Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (8): 499-507.

Salpingooforectomía bilateral profiláctica en pacientes con BRCA1 o BRCA2

Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2.

Amanda Veiga-Fernández,[1] María del Sol Luque-Molina,[1] Karla Ferreres-García,[1] Elsa María Mendizábal-Vicente,[1] Patricia Rincón-Olbes,[1] Santiago Lizárraga-Bonelli[2]

Resumen

OBJETIVO: Determinar la prevalencia, factores clínicos o epidemiológicos de cáncer oculto en pacientes BRCA1 o BRCA2 operadas para salpingooforectomía bilateral profiláctica. Evaluar las complicaciones quirúrgicas en las cirugías laparoscópicas.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio observacional, retrospectivo, llevado a cabo en el Hospital Gregorio Marañón entre 2012 y 2018. Se revisaron las salpingooforectomías bilaterales profilácticas practicadas a pacientes con mutaciones confirmadas BRCA1 o 2, no diagnosticadas previamente de cáncer de ovario o trompa. Las principales variables analizadas fueron: antecedentes familiares, edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico, mutación genética, cirugías abdominales previas, cáncer de mama, fecha de la cirugía, tiempo quirúrgico, tipo de cirugía, técnica de entrada a la cavidad abdominal y complicaciones quirúrgicas. El análisis estadístico se efectuó con SPSS 17.0.

RESULTADOS: Se estudiaron 59 pacientes. La prevalencia de cáncer oculto fue 5 de 59. La edad media de las pacientes con diagnóstico de cáncer oculto en el momento de la cirugía fue 47.8 años. Se encontró antecedente de cáncer de mama en 43 de las 59 pacientes; en este subgrupo se encontró cáncer oculto en 2 pacientes. En el subgrupo sin antecedente de cáncer de mama, la frecuencia fue 3 de 16. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (p = 0.118). Todas las pacientes a quienes se diagnosticó cáncer oculto, salvo una, eran fumadoras. La tasa de complicaciones intraoperatorias fue 2 de 51 y 1 de 51 las postoperatorias

CONCLUSIONES: Las pacientes con BRCA1 o BRCA2 son un grupo de alto riesgo oncológico que requiere seguimiento y asesoramiento específicos en unidades especializadas de hospitales de tercer nivel de atención.

PALABRAS CLAVE: BRCA1; BRCA2; prevalencia; salpingooforectomía bilateral; laparoscopia; detección de mutaciones; cavidad abdominal; estudios retrospectivos.

Abstract

OBJECTIVE: To determine the prevalence of occult cancer in BRCA1 and/or BRCA2 patients undergoing prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. To determine associated clinical or epidemiological factors. To evaluate surgical complications in surgeries performed via laparoscopy.

MATERIAL AND METHODS: Retrospective observational study conducted at the Gregorio Marañón hospital between 2012 and 2018. Review of prophylactic bilateral salpingo-oophorectomies performed in patients with confirmed BRCA1 and/or 2 mutations and not previously diagnosed with ovarian and/or fallopian cancer. Main variables: family history, age, body mass index, smoking habit, genetic mutation, previous abdominal surgeries, breast cancer, surgery date, surgical time, type of surgery, technique of the entrance to the abdominal cavity, surgical complications. The statistical analysis was performed using SPSS 17.0.

RESULTS: 59 patients were included. The prevalence of occult cancer was 5/59. The average age (at the time of surgery) of patients diagnosed with occult cancer was 47.8 years. 43/59 had a history of breast cancer; in this group occult cancer was found in two patients. In the group with no history of breast cancer, frequency of occult cancer

[1] Adscrito a la sección de Ginecología oncológica.
[2] Jefe del servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España.

Recibido: enero 2019

Aceptado: septiembre 2019

Correspondencia
Amanda Veiga Fernández
aveigaf11@gmail.com

Este artículo debe citarse como
Veiga-Fernández A, Luque-Molina MS, Ferreres- García K, Mendizábal-Vicente EM, Rincón-Olbes P, Lizárraga-Bonelli S. Salpingooforectomía bilateral profiláctica en pacientes con BRCA1 o BRCA2. Ginecol Obstet Mex. 2020; 88 (8): 499-507.
https://doi.org/10.24245/gom.v88i8.2838

was 3/16. No statistically significant differences were found between both groups (p = 0.118). All patients diagnosed with occult cancer, except one, were smokers. The rate of intraoperative complications was 2/51 and 1/51 postoperative.

CONCLUSIONS: Patients with BRCA1 and/or BRCA2 mutations are a group of high cancer risk that require specific monitoring and advice in specialized units of third level hospitals.

KEYWORDS: Prevalence; BRCA1; BRCA2; Bilateral salpingo- oophorectomy; Laparoscopy; Cancer mutations; Abdominal cavity; Retrospective studies.

ANTECEDENTES

El gen BRCA[1] se identificó en 1994 y un año después el BRCA.[2] A partir de su descubrimiento, las pruebas moleculares para detección de mutaciones en esos genes de susceptibilidad al cáncer han ido en aumento y se han incorporado a la práctica clínica diaria del oncólogo y ginecoobstetra.

Las mujeres con una mutación genética en la línea germinal BRCA1 o BRCA2 tienen mayor riesgo de cáncer de mama u ovario en comparación con la población general. Este incremento del riesgo se reconoció a partir de la detección de las primeras mutaciones.[1-4] Se estima que las mujeres con la mutación BRCA1 tienen un riesgo de entre 40 y 85% de padecer cáncer de mama y entre 20 y 50% de tener cáncer de ovario.[4,5,6] Para las mujeres con la mutación BRCA2, el riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de su vida es de 40 a 85% y de cáncer de ovario entre 15 y 20%.[4,5,6] Las mutaciones de BRCA2 son las causantes de cáncer en aproximadamente 35% de los casos, de cáncer de mama familiares y se asocian con cáncer de mama en varones (las mutaciones en este gen se encuentran en 14% de los casos), cáncer de ovario, próstata y páncreas.[7]

Entre las herramientas actuales de tamizaje para prevención o diagnóstico temprano de cáncer de ovario, en mujeres con una mutación BRCA1 o BRCA2, se incluyen: detección, quimioprevención y salpingooforectomía bilateral profiláctica. Para la detección, las herramientas más utilizadas son: la ecografía transvaginal anual o semestral y las concentraciones de CA 125 sérico a partir de los 25 años.[8] Estas herramientas diagnósticas tienen una capacidad limitada para detectar tempranamente el cáncer de ovario.[9,10,11] Ante estas limitaciones se recomienda la profilaxis quirúrgica luego de satisfacer el deseo genésico. Los estudios recientes proporcionan evidencia a favor de esta recomendación porque la cirugía profiláctica reduce el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con una mutación BRCA en más de 95% de los casos.[12,13] Además, se ha demostrado que la aplicación de esta técnica en mujeres con la mutación BRCA1 o BRCA2 en estado premenopáusico reduce el riesgo de cáncer de mama en aproximadamente 50% de los casos.[12,13]

Las tasas de cáncer oculto detectado postsalpingooforectomía bilateral profiláctica reportadas en la bibliografía van de 2 a 13%. Debe tenerse en cuenta que hay variaciones en función de si son pacientes con la mutación BRCA probada o con antecedente familiar de riesgo oncológico, sin mutación BRCA confirmada, edad al diagnóstico y el rigor con el que se haya efectuado el análisis histopatológico de las trompas de Falopio y de los ovarios.[12,14, 15,16] De los autores que especifican la ubicación de la neoplasia

https://doi.org/10.24245/gom.v88i8.2838

maligna oculta, en aproximadamente 50% de los casos ésta se encontraba en la trompa de Falopio.[15,17,18,19]

El objetivo de este estudio fue: determinar la prevalencia, factores clínicos o epidemiológicos de cáncer oculto en pacientes BRCA1 o BRCA2 operadas para salpingooforectomía bilateral profiláctica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional y retrospectivo de las salpingooforectomías bilaterales profilácticas practicadas en las secciones de Ginecología oncológica y Ginecología general de la maternidad del Hospital General Universitario Gregorio Marañón entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de enero de 2018. **Figura 1**

Criterios de inclusión: pacientes con reporte positivo del estudio genético BRCA indicado por sospecha de alto riesgo de cáncer heredofamiliar; es decir, con mutaciones patogénicas BRCA1 o BRCA2, o ambas. Luego de confirmada la positividad del diagnóstico se les practicó la salpingooforectomía bilateral profiláctica. Criterios de exclusión: pacientes con reporte negativo del estudio genético, variante de significado incierto o pendiente de reportes al momento de la obtención de datos; pacientes con salpingooforectomía unilateral, ooforectomía uni o bilateral; quienes tenían diagnóstico previo de cáncer de ovario o trompa o con salpingooforectomía bilateral no profiláctica (con indicación de castración quirúrgica u otros motivos).

Variables de estudio: antecedentes familiares oncológicos, edad, índice de masa corporal, hábito tabáquico, mutación genética patogénica (BRCA1 o BRCA2), cirugías abdominales previas, antecedente de cáncer de mama, fecha de la intervención, tiempo quirúrgico, riesgo anestésico (ASA), tipo de cirugía, técnica y localización de la entrada a la cavidad abdominal, cantidad de trócares de acceso abdominal, localización y diámetro, complicaciones intra y postoperatorias.

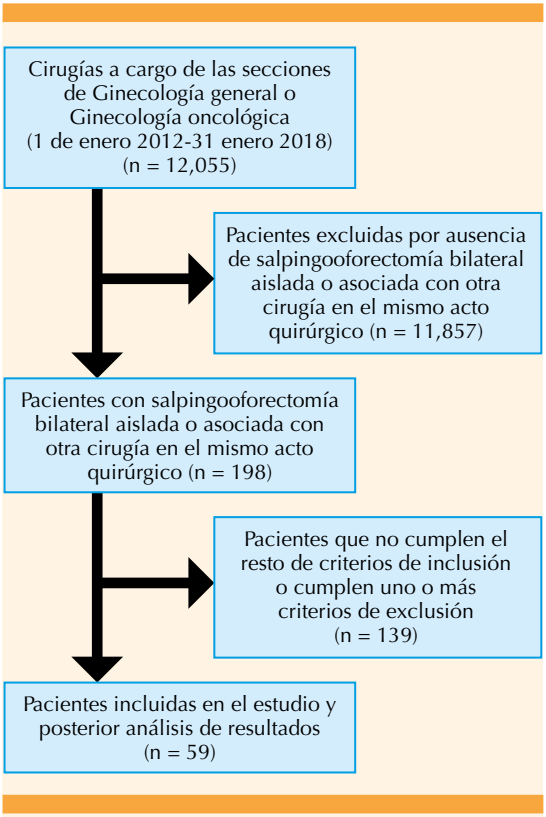


Figura 1. Diagrama de flujo que representa los pasos seguidos para la selección de la población de estudio.

Para la descripción de las variables, la normalidad de la distribución se estudió mediante el análisis de su media, mediana, desviación típica e histograma. Las variables cuantitativas con distribución normal se describen con media y desviación estándar. Las cualitativas con distribución de frecuencias. Para el contraste de diferencias en variables con distribución normal, las medias se compararon con t de Student para muestras independientes, y las proporciones mediante χ^2, aplicando, en caso necesario, la

prueba exacta de Fisher. El análisis estadístico se efectuó con el programa estadístico SPSS 17.0.

Puesto que los datos se obtuvieron de las historias clínicas, se tomaron las precauciones que conciernen al manejo de datos confidenciales, incluido su tratamiento de forma totalmente anónima. El proyecto de investigación fue aprobado por el comité ético de investigación clínica de referencia.

RESULTADOS

Se incluyeron 59 pacientes. La prevalencia de cáncer oculto de ovario, trompa de Falopio, o ambos, luego del estudio histológico de la pieza quirúrgica fue de 5 de 59. El tipo histológico de esos 5 casos positivos se resume en la **Figura 2**. En otra paciente, el informe anatomopatológico definitivo fue de lesión intraepitelial tubárica (STIL) asociada con fibroma ovárico, que no se incluyó en los casos positivos para malignidad. La edad media de las pacientes con diagnóstico de cáncer oculto en el momento de la cirugía profiláctica fue de 47.8 años, con límites de 34.6 y 59.1 años. **Figura 3**

Tipos histologicos de cancer de ovario o trompa de Falopio encontrados tras su estudio anatomopatológico
Carcinoma ovárico seroso de alto grado
Adenocarcinoma ovárico seroso de bajo grado
Carcinoma ovárico de estirpe epitelial
Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de trompa de Falopio
Adenocarcinoma seroso de alto grado tuboovárico*

*En lado derecho, afectando a la cápsula ovárica y asociando un foco subcapsular de 2 milímetros en el ovario izquierdo y neoplasia intratubárica de alto grado.

Figura 2. Estirpe histológica de los casos positivos para malignidad.

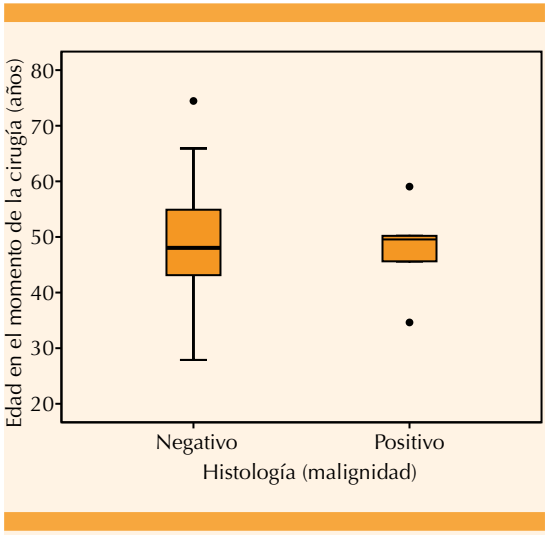


Figura 3. Edad de la paciente en el momento de la cirugía.

De 59 pacientes, 43 tenían antecedente personal de cáncer de mama, con edad media al diagnóstico de 42.2 años (límites 26 y 58 años). Dos de esas pacientes tuvieron, además, diagnóstico de cáncer oculto de ovario-trompa después de la cirugía profiláctica. La prevalencia de cáncer oculto en las pacientes sin antecedente personal de cáncer de mama fue de 3 en 16. La diferencia en la prevalencia entre ambos subgrupos no resultó estadísticamente significativa ($p = 0.118$). En 52 de 59 casos se registraron antecedentes familiares oncológicos de primer grado, con prevalencia de cáncer oculto en este subgrupo de 3 de 52.

En la cohorte de pacientes analizadas 37 de 59 eran BRCA1 positivas, 20 de 59 BRCA2 positivas y 2 de 59 tenían ambas mutaciones. La frecuencia de cáncer oculto en el subgrupo BRCA1 positivo fue de 4 en 37 y 1 en 20 en el subgrupo BRCA2.

El tabaquismo resultó un factor a destacar en 31 de 54 con hábito tabáquico activo o eran exfumadoras en el momento de la cirugía.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i8.2838

Casi todas las pacientes con diagnóstico de cáncer oculto (4 de 59) tenían antecedente de tabaquismo (excepto uno de los casos, en que no estaba registrado el hábito tabáquico en la historia clínica). La prevalencia de cáncer oculto en este subgrupo de pacientes fue de 4 en 31 [*versus* 0% en el grupo de no fumadoras, aunque ante la poca cantidad de casos no se alcanzó la significación estadística de tabaquismo como factor predisponente (p = 0.127)].

Para efectuar el análisis de las variables relacionadas con la cirugía laparoscópica fue preciso excluir a 8 de las 59 pacientes: 3 por haber sido intervenidas por vía laparotómica y 5 por información incompleta en la historia clínica. **Figura 4**

De las 51 pacientes analizadas, 25 tenían antecedente de cirugías abdominales. El acceso laparoscópico se llevó a cabo mediante técnica abierta (Hasson) en la casi totalidad de los casos (50 de 51), la vía de acceso dominante fue la transumbilical. Solo en una paciente se accedió con aguja de Veress. La distribución de los trócares accesorios fue variable: en 44 de 51 se empleó un trócar de 5 milímetros en la fosa iliaca derecha, en 36 de 51 un trócar de 5 milímetros en la fosa iliaca izquierda, en 2 de 51 un trócar de 10 milímetros en la fosa iliaca derecha, en 15 de 51 un trócar de 10 milímetros en la fosa iliaca izquierda, en 3 de 51 un trócar de 5 milímetros suprapúbico y en 29 de 51 un trócar de 10 milímetros suprapúbico.

La tasa de complicaciones operatorias fue de 3 en 51, dos de ellas intraoperatorias y una durante el postoperatorio.

En la cohorte global de pacientes incluidas en el estudio, el tiempo medio de la cirugía fue de 103 minutos. En el subgrupo de pacientes con complicaciones intraoperatorias, el tiempo

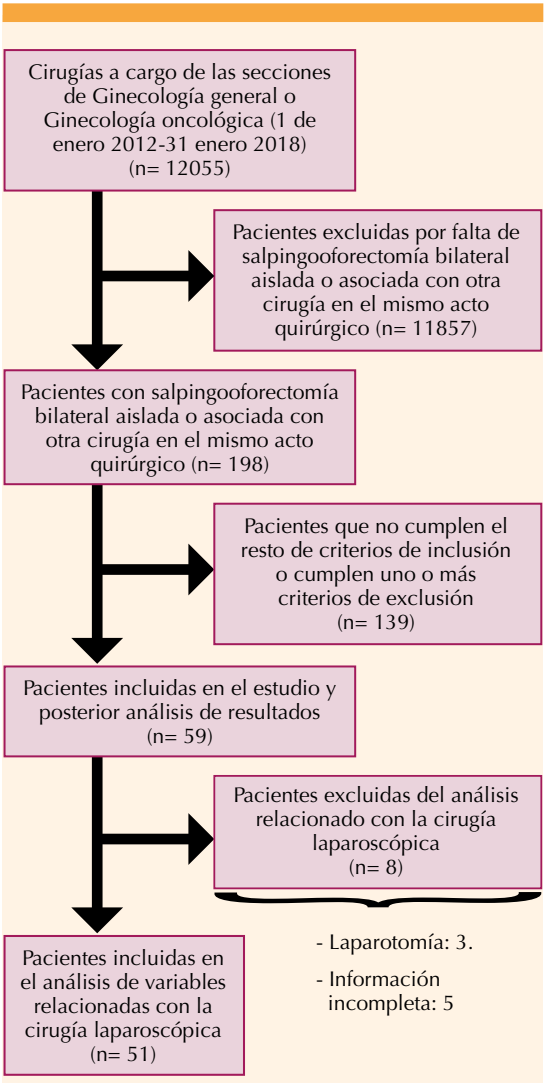


Figura 4. Diagrama de flujo que representa la selección de salpingooforectomías bilaterales profilácticas vía laparoscópica en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

medio quirúrgico fue de 172 minutos *versus* 101 minutos del subgrupo sin complicaciones.

Ambas complicaciones intraoperatorias fueron intestinales. Una de ellas se suscitó en una paciente de 39 años, BRCA1 y 2, exfumadora,

con IMC de 20.2 kg/m^2. Riesgo anestésico: ASA I, sin cirugías abdominales previas. En el mismo tiempo quirúrgico se llevó a cabo la mastectomía profiláctica unilateral y reconstrucción inmediata de ambas mamas, además de la salpingooforectomía bilateral profiláctica. El acceso laparoscópico fue abierto con Hasson umbilical, un trócar de 5 mm en la fosa iliaca derecha y otro de 10 mm en la fosa iliaca izquierda, con punción de la serosa de un asa intestinal al cerrar la fascia del trócar de 10 mm en la fosa iliaca izquierda. Se comprobó la integridad del asa y no fue necesaria la intervención terapéutica adicional. La otra paciente tenía 57 años, BRCA1 positiva, exfumadora, IMC de 29 kg/m^2, riesgo anestésico: ASA II y sin cirugías abdominales previas. En el mismo tiempo quirúrgico se practicó la mastectomía profiláctica unilateral y la reconstrucción inmediata de ambas mamas, además de la salpingooforectomía bilateral profiláctica. El acceso laparoscópico fue con técnica abierta (Hasson paraumbilical); los trócares accesorios utilizados fueron: uno de 5 mm en la fosa iliaca derecha y otro de 10 mm en la fosa iliaca izquierda. Al colocar el trócar en la fosa iliaca izquierda se produjo una lesión intestinal que luego de evaluarla el cirujano general se comprobó la integridad de la mucosa intestinal. Se procedió a su reparación por vía laparoscópica, con un punto doble de PDS 4/0. Ambas pacientes evolucionaron satisfactoriamente.

La complicación posoperatoria tardía fue en una paciente de 66 años, BRCA2, no fumadora, IMC de 27.3 kg/m^2, riesgo anestésico ASA II y con una colecistectomía previa. En el mismo tiempo quirúrgico se efectuó una histerectomía total, con salpingooforectomía bilateral profiláctica. El acceso laparoscópico fue con técnica abierta (Hasson umbilical), los trócares accesorios utilizados fueron: uno de 5mm en la fosa iliaca derecha, otro de 5 mm en la izquierda y otro de 10 mm suprapúbico. La intervención trascurrió sin complicaciones. Diez meses después de la cirugía la paciente fue enviada a Urgencias generales de la consulta de Oncología médica por sensación de bulto en la fosa iliaca izquierda, próximo a la cicatriz del puerto de acceso laparoscópico. En la tomografía axial computada se describió la sospecha de hernia de Spiegel, se decidió el control ambulatorio.

DISCUSIÓN

La baja incidencia de carcinoma primario de trompa de Falopio reportada en la bibliografía quizá esté subestimada[20] porque la mayoría de las pacientes llega en un estadio avanzado al momento del diagnóstico y se clasifican con cáncer de ovario.[21] En la bibliografía se encuentran diversos estudios que informan casos de carcinoma primario de trompa de Falopio en mujeres con mutaciones de la línea germinal BRCA1 y BRCA2.[22-28] Hirst y su grupo publicaron una serie de 45 pacientes, con una tasa de cáncer oculto a nivel de las trompas de Falopio del 11%, ascendiendo al 26% en el grupo de pacientes con mutaciones BRCA. En todos los casos, las neoplasias ocultas surgieron de las fimbrias de las trompas de Falopio.[29] En nuestra serie de 59 pacientes, la prevalencia de cáncer oculto tras salpingooforectomía bilateral profiláctica es comparable a la referida en la bibliografía (2-13%),[12,14,15,16] pero la tasa de cáncer oculto en las trompas de Falopio resultó inferior a la de otros estudios, como el de Hirst y su grupo,[29] aunque claramente superior a la de la población general. Destaca la elevada prevalencia de fumadoras activas o exfumadoras entre las pacientes con hallazgo de cáncer oculto en nuestra cohorte.

Numerosos estudios avalan la reducción del riesgo, incluso de 80%, en pacientes con la mutación BRCA1 o 2 que se someten a una salpingooforectomía bilateral profiláctica. Destaca el estudio prospectivo de Finch y colaboradores que estima un riesgo de cáncer de ovario de 62% en portadoras BRCA1 y de 18% en BRCA2 hasta los 75 años, sin cirugía profilactica.[3] Existe amplia evidencia para recomendar la cirugía

https://doi.org/10.24245/gom.v88i8.2838

profiláctica a este grupo de pacientes porque reduce el riesgo de cáncer de ovario en más de 95% de los casos.[12,13]

Existen pocos estudios publicados acerca de la técnica quirúrgica utilizada y sobre las eventuales complicaciones en la realización de la salpingooforectomía bilateral profiláctica. Kauff y su grupo[13] revisaron una serie de 80 pacientes intervenidas e informaron cuatro complicaciones: una infección de la herida quirúrgica posterior a la conversión a laparotomía, una perforación vesical secundaria a la introducción del trócar, una perforación uterina con el manipulador uterino y una obstrucción de intestino delgado que requirió laparotomía 8 semanas después.[13] O'Boyle y sus coautores[30] publicaron una serie de 56 casos en la que dos pacientes tuvieron complicaciones hemorrágicas graves. Willsher y su equipo[31] no registraron complicaciones significativas, ni conversión a laparotomía ni reintervenciones quirúrgicas en su serie de 70 pacientes con enfermedad mamaria con ooforectomía laparoscópica entre 2000 y 2007. Como hallazgo reportaron un cáncer de ovario oculto en una paciente con mutación BRCA. En nuestra serie de 51 pacientes solo se registraron tres complicaciones, dos intraoperatorias y una en el posoperatorio tardío. Una paciente con lesión intestinal secundaria a la introducción del trócar en la fosa iliaca izquierda requirió intervención posterior por parte de un cirujano general. Esta lesión podría deberse al grueso panículo adiposo de la paciente. La complicación posoperatoria registrada fue una hernia de Spiegel a través del puerto de acceso laparoscópico de 5 milímetros, diez meses después de la cirugía, y se trata de una complicación muy infrecuente. La edad de la paciente (66 años) y el antecedente de cirugía abdominal previa podrían justificar una debilidad de la pared muscular abdominal que favoreciera la herniación.

El tiempo medio quirúrgico en las pacientes con complicaciones intraoperatorias fue mayor respecto de quienes evolucionaron sin complicaciones (172 *vs* 101 minutos). Si bien es cierto que en estos dos casos complicados la cirugía laparoscópica iba acompañada de cirugía mamaria profiláctica y reconstrucción inmediata, el aumento de tiempo puede haber sido secundario a la intervención de Cirugía general. Estos supuestos podrían justificar esa diferencia temporal tan marcada.

La principal fortaleza de este estudio es que combina la descripción y el análisis de los factores epidemiológicos de las pacientes con la mutación con diagnóstico de cáncer oculto de ovario o trompa de Falopio en la cirugía profiláctica. Se suma, también, una descripción de la técnica quirúrgica y de las eventuales complicaciones. Puesto que en la bibliografía existe una cantidad limitada de estudios de esas características animamos a que los centros publiquen sus tasas de complicaciones para evitar sesgos de publicación a la hora de hacer los análisis comparativos.

La principal limitación del estudio es su carácter observacional y retrospectivo, con la posibilidad de los sesgos que ello implica. El reducido tamaño de muestra también resta fortaleza al estudio al haberlo llevado a cabo en un solo centro terciario, si bien es cierto que la mayor parte de estudios unicéntricos publicados en este subgrupo de pacientes reporta cohortes similares.

CONCLUSIONES

Las pacientes con mutaciones BRCA1, BRCA2, o ambas, son un grupo de alto riesgo oncológico que requieren seguimiento y asesoramiento específicos en unidades especializadas de hospitales de tercer nivel. Este grupo de pacientes debe ser adecuadamente informado de los riesgos y ventajas de las cirugías profilácticas (mamaria y anexial) y de los hallazgos de cáncer oculto que, en ocasiones, se detectan en el posquirúrgico. Las tasas de complicaciones detectadas durante y después de las cirugías reportadas en

la bibliografía y encontradas en nuestra serie, son tan bajas que la recomendación a favor de su práctica se refuerza en virtud de la baja morbilidad asociada.

REFERENCIAS

1. Maki Y, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 1994; 266: 66-71. doi:10.1126/science.7545954
2. Wooster R, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. Nature 1995; 378: 789-92. doi:10.1038/378789a0
3. Finch A, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. JAMA. 2006; 296: 185-92. doi: 10.1001/jama.296.2.185
4. Antoniou A, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Human Genet. 2003; 72: 1117-30. doi: 10.1086/375033
5. Ford D, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. Am J Hum Genet 1998; 62: 676-89. doi: 10.1086/301749
6. Struewing JP, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997; 336: 1401-8. doi:10.1056/NEJM199705153362001
7. Gayther SA, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. Nat Genet 1997; 15: 103-5. doi: 10.1038/ng0197-103
8. Burke W, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. JAMA. 1997; 277: 997-1003. doi:10.1001/jama.1997.03540360065034
9. Jacobs IJ, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 1207-10. doi: 10.1016/S0140-6736 (98) 10261-1
10. Van Nagell JR Jr, et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2000; 77: 350-6. doi:10.1006/gyno.2000.5816
11. Laframboise S, et al. Use of CA-125 and ultrasound in high-risk women. Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 86-9. http://dx.doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200201000-00014
12. Rebbeck TR, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2002; 346: 1616-22. doi: 10.1056/NEJMoa012158
13. Kauff ND, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. N Engl J Med 2002; 346: 1609-15. doi: 10.1056/NEJMoa020119
14. Finch A, et al. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. Gyn Oncol. 2006; 100: 58-64. doi:10.1016/j.ygyno.2005.06.065
15. Powell CB, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. J Clin Oncol. 2005; 23: 127-32. doi:10.1200/JCO.2005.04.109
16. Kauff ND, et al. Risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in BRCA1 of BRCA2. J Clin Oncol. 2007; 25:2921-2927. doi: 10.1200/JCO.2007.11.3449
17. Kauff ND, et al. Multi-centre prospective analysis of risk reducing salpingoophorectomy to prevent BRCA-associated breast and ovarian cancer. J Clin Oncol. 2006; 24: 49S (suppl, abstr 1003). doi: 10.1200/JCO.2007.13.9626
18. Lu KH, et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. J Clin Oncol. 2000; 18: 2728-32. doi:10.1200/JCO.2000.18.14.2728
19. Carcangiu ML, et al. Incidental carcinomas in prophylactic specimens in BRCA1 and BRCA2 germ-line mutation carriers, with emphasis on fallopian tube lesions: report of 6 cases and review of the literature. Am J Surg Pathol. 2006; 30: 1222-30. doi:10.1097/01.pas.0000202161.80739.ac
20. Schneider C, et al. Primary carcinoma of the fallopian tube. A report of 19 cases with literature review. Eur J Gynaecol Oncol 2000; 21: 578-82. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11214613?dopt=Abstract
21. Olivier RI, et al. Clinical outcome of prophylactic oophorectomy in BRCA1/BRCA2 mutation carriers and events during follow-up. British Journal of Cancer 2004; 90: 1492-97. doi:10.1038/sj.bjc.6601692
22. Schubert EL, et al. BRCA2 in American families with four or more cases of breast or ovarian cancer: recurrent and novel mutations, variable expression, penetrance, and the possibility of families whose cancer is not attributable to BRCA1 or BRCA2. Am J Hum Genet 1997; 60: 1031-40. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1712449/
23. Tong D, et al. BRCA1 gene mutations in sporadic ovarian carcinomas: detection by PCR and reverse allele-specific oligonucleotide hybridization. Clin Chem 1999; 45: 976-81. http://clinchem.aaccjnls.org/content/45/7/976.long
24. Hartley A, et al. Clear cell carcinoma of the fimbria of the fallopian tube in a BRCA1 carrier undergoing prophylactic surgery. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2000; 12: 58-59. doi: https://doi.org/10.1053/clon.2000.9113
25. Rose PG, et al. Germline BRCA2 mutation in a patient with fallopian tube carcinoma: a case report. Gynecol Oncol 2000; 77: 319-20. doi: 10.1006/gyno.2000.5740.

https://doi.org/10.24245/gom.v88i8.2838

26. Sobol H, et al. Fallopian tube cancer as a feature of BRCA1-associated syndromes. Gynecol Oncol 2000; 78:263-64. doi: 10.1006/gyno.2000.5897.
27. Zweemer RP, et al. Molecular evidence linking primary cancer of the fallopian tube to BRCA1 germline mutations. Gynecol Oncol 2000; 76: 45-50. doi: 10.1006/gyno.1999.5623.
28. Agoff SN, et al. Unexpected gynecologic neoplasms in patients with proven or suspected BRCA1 or -2 mutations: implications for gross examination, cytology, and clinical follow-up. Am J Surg Pathol 2002; 26:171-78. doi:10.1097/00000478-200202000-00003
29. Hirst JE, et al. High rates of occult fallopian tube cancer diagnosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. Int J Gynecol Cancer 2009; 19: 826-29. doi10.1111/IGC.0b013e3181a1b5dc
30. O'Boyle CJ, et al. Laparoscopic oophorectomy: description and report of an initial series. Br J Surg. 1996; 83: 986. https://doi.org/10.1002/bjs.1800830732
31. Willsher P, et al. Laparoscopic oophorectomy in the management of breast disease. ANZ J. Surg. 2008; 78: 670-72. doi:10.1111/j.1445-2197.2008.04614.x

CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de referencia que incluya número doi (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

REFERENCIAS

1. Katarina V, Gordana T. Oxidative stress and neuroinflammation should be both considered in the occurrence of fatigue and depression in multiple sclerosis. Acta Neurol Belg. 2018;34(7):663-9. doi: 10.1007/s13760-018-1015-8.
2. Yang M, et al. A comparative study of three different forecasting methods for trial of labor after cesarean section. J Obstet Gynaecol Res. 2017;25(11):239-42. doi: https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2015.04.015.