

A new model of carcinogenesis for ovarian cancer: clinical implications for prophylactic salpingectomy

Um novo modelo de carcinogénese para cancro do ovário: implicações clínicas da salpingectomia profiláctica

Ana Filipa Rodrigues Ferreira*, Maria João Carvalho**, Teresa Rebelo***, Francisco Falcão***, Isabel Torgal****

Serviço de Ginecologia A, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

Abstract

Ovarian cancer is the most lethal gynaecological malignancy. There is limited knowledge regarding this cancer and we are witnessing a paradigm shift, in which the Fallopian tube is considered the primary site of most high-grade serous carcinoma (HGSC). The aim of this article is to review the current body of knowledge of the origin and pathogenesis of ovarian cancer and the clinical implications of the new model of carcinogenesis. During more than 30 years, the prevailing view on the origin of HGSC was that it derived from the ovary, since the ovarian surface epithelium is exposed to inflammation and oxidative stress induced by ovulation. The incessant ovulation hypothesis was proposed by Fathalla in 1971. At the beginning of this century, many studies were published demonstrating the presence of invasive and non-invasive carcinoma in the fallopian tubes of prophylactic salpingo-oophorectomies performed in carriers of BRCA mutation, which led some authors to suggest the fallopian tube as the origin of these tumors. This theory was published in 2007, by Kindelberger, who described the precursor lesion - serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC). The advances in cellular and molecular biology and in genetics added support for this new concept, indicating that the HGSC develops from an occult intraepithelial carcinoma in the fimbria of the fallopian tube and involves the ovary secondarily. Observational epidemiologic evidence strongly supports that tubal ligation and hysterectomy are associated with a decrease in the risk of ovarian cancer, by approximately 26–34%. The additional bilateral salpingectomy to hysterectomy does not affect ovarian function, and has no significant differences in rate of complications and operative time. Considering the new insights into the origin of HGSC, in which the majority is of tubal origin, there is a significant preventive potential by performing prophylactic salpingectomy.

Keywords: Carcinogenesis; Ovarian Neoplasms; Salpingectomy.

INTRODUÇÃO

O cancro do ovário é a principal causa de morte por cancro ginecológico e a 5^a causa de morte por cancro, com uma taxa de sobrevivência global aos 5 anos inferior a 45%¹. Apesar da introdução de fármacos de-

rivados da platina no tratamento, observou-se uma pequena alteração em relação à sobrevivência de mulheres com cancro do ovário². Em Portugal, de acordo com o Registo Oncológico Nacional de 2008, a incidência de cancro do ovário foi de 8,9 por 100 mil mulheres³. O cancro epitelial do ovário (CEO) é uma doença heterogénea, constituída por diferentes subtipos histológicos com comportamento biológico e perfil genético diferentes. O subtipo mais comum é o carcinoma seroso de alto grau (CSAG), que representa 60–80% dos tipos histológicos, comum ao carcinoma peritoneal primário e carcinoma da trompa, tendo sido considerados como pertencentes ao mesmo grupo – carcinoma seroso pélvico. É diagnosticado em estádios avançados, 80% das neoplasias são diagnosticadas nos estádios III e IV

*Interna da especialidade de Ginecologia e Obstetrícia, Serviço de Ginecologia A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Assistente convidada, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

**Assistente convidada, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra; Assistente hospitalar, Serviço de Ginecologia A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

***Assistente hospitalar Graduado, Serviço de Ginecologia A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

****Directora do Serviço de Ginecologia A – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra; Professora Auxiliar, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

segundo a classificação da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia⁴.

O conhecimento em relação à sua origem e história natural é limitado, tendo-se assistido a uma alteração do paradigma, no qual a trompa é reconhecida como o local primário de origem deste tumor. O novo modelo de carcinogénese não é apenas uma discussão académica mas poderá ter implicações clínicas importantes em relação à prevenção, rastreio, diagnóstico e tratamento do CEO. A salpingectomia profiláctica no contexto de histerectomia por patologia benigna foi proposta pela primeira vez em 2009, por Shannon Salvador⁵.

Este artigo tem como objectivo rever os conceitos actuais sobre carcinoma do ovário tendo em consideração a sua origem, patogenia e as implicações clínicas do novo modelo de carcinogénese no que respeita à salpingectomia profiláctica.

MODELO DE CARCINOGÉNESE DO CARCINOMA EPITELIAL DO OVÁRIO

Origem celular

A origem celular e vias moleculares são elementos necessários para o entendimento em relação à biologia de uma neoplasia maligna.

A composição celular do CEO tem duas particularidades intrigantes: assemelha-se a locais extraováricos, isto é, os tumores seroso, endometrióide e mucinoso apresentam-se morfológicamente idênticos à trompa de Falópio, endométrio e endocolo, respectivamente; a diferenciação celular é superior à do tecido epitelial ovárico normal, ao contrário do que acontece com outros cancros. É igualmente curioso o facto de o CEO apresentar semelhanças morfológicas com o epitélio de origem embriológica das trompas de Falópio, útero e terço superior da vagina – epitélio *mülleriano*. Estas estruturas desenvolvem-se a partir dos canais de Müller, enquanto o ovário tem origem no epitélio celómico⁶. Além dos aspectos morfológicos, o CEO expressa HOX genes, que são responsáveis pela diferenciação mülleriana, estando presentes no epitélio das trompas, útero e vagina. Não foi encontrada expressão destes genes no epitélio de superfície normal do ovário⁷.

Durante mais de 30 anos, foi aceite a hipótese de que o CEO teria origem no epitélio de superfície do ovário (ESO), após um processo de metaplasia *mülleriana*. Esta teoria foi proposta em 1971, por Fathalla, argumentando que a disrupção cíclica do ESO, exposto a um ambiente inflamatório e *stress* oxidativo cau-

saria lesão de ADN (ácido desoxirribonucleico), activando mecanismos de reparação e transformação neoplásica e originando quistos de inclusão cortical (QIC). A teoria da *ovulação incessante* é apoiada pelos dados epidemiológicos, os quais demonstram o efeito protector da contraceção hormonal e paridade no cancro do ovário⁸. Além disso, Casagrande *et al* concluíram que a «idade ovulatória», a idade desde a menarca até ao diagnóstico de cancro do ovário ou à menopausa, associada ao efeito protector da contraceção hormonal e da gravidez, está fortemente associada ao risco de cancro do ovário⁹. No entanto, a presença de quistos de inclusão poderá não estar relacionada com a ovulação uma vez que estes quistos são frequentes na síndrome do ovário poliquístico, dando mais suporte à hipótese das gonadotrofinas, que explica a transformação maligna pela estimulação estrogénica devido à exposição excessiva a gonadotrofinas¹⁰. Além da hipótese da ovulação incessante e das gonadotrofinas, foi proposta a hipótese hormonal, defendendo a influência dos androgénios na proliferação do ESO¹¹. Estas teorias não se excluem mutuamente e suportam o papel pró-inflamatório do processo fisiológico da ovulação, potencialmente mutagénico. A utilização de anti-inflamatórios não esteróides está associada a menor risco de CEO. O factor protector da histerectomia e da laqueação tubária poderá ser explicado pela diminuição da exposição a um ambiente inflamatório¹². Além disso, foi demonstrado *in vitro* que fibroblastos senescentes criam um fenótipo pró-inflamatório secundário, promovendo a génese tumoral do ESO¹³.

A endossalpingiose consiste na presença de epitélio semelhante à mucosa tubária (células colunares ciliadas, células colunares secretoras e células intercaladas) fora das trompas. Os defensores da hipótese da metaplasia celómica explicam a presença deste epitélio nos QIC pelo processo de metaplasia mülleriana do mesotélio celómico, desencadeada pelo estímulo hormonal⁶. No entanto, Li *et al* identificaram um fenótipo tubário (PAX8 +/- calretinina -) na maioria dos quistos de inclusão (78%), contrariamente ao fenótipo mesotelial (calretinina +/- PAX8 -) encontrado em quase todo o ESO, o que vem de encontro à sugestão de Dubeau, de que as neoplasias epiteliais do ovário têm origem em células müllerianas. Neste estudo, os autores concluíram, ainda, que existia um aumento progressivo do *ratio* células secretoras/ciliadas dos quistos de inclusão/cistadenomas para os tumores *borderline* e carcinoma seroso de baixo grau, sugerindo que os carcinomas serosos de baixo grau representam uma expansão clonal do epi-

télio secretor, que poderá ser desencadeada por um evento molecular, nomeadamente a aquisição de mutações no KRAS e BRAF¹⁴. Esselen *et al* compararam a expressão de vários biomarcadores em endossalpingiose, epitélio tubário normal e ESO, obtendo resultados semelhantes ao estudo de Li *et al*, com forte expressão imunohistoquímica do PAX8 nos dois primeiros epitélios e expressão fraca no ESO. Além disso, a maioria das proteínas expressas na endossalpingiose foi igualmente expressa em tumores serosos *borderline* e malignos¹⁵. Auersperg sugeriu uma hipótese unificadora da origem celular, na junção interepitelial, incluindo o mesotélio de superfície do ovário e o epitélio das fimbrias, argumentando a origem embrionária comum do epitélio celômico que torna esta zona de transição propensa a transformação maligna, tendo em conta um menor grau de diferenciação¹⁶. A origem mülleriana da endossalpingiose pode ser explicada pela proximidade anatómica do epitélio das fimbrias ao ovário, com implantação directa, possivelmente facilitada pela ovulação, inflamação e formação de aderências. Estes implantes formam QIC após um processo de invaginação e podem, posteriormente, sofrer transformação maligna. No entanto, a origem no epitélio das fimbrias não permite explicar todos os diagnósticos de carcinoma do ovário, mesmo os com diferenciação serosa, uma vez que muitos se desenvolvem a partir de estruturas quísticas em que não há homologia com os componentes das fimbrias. Além disso, portadoras de mutação dos genes BRCA1/BRCA2 submetidas a salpingo-ooforectomia profiláctica mantêm o risco de carcinoma seroso peritoneal. A explicação para estes dois pontos poderá ser a existência de epitélio *mülleriano* extrauterino, que inclui endossalpingiose, endometriose e endocervicose, dando origem ao carcinoma seroso, carcinoma endometrióide/células claras e carcinoma mucinoso, respectivamente. Esta hipótese explica a presença de QIC, cistadenomas paraováricos e paratubários, assim como o carcinoma peritoneal primário, tendo em conta que os componentes do epitélio *mülleriano* extrauterino podem estar afastados do ovário e trompas. Embora apelativo, este conceito necessita de maior evidência em estudos experimentais^{6,17}.

Existem alguns cancros que têm origem em zonas de transição entre dois tipos de epitélio, como a junção gastroesofágica e podem originar-se de células multipotentes. A junção do mesotélio peritoneal e epitélio tubário foi proposta como um potencial local de carcinogénese após a identificação de metaplasia e hiper-

plasia mesotelial em 20% e 17%, respectivamente, de 228 trompas de 182 mulheres submetidas a salpingo-ooforectomia por diversas indicações¹⁸. Outra hipótese para a origem celular do CEO inclui o nicho de *stem cell* presentes no ESO que poderá ser responsável pela reparação tecidual após a ovulação. Estas células foram identificadas na região do *hilum* de ovários de modelos *in vivo* que utilizam ratos, na transição entre o mesotélio e o epitélio tubário, e apresentaram aumento do potencial de transformação após inactivação dos genes supressores tumorais p53 e Rb¹⁹.

Precusores putativos

A compreensão em relação à carcinogénese de uma determinada neoplasia inclui a identificação de lesões precursoras, como a neoplasia intraepitelial cervical no cancro do colo do útero e as alterações displásicas da mucosa no cancro colo-rectal. No entanto, até à data, ainda não foram identificadas no ovário lesões precursoras do CEO.

No início deste século, foram publicados vários trabalhos com análise detalhada das trompas de mulheres com mutação dos genes BRCA1/BRCA2 submetidas a salpingo-ooforectomias profilácticas (Quadro I). A análise sistematizada destas trompas por um protocolo publicado em 2006, o SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the FIMBriated End of the Fallopian Tube*), permitiu constatar uma frequência desproporcionalmente elevada de cancros na trompa em relação ao ovário, estando presentes carcinoma invasivo e não invasivo nas trompas, na ausência de carcinoma do ovário. Este achado conduziu alguns autores a sugerir a trompa como o local de origem dos tumores do ovário²⁰⁻²³. A hipótese tubária é publicada em 2007, por Kindelberger, que introduz o conceito de STIC (*serous tubal intraepithelial carcinoma*) como lesão precursora, após demonstrar que dos 42 carcinomas classificados como serosos primários do ovário, 20 (48%) tinham carcinoma intraepitelial tubário. Esta análise foi realizada em carcinomas serosos pélvicos de mulheres não classificadas como de alto risco para cancro do ovário e foram seguidamente publicados mais trabalhos com resultados semelhantes²⁴⁻²⁶ (Quadro II).

Após a introdução deste conceito aumentou consideravelmente o interesse na avaliação da trompa, através de estudos histológicos, moleculares e genéticos. As STIC caracterizam-se pela presença de epitélio estratificado, atipias nucleares, ausência de polaridade nuclear, pleomorfismo e ausência de células ciliadas. Apresentam um elevado índice proliferativo (Ki 67

QUADRO I. CARCINOMAS OCULTOS EM SALPINGO-OOFORRECTOMIAS DE MULHERES COM MUTAÇÃO BRCA_{20,24}

Estudo	Nº salpingo-ooforectomias profiláticas (BRCA)	Nº cancros	Nº cancros trompa
Kauff et al (2002)	98	1	0
Leeper et al (2002)	30	5	3 (60%)
Olopade et al (2004)	170	3	0
Powell et al (2005)	41	7	4 (56%)
Finch et al (2006)	159	7	6 (86%)
Medeiros et al (2006)	13	5	5 (100%)
Callahan et al (2007)	100	7	7 (100%)
Hirst et al (2009)	45	5	4 (80%)

QUADRO II. PRESENÇA DE STIC EM CARCINOMAS SEROSOS PÉLVICOS DE UMA POPULAÇÃO DE MULHERES NÃO SELECIONADA^{24,25}

Estudo	Nº casos	Localização do carcinoma seroso pélvico	Presença de STIC
Kindelberger et al (2007)	42	Ovário	20 (48%)
Carlson et al (2008)	19	Peritoneu	9 (47%)
Roh et al (2009)	87	Ovário	31 (36%)
Przybycin et al (2011)	33	Ovário	20 (61%)
Seidman et al (2011)	35	Peritoneu	16 (46%)
Leonhardt et al (2011)	9	Peritoneu	3 (33%)

>40%) e a expressão imunohistoquímica da p53 é intensa e difusa (80-92%). O nível elevado de *H2AX*, marcador de quebras na cadeia dupla de ADN, indica uma instabilidade genética²⁷. Kuhn *et al* identificaram mutações idênticas da p53 em 27 STIC dos 29 casos de CSAG diagnosticados, compatíveis com crescimento clonal. Foram identificadas mutações *missense* em 61% e mutações *frameshift/splicing junction/nonsense* em 39%²⁸. Um grupo de investigadores propôs uma alteração como sendo a mais precoce na sequência de eventos que levam à formação das STIC, que corresponde à expansão das células secretoras – *SCOUT*. Estas células estão presentes nas regiões proximal e distal da trompa e apresentam subexpressão do PAX2, alteração igualmente identificada em carcinomas da trompa²⁹. A realização de imunohistoquímica para a p53 em trompas de mulheres com mutação BRCA permitiu a identificação de células aparentemente normais mas com sobreexpressão da p53. Estas células foram denominadas *p53 signatures* e foram encontradas sobretudo na região distal da trompa, em células secretoras e com evidência de lesão de ADN³⁰.

Assim, foi proposta uma sequência de carcinogénese para o CSAG, que se inicia com lesões *SCOUT*, provavelmente em lesões benignas, que proliferam e expressam p53 (*p53 signatures*), progredindo para lesões STIC e culminando no carcinoma invasivo^{4,24,31,32}.

Além das STIC, foi definida uma lesão tubária que consiste na proliferação de células epiteliais que formam aglomerados com padrão papilar e geralmente associadas a corpos psamomatosos – *papillary tubal hyperplasia* (PTH). Kurman *et al* sugerem a PTH como lesão precursora dos tumores serosos de baixo grau, envolvendo locais ováricos ou extraováricos (*atypical proliferative serous tumors*, implantes epiteliais não invasivos e endossalpingiose)³³. Mais recentemente, Vang, Shih e Kurman sugeriram que todos os carcinomas serosos do ovário, de baixo e alto grau, poderão ter origem tubária, tendo como lesões precursoras as PTH e as STIC, respectivamente³⁴.

Classificação clínico-patogénica

Consideram-se duas vias moleculares distintas para o carcinoma do ovário. A primeira caracteriza-se por um

processo de transformação maligna gradual, incluindo um espectro tumoral de lesões benignas a malignas, cuja lesão precursora no ovário é conhecida e geralmente apresenta-se confinada ao ovário na altura do diagnóstico. A segunda é caracterizada por um desenvolvimento tumoral rápido e comportamento agressivo, geralmente diagnosticada em estádios avançados. Com base nas características clínicas, histopatológicas, moleculares e genéticas, o CEO foi classificado por Kurman *et al* segundo um modelo dualístico, em tumores Tipo I e Tipo II (Quadro III). Este modelo permite explicar a incapacidade da ecografia endovaginal no rastreio e detecção precoce (estádio I) do carcinoma do ovário. A ecografia endovaginal iria selectivamente identificar os tumores Tipo I que, pelo seu crescimento lento, podem ser diagnosticados numa fase precoce. No entanto, a maioria dos tumores são do Tipo II, pelo que este método de rastreio a larga escala seria ineficaz. Por outro lado, ainda não é conhecida uma lesão precursora ovárica cuja detecção precoce permitisse adoptar medidas preventivas e interventivas³⁵⁻³⁷.

Novo Paradigma

A teoria mais duradoura e universalmente aceite para a origem do CEO, apoiada por dados epidemiológicos, assenta numa origem ovárica, no ESO. A teoria emergente defende que o epitélio tubário das fimbrias está

exposto a um *stress* oxidativo devido ao microambiente inflamatório do processo ovulatório (fluido folicular), promovendo a selecção de células com mutação na p53 e originando STIC que se desprendem e se implantam no ovário ou no peritонеu³⁸. Dados epidemiológicos mais recentes reportam uma relação inversa entre a presença de lesões precursoras tubárias e a utilização de contracepção oral e paridade³⁹.

Após a sugestão de uma origem tubária para o CSAG, a investigação crescente, nomeadamente através de métodos moleculares e genéticos, assim como o desenvolvimento de modelos experimentais, tem permitido suportar esta hipótese. Actualmente, consideram-se as seguintes linhas que fundamentam a hipótese tubária: a) presença de STIC em $\geq 50\%$ dos casos de CSAG; b) presença de mutações TP53 idênticas nas STIC e no carcinoma do ovário, indiciando uma proliferação clonal; c) presença de STIC em salpingectomias profiláticas na ausência de carcinoma do ovário; d) aumento da expressão de oncogenes nas STIC (*cyclin E1*, *Rsf-1*, *fatty acid synthase*) que têm sobreexpressão no CSAG; e) presença de telómeros mais curtos nas STIC associadas a CSAG do que nos CSAG; f) perfis de expressão génica e imunohistoquímica do CSAG assemelham-se mais com o epitélio das trompas (*mülleriano*) do que com o de superfície do ovário (mesotelial)^{4,24,34,40}.

Levanon *et al* desenvolveram um sistema de cultu-

QUADRO III. CLASSIFICAÇÃO DO CARCINOMA EPITELIAL DO OVÁRIO^{31,33-37}

	Precursor putativo	Mutações frequentes	Estabilidade genética	Clínica
Tipo I				
Carcinoma seroso de baixo grau	Tumor seroso borderline	KRAS, BRAF, ERBB2	Alta	Progressão lenta Estádios iniciais
Carcinoma endometrióide de baixo grau	Endometrioma	CTNNB1, PIK3CA, PTEN, ARID1A		
Carcinoma de células claras	Endometrioma	PIK3CA, ARID1A, FBXW7		
Carcinoma mucinoso	Tumor mucinoso borderline	KRAS		
Tipo II				
Carcinoma seroso de alto grau	Epitélio tubário	TP53, BRCA1/2	Baixa	Progressão rápida Estádios avançados
Carcinoma endometrióide de alto grau	Não reconhecido	TP53		
Carcinoma indiferenciado	Não reconhecido	Desconhecido		
Carcinosarcoma	Não reconhecido	TP53		

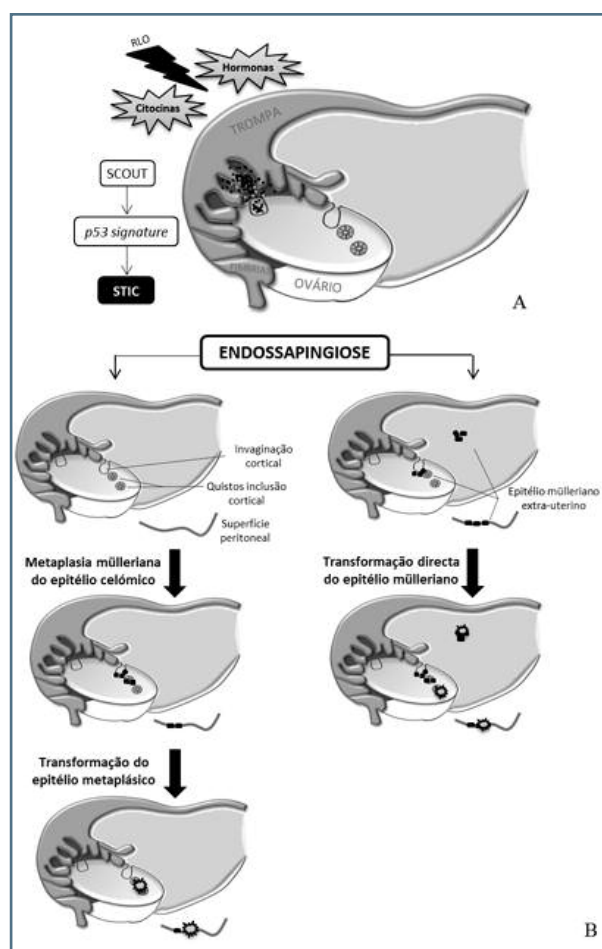


FIGURA 1. A. Hipótese tubária - O ambiente inflamatório e hormonal inerente ao processo ovulatório, com formação de radicais livres de oxigénio (RLO), promove a selecção de células do epitélio tubário com mutação na p53 e origina STIC que se desprendem e se implantam no ovário ou peritoneu; B. Hipótese ovárica - A endossalpingiose pode ocorrer por um processo de metaplasia do epitélio celómico ou pela presença de epitélio mülleriano extra-ovárico. Estas células, expostas ao ambiente inflamatório, podem sofrer transformação maligna. (Adaptado de Dubeau, L. and R. Drapkin, Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 8: p. viii28-viii35)

ra de células epiteliais das trompas para estudar a susceptibilidade destas células à transformação neoplásica, tendo concluído que as células secretoras apresentavam maior susceptibilidade à lesão de ADN após radiação ionizante do que as células ciliadas⁴¹. Karst *et al* desenvolveram um modelo com xenotransplantes em que demonstraram a transformação das células secretoras tubárias humanas em tumores müllerianos de alto grau⁴². Kim *et al* desenvolveram um modelo experimental com ratos *knockout* com inactivação dos genes

DICER e *PTEN*, demonstrando o desenvolvimento e progressão para ovário e peritoneu do CSAG com origem na trompa. Estas neoplasias revelaram semelhanças moleculares com o CSAG em humanos. Além disso, a remoção das trompas preveniu o aparecimento de cancro, enquanto a ooforectomia não teve influência⁴³.

A associação entre o epitélio tubário e o CSAG parece estar bem estabelecida e aceite no meio científico. A dúvida permanece em relação à consistência desta associação. A ausência de STIC em alguns CSAG levou vários autores a sugerir que, além da hipótese tubária, os CSAG poderiam ter origem ovárica. Ainda assim, a origem poderá ser directamente no ESO, ocorrendo formação de QIC com metaplasia mülleriana, sob influência do estroma ovárico, ou pode ter uma origem extraovárica, através de implantação directa de epitélio mülleriano ou através do epitélio mülleriano extrauterino^{40,44,45}. Nem a hipótese do epitélio mülleriano extrauterino foi definitivamente estabelecida, nem a metaplasia mülleriana foi inequivocamente provada. No entanto, vários autores consideram pouco provável a transformação de um epitélio mesotelial simples num epitélio mülleriano altamente diferenciado⁴⁶. Outra questão importante consiste em entender porque motivo um tumor proveniente da trompa se vai desenvolver maioritariamente no ovário. Alguns autores especulam que o ambiente hormonal do estroma ovárico poderá ser um estímulo à proliferação epitelial do carcinoma⁴⁰. As hipóteses tubária e ovárica estão esquematizadas na Figura 1.

IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Rastreio/Diagnóstico precoce

Não existe, actualmente, nenhum método de rastreio eficaz para o carcinoma do ovário. Os resultados de 3 grandes estudos randomizados são desanimadores. Um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos - *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening (PLCO)* comparou a utilização da ecografia endovaginal e doseamento do CA 125 com a vigilância habitual, tendo concluído não existir diminuição da mortalidade por cancro do ovário no grupo de intervenção⁴⁷. O estudo Japonês utilizou este mesmo método de rastreio no grupo de intervenção e concluiu que o número de carcinomas diagnosticados em estádios precoces não foi diferente⁴⁸. O *United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)* concluiu existir benefício na triagem de doentes com

valores de CA 125 elevados seguida da realização de ecografia endovaginal. No entanto, não obtiveram resultados que demonstrassem diminuição da mortalidade⁴⁹. Estes resultados são concordantes com as conclusões de Brown e Palmer: para atingir uma sensibilidade de 50% na detecção de tumores antes do estágio III seria necessário que a ecografia anual permitisse a detecção de tumores com 1,3 cm de diâmetro. No modelo desenvolvido por estes autores, há uma «janela de oportunidade» de mais de 4 anos para o diagnóstico de STIC e estádios I e II do CSAG, enquanto os estádios III e IV duram cerca de 1 ano até se tornarem clinicamente evidentes⁵⁰. Além disso, apenas 25-50% dos tumores em estágio I apresentam elevações do CA 125, marcador que poderá também estar elevado noutras condições, como a menstruação, a endometriose ou a doença hepática, entre outras⁵¹. A detecção precoce destes tumores poderá passar pela utilização de biomarcadores ainda não identificados. Kinde *et al* utilizou a citologia cervical com o objectivo de identificar mutações somáticas presentes nos tumores do endométrio e ovário, tendo obtido resultados promissores em relação ao endométrio. No entanto, menos de metade das mutações do ovário foi detectada⁵². A citologia do lavado peritoneal detectou a presença de implantes peritoneais com acuidade moderada⁵³.

Estratégia cirúrgica

Uma meta-análise realizada por Cibula *et al* estudou o risco de CEO em mulheres submetidas a laqueação tubária, tendo confirmado uma redução do risco de 34%, sendo a redução mais evidente para o carcinoma endometrióide (RR=0,40) seguido do carcinoma seroso (RR=0,73). Não houve redução significativa para o carcinoma mucinoso⁵⁴. Outra meta-análise obteve resultados semelhantes em relação à laqueação tubária e analisou ainda a redução do risco de CEO após histerectomia, confirmando uma redução de 26%⁵⁵. Existem alguns mecanismos para explicar estas conclusões, sendo o mais consistente a prevenção da progressão ascendente de células endometriais e células epiteliais da trompa proximal, assim como de factores pró-inflamatórios, compatível com o facto da redução do risco ser observada nos tipos histológicos endometrióide e seroso, que poderão ter origem no endométrio e trompa, respectivamente⁵⁶.

Salpingectomia profiláctica diminui o cancro do ovário?

Não existem, actualmente, estudos que evidenciem esta

relação. Foi realizado um estudo retrospectivo num hospital universitário da Alemanha, com mulheres na pré-menopausa (40-55 anos) submetidas a LAVH (*laparoscopically assisted vaginal hysterectomy*) por patologia benigna com e sem remoção das trompas, entre 2001 e 2007. O *follow-up* foi realizado por um questionário e durou cerca de 7 anos. O estudo concluiu existir uma redução significativa da patologia anexial benigna no grupo submetido a salpingectomia. No entanto, não houve casos de patologia maligna em nenhum dos grupos⁵⁷. Lessard-Anderson *et al* apresentaram no encontro anual da Sociedade de Ginecologia Oncológica em 2013 um estudo que demonstrou um menor risco de desenvolver CEO e peritoneal primário em mulheres submetidas a salpingectomia como método de contracepção definitiva (OR=0,36)⁵⁸.

Salpingectomia profiláctica tem mais riscos?

Alguns autores argumentam que a salpingectomia apresenta risco iatrogénico de alteração da função ovárica por alteração da vascularização e inervação das estruturas anexiais^{57,59}. Estudos publicados concluíram não existir diferença na resposta ovárica a gonadotrofinas^{60,61} nem nos níveis de hormona anti-mülleriana (HAM)^{62,63}. Morelli *et al* demonstraram não existir alteração da função ovárica através da análise de diferentes parâmetros, incluindo a HAM, a FSH (do inglês, *follicle stimulating hormone*), a contagem de folículos antrais, o diâmetro médio dos ovários e o pico de velocidade sistólica dos vasos ováricos. Além disso, como resultado secundário, o estudo realizado por estes autores concluiu não existir diferenças entre os grupos que realizaram histerectomia com ou sem salpingectomia em relação ao tempo operatório, variação do valor de hemoglobina, permanência hospitalar, regresso à actividade habitual e taxa de complicações⁶³. Entretanto, não há ainda estudos a revelar o potencial efeito da salpingectomia na idade da menopausa. Alguns autores, com este argumento, não recomendam a realização de salpingectomia profiláctica fora do contexto da investigação clínica⁶⁴.

Que estratégia adoptar?

A maioria dos autores recomenda a realização de salpingectomia profiláctica no contexto de contracepção definitiva ou histerectomia por patologia benigna^{24,45,46,51,65-67} e alguns consideram, ainda, no contexto de cirurgia abdominal não ginecológica^{21,65}. Tone *et al* acreditam que a salpingectomia profiláctica irá reduzir o número de CSAG em cerca de 30% nas próxi-

mas duas décadas⁵¹. Num estudo publicado recentemente foram identificados 4 casos de STIC após análise completa e sistematizada das trompas de 522 mulheres submetidas a cirurgia por patologia benigna. Foi realizada pesquisa de mutação hereditária BRCA1/BRCA2 nas 4 mulheres, não tendo sido identificada em nenhuma. Dos 4 casos, 3 não teriam sido identificados pelo método *standard* de examinação da trompa, motivo pelo qual os autores recomendam uma exame detalhado, mesmo nas mulheres de baixo risco para cancro do ovário⁶⁸.

Uma outra questão que se coloca, ainda sem consenso, é a realização de quimioterapia adjuvante em casos em que foram encontradas STIC, uma vez que o lavado peritoneal pode ser positivo nalgumas destas situações^{69,70} indicando disseminação de células malignas. Foram descritos casos de mulheres que desenvolveram cancro peritoneal 2 anos após a cirurgia⁵¹.

A opinião de clínicos em relação à prática cirúrgica da salpingectomia foi abordada em 2 estudos, através de um questionário. No estudo Irlandês, apesar da reduzida frequência com que os clínicos realizam este procedimento no contexto de contraceção (3,9%) e histerectomia (26%), mais de 70% ponderar começar a realizar⁷¹. Nos Estados Unidos, cerca de metade dos clínicos inquiridos realizam salpingectomia no contexto de histerectomia e fazem-no sobretudo (75%) por acreditarem que diminui o risco de cancro, embora os restantes argumentem contra este procedimento por considerarem não existir benefício, além de aumentar o tempo operatório e o risco de complicações⁷².

O *Ovarian Cancer Research Program (OvCaRe) British Columbia* lançou em Setembro de 2010 uma campanha educacional dirigida aos clínicos do Canadá. Este projecto recomenda que os clínicos informem as doentes dos benefícios e riscos da salpingectomia, oferecendo a possibilidade de realização deste procedimento, e é apoiado pela Sociedade de Ginecologia Oncológica do Canadá⁷³. Por fim, a Sociedade Portuguesa de Ginecologia recomenda a remoção das trompas no contexto de histerectomia em que se equacione a preservação ovárica⁷⁴.

CONCLUSÕES

O paradigma da carcinogénese do carcinoma do ovário sofreu uma alteração, acreditando-se que a maioria dos CSAG tem origem na trompa, onde são reconhecidas as suas lesões precursoras, as STIC. Actualmente

te não existem estudos que evidenciem que a salpingectomia profiláctica diminua o risco de CSAG, embora haja evidência da ausência de riscos deste procedimento. Serão necessários alguns anos para avaliar o impacto da remoção das trompas na incidência e mortalidade do cancro do ovário.

Embora não se qualifique exactamente como método de prevenção secundária, o potencial de remoção de uma lesão pré-maligna ao realizar salpingectomia é provável à luz dos novos conhecimentos da carcinogénese do ovário. Considerando não parecer existir um propósito biológico da trompa em mulheres que não desejam ter mais filhos e a ausência de riscos na sua remoção, a realização de salpingectomia em mulheres submetidas a histerectomia por patologia benigna ou que desejem contraceção definitiva parece ser uma opção estratégica lógica para diminuir o número de casos de carcinoma epitelial do ovário.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
2. Vaughan S, Coward JI, Bast RC, Jr., Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, Coukos G, Crum CC, Drapkin R, Etemadmoghadam D, Friedlander M, Gabra H, Kaye SB, Lord CJ, Lengyel E, Levine DA, McNeish IA, Menon U, Mills GB, Nephew KP, Oza AM, Sood AK, Stronach EA, Walczak H, Bowtell DD, Balkwill FR. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer* 2011;11:719-725.
3. RORCentro. Registo Oncológico Nacional 2008. Instituto Português de Oncologia de Coimbra Francisco Gentil – EPE, 2014. ROR-Centro. 2014. at <http://www.rorcentro.com.pt/>.
4. Nik NN, Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol* 2014;9:27-45.
5. Salvador S, Gilks B, Kobel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:58-64.
6. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008;9:1191-1197.
7. Cheng W, Liu J, Yoshida H, Rosen D, Naora H. Lineage infidelity of epithelial ovarian cancers is controlled by HOX genes that specify regional identity in the reproductive tract. *Nat Med* 2005;11:531-537.
8. Fathalla MF. Incessant ovulation and ovarian cancer - a hypothesis re-visited. *Facts Views Vis Obgyn* 2013;5:292-297.
9. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. «Incessant ovulation» and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-173.
10. Fleming JS, Beaugie CR, Haviv I, Chenevix-Trench G, Tan OL. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Mol Cell Endocrinol* 2006;247:4-21.
11. Saad AF, Hu W, Sood AK. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Horm Cancer* 2010;1:277-290.

12. Haruta S, Furukawa N, Yoshizawa Y, Tsunemi T, Nagai A, Kawaguchi R, Tanase Y, Yoshida S, Kobayashi H. Molecular genetics and epidemiology of epithelial ovarian cancer (Review). *Oncol Rep* 2011;26:1347-1356.
13. Shan W, Liu J. Inflammation: a hidden path to breaking the spell of ovarian cancer. *Cell Cycle* 2009;8:3107-3111.
14. Li J, Abushahin N, Pang S, Xiang L, Chambers SK, Fadare O, Kong B, Zheng W. Tubal origin of 'ovarian' low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24:1488-1499.
15. Esselen KM, Ng SK, Hua Y, White M, Jimenez CA, Welch WR, Drapkin R, Berkowitz RS, Ng SW. Endosalpingiosis as it relates to tubal, ovarian and serous neoplastic tissues: an immunohistochemical study of tubal and Mullerian antigens. *Gynecol Oncol* 2014;132:316-321.
16. Auersperg N. The origin of ovarian carcinomas: a unifying hypothesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:12-21.
17. Dubeau L, Drapkin R. Coming into focus: the nonovarian origins of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 8:viii28-viii35.
18. Seidman JD, Yemelyanova A, Zaino RJ, Kurman RJ. The fallopian tube-peritoneal junction: a potential site of carcinogenesis. *Int J Gynecol Pathol* 2011;30:4-11.
19. Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, Michurina TV, Enikolopov G, Nikitin AY. Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013;495:241-245.
20. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007;5:35-44.
21. Dietl J, Wischhusen J, Hausler SF. The post-reproductive Fallopian tube: better removed? *Hum Reprod* 2011;26:2918-2924.
22. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJ, Menko FH, Gille JJ, Jongasma AP, Pals G, Kenemans P, Verheijen RH. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-456.
23. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol* 2003;90:491.
24. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM, Provencher D. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:153-159.
25. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, Callahan MJ, Garner EO, Gordon RW, Birch C, Berkowitz RS, Muto MG, Crum CP. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-169.
26. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih Ie M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol* 2010;34:1407-1416.
27. Mehrad M, Ning G, Chen EY, Mehra KK, Crum CP. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol* 2010;17:293-302.
28. Kuhn E, Kurman RJ, Vang R, Sehdev AS, Han G, Soslow R, Wang TL, Shih Ie M. TP53 mutations in serous tubal intraepithelial carcinoma and concurrent pelvic high-grade serous carcinoma—evidence supporting the clonal relationship of the two lesions. *J Pathol* 2012;226:421-426.
29. Chen EY, Mehra K, Mehrad M, Ning G, Miron A, Mutter GL, Monte N, Quade BJ, McKeon FD, Yassin Y, Xian W, Crum CP. Secretory cell outgrowth, PAX2 and serous carcinogenesis in the Fallopian tube. *J Pathol* 2010;222:110-116.
30. Lee Y, Miron A, Drapkin R, Nucci MR, Medeiros F, Saleemuddin A, Garber J, Birch C, Mou H, Gordon RW, Cramer DW, McKeon FD, Crum CP. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* 2007;211:26-35.
31. Li HX, Lu ZH, Shen K, Cheng WJ, Malpica A, Zhang J, Wei JJ, Zhang ZH, Liu J. Advances in serous tubal intraepithelial carcinoma: correlation with high grade serous carcinoma and ovarian carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7:848-857.
32. Chene G, Dauplat J, Radosevic-Robin N, Cayre A, Penault-Llorca F. Tu-be or not tu-be: that is the question... about serous ovarian carcinogenesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013;88:134-143.
33. Kurman RJ, Vang R, Junge J, Hannibal CG, Kjaer SK, Shih Ie M. Papillary tubal hyperplasia: the putative precursor of ovarian atypical proliferative (borderline) serous tumors, noninvasive implants, and endosalpingiosis. *Am J Surg Pathol* 2011;35:1605-1614.
34. Vang R, Shih Ie M, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013;62:44-58.
35. Kurman RJ, Visvanathan K, Roden R, Wu TC, Shih Ie M. Early detection and treatment of ovarian cancer: shifting from early stage to minimal volume of disease based on a new model of carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:351-356.
36. Kurman RJ, Shih Ie M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011;42:918-931.
37. Koshiyama M, Matsumura N. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. 2014;2014:934261.
38. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, Lee Y. The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:3-9.
39. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, Ferguson SE. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can* 2014;36:133-140.
40. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x16-21.
41. Levanon K, Ng V, Piao HY, Zhang Y, Chang MC, Roh MH, Kindelberger DW, Hirsch MS, Crum CP, Marto JA, Drapkin R. Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. *Oncogene* 2010;29:1103-1113.
42. Karst AM, Levanon K, Drapkin R. Modeling high-grade serous ovarian carcinogenesis from the fallopian tube. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:7547-7552.
43. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, Yu Z, Hawkins SM, Matzuk MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:3921-3926.
44. Crum CP, Herfs M, Ning G, Bijron JG, Howitt BE, Jimenez CA, Hanamornroongruang S, McKeon FD, Xian W. Through the glass darkly: intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *J Pathol* 2013;231:402-412.
45. Erickson BK, Conner MG, Landen CN, Jr. The role of the

fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:409-414.

46. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:241-246.

47. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, Reding DJ, Greenlee RT, Yokochi LA, Kessel B, Crawford ED, Church TR, Andriole GL, Weissfeld JL, Fouad MN, Chia D, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hartge P, Pinsky PF, Zhu CS, Izmirlian G, Kramer BS, Miller AB, Xu JL, Prorok PC, Gohagan JK, Berg CD. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011;305:2295-2303.

48. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, Sakata M, Yoshida S, Kawaguchi R, Kanayama S, Shigetomi H, Haruta S, Tsuji Y, Ueda S, Kitanaka T. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:414-420.

49. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, Lewis S, Davies S, Philpott S, Lopes A, Godfrey K, Oram D, Herod J, Williamson K, Seif MW, Scott I, Mould T, Woolas R, Murdoch J, Dobbs S, Amso NN, Leeson S, Cruickshank D, McGuire A, Campbell S, Fallowfield L, Singh N, Dawney A, Skates SJ, Parmar M, Jacobs I. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-340.

50. Brown PO, Palmer C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009;6:e1000114.

51. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker AV, Kwon JS, Lee CH, Cohen T, Ehlen T, Lee M, Carey MS, Heywood M, Pike J, Hoskins PJ, Stuart GC, Swenerton KD, Huntsman DG, Gilks CB, Miller DM, McAlpine JN. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol* 2012;10:296-306.

52. Kinde I, Bettgowda C, Wang Y, Wu J, Agrawal N, Shih IE M, Kurman R, Dao F, Levine DA, Giuntoli R, Roden R, Eshleman JR, Carvalho JP, Marie SK, Papadopoulos N, Kinzler KW, Vogelstein B, Diaz LA, Jr. Evaluation of DNA from the Papanicolaou test to detect ovarian and endometrial cancers. *Sci Transl Med* 2013;5:167ra4.

53. Sneige N, Thomison JB, Malpica A, Gong Y, Ensor J, Silva EG. Peritoneal washing cytologic analysis of ovarian serous tumors of low malignant potential to detect peritoneal implants and predict clinical outcome. *Cancer Cytopathol* 2012;120:238-244.

54. Cibula D, Widschwendter M, Majek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2011;17:55-67.

55. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5:13.

56. Cibula D, Widschwendter M, Zikan M, Dusek L. Underlying mechanisms of ovarian cancer risk reduction after tubal ligation. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:559-563.

57. Vorwerk J, Radosa MP, Nicolaus K, Baus N, Jimenez Cruz J, Rengsberger M, Gajda M, Diebold H, Runnebaum IB. 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;140:859-865.

58. Lessard-Anderson CR, Handlogten KS, Molitor RJ, Dowdy SC, Cliby WA, Weaver AL, Sauver JS, Bakkum-Gamez JN. Effect of Tubal Sterilization Technique on Risk of Serous Ovarian and Primary Peritoneal Carcinoma. *Gynecol Oncol* 2014.

59. Chan CC, Ng EH, Li CF, Ho PC. Impaired ovarian blood flow and reduced antral follicle count following laparoscopic salpingectomy for ectopic pregnancy. *Hum Reprod* 2003;18:2175-2180.

60. Strandell A, Lindhard A, Waldenstrom U, Thorburn J. Prophylactic salpingectomy does not impair the ovarian response in IVF treatment. *Hum Reprod* 2001;16:1135-1139.

61. Dar P, Sachs GS, Strassburger D, Bukovsky I, Arieli S. Ovarian function before and after salpingectomy in artificial reproductive technology patients. *Hum Reprod* 2000;15:142-144.

62. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall CA, Steiner AZ. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;100:1704-1708.

63. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, Di Cello A, Rania E, Lico D, D'Alessandro P, Zullo F. Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol* 2013;129:448-451.

64. Tanner EJ, Long KC, Visvanathan K, Fader AN. Prophylactic salpingectomy in premenopausal women at low risk for ovarian cancer: risk-reducing or risky? *Fertil Steril* 2013;100:1530-1531.

65. Gilks CB, Miller D. Opportunistic salpingectomy for women at low risk for development of ovarian carcinoma: the time has come. *Gynecol Oncol* 2013;129:443-444.

66. Dwyer PL. Ovarian cancer and the pelvic floor surgeon: the case for prophylactic bilateral salpingectomy during POP surgery. *Int Urogynecol J* 2012;23:655-656.

67. Anderson CK, Wallace S, Guaihi M, Sheeder J, Behbakht K, Spillman MA. Risk-reducing salpingectomy as preventative strategy for pelvic serous cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23:417-421.

68. Rabban JT, Garg K, Crawford B, Chen LM, Zaloudek CJ. Early detection of high-grade tubal serous carcinoma in women at low risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome by systematic examination of fallopian tubes incidentally removed during benign surgery. *Am J Surg Pathol* 2014;38:729-742.

69. Colgan TJ, Boerner SL, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Peritoneal lavage cytology: an assessment of its value during prophylactic oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2002;85:397-403.

70. Manchanda R, Drapkin R, Jacobs I, Menon U. The role of peritoneal cytology at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in women at increased risk of familial ovarian/tubal cancer. *Gynecol Oncol* 2012;124:185-191.

71. Kamran MW, Vaughan D, Crosby D, Wahab NA, Saadeh FA, Gleeson N. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170:251-254.

72. Gill SE, Mills BB. Physician opinions regarding elective bilateral salpingectomy with hysterectomy and for sterilization. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:517-521.

73. British Columbia Ovarian Cancer Prevention Project at

<http://www.ovcare.ca/prevention/>

74. Ginecologia SPd, Oncológica SdG, Médica SPdO, Oncologia SPdR, Patológica SPdA, Médicos CdGeOdOd, Médicos CdOMdOd, Médicos CdRdOd. Cancro Ginecológico - Consensos Nacionais 2013. 2013.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Ana Filipa Rodrigues Ferreira
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra
E-mail: filipaferreira44@gmail.com

RECEBIDO EM: 16-11-14

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 22-06-15