRCA-2, reportaron reducción del riesgo de 57% en BRCA-1 (RR, 0.43); las portadoras de BRCA-1 se beneficiaban de la OTB bilateral OR de 0.39, y con OTB bilateral además con AO, el OR para el cáncer de ovario fue de 0.28 (IC del 95%, desde 0.15 a 0.52). La reducción del riesgo no se ha confirmado para BRCA-2. La reducción del riesgo de la OTB es comparable al uso de AO.^{9,10,46}



Salpingooforectomía bilateral en mujeres con mayor riesgo de cáncer hereditario

La reducción con la SOB es generalmente para mujeres premenopáusicas con alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario, que tienen susceptibilidad heredada y 1.3% de éstas lo desarrollan, y se reduce 90% el riesgo en mujeres con mutación en los genes BRCA-1 o BRCA-2; pero la SOB en la mujer premenopáusica de riesgo promedio se asocia con efectos adversos significativos, para evitarlos se indica la sola salpingectomía bilateral antes de la menopausia con ooforectomía tardía.⁹

La prevención para cáncer de ovario en mujeres portadoras de las mutaciones de BRCA-1 o BRCA-2 es la SOB con reportes de una reducción de 70 a 85% para cáncer de ovario y 37 a 54% para CM, así como una reducción en la TM general relacionada con el cáncer; y se recomienda que se realice la SOB entre los 35 a 40 años de edad en mujeres con mutaciones de BRCA-1 y BRCA-2. La orientación para las mujeres que están en mayor riesgo por sus antecedentes familiares o que se ha identificado una mutación genética que no sea BRCA-1 o BRCA-2 generalmente se manejan con las directrices para portadoras de las mutaciones para BRCA-1 y BRCA-2.^{9,10,47,48}

Algunos síndromes, como el de Peutz-Jeghers, que se asocia con el cáncer a una edad reproductiva, la SOB se individualiza. La flexibilidad para realizar la SOB es apropiada para las portadoras de las mutaciones de BRCA-2, éstas presentan cáncer de ovario a edad más tardía que las portadoras de la mutación BRCA-1. La incidencia acumulada de cáncer de ovario en portadoras de la mutación BRCA-1 es baja a los 40 años de edad, y 10% en mayores de 50 años de edad, mientras que sigue siendo baja hasta los 50 años de edad; en mujeres portadoras de la mutación BRCA-2 que han optado por la mastectomía para la reducción del riesgo de CM pueden tomar la decisión sobre la edad de aparición de cáncer de ovario porque mastectomía bilateral proporciona reducción del riesgo de 90 a 95% para CM; en mujeres que no eligen la mastectomía, cuando la SOB se realiza antes de los 40 años de edad, la reducción del riesgo de CM es 56% en las portadoras de la mutación BRCA-1 (OR, 0.44; IC del 95%, 0.29-0.66) y 46% en portadoras de la mutación de BRCA-2 (OR, 0.57; IC del 95%, 0.28-1.15), el efecto persiste al menos 15 años después de la cirugía. Por último, todas las mujeres con mayor riesgo deben considerar si usan tamoxifeno o se someten a mastectomía para reducir su riesgo de CM. Estas decisiones sobre el cáncer de ovario y la reducción del riesgo de CM están vinculadas porque el estado de los ovarios tiene un efecto sobre el riesgo de CM, y es mejor con-

siderar los beneficios para la salud en general; de esta manera cada mujer toma la decisión sobre la prevención.^{9,49}

La SOB profiláctica inmediata y mastectomía profiláctica después de la detección de los genes BRCA-1 o BRCA-2, en las portadoras BRCA-1 ganan 6.8 a 10.3 años, y la portadoras de BRCA-2 ganan 3.4 a 4.4 años en la esperanza de vida, y el beneficio aumenta a medida que la edad en que la cirugía profiláctica se produjo. La SOB se asocia con complicaciones quirúrgicas mínimas, cuando se realiza la SOB por laparoscopia la tasa de complicación es 1.3%, conversión a laparotomía 0.6%, y tasa de complicaciones postoperatorias 3.1%. Después de la SOB aumentan los síntomas vasomotores, disfunción sexual, dispareunia, y resequeidad vaginal; pero se ha demostrado que es un predictor satisfactorio para la reducción del riesgo con la cirugía en mujeres que se les realizó SOB que tenían síntomas menopáusicos; es importante destacar que la SOB se indica sólo para las mujeres con alto riesgo de CM y de ovario, y ha demostrado reducir el riesgo de cáncer de ovario solamente en mujeres con mutaciones BRCA-1 y BRCA-2. La preservación de los ovarios es recomendable para las mujeres con riesgo promedio. Un reciente análisis encontró que la razón de riesgo para las muertes por todas las causas que se habían sometido a histerectomía con SOB era 1.12 (IC 95%, 1.2 a 1.21) en comparación con las mujeres que han tenido histerectomía con la conservación de ovarios.^{9,50}

Las SOB se asoció con número significativamente mayor de mortalidad sólo en las mujeres menores de 50 años que nunca habían usado estrogenoterapia, no existe edad en que la SOB mejore la sobrevivida. La mortalidad cardiovascular es mayor en mujeres que se les realiza la SOB sin estrogenoterapia antes de los 45 años de edad; y la edad óptima para conservar los ovarios con beneficio en la sobrevivida a largo plazo en la mujer en riesgo promedio de cáncer de ovario fue de 65 años. Estas consideraciones sobre la salud pesan más que la reducción de los riesgos en relación con el CM (riesgo, 0.75; 95% CI, 0.68 a 0.84) y el cáncer de ovario (OR, 0.004; 95% CI, 0.01 a 0.09); en mujeres en promedio el riesgo de CM y de ovario.^{9,10}

Los efectos de daño para la salud similares a SOB se han observado en estudios de portadoras de la mutación de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2, aunque el beneficio debido a la reducción de la mortalidad por cáncer es más importante en estas mujeres. En las portadoras de las mutaciones de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2, la SOB se asoció con las enfermedades no oncológicas, con muerte cardiovascular, osteopenia y osteoporosis; cuando se realizaba antes de los 45 años de edad y sin dislipidemia o estrogenoterapia; además, la hipertensión se asocia con SOB y el riesgo de fractura es mayor si se extirpan los ovarios antes de los 45 años. Las mujeres que no han tenido CM pueden recibir

estrogenoterapia después de la SOB para aliviar los síntomas menopáusicos; aunque la magnitud de este beneficio y la duración óptima de la estrogenoterapia después de la SOB no se conoce. Aquellas que opten por conservar su útero deben ser tratadas con la combinación de estrógenos y progesterona para evitar el riesgo de cáncer de endometrio. Los estudios no mostraron un aumento del riesgo de CM con la estrogenoterapia después de la SOB. Las mujeres que han optado por la mastectomía profiláctica pueden usar estrogenoterapia, pero mujeres con antecedentes personales de CM son menos probables de usarla, existe preocupación de que la progesterona aumente el riesgo de CM; si las mujeres eligen mantener su útero se utiliza el dispositivo intrauterino con levonorgestrel con la estrogenoterapia después de la SOB.^{9,10,50,51}

IDENTIFICACIÓN DE MUJERES CON CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO

Las estrategias para reducir el riesgo de cáncer de ovario, CM y mortalidad por cáncer en general. Es imperativo que las mujeres con mayor riesgo de cáncer hereditario se identifiquen y se les ofrezca asesoramiento genético para evaluar su riesgo; las características principales son historial familiar de CM, cáncer de ovario, cáncer de colon, cáncer de endometrio, a edad temprana de inicio, y múltiples cánceres en la misma persona, CM en hombres, y la etnia. Las mutaciones germinales más comunes asociados con cáncer de ovario se producen en los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2 y están asociados con riesgos de por vida de cáncer de ovario de 18-54% y 2.4-19%, respectivamente. Los cánceres de ovario hereditarios relacionados con BRCA-2 son típicamente de tipo 2, la mayoría HGSC.^{9,10,51}

El estudio de cáncer de ovario para genes supresores tumorales encontró que 24% tiene mutaciones genéticas en la línea germinal asociados con mutaciones BRCA-1, el cáncer de ovario se encontró en 11%, en mutaciones BRCA-2 fueron encontrados en 6.4%, 0.5% de las mutaciones se encontraron en genes del síndrome de Lynch, y el resto fueron encontrados en otra recombinación homóloga de genes. Los tipos de células histopatológicas encontradas en pacientes con la línea germinal de mutaciones incluyen al seroso, endometriode, células claras, y carcinosarcomas, pero la mayoría era HGSC. Cabe destacar que 31% de mujeres con mutación heredada no tenía historia personal previa de cáncer o historia familiar de CM o de ovario. La edad en el diagnóstico de cáncer asociado con una mutación de línea germinal, 10% tenía menos de 40 años de edad, 65% era entre 40 y 59 años de edad, 20% tenía 60 y 69 años de edad, y 5% era mayor de 69 años de edad. La media de edad no es diferente a la de mujeres con pruebas negativas para muta-

ciones en línea germinal. El asesoramiento genético universal con prueba para todas las mujeres con cáncer de ovario (incluyendo los cánceres de tuba uterina y peritoneal).^{9,10,50,51}

Se han reportado otras mutaciones para riesgo de cáncer de ovario que incluyen síndrome de Lynch, que se asocia con riesgo de por vida de cáncer de ovario en 12% (más comúnmente endometriode y de células claras), y el síndrome de Peutz-Jeghers (STK11), que se asocia con tumores del cordón del estroma sexual. Nuevos genes asociados con un riesgo hereditario de cáncer de ovario se están identificando rápidamente con las nuevas tecnologías y el panel de pruebas.⁹

Ofreciendo a todas las mujeres afectadas el consejo genético y pruebas se informará a sus familias que el riesgo se reduce con estrategias apropiadas y con el tiempo es probable que se tenga algún impacto en la reducción de la incidencia de cáncer de ovario y mortalidad en la población. La recopilación de una historia familiar, identificación de familias de alto riesgo, y envío para asesoramiento genético y cirugía profiláctica, reducirá el riesgo y se salvarán vidas.^{9,50,51}

NUEVAS ESTRATEGIAS PREVENTIVAS DEL CÁNCER DE OVARIO

Salpingectomía

Debido a que la mayoría de los HGSC tiene lesiones precursoras en la tuba uterina, la salpingectomía bilateral reduce la incidencia de cáncer de ovario tipo 2. La salpingectomía bilateral al momento de la histerectomía o como medio de esterilización tubárica es segura, sin aumentar las complicaciones, comparada con sólo la histerectomía o la OTB. El asesoramiento sobre los riesgos y beneficios de la salpingectomía bilateral a las mujeres que se les realiza cirugía pélvica por patología benigna rutinaria debe ser bajo consentimiento informado.⁹

La salpingectomía bilateral debe tener al menos el mismo beneficio que la OTB, y sobre la base de la propuesta etiológica de los cánceres tipo 1, también se benefician de la salpingectomía bilateral para la prevención de algunos cánceres de ovario tipo 1. Actualmente no existen datos que muestren reducción del riesgo de cáncer de ovario, ya sea en la población de riesgo promedio o aquellos con alto riesgo hereditario; esto tomará décadas para demostrar un cambio en la TM por salpingectomía bilateral.

Para beneficios en la salud se dejan los ovarios para la producción hormonal; dejar rutinariamente ovarios y tubas uterinas al momento de la histerectomía no tiene beneficio; incluso, tienen un riesgo de 12 a 28% de otra cirugía para remover los anexos; causadas hidrosalpinx, y la sal-



pingectomía bilateral al momento de la histerectomía evita los procedimientos quirúrgicos posteriores, sin perjudicar los efectos de la salpingectomía bilateral en la función hormonal ovárica.^{9,50,51} Además, no se encontraron diferencias en el tiempo quirúrgico, cambios preoperatorios en los niveles de hemoglobina, estancia hospitalaria, egreso, o complicaciones quirúrgicas. La salpingectomía bilateral agrega 13-16 min al tiempo quirúrgico. En Alemania abogan por la eliminación de las tubas uterinas cuando la paciente se opera por otras condiciones;^{9,10,50,51} la tuba uterina como lugar de origen del EOC seroso, la salpingectomía al momento de la histerectomía tiene un impacto real por el número de histerectomías realizadas anualmente. Se estima una reducción de 50% en el EOC en 20 años si la salpingectomía se realiza al momento de la histerectomía o esterilización quirúrgica; la tasa de este procedimiento aumentó 3% en 2009 a 73% en 2012. Las pacientes con paridad satisfecha solicitan la esterilización, con salpingectomía principalmente, cuando la intervención se realiza durante cesárea; ninguna de estas pacientes mostró complicaciones tempranas, como hidrosalpinx o prolapso de trompas en la vagina.⁵⁰

Intervalo en la reducción del riesgo con salpingectomía bilateral o SOB en mujeres con mayor riesgo hereditario.

No existe beneficio comprobado que la SOB en mujeres con mutaciones de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2; y sólo 30% de las mujeres que son portadoras conocidas de las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2 la eligen; la edad media al momento de la SOB es la cuarta década de la vida. Algunas mujeres no están dispuestas a extirpar sus ovarios, con la esperanza de fertilidad futura o para evitar las consecuencias de la menopausia prematura. Adicionalmente, la mayoría de las mujeres con riesgo genético heredado no se identifican como de alto riesgo y son, por lo tanto, incorrectamente catalogadas de riesgo promedio. La salpingectomía bilateral de intervalo después de finalizar la maternidad, seguida de ooforectomía más tarde en las mujeres, con expresión en las mutaciones de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2 que rechazan la recomendación estándar para SOB; no existen datos reales sobre la reducción del riesgo de cáncer de ovario por salpingectomía bilateral, y/o SOB que reduzcan el riesgo de CM y ovario, o que mejore la supervivencia en mujeres con mutaciones en los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2.^{9,10,50,51}

La salpingectomía bilateral seguida de ooforectomía se ofrece sólo a aquellas que no están dispuestas a someterse a SOB a la edad recomendada; se reporta que en la distribución por edades de las mujeres con cáncer de ovario y el estado de portador genético, 10% era menor de 40 años de edad y 30% tenía entre 40 y 50 años de edad; la salpingectomía bilateral permite la interrupción potencial de la pa-

togénesis del cáncer a una edad más joven; así como la fimbriectomía radical; recientemente la SOB vs. salpingectomía bilateral a la edad de 40 años, seguido de la ooforectomía a la edad de 50 años, la SOB es menos costosa; pero la calidad de vida con la salpingectomía bilateral seguida por ooforectomía es mejor.^{9,10}

En mujeres con mayor riesgo, portadoras genéticas de genes BRCA-1 y BRCA-2, un tercio solicita salpingectomía bilateral de intervalo antes de retrasar la ooforectomía. La edad media fue de 35 años, ningún estudio ha comparado el impacto real de salpingectomía bilateral y SOB en la reducción de cáncer de ovario, calidad de vida, o síntomas de la menopausia.^{9,50,51}

También es importante explorar que las mujeres premenopáusicas que se niegan a la ooforectomía no conseguirán reducir el riesgo de CM. Los defensores de la salpingectomía bilateral para reducir el riesgo de cáncer de ovario argumentan que las opciones para la salud no son para todas, y las mujeres que prefieren mantener sus ovarios por razones de calidad de vida el manejo del riesgo de CM es con la detección, quimioprevención (Tamoxifeno) o mastectomía. Otra preocupación es que las mujeres se someterán a salpingectomía bilateral de intervalo y nunca se decidan por la ooforectomía. Aunque no existen pruebas concluyentes que la SOB reduzca la TM por cáncer de ovario, CM, y por todas las causas de cáncer; tampoco existen datos que cuantifiquen estos resultados para un procedimiento de dos etapas de salpingectomía bilateral seguida de la ooforectomía; la SOB entre 35 y 40 años de edad debe ser el estándar de atención para mujeres de alto riesgo; determinar si la salpingectomía bilateral profiláctica es protectora y, si es así, la magnitud de la reducción del riesgo de la salpingectomía bilateral y el retraso en la ooforectomía frente SOB se valorará. La técnica para salpingectomía bilateral es relativamente sencilla, en la cirugía para reducir el riesgo de pacientes con mayor riesgo, los lavados peritoneales se deben realizar, y toda la tuba uterina se debe quitar hasta su sitio cornual cuando se preserva el útero.^{9,10,12,51}

Las fimbrias pueden estar adherentes a la cápsula ovárica adyacente, y requerir la escisión de la cápsula adyacente del ovario en pacientes de alto riesgo. El ligamento útero-ovárico, ligamento infundíbulo-pélvico, y todo aporte vascular al ovario debe preservarse. Para el estudio histopatológico, toda la fimbria debe ser incluida para el examen microscópico en las mujeres de bajo riesgo, mientras que en las mujeres de alto riesgo se secciona toda la tuba uterina con IHQ para p53 y Ki-67, que son utilizadas para caracterizar cualquier cambio sutil en mujeres con alto riesgo (portadoras de las mutaciones de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2).⁹

CONCLUSIÓN

Todas las mujeres deben recibir la información necesaria para que tomen decisiones sobre su manejo. Esto es un reto para mujeres en mayor riesgo de CM y ovario; recomendándose que las mujeres con EOC tengan un consejo genético individualizado seguido por pruebas genéticas, que incluyan BRCA-1 y BRCA-2, y los miembros de la familia de las pacientes se realizan las pruebas si están indicadas junto con el asesoramiento sobre las estrategias para reducir el riesgo. Los AO reducen el riesgo de cáncer de ovario para las mujeres con riesgo promedio y en portadoras de las mutaciones de los oncogenes BRCA-1 y BRCA-2; el asesoramiento sobre efectos secundarios y contraindicaciones permitirán a cada paciente valorar los riesgos y beneficios; se recomienda la SOB entre los 35 a 40 años de edad para reducir el riesgo en mujeres con mayor riesgo genético de cáncer de ovario; pero la edad para SOB debe ser individualizada de acuerdo con la paridad y decisión de la mujer. La salpingectomía bilateral se considera en mujeres con paridad satisfecha con alto riesgo genético de cáncer de ovario en lugar de la SOB; aunque esto no sustituye a la ooforectomía bilateral, que debe realizarse tan pronto como la mujer está dispuesta a aceptar la menopausia temprana, preferentemente a la edad de 40 años. Las mujeres que retrasan o rechazan la ooforectomía bilateral para reducir el riesgo no reducirán el riesgo de CM proporcionado por la ooforectomía. La salpingectomía bilateral se considera para mujeres de la población en general que se les realiza histerectomía u otra cirugía pélvica, o esterilización para la paridad satisfecha; la tuba uterina y todo el ovario se envían a estudio histopatológico en mujeres con mutaciones deletéreas en BRCA-1 y BRCA-2 para mejorar la detección temprana de cánceres de ovario y tuba uterina. Las fimbrias de la tuba uterina en mujeres de la población general a las que se les realizó salpingectomía rutinaria se envían a Patología; las decisiones sobre la reducción del riesgo de cáncer de ovario, incluyendo SOB, deben hacerse de manera concertada con las decisiones sobre mastectomía para reducción del riesgo de CM; la consulta para la prevención del CM, tales como mastectomía y uso de tamoxifeno, es para mujeres de alto riesgo. El riesgo de cáncer uterino y reemplazo de estrógenos debe ser considerado por las mujeres que desean conservar su útero. Se requerirá un seguimiento más extendido para evaluar la salpingectomía profiláctica sobre el efecto deseado en la prevención del cáncer de ovario seroso. Dada la alta mortalidad asociada a esta enfermedad, consideramos que esta intervención es potencialmente preventiva y bien tolerada; está justificada, sobre todo porque no hay alternativas eficaces.

REFERENCIAS

1. Ovarian Cancer Statistics. Ovarian Cancer National Alliance. Disponible en: <http://www.ovariancancer.org/about/statistics/> [Acceso Marzo 2, 2015].
2. Goff BA, Lowe KA, Kane JC, Robertson MD, Gaul MA, Andersen MR. Symptom triggered screening for ovarian cancer: a pilot study of feasibility and acceptability. *Gynecol Oncol* 2012; 124(2): 230-5.
3. Goff BA. Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39(2): 183-94.
4. Goff B. Symptoms associated with ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2012; 55(1): 36-42.
5. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 285-91.
6. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: a meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012; 5(1): 13.
7. Lu KH, Skates S, Hernandez MA, et al. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer* 2013; 119(19): 3451-61.
8. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122(1): 139-47.
9. Walker JL, Bethan Powell CB, Chen Lm, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer* 2015; 121(13): 2108-20.
10. Vargas Hernández VM, Hernández Rubio A, Reynoso Pablos R. Cáncer de ovario epitelial. En: Vargas-Hernández VM (ed.). *Cáncer en la mujer*. México: Alfil; 2011, 1053-79.
11. Vargas-Hernandez VM, Vargas-Aguilar VM. Ovary Cancer: Surgical Techniques and Innovative Treatments in International Manual of Oncology Practice (iMOP). Andrade de Mello R, et al. (Eds.). Switzerland: Springer International Publishing 2015, p. 963-1003.
12. Morelli M, Venturella R, Mocciaro R, Di Cello A, Lico D, Dálessandro P, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013; 129(3): 448-51.
13. Yi Q, Ling S, Chen K, He W, Li L, Yi C. Evaluation of the clinical value of simultaneous hysterectomy and bilateral salpingectomy in perimenopausal women. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2012; 47(2): 110-4.
14. 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* 2013; 121(1): 14-24.
15. McAlpine J, Hanley G, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 210(5): 471-3.
 16. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012; 1(1): 1-9.
 17. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164(5): 1511-8.
 18. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology* 2013; 45(3): 229-42.
 19. Banet N, Kurman RJ. Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2015; 34(1): 3-8.
 20. Elvio GS. The origin of epithelial neoplasms of the ovary: an alternative view. *Advances in Anatomic Pathology* 2016; 23(1): 50-7.
 21. Auersperg N. The origin of ovarian carcinomas: a unifying hypothesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011; 30(1): 12-21.
 22. Auersperg N. Ovarian surface epithelium as a source of ovarian cancers: unwarranted speculation or evidence-based hypothesis? *Gynecol Oncol* 2013; 130(1): 246-51.
 23. Auersperg N. The stem cell profile of ovarian surface epithelium is reproduced in the oviductal fimbriae, with increased stem cell marker density in distal parts of the fimbriae. *Int J Gynecol Pathol* 2013; 32(5): 444-53.
 24. Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enkolapov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013; 495(7440): 241-5.
 25. Auersperg N. The origin of ovarian cancers-hypotheses and controversies. *Front Biosci (Schol Ed)* 2013; 5: 709-19.
 26. Vargas-Hernández VM. La endometriosis como factor de riesgo para cáncer de ovario. *Cir Cir* 2013; 81(2): 163-8.
 27. Munksgaard PS, Blaakaer J. The association between endometriosis and ovarian cancer: a review of histological, genetic and molecular alterations. *Gynecol Oncol* 2012; 124(1): 164-9.
 28. Nik NN, Vang R, Shih I, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2014; 9: 27-45.
 29. Lim D, Oliva E. Precursors and pathogenesis of ovarian carcinoma. *Pathology* 2013; 45(3): 229-42.
 30. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, Lee A, Near AM, Webb PM, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13(4): 385-94.
 31. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012; 124(2): 347-53.
 32. Sherman-Baust CA, Kuhn E, Valle BL, Shih IM, Kurman RJ, Wang TL, et al. A genetically engineered ovarian cancer mouse model based on fallopian tube transformation mimics human high-grade serous carcinoma development. *J Pathol* 2014; 233(3): 228-37.
 33. Olsen CM, Nagle CM, Whiteman DC, Ness R, Pearce CL, Pike MC, et al. Obesity and risk of ovarian cancer subtypes: evidence from the Ovarian Cancer Association Consortium. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20(2): 251-62.
 34. Dumesic DA, Lobo RA. Cancer risk and PCOS. *Steroids* 2013; 78(8): 782-5.
 35. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122(1): 139-47.
 36. George SH, Milea A, Shaw PA. Proliferation in the normal FTE is a hallmark of the follicular phase, not BRCA mutation status. *Clin Cancer Res* 2012; 18(22): 6199-207.
 37. Gierisch JM, Coeytaux RR, Peragallo UR, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(11): 1931-43.
 38. Peragallo UR, Coeytaux RR, McBroom AJ, Gierisch JM, Havrilesky LJ, Moorman PG, et al. Risk of acute thromboembolic events with oral contraceptive use: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2013; 122(2, Pt. 1): 380-9.
 39. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo UR, 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* 2013; 31(33): 4188-98.
 40. Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol* 2013; 42(2): 579-89.
 41. Lancaster JM, Powell CB, Chen L, Richardson DL; SGO Clinical Practice Committee. Society of Gynecologic Oncology statement on risk assessment for inherited gynecologic cancer predispositions. *Gynecol Oncol* 2015; 136(1): 3-7.
 42. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for detection, prevention & risk reduction: genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf [Acceso Noviembre 1, 2014].
 43. Semple J, Metcalfe KA, Lynch HT, Kim-Sing C, Senter L, Pal T, et al. International rates of breast reconstruction after



- prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 3817-22.
44. Sigal B, Munoz D, Kurian A, Plevritis S. A simulation model to predict the impact of prophylactic surgery and screening on the life expectancy of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(7): 1066-77.
 45. Madalinska JB, van Beurden M, Bleiker EM, et al. The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger salpingectomy to prevent ovarian cancer/walker, et al. *Cancer* 2015; 2119.
 46. Soini T, Hurskainen R, Grenman S, Maenpaa J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124(2, pt. 1): 292-9.
 47. Myriad Genetics. Welcome Myriad Genetics: innovating today to ensure growth tomorrow. Disponible en: http://shareholder.com/downloads/MYGN/2784875405x0x661835/b6aec217-4afc-be8e-d0a36414ce91/AnalystDay_Presentation_FINAL.pdf [Acceso Febrero 27, 2015].
 48. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall Ca, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve:a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 100(6): 1704-8.
 49. Park, Holschneider, Dietl (ACOG). 61st Annual Clinical Meeting: Abstract SY10. Presented May 8, 2013.
 50. Visvanathan K, Hurley P, Bantug E, Brown P, Col NF, Cuzick J, et al. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2013; 31(23): 2942-62.
 51. Piper M, Peled AW, Foster RD, Moore DH, Esserman LJ. Total skin-sparing mastectomy: a systematic review of oncologic outcomes and postoperative complications. *Ann Plast Surg* 2013; 70(4): 435-7.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Víctor Manuel Vargas-Hernández
Insurgentes Sur, Núm. 605-1403
Col. Nápoles
C.P. 03810, Ciudad de México
Tel.: 5574-6647
Correo electrónico:
vvargashernandez@yahoo.com.mx