

Neoplasia tubárica intraepitelial de alto grado tras salpingooforectomía profiláctica en paciente portadora de mutación en el gen BRCA 2

Drs. Leticia Azcona Sutil,¹ Manuel Pantoja Garrido,¹ Zoraida Frías Sánchez,² Karolina Hoffner Zuchelli,¹ Álvaro Gutiérrez Domingo.³

RESUMEN

El carcinoma pélvico de alto grado es considerado una neoplasia agresiva con baja esperanza de vida, habitualmente diagnosticado en etapas avanzadas; esto ha provocado que el estudio de su patogénesis se haya convertido en un campo prioritario de investigación. El carcinoma seroso intraepitelial tubular se ha postulado como su precursor, al haber sido hallado de manera casual en la zona distal de las trompas uterinas, en portadoras de la mutación BRCA a quienes se les realizó una salpingooforectomía profiláctica. No existen recomendaciones protocolizadas y consensuadas a nivel internacional sobre el manejo y significado de esta entidad precursora. Con el objetivo de ofrecer una visión general del conocimiento existente disponible, se realizó una revisión bibliográfica de este tema y se notifica el caso de una paciente portadora asintomática de una mutación BRCA-2 con el hallazgo casual de focos de neoplasia tubárica intraepitelial de alto grado, posterior a una salpingooforectomía profiláctica laparoscópica.

Palabras clave: BRCA, Salpingooforectomía profiláctica, Carcinoma seroso intraepitelial tubular, Carcinoma pélvico de alto grado, Trompa de Falopio.

SUMMARY

High-grade pelvic carcinoma is considered an aggressive neoplasm with low life expectancy, usually diagnosed in advanced stages; this has led to the study of their pathogenesis becoming a priority field of research. Tubular intraepithelial serous carcinoma has been postulated as its precursor, having been found casually in the distal area of the uterine tubes, in carriers of the BRCA mutation who had a prophylactic salpingoophorectomy. There are no internationally agreed and protocol recommendations on the management and meaning of this precursor entity. In order to provide an overview of existing knowledge available, a bibliographic review of this topic was conducted and the case of a patient carrying asymptomatic carrier of a BRCA-2 mutation is reported with the casual discovery of high-grade intraepithelial tubular neoplasm, following laparoscopic prophylactic salpingoophorectomy

Key words: BRCA, Risk reduction salpingo-oophorectomy, Serous tubal intraepithelial carcinoma, Pelvic serous high-grade carcinoma, Fallopian tube.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de ovario, a pesar de que histológicamente se desarrolle a nivel de ovario, trompa uterina y peritoneo, es considerado una única entidad patológica en relación a su tratamiento y pronóstico, por lo que se ha acuñado para definirlo el término de

carcinoma seroso pélvico de alto grado (HGSC) (1, 2). Es una neoplasia habitualmente diagnosticada en estadios avanzados (75 % de las pacientes), lo que conlleva unas tasas de supervivencia a los cinco años bajas, de un 5 % - 25 %; incluso en etapas precoces, presenta porcentajes no excesivamente tranquilizadores (60 % - 85 %) (2). Esto ha provocado, que en las últimas décadas el estudio de su patogénesis se haya convertido en un campo prioritario de investigación, con importantes implicaciones respecto a las estrategias de diagnóstico, manejo o prevención (1 - 3). Hoy en día, gracias a los estudios realizados y a la implantación del *Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End*

¹Unidad de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, ²Unidad de Gestión Clínica de Ginecología y Patología Mamaria del Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla ³Unidad de Gestión Clínica de Anatomía Patológica del Hospital Virgen Macarena, Sevilla

Protocol (SEE-FIM), se ha comprobado que el origen de estos carcinomas se encuentra mayoritariamente a nivel de la zona distal de la trompa, preferentemente en las fimbrias (1, 3).

Por otro lado, está ampliamente demostrado que las pacientes con mutaciones en los genes BRCA 1 y 2 presentan una mayor incidencia de neoplasias tanto de mama como de ovario; en este sentido, se ha implantado la salpingooforectomía bilateral profiláctica (PBSO) como medida preventiva en mujeres con alto riesgo de desarrollar este tipo de cánceres, lo que ha logrado reducir significativamente el riesgo de HGSC en un 70 % - 85 % (1, 4). El objetivo de realizar una PBSO es, por lo tanto, prevenir el desarrollo de un HGSC o detectarlo en estadios muy iniciales, previo a su diseminación fuera de las trompas. La patología precursora de esta entidad clínica neoplásica recibe el nombre de carcinoma seroso intraepitelial tubular (STIC), presentando una incidencia como hallazgo casual tras PBSO de entre un 0,4 % a 11 % (2, 3, 5, 6), en función de las series revisadas.

A pesar de los avances obtenidos en las últimas décadas, el manejo de los STIC diagnosticados tras PBSO es actualmente un tema de debate, no habiendo unas recomendaciones establecidas, protocolizadas y consensuadas a nivel internacional sobre su manejo. El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica de esta infrecuente patología, para así ofrecer una visión general de los estudios más recientes y del conocimiento disponible existente, con la finalidad de destacar la relación entre los STIC y los genes BRCA, así como la incidencia de hallazgos casuales

tras la cirugía profiláctica; además, el hecho de reportar nuevos casos aumenta la experiencia en el manejo de esta entidad, contribuyendo a crear recomendaciones más sólidas y consensuadas. A continuación, se presenta el caso de una paciente portadora asintomática de una mutación en el gen BRCA-2, con un hallazgo casual de focos de neoplasia tubárica intraepitelial de alto grado, tras ser sometida a una salpingooforectomía profiláctica vía laparoscópica.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una mujer de 76 años de edad que refiere como antecedentes personales: hipertensión arterial, dislipemia y artrosis en tratamiento, sin cirugías previas. Entre los antecedentes ginecobstétricos destacan tres gestaciones, con lactancia materna y un fallo ovárico precoz a los 40 años de edad; por otro lado, la paciente finalizó a los 39 años (por voluntad propia) su vigilancia dentro del programa de detección precoz del cáncer de mama. Acude a la consulta de consejo genético de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario Virgen Macarena, Macarena de Sevilla para descartar mutaciones en los genes BRCA, por antecedentes familiares de portadores de mutación en dicho gen (tres sobrinas y un sobrino). Además, refiere historia familiar de neoplasias de mama (dos sobrinas y tres hermanas) y de ovario (hermana). La exploración ginecológica y la citología cervical, así como las pruebas complementarias realizadas se encontraban dentro de la normalidad; asimismo, se le solicitó un estudio de imagen mamario, siendo el resultado de la mamografía bilateral normal (BIRADS-2) (Figura 1). En el estudio genético realizado se confirmó la existencia de una

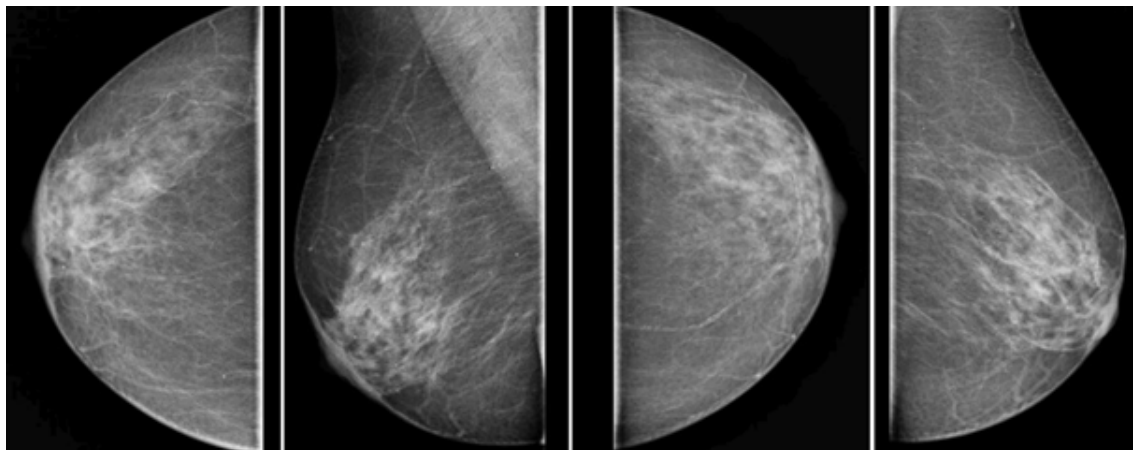


Figura 1: Estudio mamográfico normal (BIRADS 2)

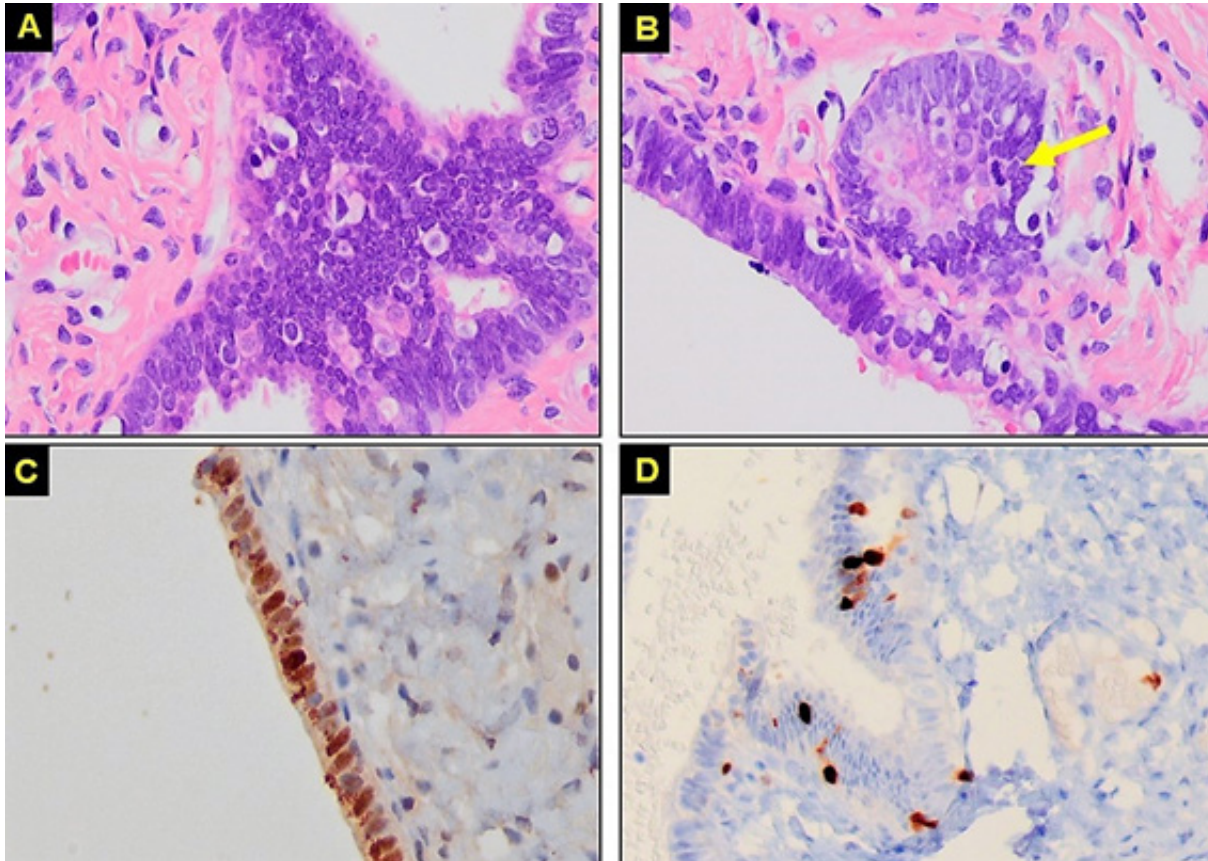


Figura 2: Displasia epitelial tubárica de alto grado. A) En la imagen, a gran aumento, se aprecia un epitelio displásico con pleomorfismo nuclear, pseudoestratificación, mitosis y presencia de nucleólo (HE, 40x). B) En esta imagen se vuelve a apreciar estratificación nuclear, mitosis (flecha amarilla) y pérdida de la polaridad nuclear, lo que indica que se trata de una displasia epitelial de alto grado (HE, 40x). C) El epitelio presenta inmunorreacción nuclear con sobreexpresión para la proteína p53, lo que habla de la alta tasa de proliferación celular del epitelio (p53, 40x). D) En esta imagen se aprecia la tasa de proliferación celular con la técnica inmunohistoquímica Ki67 (Ki67, 40x).

mutación c.9382C>T (p.Arg3128*) del gen BRCA 2 en heterocigosis, por lo que se le propone realizar una salpingooferectomía bilateral profiláctica, intervención que la paciente aceptó. Tras realizar dicho procedimiento vía laparoscópica sin incidencias, la paciente fue dada de alta al día siguiente de la intervención, presentando una evolución favorable, sin complicaciones ni efectos adversos reseñables. En el estudio anatomopatológico posquirúrgico definitivo se objetivó en ambas trompas uterinas, focos neoplásicos intraepiteliales de alto grado menores de 1 mm (Figura 2), sin otras alteraciones a nivel ovárico. Actualmente se encuentra en seguimiento por la Unidad de Oncología Ginecológica del centro, ya que debido a la edad de la paciente y a las dimensiones

mínimas de los focos neoplásicos, se ha consensuado no realizar, por ahora, otras cirugías profilácticas.

DISCUSIÓN

El HGSC o carcinoma seroso pélvico de alto grado es una neoplasia agresiva que presenta un mal pronóstico y una baja esperanza de vida, debido a que habitualmente es diagnosticado en etapas avanzadas; de hecho, independientemente del estadio al momento del diagnóstico, presenta una tasa de supervivencia a los cinco años de un 35 % - 40 % (2). En consecuencia, el estudio de esta patología, orientado principalmente a su prevención y diagnóstico precoz, se ha convertido

en uno de los campos prioritarios de investigación en las últimas décadas, presentando un gran avance gracias al descubrimiento de los genes supresores de tumores BRCA 1 y 2. Además, también tienen gran relevancia los trabajos que postulaban que la trompa era el posible origen de esta neoplasia, gracias sobre todo, al descubrimiento casual del STIC en las fimbrias, tras estudio anatomopatológico en pacientes sometidas a PBSO por mutaciones de los genes BRCA (3). La relación existente entre ser portadora de dichas mutaciones y el desarrollo del HGSC está ampliamente demostrada; concretamente en la literatura revisada, se describe una incidencia de un 39 % - 60 % de HGSC en aquellas mujeres con alteración de BRCA 1 y de un 10 % - 30 % en BRCA 2 (2, 4). A pesar de que el factor de riesgo de mayor peso para la aparición de un HGSC es presentar la mutación BRCA, el desarrollo de esta neoplasia implica múltiples factores, entre los que destaca tener una historia familiar de neoplasias tanto de mama como de ovario; debido a esto, autores como Chern y col. (4), consideran fundamental (de cara a tomar una actitud terapéutica), tener en cuenta estos otros factores cuando las pruebas genéticas resulten negativas. Gracias a la confirmación de esta relación, se produjo un cambio de paradigma, implantándose la PBSO como medida preventiva en aquellas mujeres con alto riesgo de desarrollar HGSC, procedimiento que ha logrado reducir significativamente el riesgo de padecer esta neoplasia en un 70 % - 85 % (1, 4). En el caso que concierne a este artículo, los extensos antecedentes familiares de la paciente (neoplasias de mama/ ovario y portadores confirmados de mutación BRCA) suponían por sí solos, un factor de riesgo importante para desarrollar HGSC, debido a esto se decidió investigar sobre posibles alteraciones de los genes BRCA, solicitando una prueba genética; al confirmar una mutación en el gen BRCA 2 se agravó el riesgo que presentaba y se decidió en consecuencia, realizar una PBSO profiláctica.

La implantación del protocolo SEE-FIM, es decir, la realización de múltiples secciones de la trompa uterina distal de entre 2 y 3 mm de espesor con el objetivo de aumentar el área examinada (7) en las mujeres a las que se realiza una PBSO, supuso un gran avance en el diagnóstico de esta neoplasia, abriendo nuevas líneas de investigación. Por un lado, se confirmó el origen tubárico del HCSC; ya que en estudios realizados se

objetivó que se prevenía su desarrollo si se realizaba una salpinguectomía profiláctica, pero no tras una ooforectomía; además de observar cómo se producían HGSC en un corto periodo al clonar células madre de trompa uterina (2). Por el otro, se demostró el hallazgo de STIC en la zona distal de la trompa de Falopio, 70 % - 78 % surge en las fimbrias (4,7), desarrollando la teoría del STIC como lesión precursora de la mayoría de los HGSC (8). En función de las series revisadas se habla de una incidencia de STIC como hallazgo casual tras PBSO de entre un 0,4 % a 11 % (2, 3, 5, 6), hallazgo que se observó en la paciente que se presenta, al realizar el análisis anatomopatológico de las trompas uterinas extirpadas. Estudios posteriores han corroborado esta teoría, por ejemplo, Weinberger y col. (2) describen hallazgos que explican esta relación mediante factores como la longitud de los telómeros, el número de centrosomas o la mutaciones de PT53; así como investigaciones con ratones a los que se inactivó BRCA y PT53 y desarrollaron STIC y HGSC. Esto refuerza la idea de realizar la PBSO en pacientes de alto riesgo, con el objetivo de interrumpir la secuencia carcinogénica del HGSC (9). En la literatura consultada se expone que los STIC se encuentran en un 11 % - 61 % de las mujeres con HGSC (6, 8), apoyando la idea del STIC como lesión precursora de la mayoría de los HGSC, pero no de todos (8). El mecanismo exacto por el que el STIC desarrolla un carcinoma pélvico invasivo aún no está totalmente definido. Howitt y col. (8) determinan que en caso de producirse una neoplasia, esta aparece una media de 2 a 5 años después del hallazgo del STIC. Por otro lado, estudios recientes sugieren la posibilidad de que el término STIC englobe alteraciones tubáricas diferentes y algunas de ellas sean metástasis en lugar de lesiones precursoras; esta teoría ha surgido debido al hallazgo de STIC bilaterales (2, 6), como ocurre en el presente caso; en consecuencia, aún se debe continuar avanzando en la investigación sobre el papel del STIC y su significado.

El cambio que se ha producido desde el descubrimiento de las implicaciones de los genes BRCA ha ido transformando los conceptos sobre el HGSC, por lo que se espera que todos estos avances y medidas aplicadas consigan una reducción importante en la morbimortalidad de esta patología. De hecho, gracias al descubrimiento de los STIC como precursores de la mayoría de los HGSC y a la realización de PBSO en

pacientes con mutación BRCA, se ha ampliado la técnica de salpingooforectomía como medida preventiva. Así pues, en los años 2013-2015 la *Society of Gynecologic Oncology* y el *American College of Obstetricians and Gynecologist*, han sugerido la implantación de la salpinguectomía profiláctica dentro de la cirugía ginecológica benigna, como una medida preventiva en aquellas pacientes con deseos genésicos cumplidos, aunque no tengan riesgo aumentado de cáncer de ovario (3, 9). De esta manera, la salpinguectomía bilateral es una intervención que actualmente se realiza frecuentemente a las mujeres a las que se les somete a una histerectomía por motivos no oncológicos.

Por último, la literatura actual se centra principalmente en el estudio morfológico y anatomopatológico del STIC y no en su significado clínico, en relación a su diagnóstico, tratamiento y seguimiento. Los números no permiten establecer conclusiones, de hecho en los artículos consultados se objetiva tan solo un riesgo de entre un 1 % y un 4 % de desarrollar un carcinoma primario peritoneal tras STIC (10). Los autores divergen en las actuaciones a realizar tras el diagnóstico de STIC. Por un lado, tanto Minig y col. (5) como Patrono y cols. (11) determinan que no hay evidencia suficiente para añadir quimioterapia tras su diagnóstico. Por el otro, Wethington y col. (10) destacan que los lavados peritoneales deben ser parte de la PBSO y en caso de resultado positivo (en su estudio hasta en el 15 % de las mujeres se hallaron células malignas circulantes en la cavidad peritoneal), sugieren pautar quimioterapia neoadyuvante. En cuanto a la cirugía, estos últimos autores destacan la no necesidad de realizar histerectomía posterior al diagnóstico de STIC, debido a que todas las mujeres histerectomizadas de su estudio obtuvieron anatomías negativas y se apoyan además, en la certeza de que las alteraciones tubáricas se sitúan principalmente en la zona distal y no proximal de la trompa de Falopio. Stanciu y col. (12) coinciden en descartar la histerectomía posterior al diagnóstico de STIC como intervención rutinaria, aunque añaden que tanto la cirugía posterior de estadificación como la quimioterapia suponen un riesgo de recurrencia menor. Debido pues a esta falta de consenso, se ha creado recientemente un proyecto denominado *Pelvic-Ovarian Carcinoma Interception* (POINT), que consiste en un registro creado para documentar los resultados de todas las anomalías tubáricas y

esclarecer así, las sombras en el conocimiento que existe en cuanto al manejo de estas pacientes (2).

CONCLUSIONES

Como conclusiones, cabe destacar los grandes avances que se han producido en las dos últimas décadas en el estudio del carcinoma seroso pélvico de alto grado, lo que ha abierto nuevas líneas de investigación, sobre todo en el ámbito de la prevención, gracias al descubrimiento de los STIC; quedando aún mucho margen para continuar avanzando en cuanto a establecer unas recomendaciones protocolizadas y consensuadas a nivel internacional sobre su manejo. Así pues, resulta fundamental notificar casos nuevos de STIC y a ser posible, establecer un seguimiento adecuado, para lograr descifrar la historia natural de esta patología y conocer el impacto de las distintas alternativas terapéuticas, logrando un manejo óptimo de estas pacientes.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

REFERENCIAS

1. Mingels MJ, Roelofsen T, Van der Laak JA, de Hullu JA, van Ham MA, Massuger LF, *et al.* Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy specimens of BRCA-mutation carriers and controls. *Gynecol Oncol.* 2012; 127 (1): 88 - 93.
2. Weinberger V, Bednarikova M, Cibula D, Zikan M. Serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) – clinical impact and management. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016; 16 (12): 1311 - 21.
3. Meserve EEK, Brouwer J, Crum CP. Serous tubal intraepithelial neoplasia: the concept and its application. *Mod Pathol.* 2017; 30 (5): 710 - 21.
4. Chern JY, Lee SS, Frey MK, Lee J, Blank SV. The influence of BRCA variants of unknown significance on cancer risk management decision-making. *J Gynecol Oncol.* 2019; 30 (4): e60.
5. Minig L, Cabrera S, Oliver R, Couso A, Rubio MJ, Iacoponi S. Pathology findings and clinical outcomes after risk reduction salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: a multicenter Spanish study. *Clin Transl Oncol.* 2018; 20 (10): 1337 - 1344.
6. Meserve EE, Strickland KC, Miron A, Soong TR, Campbell F, Howitt BE, *et al.* Evidence of a Monoclonal Origin for Bilateral Serous Tubal Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynecol Pathol.* 2019; 38 (5): 443 - 8.

NEOPLASIA TUBÁRICA INTRAEPITELIAL DE ALTO GRADO TRAS SALPINGOFORECTOMÍA PROFILÁCTICA EN PACIENTE PORTADORA DE MUTACIÓN EN EL GEN BRCA 2

7. Samimi G, Trabert B, Geczik AM, Duggan MA, Sherman ME. Population frequency of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in clinical practice using SEE-Fim protocol. JNCI Cancer Spectr [Internet]. 2018 [consultado febrero 2020]; 2(4):pky061. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6649708/pdf/pky061.pdf>
8. Howitt BE, Hanamornroongruang S, Lin DI, Conner JE, Schulte S, Horowitz N, *et al.* Evidence for a dualistic model of high-grade serous carcinoma: BRCA mutation status, histology, and tubal intraepithelial carcinoma. Am J Surg Pathol. 2015; 39 (3): 287 - 93.
9. Meserve EEK, Mirkovic J, Conner JR, Yang E, Muto MG, Horowitz N, *et al.* Frequency of “incidental” serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) in women without a history of or genetic risk factor for high-grade serous carcinoma: A six-year study. Gynecol Oncol. 2017; 146 (1): 69 - 73.
10. Wethington SL, Park KJ, Soslow RA, Kauff ND, Brown CL, Dao F, *et al.* Clinical outcome of isolated serous tubal intraepithelial carcinomas (STIC). Int J Gynecol Cancer. 2013; 23 (9): 1603 - 11.
11. Patrono MG, Iniesta MD, Malpica A, Lu KH, Fernandez RO, Salvo G, *et al.* Clinical outcomes in patients with isolated serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC): A comprehensive review. Gynecol Oncol. 2015; 139 (3): 568 - 72.
12. Stanciu PI, Ind TEJ, Barton DPJ, Butler JB, Vroobel KM, Attygalle AD, *et al.* Development of Peritoneal Carcinoma in women diagnosed with Serous Tubal Intraepithelial Carcinoma (STIC) following Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy (RRSO). J Ovarian Res. 2019; 12 (1): 50.

Recibido 13 de noviembre de 2019
Aprobado 13 de enero 2020