

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntza Gradua / Grado en Medicina

**Salpinguectomía oportunista y  
salpingooforectomía reductora de  
riesgo en el cáncer de ovario.  
Revisión bibliográfica.**

Egilea /Autor:  
Nerea Torena Lerchundi  
Zuzendaria / Director/a:  
Irene Díez Itza

## ABSTRACT

**Antecedentes y objetivos** El cáncer de ovario supone la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres. El diagnóstico precoz de un tumor pequeño y confinado al ovario es el factor pronóstico más importante. Los estudios han demostrado que la presencia de las mutaciones en los genes BRCA1 (Breast Cancer 1 gene) y del gen BRCA2 (Breast Cancer 2 gene) incrementa el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de mama y cáncer seroso de alto grado de ovario. Además hoy día, se sugiere que estos carcinomas frecuentemente se originen a partir de lesiones precursoras localizadas en las trompas de Falopio.

Los objetivos son revisar el impacto que puede tener la salpingooforectomía reductora de riesgo como estrategia de prevención primaria en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Por otro lado, realizar una revisión sobre el impacto que tiene en el cáncer de ovario la salpinguectomía oportunista en la población general como estrategia de prevención primaria.

**Material y métodos:** He realizado una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas al tema del trabajo. Además he consultado diferentes revisiones sistemáticas y estudios científicos sobre el tema a tratar mediante búsquedas en las siguientes bases de datos: Embase, Pubmed, Cochrane y Uptodate.

**Resultados:** La salpingooforectomía reductora de riesgo se asocia a una reducción del riesgo de cáncer de ovario de un 80% en pacientes con las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Por otro lado, la salpinguectomía oportunista reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 49% (OR=0,51; IC95%:0,35-0,75;  $p < 0,001$ ) en mujeres sin predisposición genética.

**Conclusiones:** La salpingooforectomía reductora de riesgo en comparación con no salpingooforectomía reductora de riesgo en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, analizadas en conjunto, supone un incremento de la supervivencia global. Respecto a la salpinguectomía oportunista realizada en la población general, ésta parece reducir la incidencia del cáncer de ovario.

## ÍNDICE

### 1. INTRODUCCIÓN: CÁNCER DE OVARIO

1.1 Epidemiología.....	1
1.2 Clínica.....	1
1.3 Diagnóstico .....	2
1.3.1 Anamnesis .....	2
1.3.2 Exploración física.....	2
1.3.3 Técnicas de imagen.....	3
1.3.4 Marcadores tumorales: CA125.....	3
1.4 Detección precoz.....	4
1.5 Factores de riesgo.....	7
1.6 Factores protectores.....	8
1.7 Patogénesis del cáncer de ovario.....	9
1.8 Mutaciones BRCA1 y BRCA2: alto riesgo de cáncer de ovario y mama....	10
1.9 Implicación tubárica en el cáncer de ovario.....	11
1.10 Salpinguectomía oportunista y salpingooforectomía reductora de riesgo.	15
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>17</b>
2.1Salpingooforectomía reductora de riesgo en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2.....	17
2.2Salpinguectomía oportunista en mujeres sin riesgo incrementado de cáncer de ovario.....	17

<b>3. OBJETIVO.....</b>	<b>17</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
<b>5.1 Salpingooforectomía reductora de riesgo versus no salpingooforectomía reductora de riesgo en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 o BRCA2.....</b>	<b>19</b>
5.1.1. Reducción de riesgo de cáncer seroso de alto grado.....	19
5.1.2. Mortalidad por cualquier causa.....	22
5.1.3. Mortalidad por cáncer seroso de alto grado.....	23
<b>5.2 Salpingooforectomía reductora de riesgo versus no salpingooforectomía reductora de riesgo en función de la mutación BRCA; análisis por subgrupos.....</b>	<b>23</b>
5.2.1 Reducción de riesgo del cáncer de ovario.....	23
5.2.2 Supervivencia general; mortalidad por cualquier causa.....	24
5.2.3 Mortalidad por cáncer seroso de alto grado.....	25
<b>5.3 Salpinguectomía oportunista; reducción del riesgo de cáncer de ovario.....</b>	<b>25</b>
<b>6. DISCUSION.....</b>	<b>31</b>
<b>6.1 Salpingooforectomía reductora de riesgo versus no salpingooforectomía reductora de riesgo en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 o BRCA2.....</b>	<b>31</b>
<b>6.2 Salpinguectomía oportunista.....</b>	<b>32</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>

# **1. INTRODUCCIÓN: CÁNCER DE OVARIO**

## **1.1 EPIDEMIOLOGÍA**

El cáncer de ovario supone la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres. Constituye el 23% de los cánceres ginecológicos pero provoca el 47% de las muertes por esta causa. La incidencia del cáncer de ovario en la Unión Europea es de 18 de cada 100.000 mujeres/años, con una mortalidad de 12 de cada 100.000 mujeres/año. La edad media de diagnóstico es de 63 años, aumentando con la edad y alcanzando el máximo en la octava década de la vida, con 57 casos de cada 100.000 mujeres/año entre los 70 y los 74 años. El 90% de los cánceres son primarios, de estirpe epitelial<sup>1</sup>. El diagnóstico precoz de un tumor pequeño y confinado al ovario es el factor pronóstico más importante. Sólo el 45% de las mujeres con cáncer de ovario sobrevive a los 5 años del diagnóstico. La tasa de supervivencia a los cinco años es de 92% en mujeres con estadio I de cáncer de ovario epitelial pero sólo de un 17% para estadios más avanzados<sup>2</sup>.

## **1.2 CLÍNICA**

El cáncer de ovario presenta escasa o nula clínica en estadios iniciales, por lo que más del 70% de las pacientes presentan enfermedad metastásica asintomática. En estadios avanzados suele haber síntomas, pero éstos no son específicos y no suelen hacer sospechar de patología tumoral. Son generalmente secundarios a compresión de una víscera vecina o por extensión intraabdominal. Los síntomas por extensión a epiploon y la presencia de ascitis se traducen en molestias abdominales difusas, como sensación de hinchazón, saciedad precoz, plenitud abdominal. Los asociados a compresión de una víscera consisten en polaquiuria, tenesmo vesical, alteración del hábito intestinal (generalmente estreñimiento) o molestias pélvicas. También pueden aparecer sangrado vaginal, astenia y anorexia. En un estudio publicado donde se investigó la presencia de clínica en estadios iniciales de cáncer de ovario (estadios I y II), el 78% de las pacientes refirieron síntomas de carácter muy inespecífico, siendo el más frecuente el dolor abdominal y pélvico, estableciéndose una media entre la

aparición de estos síntomas y el diagnóstico de la enfermedad de 4-6 meses <sup>1</sup>.

Además de la sintomatología inespecífica, el cáncer de ovario puede presentarse como síndromes paraneoplásicos como la degeneración cerebelosa subaguda, queratosis seborreica (signo de Leser-Trélat); o el síndrome de Trousseau (trombosis venosas migratorias, espontáneas y recurrentes).

### **1.3 DIAGNÓSTICO**

Debido a que el cáncer de ovario no suele presentar sintomatología específica en las primeras fases de la enfermedad, el diagnóstico suele ser muy tardío, cuando aparecen síntomas debido a la progresión de la enfermedad, estando en estas fases la efectividad del tratamiento muy limitada.

#### **1.3.1 Anamnesis**

Una historia clínica detallada puede orientar hacia el diagnóstico.

La edad de presentación puede ser un dato orientativo, ya que el cáncer de ovario es muy raro en mujeres jóvenes, dándose su máxima incidencia en la sexta década de la vida. En mujeres de menos de 20 años, los tumores de células germinales constituyen la mayoría de casos de cáncer de ovario.

Una historia familiar detallada, con antecedentes de cáncer de ovario, mama, endometrio o colon, puede orientar hacia alteraciones genéticas o enfermedad heredofamiliar, así como una historia personal de otros tipos de cánceres, en especial de mama.

Otros factores de riesgo para el cáncer epitelial de ovario, deben recogerse en la historia clínica, como la nuliparidad, historia de esterilidad y de anovulación crónica.

#### **1.3.2 Exploración física**

Se debe realizar una cuidadosa exploración general, con palpación abdominal, en busca de la detección de masas, ascitis o visceromegalias. Evaluación de cadenas ganglionares accesibles, en busca de adenopatías aumentadas de tamaño. Finalmente, exploración genital completa con tacto bimanual para intentar delimitar la masa así

como su consistencia y fijación a planos profundos, realizando también un tacto rectal, que informará sobre la existencia de invasión a este nivel y completará la exploración pélvica.

### **1.3.3 Técnicas de imagen**

#### Ecografía pélvica

La ecografía transvaginal en manos de un experto en el diagnóstico del cáncer de ovario ofrece una sensibilidad y especificidad cercana al 100%, sobre todo cuando se añade la evaluación con Doppler. El Doppler ofrece información sobre la vascularización tumoral y la existencia de neovasos, con medición de índices de pulsatilidad y resistencia en ellos, aumentando por tanto la sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de los tumores malignos. En los últimos años, se ha tratado de disminuir la tasa de falsos positivos, con publicación de scores ecográficos en los que a través de distintos parámetros, se otorga una puntuación para diferenciar lesiones probablemente benignas de probablemente malignas con la finalidad de disminuir la variabilidad interobservador.

#### TC y RMN

En casos en los que el diagnóstico de sospecha de malignidad por ecografía es dudoso, la RMN puede ser de utilidad, ofreciendo una precisión diagnóstica en torno al 93%.

El TC no está indicado en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales por la escasa diferenciación sobre tejidos blandos. Está indicado en el diagnóstico de extensión de la enfermedad.

### **1.3.4 Marcadores tumorales: CA125**

Se trata de una glicoproteína de alto peso molecular. Se expresa principalmente en los tumores epiteliales de ovario de tipo seroso e indiferenciado y con menos frecuencia en los de tipo mucinoso. Se trata de un marcador inespecífico, dado que puede estar aumentado en diferentes circunstancias fisiológicas y patológicas distintas al cáncer de ovario.

La falta de especificidad limita su valor diagnóstico, por lo que las elevaciones del mismo deben ser interpretadas dentro de un contexto clínico y como soporte a otras medidas diagnósticas. Se calcula que la sensibilidad diagnóstica para el cáncer de ovario es del 76%, con diferencias significativas en función del estadio FIGO de la enfermedad, ascendiendo hasta en un 96,7% en estadios IIIc y IV. El punto de corte se establece en 35 UI/m, quedando limitado este valor en pacientes premenopáusicas debido a la prevalencia en ellas de circunstancias fisiológicas y patología benigna, proponiendo algunos autores subir el nivel de corte para estas pacientes a 65 UI/mL, lo que disminuiría la sensibilidad del marcador aumentando la especificidad. En pacientes posmenopáusicas, con cifras de CA 125 > 35 UI/mL, la sensibilidad se acerca al 100% con una especificidad del 50%.

En el seguimiento de las pacientes intervenidas por cáncer de ovario, para monitorizar la respuesta al tratamiento así como para valorar la existencia de recidivas, es donde el marcador CA125 ofrece una utilidad excepcional. Incluso la velocidad en el descenso del marcador tras el tratamiento con quimioterapia ha sido considerada como marcador pronóstico independiente. La detección precoz de recidivas en el seguimiento de la paciente constituye la principal indicación del CA125, con una sensibilidad superior al 80%.

#### **1.4 DETECCIÓN PRECOZ**

Lo ideal sería poder detectar esta enfermedad en fase preclínica (screening).

Los métodos de screening más aceptados en los diferentes estudios usan la determinación de CA125, ecografía pélvica y exploración física rutinaria, sin demostrar suficiente sensibilidad y especificidad en mujeres sin riesgo elevado. La exploración pélvica de rutina como método de screening en mujeres asintomáticas tiene una sensibilidad desconocida; los cánceres de ovario diagnosticados durante una exploración suelen estar a menudo en estadios avanzados.

Los estudios realizados para analizar la utilidad de la ecografía como método de screening están muy limitados, por realizarse en tumores pequeños, escaso seguimiento de las pacientes y población de estudio no aleatorizada. La ecografía de

rutina en mujeres asintomáticas para el screening genera una gran cantidad de falsos positivos que requieren de laparoscopia / laparotomía para confirmar el diagnóstico, teniendo el método un valor predictivo positivo bajo, que aumenta algo cuando se realiza ecografía transvaginal en lugar de abdominal. La ecografía transvaginal, al ser una técnica que aporta mucha más información acerca de las características de la imagen, ofrece según algunos estudios una sensibilidad cercana al 100% y una especificidad del 98%, teniendo sin embargo una tasa de valor predictivo positivo demasiado baja para estandarizarse como método de screening (aproximadamente del 22%), debido a la gran cantidad de resultados falsos positivos. Añadiendo estudio con Doppler color la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de ovario son muy altas, pero la tasa de falsos positivos, lo continua siendo, por lo que su valor para el screening no está determinado. En los últimos años se han publicado datos acerca de la aportación de la ecografía tridimensional, en el diagnóstico de las masas anexiales malignas, añadiendo, según parece, mayor especificidad (nivel de evidencia II-2). Se ha estimado que realizando ecografía transvaginal a una población de 100.000 mujeres asintomáticas mayores de 45 años, se detectarían 40 casos de cáncer de ovario, con 5.398 falsos positivos y más de 160 complicaciones debido a la laparoscopia.

The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial, es un ensayo clínico aleatorizado que incluyó a mujeres entre 55 y 74 años. Entre los años 1993 y 2001 se sometió a 39.105 mujeres a un screening que consistía en un análisis anual del CA125 durante seis años y una ecografía transvaginal durante cuatro años. Por otro lado, estaba el grupo control de n= 39.111. Después de un seguimiento medio de 12.4 años, se detectó un 21% más de cáncer de ovario y un 18% más de mortalidad en el grupo que fue sometida al screening. El aumento en la mortalidad en el grupo sometido al screening fue debido al falso positivo en 3285 mujeres; 1080 de estas mujeres fueron sometidas a procedimientos quirúrgicos, de las cuales un 15% tuvo infecciones severas, y complicaciones cardiovasculares y pulmonares entre otras. Los resultados falsos positivos, son con frecuencia lesiones ováricas con bajo riesgo de progresión a cáncer.

Existe otro estudio, el United Kingdom Collaborative trial of Ovarian Cancer Screening. Para realizar el estudio se reclutaron 202.638 mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 74 años en el Reino Unido entre 2001 y 2005. Se les aleatorizó para recibir un screening anual multimodal, o realizar una ecografía transvaginal anual o no realizar screening. El screening multimodal incluía un algoritmo basado en el incremento de los niveles del marcador CA125 que clasificaba a las mujeres en bajo, intermedio o alto riesgo. La ecografía transvaginal se les realizaba exclusivamente al grupo de alto riesgo en un intervalo comprendido de 6 semanas. Las mujeres fueron seguidas durante 13,6 años. El objetivo primario fue estudiar la mortalidad por cáncer de ovario. Había una tendencia que indicaba que el screening era beneficioso, puesto que el porcentaje de mortalidad era un 15% menos con un screening multimodal (IC95%: 3-30) y de un 11% menos si el screening consistía en una ecografía transvaginal aislada (IC95%: 7-27) comparando con la mortalidad en mujeres que no fueron sometidas a ningún tipo de screening. Sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa y los intervalos de confianza eran anchos. Además hubo una tasa de entre 14 y 50 por 10.000 de falsos positivos con el screening multimodal y la ecografía transvaginal respectivamente<sup>1</sup>. Sin embargo, se observó una reducción significativa de la mortalidad con el cribado multimodal cuando se excluyeron los casos prevalentes. Los autores concluyen que se necesita más seguimiento para determinar la eficacia y rentabilidad del screening del cáncer de ovario (se estima que 641 mujeres deben ser cribadas anualmente durante 14 años para prevenir una muerte por este tumor).

Por último, existen datos de un ensayo en Japón: 83.000 mujeres menopáusicas eran aleatorizadas a cribado anual con Ecografía Transvaginal y CA125 frente a no cribado. Se observó mayor detección en estadios precoces en el grupo de cribado sin alcanzar significación estadística, no se dispone de datos de supervivencia<sup>3</sup>.

Debido a los resultados del estudio The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Screening Trial y otros estudios, la American Academy of Family Physicians no recomienda un screening de rutina para el cáncer de ovario en mujeres asintomáticas, pero recomiendan realizar consejo genético y si procede, estudio genético en mujeres con historia familiar de alto riesgo<sup>2</sup>.

## 1.5 FACTORES DE RIESGO

El riesgo en la población general de desarrollar cáncer de ovario es del 1,3%.

-Factores hormonales y reproductivos: la historia reproductiva parece contribuir significativamente con el riesgo de esta neoplasia:

- Menarquia temprana o menopausia tardía, en general, mayor cantidad de ciclos ovulatorios incrementan el riesgo de este tumor.
- Tratamiento hormonal sustitutivo.
- Patologías como la endometriosis y el síndrome del ovario poliquístico.
- Nuliparidad e infertilidad.

-Factores relacionados con el estilo de vida:

- Obesidad, en concreto, un índice de masa corporal  $30\text{kg/m}^2$ .
- Tabaco, fumar se asocia con mayor riesgo de carcinoma mucinoso de ovario
- Uso de talco perineal.

-Factores genéticos

- Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 se evidencia en el 15% de los tumores de ovario. El riesgo estimado de cáncer de ovario es del 40% para portadoras de mutación BRCA1 y del 18% para BRCA2.
- Síndrome de Lynch: es el responsable del 1% de las neoplasias de ovario. El riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutación en alguno de los genes del *Mismatch Repair* (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) es del 3 al 14%.
- Otras mutaciones en genes de la vía de recombinación homóloga (BRIP1, RAD51C y RAD51D) también se relacionan con mayor riesgo.
- Historia familiar de cáncer de ovario, las mujeres con un familiar de primer grado tienen más del doble de riesgo.

-Edad: el riesgo de cáncer de ovario se incrementa con la edad.

## 1.6 FACTORES PROTECTORES

-Hormonales y reproductivos: la ausencia temporal de ciclos ovulatorios disminuye el riesgo de cáncer de ovario:

- Multiparidad: el efecto protector se extiende una o dos décadas y parece ser mayor en embarazos a mayor edad.
- Lactancia materna: el grado de reducción del riesgo aumentó con la duración de la lactancia (17% menos en mujeres que amamantaron menos de 6 meses y 28% menos cuando la lactancia se prolongaba de 6 a 12 meses).
- Anticonceptivos orales: de forma consistente se ha demostrado que el uso de estos fármacos disminuye el riesgo de cáncer de ovario hasta un 30-50%; el efecto protector es proporcional a la duración del tratamiento y se mantiene varias décadas tras haber abandonado su uso <sup>3</sup>.

Factores de riesgo	Factores protectores
Hormonales y reproductivos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Menarquia temprana o menopausia tardía</li> <li>- Tratamiento hormonal sustitutivo</li> <li>- Endometriosis y el síndrome del ovario poliquístico</li> <li>- Nuliparidad e infertilidad</li> </ul>	Hormonales y reproductivos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiparidad</li> <li>- Lactancia materna</li> <li>- Anticonceptivos orales</li> </ul>
Estilo de vida <ul style="list-style-type: none"> <li>- Obesidad</li> <li>- Tabaco</li> <li>- Talco perineal</li> </ul>	Quirúrgicos <ul style="list-style-type: none"> <li>- SOB</li> <li>- Histerectomía</li> <li>- Ligadura de trompas</li> </ul>
Genéticos <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mutaciones en BRCA1 y BRCA2</li> <li>- Otros genes de la vía de recombinación homóloga</li> <li>- Síndrome de Lynch</li> <li>- Historia familiar de cáncer de ovario</li> </ul>	
Edad avanzada	

**Tabla1: Factores de riesgo y factores protectores del cáncer de ovario**

## 1.7 PATOGÉNESIS DEL CÁNCER DE OVARIO

Tradicionalmente el cáncer de ovario se dividía en función del tipo histológico, pero a medida que se estudia la genética molecular, se está reevaluando esta división histórica.

En base a los recientes estudios morfológicos, moleculares e inmunohistoquímicos, existe una nueva teoría de su carcinogénesis que divide al cáncer epitelial de ovario en dos categorías principales basadas en las características moleculares, genéticas, clinicopatológicas y las lesiones precursoras del mismo.

El cáncer epitelial de ovario tipo 1 incluye el seroso de bajo grado, el endometriode de bajo grado, el de células claras y el mucinoso. Este tipo de cáncer parece que tiene relación con la endometriosis, la inflamación y la ovulación continuada. Tradicionalmente los carcinomas de ovario tipo 1 no son tan comunes ni letales como los de tipo 2. A excepción del carcinoma de células claras el cual tienen un comportamiento más agresivo, los de tipo 1 suelen ser de curso indolente y se diagnostica en estadios precoces.

Las anomalías moleculares del carcinoma tipo 1 de son diferentes en función de la histología y no incluyen mutaciones en el gen p53 a diferencia de lo que ocurre en el de tipo 2. Estos cambios moleculares pueden ayudar en categorizar el tipo histológico pero no contribuye a mejorar la eficacia del tratamiento. Los serosos de bajo grado se asocian a mutaciones en los genes KRAS; BRAF; ERB2 y DIK3A. El endometriode de bajo grado a mutaciones en el MLH1/MSH2/PTEN y ARID1A. El carcinoma de células claras a mutaciones en ARID1A y PIK3CA y alteraciones en el gen PTEN. A pesar de que el carcinoma de células claras tienen un comportamiento agresivo diferente de los carcinomas endometrioides de bajo grado, se incluyen el cáncer de ovario tipo 1 debido a que comparten la asociación con la endometriosis y las mutaciones del PTEN.

El tipo 2 de carcinoma de ovario es el responsable de la mayoría de muertes por cáncer de ovario epitelial. Incluye el carcinoma seroso de alto grado, el

adenocarcinoma endometrioide de alto grado, los carcinomas indiferenciados y los carcinosarcomas. Presentan mutaciones en el gen p53 en el 95% de los casos. Las mutaciones en el gen BRCA también se asocia a este tipo de cáncer <sup>4</sup>.

### **1.8 MUTACIONES BRCA1 Y BRCA2: ALTO RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO Y MAMA**

Los estudios han demostrado que la presencia de las mutaciones en los genes BRCA1 (Breast Cancer 1 gene) y del gen BRCA2 (Breast Cancer 2 gene) incrementa el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer incluyendo cáncer de mama y cáncer seroso de alto grado de ovario. Los genes BRCA1 y BRCA2 son dos genes que se encuentran en dos cromosomas diferentes 17q21 y 13q12.3 respectivamente. Tienen secuencias primarias diferentes pero la interrupción de cualquiera de los genes da lugar a efectos fisiopatológicos similares, por lo tanto dando lugar a un tipo de cáncer de similar espectro. Los genes BRCA1 y BRCA2 son dos genes supresores de tumores que reparan el DNA. La pérdida de la función de los mismos resulta en inestabilidad cromosómica.

La mutación de estos genes sólo es responsable de una pequeña proporción de la totalidad de los cánceres de mama y de ovario. Aproximadamente 1/300 a 1/800 de mujeres son portadoras de estas mutaciones. En un estudio de cohortes prospectivo que incluía participantes provenientes de Reino Unido, Países Bajos y Francia, estimaba una incidencia de cáncer de ovario o mama de un 47% en el caso de las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 y de un 17% en el caso de BRCA2. Dos estudios dedujeron que las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son las responsables de un 10-15% de la totalidad de los cánceres de ovario.

Las mutaciones específicas del BRCA1 y del BRCA2 ocurren con más frecuencia en determinadas poblaciones, incluyendo la población judía askenazi, francesa, canadiense e islandesa. El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en las mujeres es de entre un 39% y 46% en el caso de la mutación BRCA1 y de entre un 12% y 20% en el caso de las portadoras de la mutación BRCA2. El riesgo de cáncer de mama en ambos casos se estima en un 65-74%.

En las mujeres portadoras de la mutación BRCA1, menos de un 2-3% desarrolla cáncer de ovario a la edad de los 40 años. Este riesgo se incrementa a un 10-21% para la edad de los 50 años. El riesgo de desarrollar cáncer de mama es de entre un 26 y 34% para esta edad.

Las mujeres BRCA positivas con cáncer de ovario tienen un mejor pronóstico que los controles (mujeres sin mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2) en términos de supervivencia general debido a una mayor sensibilidad a la quimioterapia. La histopatología de los cánceres de ovario asociados con las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son predominantemente carcinomas serosos de alto grado y carcinomas endometrioides.

Por todo ello, se recomienda realizar una salpingooforectomía reductora de riesgo para la edad de 40 años o bien cuando se ha cumplido el deseo genésico en pacientes de riesgo <sup>5</sup>.

## **1.9 IMPLICACIÓN TUBÁRICA EN EL CÁNCER DE OVARIO**

Históricamente los cánceres de las trompas eran considerados poco frecuentes, en parte debido a los criterios necesarios para el diagnóstico de los mismos. No debían afectar a los ovarios o su tamaño debía ser menor que la propia trompa. Puesto que la mayoría de los cánceres tubáricos incluían a los ovarios se caracterizaban como neoplasias ováricas primarias.

Ha habido un cambio en la manera en la que se aborda el cáncer de ovario en dos aspectos, el diferente comportamiento biológico que existe entre los diferentes subtipos histológicos y el papel de las trompas de ovario en su patogénesis.

Hoy en día, gracias al estudio molecular e histopatológico de los cánceres de tipo seroso, se sugiere que estos carcinomas frecuentemente se originen a partir de lesiones precursoras localizadas en las trompas de Falopio. En las últimas dos décadas diferentes investigadores han analizado los ovarios y las trompas tras practicarse salpingooforectomía profiláctica en mujeres portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2. Se encontraron lesiones preinvasivas y cánceres de pequeño

tamaño entre un 5 y 9% de los casos. En más de un 75 % de los casos las trompas estaban implicadas.

Tradicionalmente la mayoría de los carcinomas epiteliales de ovario eran considerados neoplasias primarias, y los cánceres primarios de trompa o peritoneo eran considerados raros. Se postula que los carcinomas serosos de alto grado surgen del epitelio de la trompa distal y se extiende al ovario. Estas células neoplásicas también se pueden extender al peritoneo y dar lugar a carcinoma peritoneal sin producir lesión en el ovario. Es por ello que se considera que el cáncer seroso de alto grado de ovario, el de trompa de Falopio y carcinoma peritoneal pertenecerían al mismo espectro biológico y por ello se comportarían de manera parecida en términos de distribución de la enfermedad, respuesta al tratamiento y pronóstico.

Partiendo de la base de que la evaluación patológica demuestra que un 75% de los cánceres serosos de alto grado tienen una lesión precursora en las trompas, se ha postulado que extirpar las trompas podría reducir la incidencia y la mortalidad del cáncer de ovario. La identificación de las lesiones precursoras serosas en las trompas de las mujeres con carcinoma seroso de alto grado sin predisposición genética para padecer este tipo de cáncer, hace que la salpinguectomía oportunista en determinadas indicaciones quirúrgicas se consideren en la población general.

La hipótesis principal del papel que juega la trompa en el desarrollo del cáncer de ovario radica en que por una parte, la trompa actuaría como lugar principal de carcinogénesis en el tipo histológico de seroso de alto grado y por otra, también en los cánceres tipo células claras y endometrioides podría favorecer que las células neoplásicas alcanzaran el ovario desde el útero.

El origen de los carcinomas serosos de alto grado es controvertido. Dado el creciente interés en la implicación de la trompa, se ha procedido a evaluar histológicamente de manera rutinaria los ovarios y trompas de mujeres sometidas a salpingooforectomía reductora del riesgo, y también en mujeres sin aparente lesión ovárica en el contexto de una histerectomía indicada por patología benigna.

Un aspecto importante en los estudios de las muestras obtenidas a partir de estas cirugías ha sido la utilización de la técnica SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbria). Es una técnica para seccionar y examinar las trompas de Falopio para su posterior evaluación patológica. Se desarrolló con el objetivo de maximizar la detección de neoplasias en la trompa. Usando esta técnica, se encontró implicación tubárica hasta en un 75% de las mujeres diagnosticadas de carcinoma seroso de alto grado tanto ovárico como peritoneal. También se hallaron lesiones STICS (Serous tubal intraepithelial carcinoma) en muestras de la trompa de mujeres que no tenían riesgo incrementado de desarrollar cáncer de ovario y que fueron sometidas a cirugía.

Basado en estos hallazgos, se ha propuesto que la Trompa de Falopio es el lugar donde se desarrolla la lesión neoplásica primaria y que estas lesiones se extienden al ovario o al peritoneo, en el caso del carcinoma seroso de alto grado. Esto podría explicar el riesgo residual (de hasta un 11%) de desarrollar un carcinoma peritoneal seroso de alto grado tras una ooforectomía con preservación de las trompas en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y 2.

A continuación describo lo que se denominan potenciales precursores tubáricos. El término precursor se refiere a un espectro de cambios en las células no ciliadas de la trompa de Falopio que comparten propiedades con las células de los carcinomas serosos de alto grado, incluyendo las mutaciones del p53. Los precursores se estratifican en función del grado de atipia morfológica, basada en la estimación del potencial maligno y en consecuencia en el potencial de desarrollo de carcinoma seroso de alto grado. Son los siguientes:

- Lesiones intraepiteliales tubáricas serosas benignas (STIL; Bening serous tubal intrapithelial lesions)
- Lesiones tubáricas intraepiteliales de significado incierto (STIL-US; Serous tubal intraepithelial lesions of uncertain significance)
- Carcinoma intraepitelial tubárico seroso (STIC; Serous tubal intraepithelial carcinoma)

STILS: Este tipo de lesiones raramente desarrollan malignidad, hallándose en aproximadamente en un 50% de trompas de mujeres sanas.

STIL-US: Es difícil diferenciar este tipo de lesión respecto a las STICS, se distingue entre sí por diferentes marcadores histológicos y técnicas de inmunotinción.

STICS: Estas lesiones fueron descritas en 1950, pero no fue hasta el año 2000 cuando se sugirió su posible implicación en la carcinogénesis de los carcinomas serosos pélvicos extrauterinos. Es el tipo de lesión precursora con más riesgo de progresión a carcinoma pélvico. Esta lesión no solo presenta mutación del gen p53, sino que también tienen atipia morfológica: Polimorfismo nuclear, incremento en el ratio núcleo-citoplasma, nucleolos prominentes, pérdida de la polaridad celular, pérdida de cohesión, aumento de la actividad proliferativa e incremento de la expresión de biomarcadores de proliferación como el Ki67 entre otros. El tiempo medio desde que se halla la lesión STIC hasta que se desarrolle patología se estima entre 3 y 5 años, aunque podría ser mayor.

La evidencia que apoya el papel de las lesiones STIC en la patogénesis del carcinoma seroso pélvico de alto grado extrauterino incluye lo siguiente:

1. En cuatro estudios que incluyeron aproximadamente 1000 mujeres portadoras de mutaciones BRCA sometidas a salpingooforectomía profiláctica se hallaron desde 2,3% hasta un 7,9% de carcinoma invasivo y lesiones STICS. La mayoría (aproximadamente un 80%) de estas lesiones fueron descritas en mujeres portadores de la mutación BRCA1.
2. En todas las mujeres, independientemente de los factores de riesgo genéticos, los cánceres serosos descubiertos de manera incidental asientan en las trompas de Falopio.
3. La mayoría de las lesiones STICS son encontradas en la trompa distal o en las fimbrias del final de la misma, coincidiendo con la región en la que se suelen hallar adenocarcinomas tubáricos en mujeres asintomáticas.
4. Con gran frecuencia las lesiones STICS y los carcinomas serosos pélvicos muestran la misma mutación en p53, implicando así un origen común.

A pesar de estas consideraciones, puede ser que las lesiones STIC no sean siempre la lesión inicial. El riesgo que implica la lesión no ha sido determinado. Esto se debe a

que la evidencia muestra que las lesiones STICS solo se asocian a una proporción de carcinomas, que puede variar entre un 10 a un 61%. Además la mayoría de las muestras histológicas han sido obtenidas de mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y 2. Por lo tanto, se necesita más investigación para aclarar el papel de las lesiones STIC en la carcinogénesis de los carcinomas serosos pélvicos.

En cualquier caso, se teoriza que la trompa es el sitio de origen de muchos carcinomas serosos pélvicos y por tanto esto jugaría un papel muy importante en su prevención <sup>6</sup>.

### **1.10 SALPINGUECTOMIA OPORTUNISTA Y SALPINGOOFECTOMIA REDUCTORA DE RIESGO**

La técnica quirúrgica fue presentada en septiembre de 2010 por el British Columbia Ovarian Cancer Research (OVCARE), el cual distribuyó un video educacional a los obstetras-ginecólogos sobre la técnica a desarrollar.

La salpinguectomía oportunista se define como la extirpación de las trompas de Falopio en mujeres que son sometidas a una cirugía pélvica por otra indicación. Es una técnica apropiada en mujeres que han cumplido su deseo gestacional. Si no hay indicación para realizar una ooforectomía, los ovarios se conservan. Históricamente, las trompas no se han considerado una estructura independiente a la hora de tomar decisiones quirúrgicas, y su extirpación o preservación ha dependido generalmente de la indicación quirúrgica en la relación a la ooforectomía. Aquellos procedimientos que pueden ser potencialmente incluidos en una salpinguectomía oportunista son los siguientes:

1. Histerectomía por lesiones benignas
2. Ligadura tubárica en mujeres que desean esterilización

El objetivo de la salpinguectomía oportunista es la extirpación del tercio distal (porción infundibular y fimbrias de ambas trompas). En caso de que sea posible se puede retirar toda la trompa. Esto puede ser llevado a cabo mediante diferentes técnicas quirúrgicas (laparotomía, laparoscopia o vía vaginal).

Uno de los efectos adversos es que pueda conllevar más complicaciones quirúrgicas. Además, la salpinguectomía puede afectar a la reserva ovárica puesto que los ovarios

y las trompas comparten parcialmente el aporte sanguíneo. Por lo tanto, la escisión de las trompas podría dañar el riego sanguíneo de los ovarios y en consecuencia afectar la función ovárica y a la reserva ovárica<sup>5,7</sup>.

La salpingooforectomía reductora de riesgo es un procedimiento quirúrgico que consiste en la extirpación de ambas trompas de Falopio y los ovarios en mujeres a pesar de no padecer cáncer antes de la cirugía, pero que tienen un alto riesgo de desarrollarlo. El protocolo específico de la salpingooforectomía reductora de riesgo para mujeres con alto riesgo incluye una exploración de los órganos pélvicos para descartar cualquier indicio de cáncer, realizar un lavado peritoneal (se hace un lavado de la pelvis con solución salina y se recoge líquido para detectar cualquier célula cancerosa que pueda estar libre en la cavidad abdominal) y la extirpación de los ovarios y las trompas en su totalidad. La salpingooforectomía intensiva incluiría además de lo anterior una biopsia aleatoria peritoneal y omental.

En caso de que existan adherencias es importante retirarlas puesto que cualquier célula residual de ovario tiene alto poder de transformación maligna.

Se prefiere la técnica laparoscópica, debido a una menor morbilidad que la laparotomía. A pesar de que la histerectomía no forma parte de la salpingooforectomía reductora de riesgo, podría teóricamente reducir el riesgo de cáncer en la trompa de Falopio cornual. La histerectomía se puede considerar cuando existan otras indicaciones médicas para las mismas, o en mujeres en tratamiento con tamoxifeno para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Sin embargo, la mayoría de clínicos considera que realizar una histerectomía a la hora de una salpingooforectomía reductora de riesgo es controvertido.

Los efectos adversos potenciales de la salpingooforectomía reductora de riesgo se asocian a la morbilidad quirúrgica y a la menopausia precoz en mujeres jóvenes. Aparte de los síntomas menopáusicos, la salpingooforectomía reductora de riesgo da lugar a un riesgo incrementado de osteoporosis, osteopenia y disfunción cognitiva. El riesgo de enfermedad cardiovascular se aumenta si el procedimiento se realiza en mujeres menores de 50 años. Es importante informar a las mujeres que van a ser sometidas a este tipo de procedimiento quirúrgico sobre estos efectos adversos<sup>5</sup>.

## **2. HIPÓTESIS**

### **2.1 SALPINGOFORECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO EN MUJERES PORTADORAS DE LAS MUTACIONES BRCA1 Y BRCA2**

Como he apuntado en la introducción de este trabajo, las pacientes que presentan mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienen un incremento en el riesgo de desarrollar carcinoma seroso de alto grado de ovario, trompa de falopio y peritoneal. Por tanto, la hipótesis que quiero confirmar con esta revisión bibliográfica es que para este subgrupo de pacientes, la salpingooforectomía reductora de riesgo va a suponer una disminución e la incidencia de carcinoma seroso de alto grado y de la mortalidad.

### **2.2 SALPINGUECTOMÍA OPORTUNISTA EN MUJERES SIN RIESGO INCREMENTADO DE CÁNCER DE OVARIO**

Como he indicado, en las dos últimas décadas se ha aceptado que el cáncer epitelial de ovario, el tipo histológico más frecuente, probablemente tenga su origen en el epitelio de las trompas de ovario en vez de en el ovario en sí. La evidencia ha demostrado que las fimbrias distales albergan la mayoría de los cánceres y las lesiones pre invasivas tanto en la población general como en las que presentan mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Por ello, a lo largo de esta revisión bibliográfica quiero confirmar la hipótesis de que la salpinguectomía oportunista puede reducir el riesgo de cáncer de ovario en la población general. Además, esta salpinguectomía oportunista no implicará un incremento en las complicaciones quirúrgicas ni un deterioro de la función ovárica.

## **3 OBJETIVOS**

El primer objetivo del trabajo ha sido revisar el impacto que puede tener la salpingooforectomía reductora de riesgo como estrategia de prevención primaria en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, centrándonos en la reducción de riesgo de cáncer de ovario y la mortalidad.

El segundo objetivo ha sido realizar una revisión sobre el impacto que tiene en el cáncer de ovario la salpinguectomía oportunista en la población general como estrategia de prevención primaria. Además, se evaluarán las complicaciones potenciales de dicha salpinguectomía oportunista.

#### **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

He realizado una revisión sistemática de documentos de sociedades científicas dedicadas al tema del trabajo (SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia; ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists). He consultado revisiones sistemáticas y estudios científicos sobre el tema a tratar.

Respecto a la estrategia de búsqueda, en primer lugar he realizado una búsqueda en la bases de datos Embase. La búsqueda tuvo las siguientes características: Opportunistic salpingectomy AND ovarian cáncer, limitando el tiempo de publicación en los últimos cinco años. He obtenido un total de 101 resultados de los cuales he seleccionado 30.

Por otro lado realicé dos búsquedas en Pubmed. Para la primera utilicé los siguientes términos Mesh: Female AND Ovarian Neoplasms/prevention and control AND Salpingectomy/methods. Puse como filtros los siguientes: últimos 4 años y Review, Systematic review. Obtuve un total de 20 resultados de los cuales seleccioné 10.

Excluí los artículos que consideré que no eran relevantes para el objetivo de la revisión.

Para la segunda búsqueda de Pubmed utilicé los siguientes términos Mesh: "ovariectomy"[MeSH Terms] OR "ovariectomy"[All Fields] OR "oophorectomy"[All Fields]) AND (high[All Fields] AND ("risk"[MeSH Terms] OR "risk"[All Fields])) AND (Review[ptyp] AND "2014/03/01"[PDat] : "2019/02/27"[PDat]). Obtuve un total de 87 resultados seleccionando 9.

Realicé una lectura crítica de las revisiones obtenidas centrándome en las últimas cinco revisiones que trataban la salpingooforectomía reductora de riesgo en mujeres

portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. (dos de diciembre de 2017; una de marzo de 2017, otra de febrero de 2015 y de julio de 2014). A partir de estas obtuve dos meta análisis que consideré relevantes para el trabajo, uno del 2009 y otro del 2014. La lectura de estas revisiones me permitió acceder a otros estudios de interés. Además, realicé una búsqueda avanzada en Cochrane con términos salpingo-oophorectomy AND risk reducing AND BRCA1 AND BRCA2, obteniendo una revisión de 2018.

También hice dos búsquedas en Uptodate con los términos opportunistic salpingectomy y risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy. A partir de las mismas obtuve varios resúmenes que me ayudaron a obtener información para realizar la introducción y la hipótesis.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 SALPINGOFORECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO VERSUS NO SALPINGOFORECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO EN MUJERES PORTADORAS DE LAS MUTACIONES BRCA1 O BRCA2**

#### **5.11. Reducción de riesgo de cáncer seroso de alto grado.**

En 2009 Rebbeck et al. publicaron un metaanálisis estimando la reducción de riesgo en el cáncer de ovario asociada a la salpingooforectomía reductora de riesgo realizada en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Los estudios que formaron la base de este metaanálisis incluían tanto estudios de tipo casos control como estudios de cohorte retrospectivos y prospectivos.

De este metanálisis, seis estudios estimaban el riesgo de cáncer ginecológico en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 tratadas con salpingooforectomía reductora de riesgo en comparación con mujeres portadoras de estas mutaciones no sometidas a esta cirugía. Tres estudios que incluían a 2840 pacientes estiman un HR de 0,21 (IC95%: 0,12-0,39).

Uno de los principales problemas que nos podemos encontrar en un metaanálisis es la diferencia entre los estudios incluidos. A la hora de combinar estudios y obtener el resultado agrupado global del metaanálisis, los estudios son ponderados según el tamaño muestral, la dispersión y la calidad de los mismos, dando diversos grados de importancia a cada factor en los diferentes modelos. La heterogeneidad se evalúa utilizando la prueba de ji cuadrado o el estadístico  $I^2$ . La prueba de la ji cuadrada evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Un valor de p bajo proporciona indicios de heterogeneidad en los efectos de la intervención. El estadístico  $I^2$  describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar). Si  $I^2$  es igual a 0, existe una homogeneidad excelente. Si  $I^2$  es hasta un 25% la heterogeneidad es baja, hasta un 50% la heterogeneidad es moderada y hasta un 75% la heterogeneidad es alta.

El metaanálisis estudió la heterogeneidad mediante la técnica del chi cuadrado y se descartó la presencia de la misma.

Los resultados de este metaanálisis sugirieron una reducción del 80% del riesgo de cáncer seroso de alto grado en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 sometidas a salpingooforectomía reductora de riesgo.<sup>8</sup>

En 2014 Marchetti et al. publicaron una revisión cuyo objetivo primario era estudiar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, y el secundario era estudiar el impacto que tenía en la mortalidad por cualquier causa. De 265 artículos, finalmente se incluyeron tres estudios (Kauff 2008, Domchek 2010, Finch 2014) que incluían un total de 9192 pacientes. El seguimiento medio de las pacientes fue de 4 años<sup>9</sup>.

En el estudio realizado por Kauff et al. se incluyeron un total de 1.079 mujeres de 30 años de edad o mayores con un diagnóstico positivo para BRCA1 o BRCA2. Y se les siguió mediante un estudio prospectivo desde noviembre de 1994 hasta diciembre de 2004. La intervención era realizar salpingooforectomía reductora de riesgo u observación; la decisión era tomada por las propias participantes. Durante el seguimiento de 3 años, la salpingooforectomía reductora de riesgo se asoció con una reducción del 85% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario en el grupo BRCA1 a (HR 0,15; IC95%: 0.04 -0.56). El efecto en el grupo BRCA2 no se pudo estimar<sup>10</sup>.

En el estudio realizado por Domchek et al. en 2010 participaron 2.482 mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, que fueron diagnosticadas de tal mutación entre 1974 y 2008. Se les siguió hasta finales de 2009. La media de seguimiento fue de 3,65 años. Se consideró como grupo `expuesto` a aquellas mujeres sometidas a salpingooforectomía reductora de riesgo. Aquellas mujeres a las que no se les practicó salpingooforectomía reductora de riesgo se consideraron grupo control. Las mujeres expuestas fueron seguidas desde el momento que se les realizó la cirugía y a las mujeres del grupo control se les siguió desde el momento de diagnóstico de las mutaciones BRCA1 y BRCA2.

Estos autores concluyeron que la salpingooforectomía se asociaba a un descenso en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario. Entre las mujeres sin previo diagnóstico de cáncer de mama, la reducción de riesgo en las mujeres BRCA1 positivas se expresa con un HR de 0,31 (IC 95%: 0,12-0,82).

En el estudio realizado por Finch et al. en 2014 el objetivo era estimar la reducción del riesgo de cáncer de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal en mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2 después de realizar ooforectomía. Se incluyeron a 5.783 mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2. Éstas fueron identificadas en un registro internacional. Se siguió a las mujeres tras realizar la ooforectomía hasta el diagnóstico de cáncer de ovario, trompa de Falopio o cáncer peritoneal o fallecimiento. Después de un período de seguimiento promedio de 5,6 años, 186 mujeres desarrollaron cáncer de ovario (n 132), cáncer de falopio (n. 22) o peritoneal (n. 32), de las cuales 68 fallecieron. El HR asociado con la reducción de riesgo de cáncer de ovario, de trompa de falopio o peritoneal tras la ooforectomía bilateral fue de 0,20 (IC:95%, 0.13 - 0.30)<sup>12</sup>.

En el metanálisis realizado por Marcheti et al. en 2014 (que incluía estos tres últimos estudios) concluyeron que en todos los estudios publicados, la salpingooforectomía reductora de riesgo reducía el riesgo de cáncer de ovario. Los resultados obtenidos en esta revisión proporcionan evidencia que apoya la eficacia de la salpingooforectomía reductora de riesgo con un HR de 0,19 (IC95%:0,13-0,27). Estos autores estimaron una reducción del riesgo de cáncer de ovario de un 80% al igual que Rebbeck et al,

esta vez con mayor potencia estadística al incluir más pacientes. Por lo tanto, en esta revisión realizada en 2014 no hubo diferencias respecto al metaanálisis realizado por Rebbeck et al. en cuanto a la importancia de la reducción de riesgo en el cáncer de ovario de la salpingooforectomía reductora de riesgo se refiere.

Marchetti et al. destacaron algunas limitaciones de la revisión. Una de ellas fue que la media de seguimiento de los estudios fue de 4 años, por lo que se necesitaría un seguimiento más prolongado para entender mejor el impacto del procedimiento. Además, cabe destacar que los estudios incluidos son estudios prospectivos (no se han incluido ensayos clínicos aleatorizados). Si bien es cierto que los estudios controlados y aleatorizados permitirían una mejor evaluación del impacto de la técnica, esto no sería ético, por lo que se acepta el estudio de estudios observacionales, a pesar de las limitaciones intrínsecas metodológicas <sup>9</sup>.

Un metanálisis publicado en Cochrane por Eleje et al. incluyó cuatro estudios (Domchek 2006, Heemsherk-Gerritsen 2015, Ingham 2013, Rebbeck 2002) en los que participaron un total de 1269 mujeres en el grupo sometido a la salpingooforectomía reductora de riesgo y un total de 2059 mujeres en el grupo control. Estudiaron la incidencia de cáncer seroso de alto grado en ambos grupos. La incidencia de cáncer en el grupo sometido a la salpingooforectomía reductora de riesgo resultó ser de 14/1269 (1%), y en el grupo control resultó ser de 194/2059 (9%). El metanálisis mostró un grado de evidencia muy bajo respecto a que la salpingooforectomía reductora de riesgo puede reducir la incidencia en el cáncer seroso de alto grado. (RR 0,17; IC95% : 0,04-0,75). Esto puede ser debido al grado de heterogeneidad ( $I^2= 75%$ )<sup>5</sup>. El tener un grado de heterogeneidad alto significa que los estudios son contradictorios y en consecuencia las conclusiones del metaanálisis se pueden ver comprometidas.

### **5.1.2. Mortalidad por cualquier causa**

En la revisión publicada en 2014 por Marchetti et al. respecto a la mortalidad por cualquier causa, la salpingooforectomía reductora de riesgo se asocia a un beneficio de HR=0,32 (IC95%:0,27-0,38). Entre las pacientes con o sin previo cáncer de

mama la reducción de riesgo de la salpingooforectomía reductora de riesgo era similar, con un beneficio modesto en las pacientes sin historia de cáncer de mama: 0,29 (IC95%:0,19-0,46,p<0,0001) en comparación con 0,32 (IC95%:0,26-0,39, p<0,00001) <sup>9</sup>.

El meta-análisis de la Cochrane publicado por Eleje et al en 2018 incluyó tres estudios (Domchek 2006; Domchek 2010; Ingham 2013) para evaluar este tema. Participaron un total de 2548 pacientes y mostró que puede haber un incremento en la supervivencia general en las mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 o BRCA2 sometidas a una salpingooforectomía reductora de riesgo en comparación con mujeres portadoras de las mismas mutaciones no sometidas a este tipo de cirugía, tras realizar un ajuste de factores pronósticos importantes incluyendo la edad y las mutaciones BRCA (HR 0,32 IC 95% :0,19-0,54;p<0,001). El grado de certeza de la evidencia resultó muy bajo a pesar de que el grado de heterogeneidad resultó nulo ( $I^2=0\%$ ).

### **5.1.3. Mortalidad por cáncer seroso de alto grado**

El meta-análisis de la Cochrane incluyó tres estudios (Domchek 2006; Domchek 2010; Rebbeck 2002) en los que participaron un total de 2534 mujeres, mostró una diferencia a favor de la salpingooforectomía reductora de riesgo en la mortalidad por cáncer seroso de alto grado (cáncer primario de ovario, peritoneo y trompas de Falopio). Se ajustó por factores pronósticos importantes como la edad y las mutaciones BRCA (HR 0,06 IC 95% 0,02-0,17; p < 0,0001). El grado de certeza de la evidencia fue muy bajo. Esto pudo ser debido al grado de heterogeneidad ( $I^2=69\%$ ). <sup>5</sup> Al tener un grado de heterogeneidad alto significa que los estudios son contradictorios y en consecuencia las conclusiones del metaanálisis se pueden ver comprometidas.

## **5.2 SALPINGOFORECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO EN FUNCIÓN DE LA MUTACIÓN BRCA; ANÁLISIS POR SUBGRUPOS**

### **5.2.1 Reducción de riesgo del cáncer de ovario**

Marchetti et al. también analizaron la reducción de riesgo de cáncer de ovario por subgrupos en función del tipo de mutación BRCA. El HR de la reducción de riesgo del cáncer de ovario era significativamente mayor en el subgrupo de las portadoras de la mutación BRCA1 (0,20; IC95%:0,12-0,32,  $p < 0,00001$ ) en comparación con el subgrupo de las portadoras de la mutación BRCA2, en el cual no había un beneficio estadísticamente significativo (0,21; IC95% :0,02-1, 91,  $p = 0,22$ ).

Según Marchetti et al existe una ligera diferencia en la reducción del riesgo en los grupos del BRCA1 y BRCA2 siendo ésta mayor en el subgrupo BRCA1. Esto puede ser debido a dos motivos, el primero es que existe un número absoluto menor de mujeres portadoras de la mutación BRCA2 y además porque el riesgo de cáncer ginecológico es de entre un 2-3% en este subgrupo a los 50 años, mientras que éste es mayor en las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 <sup>9</sup>.

### **5.2.2 Supervivencia general; mortalidad por cualquier causa**

Tres estudios (Domchek 2006; Domchek 2010; Ingham 2013) estudiaron la supervivencia general en participantes portadoras de la mutación BRCA1.

El metaanálisis mostró un riesgo más bajo de mortalidad en las mujeres BRCA1 positivas sometidas a este tipo de cirugía en comparación con las que no se sometieron (HR 0,30; IC 95%: 0,17-0,52;  $p = 0,0001$ ). El grado de evidencia resultó ser muy bajo. La heterogeneidad no fue importante  $I^2 = 23\%$ .

Dos estudios estudiaron la supervivencia general en las portadoras de la mutación BRCA 2 (Domchek 2010; Ingham 2013). El metanálisis mostró un riesgo más bajo de mortalidad en las mujeres BRCA2 positivas que fueron sometidas a salpingooforectomía reductora de riesgo en comparación con las que no fueron sometidas a este tipo de cirugía. (HR 0,44; IC 95%:0,23-0,85;  $p = 0,01$ ): el grado de certeza de la evidencia resultó muy bajo. El grado de heterogeneidad resultó nulo ( $I^2 = 0\%$ ).

El análisis por subgrupos no reveló diferencias significativas en el efecto en la supervivencia general que tiene la salpingooforectomía reductora de riesgo en función del tipo de mutación; BRCA1 o BRCA2 <sup>5</sup>.

### **5.2.3 Mortalidad por cáncer seroso de alto grado**

Dos estudios analizaron la mortalidad por carcinoma seroso de alto grado en un grupo de mujeres que eran BRCA1 positivas (Domchek 2006; Domchek 2010). El metaanálisis de estos dos estudios mostró una diferencia a favor de la salpingooforectomía reductora de riesgo en comparación con la no salpingooforectomía en la mortalidad de las mujeres BRCA 1 positivas. (HR 0,10; IC 95%: 0,02-0,41;p = 0,001): el grado de certeza de la evidencia resultó ser muy bajo. La heterogeneidad resultó ser moderada ( $I^2$ : 54%).

Los mismos autores también estudiaron este objetivo en el caso de las mujeres BRCA2 positivas. Los datos resultantes del metanálisis no mostraron casos de muerte por carcinoma seroso de alto grado entre las mujeres que eran portadoras de la mutación BRCA2 que recibieron salpingooforectomía reductora de riesgo versus no salpingooforectomía reductora de riesgo. (HR no aplicable;  $I^2$  = no aplicable).

Es por ello, no se pudieron realizar pruebas de diferencias de subgrupos para la mortalidad por carcinoma seroso de alto grado <sup>5</sup>.

### **5.3 SALPINGUECTOMÍA OPORTUNISTA; REDUCCIÓN DEL RIESGO DE CÁNCER DE OVARIO**

En 2014 Lessard-Anderson et al. publicaron un estudio cuyo objetivo era determinar el efecto de la extirpación de las trompas de Falopio (en el contexto de una esterilización) en el desarrollo de cáncer seroso epitelial de ovario o carcinoma peritoneal primario. Para ello realizaron un estudio de tipo caso control. Identificaron mujeres diagnosticadas de cualquiera de los dos tipos de cánceres entre 1966 y 2009. Para cada caso se asignó dos controles, que eran mujeres sin diagnóstico de cáncer

seroso epitelial de ovario ni de carcinoma peritoneal primario. En total se identificaron 194 casos de carcinoma seroso epitelial de ovario y carcinoma peritoneal primario durante el periodo de estudio para los cuales se les asignó 388 mujeres control (la media de edad fue de 61,4 años). Catorce casos (7,2%) y 46 controles (11,9%) habían sido sometidas a salpinguectomía con el objetivo de esterilizar a las mujeres. El riesgo de desarrollar carcinoma seroso epitelial de ovario o carcinoma peritoneal primario era algo inferior en las mujeres sometidas a la salpinguectomía en comparación con el grupo control que no había sido sometido a la salpinguectomía (OR, 0.59; IC 95%:0.29–1.17). El riesgo de desarrollar carcinoma seroso epitelial de ovario o carcinoma peritoneal primario se redujo en un 64% después de la esterilización mediante la salpinguectomía oportunista en comparación con aquellas que no fueron sometidas a esterilización o fueron sometidas a esterilización pero no mediante salpinguectomía<sup>13</sup>.

En 2015 Madsen et al. publicaron otro estudio. El estudio era de tipo caso control realizado en Dinamarca durante los años 1982-2011. Los casos eran todas las mujeres danesas de entre 30 y 84 años diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario (n = 13 241) o tumor borderline de ovario (n = 3605) durante el periodo de estudio. Para cada caso se asignó a 15 mujeres control seleccionadas de manera aleatorizada. Los casos fueron clasificados de acuerdo a la histología del cáncer de ovario epitelial o borderline. Los controles cumplieron los mismos criterios de selección que los casos, además se excluyeron aquellas mujeres con ooforectomía bilateral o salpingooforectomía previa. Se analizaron los casos de ligadura tubárica y salpinguectomía unilateral y bilateral. Mediante el método de regresión logística se estimó el OR y el intervalo de confianza, ajustado por posibles factores de confusión. El objetivo principal era estudiar la incidencia de carcinoma epitelial de ovario y de tipo borderline. Se concluyó que la salpinguectomía bilateral reducía el riesgo de cáncer epitelial de ovario en un 42% (OR 0,58; IC 95%: 0.36–0.95)<sup>14</sup>.

Falconer et al. publicaron un estudio en 2015 que también tenía como objetivo estudiar el impacto de la salpinguectomía. Es un estudio de tipo cohortes retrospectivo. Se seleccionaron 251.465 mujeres que habían sido sometidas a cirugía por patología benigna (esterilización, salpinguectomía, histerectomía y

salpingooforectomía bilateral) y se comparó con población no expuesta durante los años 1973 - 2009. Los autores observaron que había un menor riesgo de desarrollar cáncer de ovario en las mujeres con salpinguectomía previa en comparación con la población no expuesta (HR = 0,65; IC 95%: 0.52 - 0.81). Además, se vio una reducción de riesgo en las mujeres con histerectomía previa (HR = 0,79; IC95% :0.70 - 0.88) esterilización (HR = 0,72; IC 95%: 0.64 -0.81), e histerectomía con salpingooforectomía bilateral (HR=0,06; IC95%: 0.03 - 0.12. La salpinguectomía bilateral se asoció a un descenso del 50% de riesgo de desarrollar cáncer de ovario en comparación con la salpinguectomía unilateral (HR=0,35; IC95%:0.17-0.73, y 0,71; IC95%:0.56-0.91, respectivamente). Este estudio concluía que la salpinguectomía en indicaciones benignas se asociaba a una reducción de riesgo de cáncer de ovario y que por lo tanto la extirpación de las trompas es una medida efectiva para reducir el riesgo de cáncer de ovario en la población general<sup>15</sup>.

Yoon et al. realizaron un metaanálisis publicado en 2015, cuyo objetivo era estudiar el impacto de la salpinguectomía bilateral en la reducción de riesgo de cáncer de ovario en la población general. Este metaanálisis incluía tres estudios (Lessard-Anderson 2014, Madsen 2015, Falconer 2015).

En conjunto, los tres estudios fueron publicados en los años 2014-2015 e incluían a un total de 3509 casos de salpinguectomía profiláctica bilateral, y 5.655.702 controles sin salpinguectomía. En total abarcaban más de 44.124 mujeres con carcinoma epitelial de ovario.

El meta análisis de los tres estudios descritos confirma que la salpinguectomía oportunista reduce el riesgo de cáncer de ovario en un 49% (OR=0,51; IC95%:0,35-0,75;  $p < 0,001$ ). No existía heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 0\%$ )<sup>16</sup>.

Un estudio publicado en 2018 por Chen et al. también estudió el impacto de la salpinguectomía oportunista en el cáncer de ovario. Desde el 1 de enero de 2007 hasta el 30 de Abril de 2017 se diagnosticaron y trataron 1822 casos de carcinoma epitelial de ovario o de carcinoma peritoneal primario en el departamento de ginecología oncológica del Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital.

Entre ellas 198 pacientes habían ido sometidas a una cirugía ginecológica por enfermedades benignas. Entre ellas, 65 (33%) tenían historia de histerectomía; 48 (24%) mujeres tenían historia de salpingooforectomía unilateral; 36 (18%) tenían historia de histerectomía y de salpingooforectomía unilateral; 24 (6%) tenían realizada histerectomía y salpingooforectomía bilateral. Utilizando un modelo de regresión logística condicional, se realizó el análisis estadístico observando que la salpinguectomía reducía el riesgo de cáncer epitelial de ovario en el modelo ajustado por edad (OR=1,75; IC95%: 1,194-2,564). De igual manera en el modelo multivariante, incluyendo edad, número de hijos, estado de la menopausia, las mujeres sometidas a salpinguectomía tenían un riesgo de cáncer de ovario más bajo en comparación que las mujeres que no había sido sometidos a salpinguectomía (OR=2,08; IC 95%: 1,34-3,22). Por lo tanto, la incidencia del carcinoma epitelial de ovario fue significativamente menor en la población sometida a la salpinguectomía, en comparación con mujeres que preservaron las trompas de Falopio.

Estos autores también analizaron la tasa de incremento de salpinguectomía anual entre 2007 y 2017 en su centro. Observando un incremento en su centro del 22,02% a un 60,22% <sup>18</sup>.

Kwon et al. estudiaron el riesgo de cáncer de ovario en pacientes sometidas a histerectomía de manera aislada, en las que habían sido sometidas a histerectomía con salpinguectomía y a histerectomía con salpingooforectomía bilateral por patología ginecológica benigna o por esterilización quirúrgica. En total 28.000 mujeres fueron sometidas a histerectomía; 270 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de ovario después de la histerectomía; 167 fueron diagnosticadas de cáncer de ovario después de la histerectomía y salpinguectomía, lo que muestra una reducción del riesgo del cáncer de ovario del 38,1% en mujeres sometidas a histerectomía con salpinguectomía en comparación con histerectomía aislada. Respecto a la salpingooforectomía ésta supuso una reducción muy importante en el cáncer de ovario, del 88,1%. Sin embargo, al analizar las muertes, 934 mujeres fallecieron tras la salpingooforectomía y tan sólo 8 mujeres fallecieron tras la salpinguectomía.

Kown et al. también compararon el riesgo de cáncer de ovario de la salpinguectomía y de la ligadura tubárica como métodos de esterilización, observando una reducción del 29% de cáncer de ovario con la salpinguectomía en comparación con la ligadura tubárica <sup>19</sup>.

A pesar de que la reducción del riesgo de cáncer de ovario es un beneficio potencial de la salpinguectomía oportunista, hay que considerar los posibles riesgos derivados de la misma. Hay que tener en cuenta las complicaciones peri operatorias, y un potencial efecto adverso en la función ovárica.

Respecto a la seguridad quirúrgica, la salpinguectomía bilateral se puede realizar junto con una histerectomía vía laparoscópica, abdominal o vía vaginal. También se puede realizar inmediatamente después del postparto o en una cirugía laparoscópica cuyo objetivo sea la esterilización.

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en Columbia Británica durante los años 2008 y 2011 cuyo objetivo era evaluar la seguridad peri operatoria de la salpinguectomía bilateral como estrategia reductora del riesgo de cáncer de ovario en la población general. Este estudio tuvo lugar después de que hubiera una iniciativa para que los ginecólogos consideraran realizar salpinguectomías en las histerectomías con motivo de una esterilización. Evaluó a 43.931 mujeres sometidas a histerectomía con o sin salpinguectomía bilateral o salpingooforectomía bilateral, o esterilización quirúrgica realizada por salpinguectomía bilateral o ligadura tubárica. Entre otros resultados, el estudio concluyó que había habido un incremento de las salpinguectomías al tiempo de las histerectomías (de un 5% a un 35%) de las esterilizaciones (de un 0,4% a un 33%), con un incremento mínimo del tiempo quirúrgico y no hubo diferencia respecto al número de complicaciones. Por lo tanto, es una estrategia reductora de riesgo de cáncer de ovario factible y segura<sup>21</sup>.

Otro estudio de cohortes retrospectivo evaluó las complicaciones quirúrgicas de 413 pacientes operadas de histerectomía laparoscópica vía vaginal y de 123 mujeres que fueron operadas de histerectomía y salpinguectomía bilateral laparoscópica vía

vaginal Los autores no encontraron un incremento del riesgo de complicaciones al añadir la salpinguectomía a la histerectomía<sup>22</sup>.

Un estudio de cohortes realizado por Hanley et al. también examinó las complicaciones quirúrgicas. La necesidad de transfusión de sangre fue igual en el grupo de mujeres histerectomizadas con o sin salpinguectomía. Igualmente, las tasas de complicaciones quirúrgicas, incluyendo infección y fiebre fueron similares en ambos grupos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas. La estancia media en el hospital fue de dos días en ambos grupos <sup>23</sup>.

Por lo tanto, no hay estudios que demuestren un aumento significativo de complicaciones cuando se procede a realizar una salpinguectomía.

Debido a la proximidad anatómica de la trompa de Falopio y el ovario, un argumento en contra de la salpinguectomía oportunista es el potencial compromiso de la función ovárica.

En 2013, Morelli et al. realizaron un estudio retrospectivo comparando a mujeres que habían sido sometidas de manera exclusiva a una salpinguectomía y a mujeres que habían sido sometidas a histerectomía con salpinguectomía. Había 79 mujeres en cada grupo. Los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de los siguientes marcadores (hormona antimulleriana; AMH y hormona folículo estimulante; FSH) o en los siguientes hallazgos ecográficos (recuento de folículos antrales, diámetro medio del ovario o velocidad del pico sistólico) entre los diferentes grupos. Sí que había niveles de estradiol significativamente menores en el grupo de la salpinguectomía pero estaban por encima de los niveles asociados a la menopausia precoz<sup>24</sup>.

Un estudio de seguimiento realizado por Venturella et al. y publicado en 2017 examinó la función ovárica a los 3-5 años en 71 mujeres sometidas a salpinguectomía bilateral. Usaron un modelo lineal, que incluía parámetros de laboratorio y ecográficos. Los autores concluyeron que la función ovárica de las

mujeres después de la salpinguectomía era comparable al de una mujer de su misma edad que preservaba las trompas <sup>25</sup>.

Además, Findley et al, publicaron en 2013 un ensayo controlado aleatorizado comparando los niveles de la hormona antimulleriana en 30 mujeres que habían tenido una histerectomía vía laparoscópica con o sin salpinguectomía bilateral. No había diferencias en los niveles basales de esta hormona a las 4 semanas y a los 3 meses después de la cirugía <sup>26</sup>.

## **6 DISCUSIÓN**

### **6.1 SALPINGOFORECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO VERSUS NO SALPINGOFORECTOMÍA REDUCTORA DE RIESGO EN MUJERES PORTADORAS DE LAS MUTACIONES BRCA1 O BRCA2**

La evidencia sugiere que la salpingooforectomía reductora de riesgo parece incrementar la supervivencia global y disminuir la mortalidad por carcinoma seroso de alto grado en las mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2. Teniendo en cuenta las complicaciones potenciales de esta técnica que ya han sido descritas en el capítulo de la introducción, no hay evidencia de que la salpingooforectomía reductora de riesgo afecte a la incidencia en las fracturas, a la calidad de vida o a efectos adversos severos, independientemente de la edad a la que se realiza la cirugía. De todas maneras, hay que tener en cuenta que todos los estudios incluidos son estudios observacionales no aleatorizados, con lo que esto implica que existe un riesgo de diferentes tipos de sesgos. Además el tiempo de seguimiento en los estudios en los cuales se estudiaba la incidencia del carcinoma seroso de alto grado fue relativamente corto.

En cualquier caso, los resultados obtenidos son importantes debido a un número creciente de mujeres diagnosticadas que son portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2 y la necesidad de tener que tomar una actitud quirúrgica.

Una cuestión importante en la interpretación de la revisión Cochrane realizada por

Eleje et al. es que sólo dos estudios hicieron referencia de la tasa de carcinomas ocultos hallados en las mujeres sometidas a la salpingooforectomía reductora de riesgo. Por lo tanto, en aquellos casos en los que hubiera tumor no detectado clínicamente a la hora de realizar la salpingooforectomía reductora de riesgo, ésta dejaría de tener un papel preventivo, aunque ha podido incrementar la esperanza de vida <sup>5</sup>.

A pesar de que las revisiones sistemáticas y metanálisis publicados hasta el momento se muestran a favor de la salpingooforectomía reductora de riesgo como estrategia que reduce la mortalidad y la incidencia de carcinoma de mama y seroso de alto grado, es todavía un área de debate y no está claro si la salpingooforectomía reductora de riesgo difiere en su efectividad en función del tipo de mutación.

## **6.2 SALPINGUECTOMÍA OPORTUNISTA**

Los resultados del metaanálisis publicado por Yoon et al. en 2015 sugieren que las mujeres sometidas a salpinguectomía bilateral oportunista tienen una reducción de riesgo de cáncer de ovario. Se ha observado una reducción de un 49% en mujeres sometidas a salpinguectomía bilateral en comparación con las que no fueron sometidas a esta cirugía. Por lo tanto, la salpinguectomía bilateral tiene un efecto protector en la incidencia del cáncer de ovario. A pesar de que el metaanálisis no se realizó exclusivamente con pacientes que tenían carcinoma seroso de alto grado, el hecho de que el 75-80% de los cánceres de ovario sean de estirpe epitelial hacen que la teoría de que el carcinoma seroso de alto grado se origine en las trompas pueda apoyar la idea de que las mujeres sometidas a salpinguectomía bilateral tengan un descenso en el riesgo de desarrollar carcinoma seroso de alto grado.

El metaanálisis incluye estudios que observaron a las mujeres hasta 30 años después de ser sometidas a la salpinguectomía, Por lo tanto, los resultados se pueden considerar válidos y fiables respecto a la asociación entre la salpinguectomía bilateral y la incidencia del cáncer de ovario <sup>16</sup>.

Teniendo en cuenta estos datos, la salpinguectomía bilateral se ha propuesto como la estrategia de prevención primaria de cáncer de ovario en la población general.

Sin embargo, los estudios de Madsen et al. y Falconer et al. no evalúan la reducción de riesgo en el cáncer de ovario de las pacientes sometidas a histerectomía y salpinguectomía oportunista concomitante en comparación con histerectomía de manera aislada. La comparación hecha en ambos estudios es salpinguectomía oportunista versus no cirugía de ningún tipo. En ambos casos la razón para realizar salpinguectomía es la presencia de patología en una o ambas trompas. Ambos estudios tienen un riesgo elevado de sesgo de indicación y de detección, puesto que las salpinguectomías fueron indicadas por algún tipo de patología tubárica, y no eran salpinguectomías oportunistas. Además, los resultados no se estratificaron en función del subtipo histológico de cáncer, lo cual es importante, debido a que el efecto teórico de la reducción de riesgo ocurre en los subtipos serosos. Por lo tanto, la calidad de la evidencia para el objetivo del cáncer de ovario se clasificó como muy bajo<sup>17</sup>.

Actualmente hay un protocolo de una revisión sistemática en la base de datos Cochrane cuyo objetivo es resumir y analizar la literatura existente en los beneficios y riesgos en la salpinguectomía oportunista realizada al mismo tiempo que una histerectomía por patología ginecológica benigna en comparación con histerectomía aislada, con preservación de las trompas de Falopio. Se van a incluir estudios controlados aleatorizados, y no aleatorizados.

Además, existe una necesidad de realizar ensayos clínicos aleatorizados. Hay publicado un protocolo de un ensayo clínico aleatorizado. Es un ensayo clínico controlado, en el que participan mujeres menores de 55 años de edad, que serán histerectomizadas por una patología benigna. Estas mujeres serán aleatorizadas para recibir salpinguectomía concomitante o no. El objetivo primario es definir los siguientes puntos: las complicaciones postoperatorias a las ocho semanas, los cambios en los síntomas menopáusicos medidos con la escala Menopause Rating Scale al cabo de un año, y hacer un registro del cáncer de ovario de tipo epitelial a los 30 años. En un subestudio se va a evaluar la función ovárica de 75 mujeres mediante la medición de la hormona antimulleriana previa a la cirugía y al año de la misma<sup>20</sup>.

A pesar de que la reducción del riesgo de cáncer de ovario es un beneficio potencial de la salpinguectomía oportunista, también hay que considerar los posibles riesgos derivados de la misma. De la revisión bibliográfica se deduce que no hay un incremento de las complicaciones peri operatorias, ni un potencial efecto adverso en la función ovárica.

Por lo tanto, no hay estudios que demuestren un aumento significativo de complicaciones cuando se procede a realizar una salpinguectomía.

La proximidad anatómica de la trompa de Falopio y el ovario supone un potencial compromiso de la función ovárica. Esto podría ocurrir por compromiso del riego sanguíneo del ovario, tanto de manera directa por afectación de los vasos ováricos como por daño en las ramas colaterales que riegan el ovario localizadas en el mesosalpinx. Los resultados de los estudios revisados sugieren que la salpinguectomía no parece afectar a la función ovárica a corto plazo. Sin embargo, hay que tener en cuenta que dichos estudios tienen un tamaño muestral pequeño y periodos de seguimiento cortos <sup>27</sup>.

## **7 CONCLUSIONES**

La evidencia existente tiene un grado de certeza bastante bajo, además de un riesgo de sesgo moderado.

La revisión Cochrane realizada por Eleje et al y publicada en 2018. concluye que la salpingooforectomía reductora de riesgo en comparación con no salpingooforectomía reductora de riesgo en mujeres portadoras de las mutaciones BRCA1 y BRCA2, analizadas en conjunto, supone un incremento de la supervivencia global.

Cuando son analizadas de manera separada existe un descenso de la mortalidad por carcinoma seroso de alto grado y por cáncer de mama en las portadoras de la mutación BRCA1 pero no en las portadoras de la mutación BRCA2.

Los periodos de seguimiento en los estudios incluidos fueron cortos y por lo tanto probablemente infraestimen la influencia a largo plazo de la salpingooforectomía reductora de riesgo en las mujeres portadoras de las mutaciones BRCA. Los nuevos

estudios deberían incrementar de manera significativa el tiempo de seguimiento para poder identificar de manera más precisa los riesgos y beneficios a largo plazo de la salpingooforectomía reductora de riesgo<sup>5</sup>.

Respecto a la salpinguectomía oportunista realizada en la población general, ésta parece reducir la incidencia del cáncer de ovario. Sin embargo, es necesario estudiar su impacto con nuevos estudios aleatorizados controlados.

Además, los estudios publicados hasta el momento concluyen que ésta no parece implicar un aumento del riesgo perioperatorio ni tener un efecto adverso en la función ovárica.

## 8 BIBLIOGRAFÍA

1. Garrido R, Gasca I, Iglesias E. Clínica, diagnóstico y tratamiento de los tumores malignos ováricos. Tratado de Ginecología y Obstetricia. España. Panamericana; 2012.765-771.
2. Doubeni C, Doubeni A, Myers A. Diagnosis and Management of ovarian Cancer. Am Fam Physician GP. 2016; 93:937-944.
3. Manual SEOM de Prevención y Diagnóstico Precoz del Cáncer.2017; 26: 201-213.
4. Walker J, Powell B, Chen L, Carter J, Bae V, Parker L, Borowsky M, Gibb R. Society of Gynecologic Oncology Recommendations for the Prevention of Ovarian Cancer. Cancer .2015.
5. Eleje G, Eke A, Ezebialu I, Ikechebelu J, Ugwu E, Okonkwo O. Risk reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA 2 mutations. Cochrane Database of Systematic Review. 2018
6. Uptodate[Internet ].Uptodate;2018 [actualizado 21 Jun 2018].Disponible en : <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-ovarian-fallopian-tubal-and-peritoneal-serous-carcinomas>
7. Uptodate[Internet].Uptodate;2018[actualizado 28 Nov 2018].Disponible en: [om/contents/opportunistic-salpingectomy-for-ovarian-fallopian-tubal-and-peritoneal-carcinoma-risk-reduction](https://www.uptodate.com/contents/opportunistic-salpingectomy-for-ovarian-fallopian-tubal-and-peritoneal-carcinoma-risk-reduction)

8. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101:80-87.
9. Marchetti 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 Women's Health* 2014 14:150.
10. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2 –associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (8):1331-7.
11. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 2006; 7:223-9.
12. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Journal of Clinical Oncology* 2014; 32 (15):1547-53.
13. Lessard-Anderson CR, Handlogten KS, Molitor RJ, Dowdy SC, Cliby WA, Weaver AL, et al. Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol.* Diciembre 2014;135(3):423-7.
14. Madsen C, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjaer SK. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: a nationwide case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* Enero 2015; 94(1):86-94
15. Falconer H, Yin L, Gronberg H, Altma D. Ovarian cancer risk after salpingectomy; a nationwide population-based study. *J Natl Cancer Inst.* Enero 2015; 27; 107(2).
16. 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.

17. Darelíus A, Icke M, Kindblom JM, Kristjansdóttir B, Sundfeldt K, Strandell A. Efficacy of salpingectomy at hysterectomy to reduce the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review. *BJOG* 2017; 124:880-889.
18. Chen Y, Du H, Bao L, Liu W. Opportunistic salpingectomy at benign gynecological surgery for reducing ovarian cancer risk: a 10-year single centre experience from China and a literature review. *J Cancer* 2018;9:141–147.
19. Kwon JS, Mc Alpine JN, Hanley GE, Finlayson SJ, Cohen T, Miller DM. Costs and benefit of opportunistic salpingectomy as an ovarian cancer prevention strategy. *Obstet Gynecol* 2015; 125 (2):338-45.
20. Idahl A, Darelíus A, Sundfeldt K, Pålsson M, Strandell A. Hysterectomy and opportunistic salpingectomy (HOPPSA): study protocol for a register-based randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(1):10. Publicado 5 enero 2019.
21. Mc Alpine JN, Hanley GE, Woo MM, et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 2010:471.e1-471.e11.
22. Vorwerck J, Radosa MP, Nicolaus K, Baus N, Jimenez Cruz J, Rengsberger M, et al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *J Cancer Res Clin Oncol* 2014; 140:859-65.
23. 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; 216:270.e1-9.
24. Morelli M, Venturella R, Mocaró R, Di Cello A, Rania E, Lico D, et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low –risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013;129:448-51.
25. Venturella R, Lico D, Borelli M, Imborgno MG, Cevenini G, Zupi E, et al. 3 to 5 years later: long-term effects of prophylactic bilateral salpingectomy on ovarian function. *J Minim Invasive Gynecol* 2017; 24:145-150.
26. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs K, Steege JF, Carey ET, McCall CA, et al. Short-term effect of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on

ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013; 100:1704-8.

- 27.** Dilley SE, Straughn JM Jr, Leath CA 3rd. The evolution of and evidence for opportunistic salpingectomy. *Obstet Gynecol* 2017; 130:814-24.