

Displasia epitelial tubárica de alto grado tras anexectomía bilateral profiláctica por cáncer de mama, en paciente con mutación en el gen BRCA1

Drs. Sara Rojo Novo,¹ Manuel Pantoja Garrido,¹ Zoraida Frías Sánchez,¹ Álvaro Gutiérrez Domingo.²

RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor más prevalente en la actualidad. Por otro lado, el cáncer de ovario ocupa el séptimo lugar en incidencia y el quinto en mortalidad a nivel mundial. Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de desarrollar este tipo de neoplasias y, en menor grado, el de cáncer de trompa de Falopio. La salpingooforectomía bilateral en pacientes de alto riesgo genético, es la medida profiláctica más efectiva para disminuir la mortalidad y el riesgo de desarrollar este tipo de tumores malignos. Se presenta el caso de una paciente que, en el contexto de un estudio por carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado de mama izquierda, presenta una mutación germinal del gen BRCA1, por lo que se indica una anexectomía bilateral profiláctica laparoscópica cuyo resultado anatomopatológico fue una displasia epitelial focal de alto grado en la trompa de Falopio izquierda.

Palabras clave: Mutación genética BRCA, Salpingooforectomía, Displasia trompa Falopio, Síndrome cáncer mama y ovario hereditarios.

SUMMARY

Breast cancer tumor is more prevalent today. On the other hand, ovarian cancer occupies seventh place in incidence and the fifth in worldwide mortality. Mutations of the BRCA1 and BRCA2 genes increase the risk of developing this type of neoplasms, and to a lesser extent that of Fallopian tube cancer. Bilateral salpingoophorectomy in genetically high-risk patients is the most effective prophylactic measure to reduce the mortality and the risk of developing this type of malignant tumors. We present the case of a patient who has a germinal mutation in the BRCA1 gene, in the context of a study by little differential left breast invasive ductal carcinoma, so it is indicated a prophylactic bilateral laparoscopic adnexectomy that objective as anatomopathological result, a high grade focal epithelial dysplasia in the left Fallopian tube.

Keywords: BRCA gene mutation, Salpingoophorectomy, Fallopian tube dysplasia, Hereditary breast and ovarian syndromes.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el tumor más prevalente en la actualidad (representa 25 % de todos los casos de cáncer), con una incidencia de 1,7 millones de afectadas nuevas cada año (1). Además, es la principal causa de muerte por neoplasias en mujeres a nivel mundial (521 900 muertes en 2012), datos que suponen 15 %

del total de fallecimientos por tumores malignos entre la población femenina (1). Por otro lado, el cáncer de ovario (CO) ocupa el séptimo lugar en incidencia en dicha clasificación (con 139 000 casos nuevos en 2012) y el quinto en mortalidad (151 900 muertes en el mismo año) (1). Se estima que 12,4 % y 1,4 % de la población femenina respectivamente, desarrollarán CM o CO a lo largo de su vida (2). Las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de desarrollar este tipo de neoplasias, y en menor grado el de cáncer de trompa de Falopio, peritoneo, páncreas, colon, adenocarcinoma seroso papilar uterino y melanoma maligno (3,4). Mutaciones en la línea germinal de los genes BRCA se hallan en 5 % de los CM y 10 % de los CO (5). El riesgo

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España. ²Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, España.

acumulado de CM y CO a los 70 años es de 57 % y 40 % para portadores de mutaciones BRCA1, y de 49 % y 18 % para el gen BRCA2, respectivamente (6).

Las teorías más actuales, hacen pensar que el epitelio de la trompa de Falopio es el componente tisular de origen de la mayoría de los CO serosos de alto grado, además de los de localización extrauterina (7). La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce al carcinoma intraepitelial seroso tubárico (CIST) o displasia de alto grado tubárica, como lesión precursora del carcinoma invasivo de trompa y del CO seroso de alto grado (7, 8). La salpingooforectomía bilateral (SOB) en pacientes de alto riesgo (portadoras de mutaciones en los genes BRCA), es la medida profiláctica más efectiva para disminuir la mortalidad y el riesgo de desarrollar este tipo de tumores malignos (reducción en CM y CO en 50 % y 90 %, respectivamente) (9). Según datos revisados en la literatura, en 0,6 % – 7 % de las pacientes sometidas a cirugías profilácticas, se puede encontrar un carcinoma intraepitelial seroso de alto grado tubárico oculto (7).

A continuación, se presenta el caso de una paciente sometida a tratamiento por CM derecha hace más de dos décadas, que, en el contexto de un estudio por carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado de mama izquierda, presenta una mutación en el gen BRCA1. Ante estos datos, se indica una anexectomía bilateral profiláctica laparoscópica cuyo resultado anatomopatológico fue una displasia epitelial focal de alto grado en la trompa de Falopio izquierda.

CASO CLÍNICO

Se expone el caso de una mujer de 52 años de edad, intervenida por un carcinoma medular de mama derecha en el año 1991, tratada mediante cuadrantectomía mamaria más linfadenectomía axilar derecha y tratamiento adyuvante con radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia. Entre los antecedentes personales figuran dos gestaciones (una de ellas finalizada mediante cesárea), y hábito tabáquico ocasional. Destacan como antecedentes familiares, que tanto su madre como su tía materna desarrollaron neoplasias ginecológicas de ovario y mama, respectivamente. La paciente se

encuentra en seguimiento anual por la Unidad de Patología Mamaria por los antecedentes anteriormente descritos. En mamografía de control (solicitada por dicha unidad), se observó una lesión nodular, de bordes mal delimitados, de reciente aparición, en cuadrante superointerno (CSI) de mama izquierda. En la ecografía complementaria, se observó una lesión de 20 mm en dicha mama, catalogada como BIRADS 4, sin otros hallazgos de interés a nivel axilar bilateral, ni en la mama contralateral. Durante la exploración física mamaria izquierda, se palpó tumor de unos 2 cm en CSI, móvil y no adherido a planos profundos; sin evidenciar ganglios patológicos palpables en región axilar ipsilateral. Se realizó también, una exhaustiva exploración de la región axilar y mamaria contralateral, sin observarse adenopatías sospechosas, ni cambios significativos sugestivos de malignidad. Ante estos hallazgos, se indicó confirmación anatomopatológica mediante biopsia con aguja gruesa (BAG) del nódulo de mama izquierda, descrito en las pruebas de imagen. El resultado del estudio histológico reveló un patrón compatible con carcinoma ductal infiltrante poco diferenciado de mama izquierda. El estudio inmunohistoquímico complementario fue negativo para receptores de estrógenos, progesterona y p63, con un índice de proliferación Ki67 de 70 % y positividad para HER-2, e-cadherina y citoqueratina 19. Ante estos resultados, se solicitó prueba de imagen mediante resonancia magnética nuclear (RMN) mamaria bilateral, que confirmó como única lesión mamaria sospechosa, el nódulo de 2 cm en CSI de mama izquierda previamente biopsiado, además de un ganglio axilar izquierdo con cortical engrosada (Figura 1). Se realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía, del ganglio anteriormente descrito, cuyo resultado anatomopatológico es negativo para malignidad. Ante el tipo histológico y estadio tumoral (cT1N0Mx), el Comité multidisciplinar de Patología Mamaria, decide tratamiento neoadyuvante y estudio genético de la paciente.

La terapia instaurada consistió en la administración de 6 ciclos de quimioterapia con docetaxel, carboplatino y transtuzumab. Posteriormente se reevaluó la respuesta terapéutica mediante estudio mamográfico y ecográfico, donde se evidenció, como único hallazgo

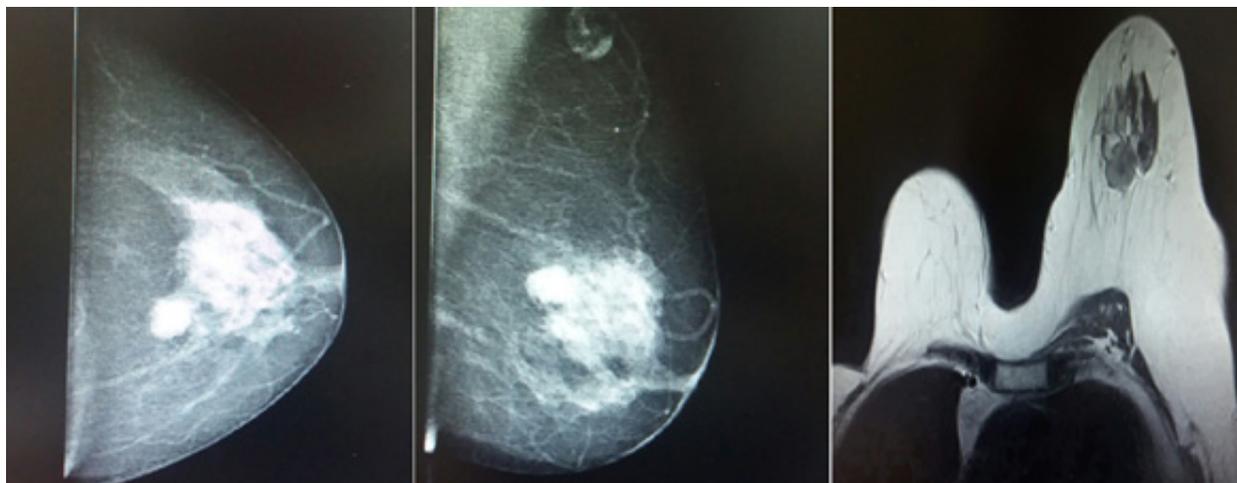


Figura 1.
Imágenes de mamografía craneocaudal, oblicua medio lateral y resonancia nuclear magnética de mama izquierda, previas al tratamiento neoadyuvante.

significativo, una pequeña imagen hipoeoica, de 3-4 mm, en la zona del marcador metálico, sugestiva de respuesta radiológica parcial mayor al tratamiento neoadyuvante (Figura 2). Por otro lado, el estudio genético de la paciente mostró una positividad para la mutación del gen BRCA1. Tras estos hallazgos, se decidió volver a evaluar el caso en el comité, donde

se consensúa con la paciente la realización de un tratamiento quirúrgico oncológico reductor de riesgo, mediante mastectomía bilateral, biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC) axilar izquierda y anexectomía bilateral laparoscópica profiláctica. Se ofertó reconstrucción mamaria bilateral inmediata en el mismo acto quirúrgico, que la paciente rechazó.

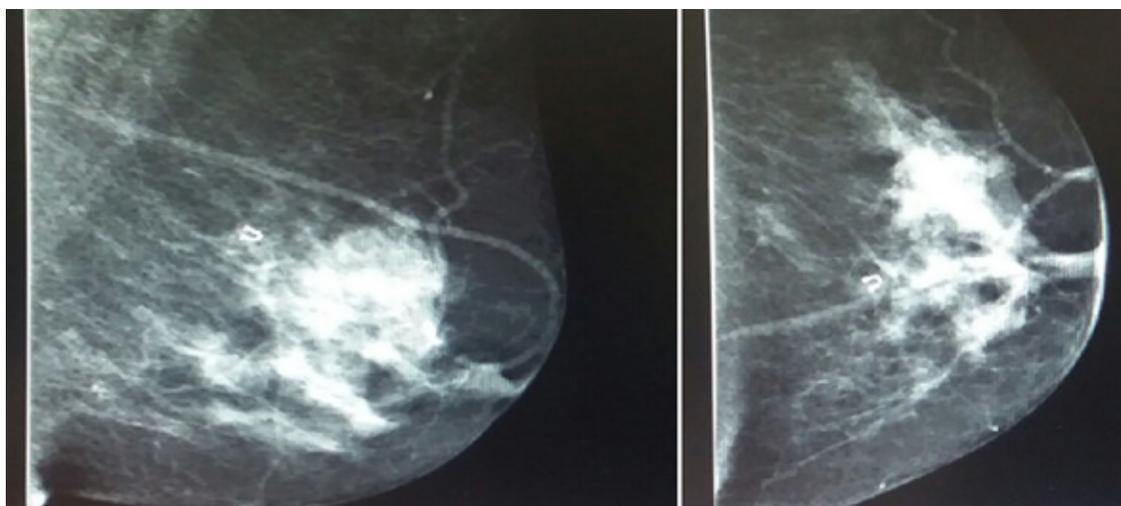


Figura 2.
Estudio mamográfico posneoadyuvancia en el que se observa la buena respuesta radiológica a dicho tratamiento.

DISPLASIA EPITELIAL TUBÁRICA DE ALTO GRADO TRAS ANEXECTOMÍA BILATERAL PROFILÁCTICA
POR CÁNCER DE MAMA, EN PACIENTE CON MUTACIÓN EN EL GEN BRCA1

Tras completar con éxito la cirugía planificada, el posoperatorio precoz se complicó con un hematoma bilateral a tensión en el lecho de la mastectomía que requirió drenaje en quirófano y transfusión de un concentrado de hemáties. La evolución posterior de la paciente fue favorable, siendo dada de alta a los cuatro días del ingreso. El análisis por OSNA (amplificación de ácidos nucleicos en un solo paso), mediante amplificación isotérmica mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP), de los 4 ganglios centinelas axilares extraídos, fue negativo. El estudio anatomopatológico posquirúrgico definitivo informó de la ausencia de neoplasia residual en la pieza de mastectomía, con un grado 5 de respuesta de Miller-Payne, condicionando

una respuesta patológica completa, lo que implica la ausencia de carcinoma infiltrante tanto en la mama como en la axila. En la pieza de anexectomía bilateral se encontró, a nivel microscópico, la existencia de una displasia epitelial focal de alto grado en el epitelio tubárico izquierdo (Figura 3), sin alteraciones histológicas en el ovario ipsilateral, ni en el anexo contralateral. La paciente evolucionó favorablemente, tanto física como psicológicamente, tras completar el tratamiento con trastuzumab, continúa en seguimiento por parte de las Unidades de Oncología Médica y Patología Mamaria, en espera de ser valorada por la Unidad de Cirugía Plástica y Reparadora, para plantear reconstrucción mamaria bilateral con tejido autólogo.

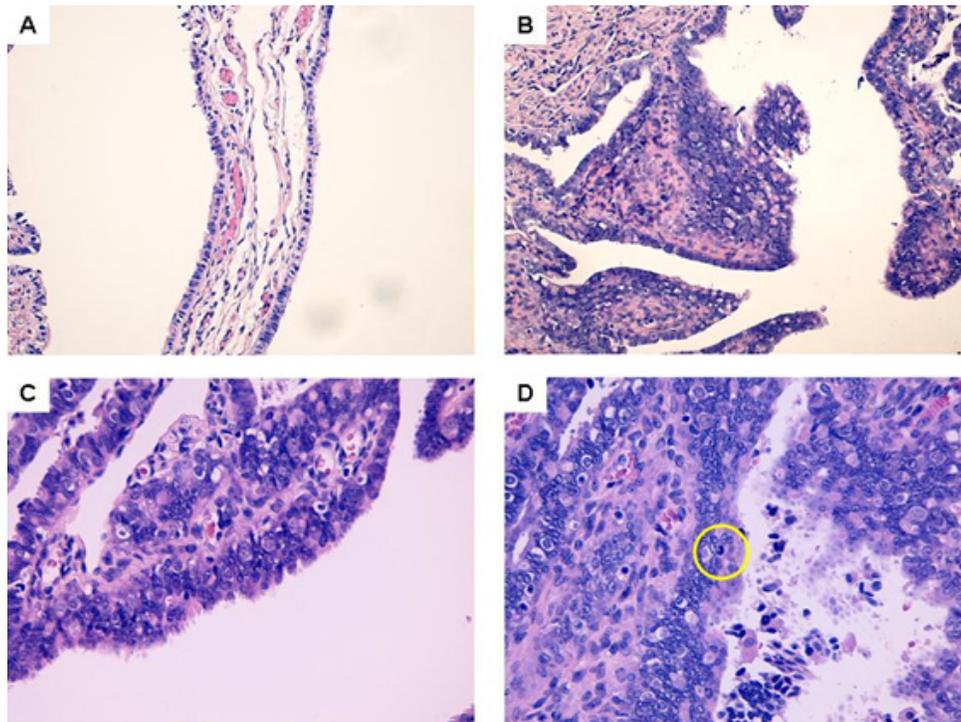


Figura 3.

Displasia tubárica de alto grado. A) Epitelio tubárico simple cilíndrico ciliado normal (sin atipia) (HE, 10x). B) Epitelio tubárico displásico: se aprecia un patrón arquitectural complejo con glándulas irregulares y asimétricas (HE, 10x). C) Epitelio tubárico displásico: a mayor aumento se aprecian núcleos redondos, algunos con nucleólo prominente, estratificación nuclear y pérdida total de la polaridad (HE, 40x). D) Epitelio tubárico displásico: intensa estratificación nuclear, cuerpos apoptóticos y figuras de mitosis (círculo) (HE, 40x).

DISCUSIÓN

El CM es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado, y la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres de todo el mundo (1). Por otro lado, el CO ocupa el séptimo lugar en incidencia en dicha clasificación a nivel mundial, tras mama, cérvix, cuerpo uterino, colon y pulmón (1), presentando la mayor tasa de mortalidad de todos los tipos de neoplasias ginecológicas, 5ª causa de muerte por cáncer entre las mujeres (1,10). La tasa de mortalidad por CO ha disminuido mínimamente en los últimos 40 años, con una supervivencia global a los 5 años de 45,6 % en 2011. Las estrategias de detección precoz del CO en mujeres de alto riesgo, no han producido reducción de la mortalidad por este tipo de tumores. La SOB profiláctica, es la única intervención que ha demostrado reducir significativamente la mortalidad por CO. El algoritmo ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*), es una herramienta prometedora para la detección precoz de neoplasias ováricas en mujeres posmenopáusicas de riesgo intermedio y alto, habiendo demostrado una disminución de la mortalidad por CO de 20 % (11).

Una mujer presenta un alto riesgo hereditario de CM si entre sus antecedentes familiares refiere varios parientes afectados por CM y/o CO, lo que sugiere una herencia autosómica dominante (7). Entre las mutaciones genéticas relacionadas con este tipo de neoplasias, destacan las referentes a los genes BRCA1 y BRCA2, que aumentan el riesgo de padecer CM y CO, y en menor grado de cáncer de trompa de Falopio, peritoneo, páncreas, colon, adenocarcinoma seroso papilar uterino y melanoma maligno, como se explicó anteriormente (3, 4). La prevalencia estimada de mutaciones en los genes BRCA es de 0,2 % - 0,3 % en la población femenina general, y de 6 % si estas han padecido cáncer antes de los 40 años de edad. Estas anomalías son más comunes en ciertos grupos étnicos, como las mujeres judías ashkenazíes, donde la prevalencia puede alcanzar 2,1 % (2). Alrededor de 84 % de los CM y más de 90 % de los CO hereditarios, son causados por mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 (4). También son susceptibles de desarrollar otros tumores malignos ginecológicos, como el carcinoma seroso de trompa de Falopio y carcinoma

seroso peritoneal (12). Entre los criterios de selección para la realización de pruebas genéticas por sospecha de mutaciones BRCA, se incluye el haber padecido un CM con 35 años o menos, CM bilateral (primer diagnóstico con 40 años o menos), CO de alto grado no mucinoso o de trompa/peritoneo primario y tumor sincrónico/metacrónico de ovario y mama. También tener dos o más antecedentes familiares de primer grado con CM bilateral y CM con menos de 50 años, CM y CO, o 2 casos de CM con menos de 50 años (6). La paciente que se presenta, reunía criterios para la realización de dicha prueba genética, al haber padecido un cáncer de mama bilateral, el primero con 26 años y presentar antecedentes familiares de CM y CO. Sin embargo, no todas las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama y/o de ovario tienen una de estas mutaciones, y no todas las pacientes con una de estas mutaciones desarrollarán cáncer (2).

Para las mujeres de alto riesgo, las opciones preventivas actuales incluyen: aumento de la vigilancia con controles periódicos, quimioprevención con moduladores selectivos de receptores de estrógenos, inhibidores de la aromataasa y anticonceptivos hormonales y, finalmente, cirugía profiláctica ablativa, que incluye la mastectomía asociada a salpingooforectomía bilateral (9). La mastectomía bilateral profiláctica reduce el riesgo de CM en al menos 90 % y es una opción para mujeres sanas portadoras de mutaciones BRCA, así como la mastectomía contralateral para pacientes jóvenes con diagnóstico previo de CM (6).

Si bien la cirugía profiláctica disminuye la incidencia de cáncer, tiene impacto significativo en la calidad de vida, con una pérdida de autoestima y alteración de la imagen corporal (9). La reconstrucción mamaria inmediata es posible en estas pacientes, bien mediante tejidos autólogos, con colgajos musculocutáneos del recto abdominal o de dorsal ancho, o heterólogos, con expansores, prótesis, etc. Siempre que sea posible, se da preferencia a la reconstrucción con tejidos autólogos en pacientes jóvenes y sanas, porque los resultados son estables en el tiempo, mientras que los implantes precisan revisiones periódicas y frecuentes (9).

La SOB profiláctica en pacientes de alto riesgo hereditario de neoplasias, portadoras de mutación BRCA es la modalidad más efectiva para disminuir el riesgo de cáncer, 50 % y 90 % de CM y CO, respectivamente, (9) y la mortalidad, 79 % la específica y 60 % a 77 % la general (11). Debe ofrecerse a estas mujeres de alto riesgo entre los 35 y 40 años de edad, tras haber cumplido su deseo gestacional, o individualizar la indicación en función de la edad más temprana de CO diagnosticado en la familia (6). No existen datos sobre el impacto o la seguridad de la salpingectomía bilateral con preservación ovárica en mujeres en el contexto de CM y CO hereditario; y actualmente, el riesgo de desarrollar un CO tras la salpingectomía no ha sido cuantificado (11).

En pacientes sin riesgo hereditario, una ooforectomía bilateral profiláctica a una edad temprana (menor a 45 años), se asocia a una mayor mortalidad por otras causas, como, por ejemplo: enfermedad cardiovascular, mayor riesgo de parkinsonismo, deterioro cognitivo/demencia y osteoporosis (4, 13). Por otro lado, la ligadura de trompas parece reducir el riesgo de CO en 30 % en la población general, mientras que la salpingectomía bilateral como método de esterilización o por otras indicaciones asociadas a patología benigna, lo disminuye en un 42 % a 77 % (11).

Se han identificado lesiones preinvasivas y neoplasias ocultas de trompas de Falopio, en muestras histológicas anexiales de pacientes de alto riesgo, que explican el posible origen de la carcinogénesis ovárica; hecho que apoya la idea de que un porcentaje importante de CO en mujeres de alto riesgo genético, tiene su origen en las trompas de Falopio (11). Se observa carcinoma intraepitelial seroso tubárico (CIST) hasta en 60 % de las pacientes con CO seroso de alto grado (11) y es, además, un hallazgo más común en pacientes con mutaciones BRCA (12). Hasta en 12 % de estas cirugías profilácticas (SOB) se puede encontrar un carcinoma intraepitelial seroso de alto grado tubárico oculto, principalmente a nivel de la fimbria (7,13).

Existe una prevalencia de 16% de mutaciones germinales BRCA en pacientes afectas de carcinoma tubárico, por lo que podría ser apropiado la realización de una prueba

genética BRCA tras un diagnóstico anatómo-patológico de neoplasia tubárica (5). Se ha descrito un riesgo teórico elevado de carcinoma tubárico intersticial en la región cornual uterina, tras la realización de una SOB no asociada a histerectomía. Por lo que se recomienda completar el tratamiento con la exéresis uterina, en pacientes en las que se ha identificado un CIST, debido a la posible y potencial afectación multifocal de la misma (8). Esta intervención no se realizó a esta paciente, ya que el protocolo hospitalario no estipula aún esta indicación. Por otro lado, el riesgo residual de carcinoma peritoneal primario se encuentra en 1 % a 4,3 % en mujeres portadoras de mutaciones BRCA tras la SOB (6, 11); apunte a considerar para la vigilancia posterior de estas pacientes, como es el presente caso.

El carcinoma tubárico es un tipo de neoplasia poco frecuente, que habitualmente se diagnostica en etapas avanzadas y con un mal pronóstico. Cuando la enfermedad se extiende más allá de la trompa de Falopio, pero confinada a la pelvis, la tasa de supervivencia en 5 años es aproximadamente de 50 %, reduciéndose a menos de 30 % cuando se desarrollan metástasis a distancia (5).

El tratamiento de pacientes con CM debe ser discutido en un comité de patología mamaria multidisciplinario, tanto para realizar la indicación quirúrgica como para plantear el tratamiento adyuvante, valorando la necesidad y beneficio de una posible quimioterapia neoadyuvante (QTNA), previa a la cirugía. También se debe valorar si la paciente reúne los criterios necesarios para la solicitud de pruebas genéticas que podrían modificar la actitud terapéutica. Los tratamientos basados en platino pueden considerarse dentro del tratamiento neoadyuvante de pacientes con CM asociado a una mutación en los genes BRCA, ya que han demostrado una alta tasa de respuesta patológica completa (pRC) en dicho contexto (6). Esta paciente recibió tratamiento con QTNA con una excelente respuesta a la misma. La evaluación de la respuesta clínica, radiológica y patológica a la QTNA en el CM puede modificar el abordaje quirúrgico posterior; además de ser esencial para valorar la tasa de supervivencia y planificar futuras estrategias terapéuticas mediante quimioterapia. Hasta ahora la evaluación de la respuesta patológica implicaba

principalmente, una valoración cuantitativa que a menudo no era equivalente a la respuesta clínica (14).

La clasificación de Miller-Payne supone un nuevo sistema de gradación histológica posneoadyuvancia, que evalúa las respuestas con base en la reducción de la celularidad tumoral entre la biopsia previa y la pieza quirúrgica posneoadyuvancia (14). Esta a su vez, puede predecir la supervivencia global y el intervalo libre de enfermedad en función del grado de respuesta histológica contemplado y tiene un papel importante en el tratamiento clínico de pacientes con CM de gran tamaño y localmente avanzados, tras QTNA (15). Esta clasificación se subdivide en cinco grados: el grado 1 contempla las muestras sin cambios, donde no existe una reducción significativa de células malignas; el grado 2 representa una pequeña pérdida de células tumorales ($\leq 30\%$); el grado 3 implica una reducción de 30% a 90% de las células tumorales; el grado 4 supone la desaparición de células tumorales en más de 90% ; y el grado 5 representa la ausencia de células invasivas malignas identificables, pudiendo estar presente carcinoma in situ, lo que se corresponde con una respuesta patológica completa (pCR). La regresión clínica completa no implica una correlación directa con una pCR. La evaluación de la respuesta patológica posneoadyuvancia se ha convertido en un factor pronóstico independiente para este tipo de neoplasias (14). Sin embargo, la mayoría de los pacientes no experimenta una pCR a la QTNA y la importancia de un menor grado de respuesta histológica es incierta, por lo que se desconoce su importancia pronóstica (15). La paciente cuya historia se presenta, tenía un grado 5 en la clasificación de Miller-Payne, valorándose en este caso como pCR.

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) se ha convertido recientemente en el método estándar de estadiaje axilar en el tratamiento del CM. El ganglio centinela (GC) se define como el primer ganglio linfático que recibe drenaje linfático del tumor primario. El análisis molecular consiste en una amplificación mediada por bucle de transcripción inversa (RT-LAMP) y ensayo de amplificación de ácido nucleico de un paso (OSNA), para la detección de depósitos metastásicos en

ganglios linfáticos de pacientes con CM, analizando el nivel de expresión de citoqueratina 19 (CK19) en los mismos. El ARNm de CK19 es un marcador adecuado para identificar las metástasis de CM en los ganglios linfáticos porque prácticamente todos los CM expresan esta proteína del citoesqueleto (16). Debido a su alta sensibilidad, CK19 es el marcador utilizado con más frecuencia para la detección de células tumorales diseminadas en ganglios linfáticos, sangre periférica y médula ósea de pacientes con CM. El método OSNA es un excelente método para el diagnóstico de metástasis en los ganglios linfáticos y se puede aplicar con un enfoque de valoración intraoperatoria (16). La no identificación de copias de ARNm de CK19 a nivel ganglionar supone una BSGC negativa, y por tanto un estadio ganglionar N0, como se observa en este caso. La paciente experimentó una pCR a la QTNA, junto a la ausencia de metástasis ganglionares axilares. Además, sumado a la identificación de la lesión tubárica en estadio preinvasivo, la valoración pronóstica realizada por el equipo multidisciplinario encargado de su caso, es muy prometedora.

CONCLUSIONES

Aunque la mayoría de casos de cáncer de mama, ovario y trompa de Falopio son esporádicos, un grupo pequeño, pero sustancial, de ellos es debido a la herencia de una o más mutaciones de la línea germinal de forma penetrante. La identificación temprana de pacientes de riesgo puede conducir a una intervención profiláctica que puede tener un importante impacto en la supervivencia de este tipo de mujeres (17). En la actualidad, la SOB sigue siendo la recomendación estándar para reducir el riesgo y la mortalidad por CO en mujeres de alto riesgo genético (11). Sigue suponiendo un reto importante definir la historia natural y los criterios diagnósticos del carcinoma tubárico y sus lesiones preinvasivas, CIST o displasia de alto grado tubárica (5), que son a día de hoy, los precursores del CO seroso de alto grado. Es posible, actualmente, la realización de múltiples procedimientos en un solo acto quirúrgico en la cirugía profiláctica oncológica de tumores malignos hereditarios de la mama y el ovario, incluyendo la salpingooforectomía laparoscópica, la mastectomía con preservación cutánea

y la reconstrucción mamaria inmediata con tejido autólogo o heterólogo (9).

REFERENCIAS

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65: 87-108.
2. Moyer VA. Risk Assessment, Genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2014; 160 (4): 271-281.
3. Pérez-López FR, Ceausu I, Depypere H, Kehoe S, Lambrinouadaki I, Mueck A, et al. Interventions to reduce the risk of ovarian and fallopian tube cancer: A European Menopause and Andropause Society Position Statement. *Maturitas.* 2017; 100: 86-91.
4. Guidozzi F. Hormone therapy after prophylactic risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women who have BRCA gene mutation. *Climateric.* 2016; 19 (5): 419 - 422
5. Colgan TJ. Challenges in the early diagnosis and staging of Fallopian-tube carcinomas associated with BRCA mutations. *Int J Gynecol Pathol.* 2003; 22 (2): 109 - 120.
6. Llorc G, Chirivella I, Morales R, Serrano R, Sanchez AB, Teulé A et al. SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. SEOM Hereditary Cancer Working Group. *Clin Transl Oncol.* 2015; 17 (12): 956-961.
7. Chay WY, McCluggage WG, Lee CH, Köbel M, Irving J, Millar J et al. Outcomes of Incidental Fallopian Tube High- Grade Serous Carcinoma and Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma in Women at Low Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26 (3): 431 - 436.
8. Cass I, Holschneider C, Datta N, Barbuto D, Walts AE, Karlan BY. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol.* 2005; 106 (6): 1327 – 1334.
9. Hunsinger V, Marchac AC, Derder M, Hivelin M, Lecuru F, Bats AS et al. A new strategy for prophylactic surgery in BRCA women: Combined mastectomy and laparoscopic salpingo-oophorectomy with immediate reconstruction by double DIEP flap. *Ann Chir Plast Esthet.* 2016; 61 (3): 177 - 182.
10. Committee opinion n° 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (1): 279-281.
11. Swanson CL, Bakkum-Gamez JN. Options in prophylactic surgery to prevent ovarian cancer in high-risk women: how new hypotheses of Fallopian tube origin influence recommendations. *Curr Treat Options Oncol.* 2016; 17 (5): 20.
12. Bijron JG, van der Groep P, van Dorst EB, Seeber LMS, Sie-Go DM, Verheijen RH, et al. Promoter hypermethylation patterns in fallopian tube epithelium of BRCA1 and BRCA2 germ line mutation carriers. *Endocr Relat Cancer.* 2012; 19 (1): 69 - 81.
13. Lavie O, Moskoviz MG, Auslender R, Gemer O, Bitterman A, Younes G, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental diagnostic early occult malignancy after risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26 (2): 233 - 239.
14. Shintia C, Endang H, Diani K. Assessment of pathological response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer using the Miller-Payne system and TUNEL. *Malays J Pathol.* 2016; 38 (1): 25-32.
15. Ogston KN, Miller ID, Payne S, Hutcheon AW, Sarkar TK, Smith I, et al. A new histological grading system to assess response of breast cancers to primary chemotherapy: prognostic significance and survival. *Breast.* 2003;12 (5): 320 - 327.
16. Smolarz B, Krawczyk T, Westfal B, Maciejczyk R, Zdrożny M, Samulak D et al. Comparison of one-step nucleic acid amplification (OSNA) method and routine histological investigation for intraoperative detection of lymph node metastasis in Polish women with breast cancer. *Pol J Pathol.* 2013; 64 (2): 104 - 108.
17. Schoolmeester JK, Moyer AM, Goodenberger ML, Keeney GL, Carter JM, Bakkum-Gamez JN. Pathologic findings in breast, fallopian tube and ovary specimens in non-BRCA hereditary breast and/or ovarian cancer syndromes: a study of 18 patients with deleterious germline mutations in RAD51C, BARD1, BRIP1, PALB2, MUTYH or CHEK2. *Hum Pathol.* 2017; 70: 14-26.

Recibido el 28/11/2017
Aprobado en marzo 2018