



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE D  
**COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

**JOANA RITA DE FARIA MELO**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA  
ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

**Carcinoma das Trompas de Falópio e mutações BRCA 1/2**

Trabalho realizado sob a orientação de:

Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias

Co-orientação de: Dr. Ricardo João Roque



## Índice

<b>Resumo</b> .....	2
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Lista de Abreviaturas</b> .....	6
<b>Introdução</b> .....	8
<b>Metodologia</b> .....	10
<b>1 Abordagem Médica</b> .....	11
1.1 Apresentação clínica.....	11
1.2 Diagnóstico .....	11
1.3 Disseminação e Estadiamento .....	12
<b>2 Carcinoma das trompas de Falópio na origem de outros carcinomas</b> .....	16
2.1 Perspetiva histórica da carcinogénese do tumor do ovário.....	16
2.2 Evolução da evidência e perspetiva atual .....	17
2.3 Aspetos moleculares da origem do carcinoma seroso de alto grau pélvico... 18	
<b>3 Papel dos genes BRCA 1 e 2 no desenvolvimento de tumores pélvicos</b> .....	21
3.1 Contributo do BRCA 1 e 2 para a carcinogénese.....	22
3.2 Diferente potencial carcinogénico .....	23
<b>4 Terapêutica atualmente recomendada</b> .....	25
4.1 Quimioterapia neoadjuvante .....	26
4.2 Tratamento cirúrgico .....	27
4.3 Quimioterapia adjuvante .....	29
4.4 Terapêutica de manutenção .....	31
4.5 Follow-up dos doentes .....	33
4.6 Doença persistente ou recorrente .....	33
<b>5 Prevenção</b> .....	35
5.1 Quem devemos rastrear? .....	35
5.2 Medidas preventivas.....	37
5.3 Novas estratégias preventivas .....	41
<b>6 BRCA em mulheres portuguesas</b> .....	45
<b>Conclusão</b> .....	46
<b>Referências</b> .....	49

## Resumo

O carcinoma primário das trompas de Falópio (CPTF) é raro e muitas vezes abordado conjuntamente com o carcinoma do ovário e peritoneal primário. O subtipo histológico mais comum é o subtipo seroso de alto grau, sendo este também o mais frequente em portadoras de mutações BRCA 1/2. A etiologia é desconhecida, assume-se multifatorial, destacando-se, no entanto, o papel das mutações BRCA 1/2. Atualmente sabe-se que a prevalência do CPTF foi subvalorizada, com evidências recentes a sugerirem que a grande maioria dos carcinomas do ovário, muito prevalentes em mulheres portadoras de mutações BRCA, tem origem na porção distal das trompas de Falópio.

O diagnóstico, maioritariamente em fases avançadas da doença, só é definitivo após análise histopatológica, contudo a suspeita surge por conjugação da clínica e imagem. O estadiamento é cirúrgico, no entanto, uma avaliação pré-operatória imagiológica deve ser realizada para planear a cirurgia, identificar critérios de irresssecabilidade e determinar o grau de benefício de eventual quimioterapia neoadjuvante.

As mutações nos genes BRCA 1/2, que são genes supressores tumorais, promove a acumulação de alterações no ADN, promovendo a carcinogénese. Tipicamente as mutações são germinativas e de transmissão autossómica dominante, sendo considerados genes de elevada penetrância. Apesar disso, existem variadas mutações, pelo que nem todas conferem a mesma suscetibilidade. Pensa-se que para surgir carcinoma seja necessária uma segunda mutação somática, estando esta associada ao dano genotóxico acumulado ao longo da vida da doente. Sendo genes expressos em variados tecidos, não se percebe concretamente o porquê do risco aumentado de tumores específicos. Todavia, dados recentes sugerem que a maior suscetibilidade dos portadores destas mutações para carcinomas da mama e ovário, incluindo da trompa e peritoneal primário, possa dever-se ao dano genotóxico adicional imputado pela ação dos estrogénios nestes tecidos.

Quanto à terapêutica, esta baseia-se na cirurgia seguida de quimioterapia adjuvante à base de compostos de platina. Atualmente pode considerar-se a utilização de terapêuticas de manutenção em doentes selecionados, que pode ser feita com agentes mais recentes e dirigidos, como anti-VEGF (bevacizumab) ou inibidores da PARP, que apresentam um grande potencial terapêutico, particularmente em doente com mutações BRCA.

A estratégia preventiva para o CPTF globalmente aceite e comprovada para mulheres com mutações BRCA, é a salpingooforectomia profilática. Comprovadamente reduz o risco

de carcinoma pélvico e também o risco de carcinoma da mama. Todavia, a técnica tem algumas limitações inerentes, principalmente em idades férteis, pelo que nestas doentes as estratégias preventivas disponíveis são limitadas. Neste sentido, urge a necessidade da investigação de novas estratégias preventivas ou de diagnóstico precoce, de forma a permitir abordagens mais conservadoras nestas doentes, sendo a salpingectomia com ooforectomia tardia, de todas elas, a mais promissora.

**Palavras-chave:** BRCA 1, BRCA 2, Carcinoma das trompas de Falópio, Carcinoma do ovário.

## Abstract

Primary fallopian tube carcinoma (PFTC) is rare and often approached together with primary ovarian and peritoneal carcinoma. The most common histological subtype is the high-grade serous subtype, which is also the most frequent in BRCA 1/2 mutation carriers. The etiology is unknown, it is assumed to be multifactorial, highlighting, however, the role of BRCA 1/2 mutations. Currently we realize that the prevalence of PTFC was underestimated with recent evidence suggesting that the vast majority of ovarian carcinomas, highly prevalent in women carrying BRCA mutations, arise from the distal portion of the fallopian tubes.

The definitive diagnosis, usually done in the late stages of the disease, is histopathological, but suspicion arises from a combination of clinical and imaging findings. Staging is surgical, but a preoperative imaging evaluation should be performed to plan surgery, identify unresectable disease, and inquire about the benefit of neoadjuvant chemotherapy.

Mutations on BRCA 1/2 genes, which are tumor suppressors genes, lead to DNA damage, promoting carcinogenesis. Typically these are germline mutations with autosomal dominant transmission, being considered of high penetrance. Nevertheless, a variety of mutations exist, and not all confer the same susceptibility to cancer. It is thought that a second somatic mutation is required for carcinoma to appear, and this is associated with the genotoxic damage accumulated throughout the patient's life. Being genes expressed in various tissues, it is not clear why there is an increased risk of specific tumors, however recent data suggests that the increased susceptibility for breast and ovarian carcinomas, including primary fallopian tube and peritoneal carcinomas, when compared with other organs, possibly due to the additional genotoxic damage caused by the action of estrogens in these tissues.

The therapy is based on surgery followed by adjuvant platinum-based chemotherapy. Currently, maintenance therapy may be considered in selected patients, using new targeted therapies, like anti-VEGF agents (bevacizumab) or PARP inhibitors, that may have great therapeutic potential, particularly in patients with BRCA mutations.

The globally accepted preventive strategy for women with BRCA mutations is prophylactic salpingo-oophorectomy. It has proved to reduce the risk of pelvic and breast carcinoma. However this technique has some inherent limitations, primarily for women of childbearing age. Therefore, in these patients, the available preventive strategies are limited. The discovery of new preventive strategies or early diagnostic strategies for these women is urgently needed, so they can be offered a more conservative approach, being the salpingectomy with late oophorectomy the most promising of them all.

**Keywords:** BRCA1, BRCA2, Fallopian tube carcinoma, Ovarian carcinoma

## Lista de Abreviaturas

BRCA1 – *Breast cancer gene 1*

BRCA2 – *Breast cancer gene 2*

ADN- Ácido desoxirribonucleico

CPTF- Carcinoma primário das trompas de Falópio

CSAG – Carcinoma seroso de alto grau

SOOP- Salpingooforectomia profilática

CA-125- *Cancer antigen 125*

ECO- Ecografia

TC- Tomografia computadorizada

RM- Ressonância magnética

QT- Quimioterapia

PET-CT- Tomografia de emissão de positrões

FIGO -*International Federation of Gynecology and Obstetrics*

SEE-FIM- *Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End*

ESO- Epitélio superficial do ovário

STIC- Carcinoma seroso intraepitelial das trompas

TILTs- Lesões intermediárias das trompas em transição

STILs- Lesões serosas intraepiteliais

SCOUT-“*secretor cell outgrow*”



HIPEC- Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

NGS- Sequenciação de Nova Geração ou Next-generation Sequencing

iPARP- Inibidores da poli adenosina difosfato ribose polimerase

FDA – *Food and Drug Administration*

EMA- Agência Europeia do Medicamento

TH- Terapêutica hormonal

CHC- Contraceção hormonal combinada

## Introdução

O carcinoma primário das Trompas de Falópio (CPTF) é uma entidade ginecológica rara (1,2). Muitas vezes na literatura o carcinoma do ovário é usado como um termo genérico que incorpora os carcinomas epiteliais do ovário, das trompas de Falópio e peritoneais primários, pois partilham os mesmos comportamentos clínicos, de disseminação e resposta à terapêutica (3). Há autores que consideram que estes devem ser englobados na designação de “Carcinomas Mullerianos” ou “Carcinomas Serosos Pélvicos”, quando a sua localização específica não for determinada (4). Contudo, devido à ambiguidade dos termos, estes geralmente não são utilizados (4,5). O carcinoma seroso corresponde ao subtipo histológico mais comum de CPTF, correspondendo o carcinoma seroso de alto grau (CSAG) a cerca de 70-80% dos tumores originários do epitélio Mulleriano (3). O CSAG é também o subtipo histológico mais comum dos carcinomas do ovário (6).

A etiologia do carcinoma das trompas de Falópio ainda não se encontra totalmente esclarecida, contudo há autores que defendem que o CPTF partilha alguns fatores de risco com o carcinoma do ovário, podendo estes influenciar a sua oncogénese, nomeadamente: idade, excesso de peso, nuliparidade, tabagismo, hemorragias retrógradas durante o período menstrual e doença inflamatória pélvica (1). Também a infeção por *Chlamydia trachomatis* (7) e endometriose com localização tubar (2) parecem constituir fatores de risco. E. Kalampokas et al. refere uma associação do CPTF com determinado estatuto socioeconómico e ocupação social, denotando que é mais prevalente em mulheres com um estatuto socioeconómico superior e em profissões de maior literacia (2).

Admite-se, assim, que o CPTF possa ter uma origem multifatorial. São conhecidos genes que quando alterados desempenham também um papel importante na predisposição para o aparecimento desta entidade, tais como os genes BRCA 1 e BRCA2 (4,8). Indivíduos portadores de mutações nestes genes apresentam um risco aumentado para desenvolvimento de diversos carcinomas, como da mama e do ovário, principalmente, mas também, da trompa de Falópio, peritoneal primário, melanoma, carcinomas pancreático e da próstata (8,9). Considerava-se que o carcinoma das trompas de Falópio em mulheres com mutações BRCA, apesar de mais prevalente quando comparado com a população em geral, correspondia a uma pequena percentagem dos carcinomas associados a estas mutações genéticas (8).

Por volta dos anos 2000 (10) começou a ser postulada a hipótese do carcinoma das trompas de Falópio (11,12) ser um dos responsáveis pela carcinogénese dos CSAG pélvico

e mais concretamente do ovário, estes muito mais prevalentes em mulheres com mutações BRCA 1/2 e com uma mortalidade substancial (7). A evidência que conduziu à colocação desta hipótese foi a descoberta em múltiplas peças de salpingooforectomias profiláticas (SOOP), pertencentes a mulheres com mutações BRCA 1 e/ou 2, de lesões pré-malignas e malignas das trompas de Falópio, particularmente localizadas nas fimbrias (13,14), mesmo na ausência de lesões malignas ou pré-malignas no ovário (3,13,15). Neste sentido acredita-se que a incidência do carcinoma das trompas seja substancialmente superior ao pensado anteriormente (4,16).

Esta revisão narrativa tem como objetivo rever e conjugar a informação existente acerca do carcinoma das trompas de Falópio, mais concretamente em mulheres portadoras de mutações BRCA 1 e/ou 2, desde a sua fisiopatologia, ao diagnóstico, passando pela prevenção, tratamento, resposta à terapêutica e prognóstico. Pretende-se adicionalmente, elucidar acerca do papel do CPTF e das mutações BRCA 1/2 na génese de outras neoplasias a nível pélvico, nomeadamente a nível do ovário. Deste modo, tentar-se-á demonstrar a importância desde aspeto fisiopatológico como potencial modificador de estratégias preventivas, de diagnóstico precoce e terapêuticas, para a patologia tumoral pélvica.

## **Metodologia**

Para a elaboração deste estudo foi executada uma revisão de literatura nas bases de dados PubMed e EMBASE através de múltiplas combinações dos seguintes termos e respetivos sinónimos: “BRCA mutations”, “BRCA 1 gene”, “BRCA 2 gene”, “Fallopian tube carcinoma” e “Fallopian tube neoplasms”. A pesquisa foi limitada a artigos publicados entre os anos de 2011 e 2021, contudo foi também realizada pesquisa retrograda da bibliografia dos artigos selecionados, tendo sido incluída informação antecedente, quando pertinentes para a revisão. Foram também incluídas informações disponibilizadas em livros de texto e normas de orientação clínica de sociedades portuguesas e estrangeiras, perfazendo o conjunto de 101 referências a citar.

# 1 Abordagem Médica

## 1.1 Apresentação clínica

Clinicamente, o carcinoma primário das trompas de Falópio, à semelhança do carcinoma do ovário, não é, geralmente detetado até fases muito tardias da doença, sendo a maioria das doentes assintomáticas até ao desenvolvimento de metastização (2). Nalguns casos, pode existir sintomatologia mais precoce, nomeadamente dor abdominal do tipo cólica, corrimento ou hemorragia vaginal, após a qual a dor tende a aliviar, e presença de uma massa abdominal ou pélvica, sendo esta tríade sintomatológica denominada por Tríade de Laztko (1,17). Nos casos em que a doença já se encontra em fases mais avançadas podem surgir sintomas como distensão abdominal, ascite, sintomas urinários como urgência e aumento da frequência urinária, palpação de um nódulo inguinal ou sintomas induzidos por complicações como um quadro de ventre agudo (2,18).

Numa percentagem muito reduzida dos casos pode estar presente uma característica clínica patognomónica: o “*hydrops tubae profluens*”, que diz respeito ao surgimento de um corrimento vaginal seroso ou hemático, que pode ocorrer espontaneamente ou após compressão local, seguindo-se da redução da massa anexial (1,2,17). Ao exame objetivo pode ser identificável uma massa abdominal ou pélvica, e numa menor percentagem ascite (2), o que já traduz disseminação peritoneal.

## 1.2 Diagnóstico

O diagnóstico definitivo apenas é realizado após a avaliação histológica de amostra de biópsia ou peça de excisão cirúrgica (18). A suspeita, no entanto, pode surgir tendo em conta vários aspetos, dos quais a clínica e imagiologia se destacam.

A suspeita do diagnóstico pode surgir através da associação dos sintomas referidos na secção anterior, com achados clínicos e histopatológicos como: metrorragia pós-menopausa associada a uma curetagem endometrial negativa, citologias do colo uterino com resultados discordantes, corrimento vaginal persistente ou fora do padrão habitual da mulher. (2) As alterações referidas não são patognomónicas, nem há um padrão particular que faça suspeitar

de doença, porém a discrepância entre os achados da citologia, colposcopia ou curetagem endometrial deve alertar para a possibilidade deste diagnóstico (1).

No que diz respeito à avaliação analítica, o marcador tumoral *cancer antigen 125* (CA-125), muitas vezes com expressão sérica aumentada no doente com CPTF (17) e também relevante na patologia do ovário, apesar de não permitir a realização de diagnóstico, pode ajudar na sua suspeição e é útil para o acompanhamento da doente. Permite avaliar a evolução da doença, resposta ao tratamento e detetar precocemente recidivas (1,17,19).

No que concerne à imagiologia, destaca-se a utilidade da ecografia (ECO) transvaginal (2,18). Os achados não são, porém, muito específicos, tornando difícil a distinção entre CPTF e outras entidades, nomeadamente abscessos, tumor do ovário ou até mesmo gravidez ectópica (1). A ecografia 3D com doppler melhora a acuidade e confere um maior grau de acuidade diagnóstica através de achados sugestivos de malignidade como: irregularidades da parede tubar (protusões papilares), a presença de pseudoseptos e anomalias da vasculatura, entre as quais shunts arteriovenosos, microaneurismas, terminações cegas e ramificações dicotómicas da vascularização (2,20).

Para além da ecografia, a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) podem ser utilizadas, auxiliando não só no diagnóstico como, posteriormente na avaliação pré-operatória da doença (1,2,18). A RM pode ter particular utilidade em caso de dúvidas, uma vez que, com a administração de contraste à base de gadolínio também permite a distinção de outras entidades patológicas do ovário, tais como quistos, cistoadenocarcinomas, linfocelos e linfangiomas (1,2).

Contudo é de notar que, muitas vezes, este não é um diagnóstico linear, particularmente no que diz respeito à origem primária da patologia. Pelo seu diagnóstico tardio, o CPTF apresenta-se geralmente com afeção multiorgânica, abdominal e pélvica. Assim, mesmo com o recurso à análise anátomo-patológica das peças cirúrgicas ou de autópsia, o aspeto do carcinoma das trompas, do ovário e peritoneal primário é semelhante, visto que partilham o mesmo subtipo histológico mais comum- o carcinoma seroso de alto grau (2).

### **1.3 Disseminação e Estadiamento**

Na temática da disseminação tumoral, as neoplasias da trompa são conhecidas por ter uma metastização semelhante à do ovário. O padrão dominante é o de disseminação local

para órgãos contíguos como o ovário, útero, bexiga e reto, mas também por via transcelômica para a cavidade peritoneal. No entanto, comparativamente ao carcinoma do ovário, o CPTF parece associar-se a uma maior infiltração retroperitoneal e metastização à distância. Contendo uma vasta rede de vasos linfáticos, associa-se frequentemente a uma extensa afeção ganglionar a nível dos territórios pélvicos e latero-aórticos (1,17). A disseminação hematogénica ocorre, habitualmente, em fases mais avançadas da doença para o fígado, vagina, pulmão, pleura e cérebro (17).

O estadiamento é realizado através da classificação da International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) de 2014 e da classificação TNM, comuns para o carcinoma do ovário, trompa de Falópio e peritoneu (Tabela 1)(21). Estas classificações baseiam-se na avaliação intra e pós-operatória com a realização de uma laparotomia exploradora e/ou terapêutica (1), requerendo, por norma, colheita de lavado peritoneal, histerectomia total, salpingooforectomia bilateral, omentectomia, excisão de gânglios pélvicos e para-aórticos, biópsias peritoneais e diafragmáticas (17,22). Porém, se existir alguma contraindicação para a cirurgia ou existir benefício no recurso a quimioterapia (QT) neoadjuvante, é válido que o estadiamento seja definido com base em dados imagiológicos da TC ou da RM, ou então através da realização de uma laparoscopia diagnóstica (23,24).

Por norma, numa fase inicial a avaliação imagiológica pré-operatória é sempre realizada (estadiamento pré-cirúrgico/clínico). O seu objetivo é caracterizar a extensão da doença e determinar se esta é ressecável, pois, em alternativa à abordagem cirúrgica inicial poderá existir benefício em iniciar a terapêutica com outra estratégia, por exemplo, com quimioterapia neoadjuvante. Assim, inicialmente deve-se realizar uma TC com contraste ou RM, que nos permitirão obter a informação necessária (24). O seu valor na caracterização pré-operatória considera-se sobreponível, acabando-se por dar primazia à TC por ser mais acessível, económica e de mais fácil interpretação (23,24).

Assim, de entre as duas, a TC abdomino-pélvica, com extensão da base do pulmão à região inguinal, é a considerada a primeira linha, estando a RM reservada para a doente jovem, grávida, com insuficiência renal, com contraindicação à administração de contraste endovenoso ou se os resultados da TC forem inconclusivos (18,19,24). O benefício da tomografia de emissão de positrões (PET-CT) ainda não está bem estabelecido, mas considera-se como uma alternativa à RM como método de segunda linha (19). Pode ser também considerada a radiografia do tórax para exclusão de derrame pleural e metástases pulmonares, especialmente se existirem sintomas sugestivos de doença torácica. Associadamente, a biópsia guiada por ecografia, TC ou laparoscópica deve ser realizada em doentes que irão ser submetidas a QT neoadjuvante (23,24). Nestes casos, como a

classificação de estadiamento é cirúrgica, deve-se tentar caracterizar clinicamente a doença, fazendo corresponder a imagiologia aos estadios definidos pela FIGO (24).

A classificação FIGO revista, publicada em 2014, veio expandir a classificação prévia, de 1988, dando uma maior relevância às trompas de Falópio. Os estadios que anteriormente apenas se referiam ao ovário como localização do tumor, agora englobam também as trompas de Falópio (21,25,26).

Adicionalmente, esta classificação recomenda que o local primário do carcinoma seja designado sempre que possível. Como previamente referido, isto é particularmente difícil de aplicar clinicamente no CSAG, quer pela sua agressividade quer pela sua transversalidade aos tumores do ovário, trompas e peritoneu. Na realidade, existe evidência que CSAG definidos como sendo carcinomas do ovário (de todos o mais comum), têm na realidade uma lesão primária nas trompas. De forma oposta, tumores dos restantes subtipos histológicos, raramente acometem as trompas, sendo a lesão primária de localização ovárica. (25) Assim, a FIGO recomenda que, quando os tumores envolvem simultaneamente mais do que um local anatómico e não é possível a determinação do local primário, sejam listados como “não designado” (12,21) ou “subtipo tubo-ovárico”(5). Por outro lado, no consenso ESMO-ESGO de 2019 foram definidos critérios para atribuir uma localização primária aos CSAG extrauterinos, baseado na avaliação histológica e macroscópica dos mesmos. Estes critérios pressupõem a necessidade de uma avaliação extensa das trompas de Falópio seguindo protocolos de secionamento rigoroso, tais como o protocolo Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End (SEE-FIM) (27).

FIGO	TNM
<b>Estádio I</b> - Tumor confinado ao Ovário e Trompas de Falópio	<b>T1-N0-M0</b>
<b>IA:</b> tumor limitado a um Ovário (cápsula intacta) ou Trompa de Falópio, sem tumor na superfície do ovário ou Trompa de Falópio, sem células malignas na ascite ou lavado peritoneal	<b>T1a-N0-M0</b>
<b>IB:</b> tumor limitado aos dois Ovários (cápsula intacta) ou Trompas de Falópio, sem tumor na superfície do Ovário ou Trompa de Falópio, sem células malignas na ascite ou lavado peritoneal.	<b>T1b-N0-M0</b>
<b>IC:</b> tumor limitado a um ou mais Ovários ou Trompas de Falópio, com qualquer um dos seguintes:	<b>T1c-N0-M0</b>
<b>IC1:</b> rotura intraoperatória	<b>T1c1-N0-M0</b>
<b>IC2:</b> rotura da cápsula pré-cirúrgica ou atingimento da superfície do ovário e trompas.	<b>T1c2-N0-M0</b>
<b>IC3:</b> células malignas na ascite ou lavado peritoneal	<b>T1c3-N0-M0</b>



<b>Estadio II.</b> Tumor envolve um ou os dois Ovários ou Trompas de Falópio e tem extensão pélvica (abaixo do anel pélvico) ou com carcinoma Peritoneal primário	<b>T2-N0-M0</b>
<b>IIA:</b> extensão e/ou implantes no Útero e/ou Trompas e/ou Ovários	<b>T2a-N0-M0</b>
<b>IIB:</b> extensão a outros tecidos pélvicos intraperitoneais	<b>T2b-N0-M0</b>
<b>Estadio III.</b> Tumor envolve um ou os dois Ovários ou Trompas de Falópio, com disseminação peritoneal comprovada citologicamente para o peritoneu fora da pélvis e/ou metastização ganglionar retroperitoneal.	<b>T1/T2-N1-M0</b>
<b>IIIA1:</b> envolvimento apenas dos gânglios retroperitoneais (comprovado citologicamente ou histologicamente)	<b>T3a2-N0/N1-M0</b>
<b>IIIA1 (i):</b> metástases até 10 mm de maior diâmetro	
<b>IIIA1 (ii):</b> metástases com mais de 10 mm de maior diâmetro	
<b>IIIA2:</b> envolvimento intraperitoneal extrapélvico microscópico (acima do anel pélvico) com ou sem envolvimento dos gânglios retroperitoneais.	<b>T3b-N0/N1-M0</b>
<b>IIB:</b> metástases peritoneais macroscópicas além do anel pélvico com $\leq 2$ cm de maior diâmetro, com ou sem metastização ganglionar retroperitoneal	
<b>IIIC:</b> metástases peritoneais macroscópicas além do anel pélvico com $\geq 2$ cm de maior diâmetro, com ou sem metastização ganglionar retroperitoneal (inclui extensão para cápsula hepática e esplênica com ou sem envolvimento do parênquima)	<b>T3c-N0/1-M0</b>
<b>Estadio IV:</b> Metástases à distância excluindo as peritoneais.	<b>Qualquer T, qualquer N, M1</b>
<b>IVa:</b> Derrame pleural com citologia positiva	
<b>IVb:</b> Metastização para órgãos extra-abdominais (incluindo gânglios inguinais ou outros fora da cavidade abdominal)	

Tabela 1: Classificação FIGO 2014 e correspondência TNM. Adaptado de: Prat J, Belhadj H, Berek J, Bermudez A, Bhatla N, Cain J, et al. Figo's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Abridged republication. J Gynecol Oncol. 2015;26(2):87–9.

## **2 Carcinoma das trompas de Falópio na origem de outros carcinomas.**

### **2.1 Perspetiva histórica da carcinogénese do tumor do ovário.**

Até cerca dos anos 2000 assumia-se que a origem do CSAG do ovário, o qual apresenta uma incidência relevante em mulheres portadoras de mutações BRCA 1 e/ou 2 (8), residia no epitélio superficial do ovário (ESO) (7). Apesar de não se perceber ao certo a etiologia deste carcinoma presumia-se ser multifatorial, e muitas teorias tentaram justificar a sua origem, sem nunca realmente a conseguirem comprovar.

Dentro dessas teorias encontramos a teoria da ovulação incessante, que apoia a existência de uma relação diretamente proporcional entre o número de ovulações e o risco de carcinoma do ovário (7). O mecanismo fisiopatológico defendido assentava no potencial da disrupção cíclica do ESO, criar um microambiente inflamatório e de stress oxidativo, que suscetibilizava esse mesmo epitélio a danos no ADN (7). Esta teoria parece ser apoiada por vários fatores protetores do CSAG, associados à diminuição do número de ciclos ovulatórios, como a paridade, amamentação e contraceção (7). Porém, há alguns aspetos discordantes e que esta teoria não permite justificar. Por um lado, o facto haver demonstração de um efeito protetor do uso de contraceptivos progestativos na carcinogénese do ovário (28) e por outro, o facto de não ter sido demonstrada uma associação entre aumento do risco de carcinoma do ovário e os tratamentos de estimulação ovárica usados na reprodução medicamente assistida (7).

Outra teoria assenta no potencial oncogénico da estimulação contínua pelas gonadotrofinas (FSH e LH) sobre os recetores o ESO (7). À luz desta teoria, explica-se o aumento do risco de carcinoma do ovário em mulheres pós-menopausa pelo aumento de gonadotrofinas (7), mas também o aumento do risco das nulíparas (28). No entanto, os níveis séricos de FSH e LH não se correlacionaram com o risco de doença em mulheres pré ou pós-menopáusicas (28).

Outras teorias, como a teoria da menstruação incessante e a teoria da hemorragia retrógrada, tentaram igualmente explicar a oncogénese do carcinoma do ovário, mas também com algumas limitações (7). A partir do início do século XX começaram a surgir evidências de que as trompas de Falópio apresentavam um papel central na carcinogénese do tumor do ovário (10).

## 2.2 Evolução da evidência e perspectiva atual

Atualmente considera-se que a trompa de Falópio é particularmente relevante por ser neste local, nomeadamente na sua porção mais distal, nas fimbrias, que surge a maioria das lesões pré-invasivas que estão na origem de uma grande percentagem dos CSAG a nível pélvico, (29) incluindo o do ovário em mulheres portadoras de mutações BRCA 1 e/ou 2 (28).

Uma das primeiras investigações reporta a 2001, quando um grupo de investigadores notou a presença de lesões pré-malignas, como carcinoma seroso intraepitelial das trompas (STIC), e malignas, como CSAG invasivo das trompas de Falópio, particularmente ao nível das fimbrias aquando do estudo de peças de salpingooforectomias profiláticas (SOOP) de mulheres com mutações BRCA. Neste mesmo estudo verificou-se que nenhuma lesão pré-maligna ou maligna estava presente nas amostras de ovário (28,30). Estes achados contrariaram o que seria de esperar tendo em conta as teorias pré-existentes, pois o expectável seria encontrar-se carcinomas ocultos do ovário e não carcinomas in situ e invasivos das trompas de Falópio. A partir desta altura, gerou-se um interesse crescente nesta temática e múltiplos estudos começaram a surgir na tentativa de confirmar esta associação.

Posteriormente, diversos estudos corroboraram esta hipótese, porque, apesar de terem encontrado lesões malignas primárias, não só nas trompas, mas também nos ovários, identificaram como raro o surgimento de lesões apenas limitadas aos ovários (15,31,32). Adicionalmente também não conseguiram identificar lesões pré-malignas localizadas no ovário (33–36).

Em 2005, foi introduzido pelo “Brigham and Women`s Hospital” o protocolo SEE-FIM que recomenda o seccionamento rigoroso e a análise anátomo-patológica rotineira das trompas de Falópio, com especial atenção para a sua porção distal (fimbrias) em mulheres portadoras de mutações BRCA 1 e/ou 2 ou com história familiar de carcinoma da mama e/ou do ovário (14). Este foi implementado, não só, para o estudo de peças de SOOP (11,13,14), como também para o estudo de peças de excisão cirúrgica em mulheres com diagnóstico de carcinomas serosos do ovário, trompas e peritoneu (37).

A implementação deste protocolo permitiu obter dados mais robustos que sustentam a hipótese das trompas de Falópio como local de origem da grande parte dos CSAG do ovário e pélvicos. Por um lado, detetaram um maior número de lesões pré malignas (STIC) e malignas (CSAG) na trompa distal em peças SOOP de portadoras de mutações BRCA (14) (32). Por outro lado, com a implementação abrangente deste protocolo foi possível concluir

que cerca de 50% das doentes com CSAG pélvico, mesmo em casos não hereditários, apresentam concomitantemente STIC (14,31,37).

Várias pesquisas adicionais confirmaram que as trompas de Falópio e as lesões pré-malignas (STIC), estão associadas à origem de carcinomas pélvicos tanto em mulheres portadoras de mutações BRCA como em mulheres sem mutações BRCA, sendo, contudo, mais frequentes nas portadoras de mutações (38,39). Um estudo de 2018, que analisou e comparou genética e imunofenotipicamente peças de excisão cirúrgica de CSAG do ovário com o epitélio saudável das trompas de Falópio e da superfície do ovário, revelou que o CSAG, é na verdade, mais semelhante ao epitélio das trompas (40).

Neste sentido, as evidências atuais direcionam-nos para as trompas como local de origem dos CSAG, mas, ainda assim, esta não parece ser a sua única etiologia (41). Atualmente, alguns autores defendem que, apesar de uma percentagem significativa dos CSAG (60-88%) ter origem no epitélio distal das trompas (7), estes podem ter origem também no epitélio superficial do ovário (42,43).

### **2.3 Aspectos moleculares da origem do carcinoma seroso de alto grau pélvico.**

De um modo transversal, as principais alterações anatomopatológicas encontradas nos diferentes estudos de peças de SOOP correspondiam a lesões invasivas das trompas ou a lesões pré-malignas das trompas, nomeadamente o STIC. Nas diversas peças encontraram-se também zonas com uma elevada marcação para P53 (assinaturas p53)(14,35).

O STIC consiste em zonas de displasia epitélial, sendo constituído por células secretoras das trompas de Falópio com elevada atipia, tal como perda da polaridade nuclear, nucléolo proeminente e aumento da relação núcleo/citoplasma. (37,44) Apresentam um elevado índice proliferativo, com uma alta taxa de expressão de ki-67(7,14,44), apresentando um elevado potencial de progressão tumoral (28). Acredita-se que estas precedam diretamente o CSAG, (7,42,44,45) sendo este o único subtipo histológico que parece ter associação a estas lesões (28,42). As assinaturas P53, por sua vez, correspondem a regiões de forte marcação imunohistoquímica para p53 em zonas benignas da mucosa, resultante da acumulação de um grande número de mutações no gene p53 (7,39). Estas lesões apresentam um baixo índice proliferativo, ao contrário do STIC (14).

A presença de uma forte marcação p53 é também um achado comum nos CSAG e nas STIC, o que estabelece a associação destas lesões a múltiplas mutações neste gene. (14,28,44). Análises imunohistoquímicas mais detalhadas permitiram identificar que as assinaturas p53 são mais predominantes nas células secretoras das trompas e estão frequentemente associadas com a presença concomitante de STIC (14). Curiosamente numa grande parte dos casos estas mutações têm as mesmas características que as encontradas nas assinaturas p53 (14). É com base nestes achados que se postula atualmente que as assinaturas p53 constituam um precursor ainda mais inicial do CSAG (28).

Tanto as assinaturas p53 (7,44), como as lesões STIC (28) já foram identificadas em mulheres portadoras e não portadoras de mutações BRCA. As assinaturas p53 aparecerem com uma frequência semelhante em portadoras e não portadoras destas mutações (39). Pelo contrário, as lesões STIC são muito mais frequentes em portadoras de mutações BRCA, (39) sendo o seu aparecimento isolado, não acompanhado de CSAG, muito mais raro em mulheres não portadoras destas mutações (44). Stasenکو et al, inclusivamente refere que a frequência da identificação destas lesões isoladamente não ultrapassa os 1% nas mulheres que não sejam portadoras de mutações (3).

Há algumas evidências que apontam para a existência de lesões intermediárias entre as assinaturas p53 e o STIC, visto partilharem traços das assinaturas p53 e das lesões STIC simultaneamente (14,44). Na literatura estas lesões já foram denominadas tanto por lesões intermediárias das trompas em transição (TILTs) (44) como por lesões serosas intraepiteliais (STILs) (14,43,45).

Há alguns autores que consideram, ainda, a possibilidade da existência de uma lesão ainda mais precoce que as assinaturas P53, confinada à porção mais proximal das trompas, sendo esta denominada por “*secretor cell outgrow*” (SCOUT) definido pela presença de pelo menos 30 células secretoras com pseudoestratificação de aparência benigna, de baixo índice proliferativo, não apresentando na maioria das situações alterações p53. Em alguns casos, já se identificou continuidade entre SCOUT, assinaturas p53, STIL, STIC e CSAG, encontrando-se nestas lesões mutações p53 semelhantes (figura 1) (14,35).



Figura 1: Evolução molecular do carcinoma seroso de alto grau com origem nas trompas. SCOUT- “*secretor cell outgrow*”; STILs- lesões serosas intraepiteliais; STIC- Carcinoma seroso intraepitelial das trompas; CSAG- carcinoma seroso de alto grau.

Apesar de se acreditar que o CSAG tem origem nas células secretoras das trompas de Falópio, as células ciliadas podem constituir outra origem (7). Esta teoria surge do conhecimento de que ambos os tipos celulares são dos mais suscetíveis a danos no ADN (14).

### 3 Papel dos genes BRCA 1 e 2 no desenvolvimento de tumores pélvicos

O gene BRCA 1 localiza-se no braço longo do cromossoma 17, na região 2, banda 1 e sub-banda 31 (17q21.31), sendo constituído por 24 exões. (46) O gene BRCA 2, por sua vez, localiza-se no braço longo do cromossoma 13, na região 1, banda 3 e sub-banda 1 (13q13.1), sendo constituído por 27 exões, dos quais o exão 11 é o maior (8,47).

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes supressores tumorais que estão envolvidos em mecanismos de reparação do ADN, como a reparação de erros de dupla cadeia de ADN através da recombinação homóloga. Adicionalmente, intervêm em mecanismos de controlo da transcrição e do ciclo celular, pela participação nos checkpoints do ciclo celular, particularmente o gene BRCA1 (8,46,48). Assim, o gene BRCA1 tem uma ação mais ampla através da sua interação com múltiplas proteínas, participando em todos os checkpoints do ciclo celular e mediando também mecanismos de recombinação homóloga e transcrição em resposta aos danos de ADN (46,48,49). Quando comparado com este, o gene BRCA 2 tem uma ação restrita, pelo que a sua função primordial consiste na interação com a proteína RAD51, participando desse modo em mecanismos de reparação por recombinação homóloga (8,46). A função destes dois genes é chave para a manutenção da integridade e estabilidade genómica e também cromossómica (46). São intrínsecos a todo o ser humano, sendo expressos numa grande variedade de tecidos, mas as maiores taxas de expressão são observadas na mama e timo, mas também no pulmão, ovário e baço, em menor extensão (8). Apesar disso, mutações nestes genes associam-se a uma maior predisposição para o aparecimento de lesões neoplásicas ao nível da mama e ovário (46,50).

São conhecidas cerca de 15000 mutações do gene BRCA1 e 14000 mutações do gene BRCA2 (51). Apesar da alta variabilidade mutacional, há geralmente uma concordância de mutações germinativas entre famílias, sendo que, habitualmente, a cada família se associa uma mutação única. Foi observado que determinadas mutações são mais frequentes em determinadas localizações geográficas e etnias (8). Por exemplo, os judeus Ashkenazi são muito conhecidos pela elevada prevalência de mutações nos genes BRCA, nomeadamente mutações como: BRCA1 185delAG, BRCA1 5382insC e BRCA2 6174delT (47).

A mera presença de uma mutação no gene BRCA 1 e 2 não é um indicador direto do desenvolvimento de uma lesão carcinogénica. Existem mutações que se associam a uma menor ou maior predisposição para lesões malignas (47,51). Mutações associadas a um maior risco, por norma, localizam-se no exão 11 quer no BRCA1, quer no BRCA2, sendo esta região denominada por "*Ovarian cancer cluster region*" (47).

### 3.1 Contributo do BRCA 1 e 2 para a carcinogénese.

As mutações BRCA estão presentes em apenas 0,1-0,2% da população (8). Estas associam-se a um aumento considerável da prevalência de determinados carcinomas, particularmente carcinoma da mama e do ovário, bem como, embora com menor frequência, de carcinomas das trompas de Falópio, peritoneais primários, da próstata, melanomas malignos e tumores do trato digestivo (8,47,52).

A transmissão das mutações germinativas dos genes BRCA é tipicamente de natureza autossómica dominante (53–55). Estes genes são de elevada penetrância, pelo que os indivíduos afetados têm elevada probabilidade de desenvolver doença (53). Contudo, essa probabilidade também estará dependente da mutação em causa e outros aspetos epigenéticos (47,51). Assim, mutações hereditárias nestes genes associam-se não só a uma maior probabilidade de aparecimento de neoplasias, como aumentam o risco de doença bilateral (56). O aparecimento de lesões neoplásicas associa-se não só a mutações germinativas, como também a mutações somáticas dos genes BRCA1 e 2, e ao silenciamento epigenético do gene BRCA1 por hipermetilação do seu promotor (7,57).

Alguns estudos demonstraram que cerca de 16-17% dos carcinomas das trompas de Falópio contém mutações BRCA (58). O risco de carcinoma da trompa de Falópio é cerca de 100 vezes superior em portadores de mutações germinativas nestes genes (58).

As evidências mais recentes sugerem que a trompa de Falópio é a região anatómica de origem para grande parte dos carcinomas do ovário, quer em mulheres com ou sem mutações BRCA. Deste modo, acredita-se que a incidência real do carcinoma da trompa esteja subestimada (7,17).

O papel das mutações BRCA no aparecimento de carcinomas, especialmente da mama, ovário e a nível pélvico ainda não está completamente esclarecido. Acredita-se que para que o tumor se desenvolva nas mulheres com mutações germinativas dos genes BRCA seja necessária uma segunda mutação somática que condicione disfunção do outro alelo não mutado (Hipótese de Knudson), que ocorre como resultado de dano genotóxico ao longo da vida do doente (59,60). Esta segunda mutação condiciona, nas células tumorais, uma ausência de BRCA 1 ou 2 funcionante. Uma vez que a recombinação homóloga assegurada por estes 2 genes, é um dos principais sistemas de maior fidelidade para a reparação de erros de cadeia dupla de ADN, os doentes com estas mutações ficam com o mecanismo de reparação de erros de cadeia dupla de ADN muito debilitado, e consequentemente muito mais suscetíveis à acumulação de outras mutações somáticas (59–61).



Todavia, sendo estas mutações germinativas e, como tal, expressas em praticamente todos os tecidos, o esperado seria um risco semelhante de desenvolvimento de neoplasias nos diversos órgãos e sobretudo onde a sua expressão é maior. Contudo existe, na verdade, um maior tropismo para a mama, ovário, e em menor percentagem para as trompas, o qual não está entendido (50). Há, porém, teorias que o tentam explicar imputando a responsabilidade ao dano genotóxico dos estrogénios particularmente em tecidos hormonodependentes como mama e ovário (46,50). As mutações BRCA encontram-se quase exclusivamente associadas a carcinomas serosos de alto grau (7,8,43,55), porém, já foram associadas, embora de forma mais fraca, a outros subtipos histológicos de tumores pélvicos como o carcinoma do tipo endometrióide e de células claras (57,62).

Sabe-se que as lesões precursoras dos CSAG pélvicos, as lesões STIC, são mais frequentes em doentes com mutações BRCA, contudo, também foram encontradas em doentes não portadores de mutação BRCA (3,38,63), pelo que não parece existir uma associação direta entre as mutações e o aparecimento destas lesões. Verifica-se, contudo, que nestes casos estas lesões são mais prevalentes.

### **3.2 Diferente potencial carcinogénico**

As mutações nos genes BRCA1 e 2 são distintas em variados aspetos. Mutações nos genes BRCA1 são mais comuns do que mutações BRCA2, e tendem a associar-se patologia em doentes mais jovens (7). O risco cumulativo para carcinoma do ovário em mulheres com mutações BRCA1 é baixa antes dos 40 anos, mas atinge os 10% aos 50 anos. Por outro lado, em mulheres portadoras de mutações BRCA2 este risco permanece baixo até aos 50 anos (31).

Por norma, a idade para o aparecimento de carcinoma de ovário na mulher com mutação no gene BRCA1 ronda os 51-53 anos e BRCA2 os 57-60 anos (64), sendo o pico de incidência aos 50-59 anos ou 60-69 anos, respetivamente (63).

Mutações no gene BRCA1, foram identificadas como sendo responsáveis por pelo menos 75% de todos os carcinomas hereditários do ovário, (65) estando associadas a um risco cumulativo de desenvolvimento de carcinoma do ovário que ronda os 40-60%. Por sua vez, geralmente, as mutações BRCA 2 associam-se a uma menor probabilidade de desenvolver doença, pelo que lhe está associada cerca de 11-30% de probabilidade de desenvolvimento de carcinoma do ovário ao longo da vida (57). Mutações no gene BRCA1

encontram-se, por norma, mais associadas à patologia do ovário e mama (7), contudo também foi identificada ligação a carcinoma prostático e do cólon (8,50). É de destacar também que parece haver uma associação entre mutações neste gene e aumento do risco de carcinoma do útero, contudo esta relação ainda é incerta (66). Por outro lado, mutações BRCA2, embora também associadas a estas mesmas patologias, associam-se em maior percentagem ao aumento da probabilidade do aparecimento de carcinomas da mama no homem e carcinomas da próstata, pâncreas, do trato biliar e melanomas (8,47,50).

No que respeita ao prognóstico e sobrevivência global, as evidências favorecem portadores de mutações BRCA1 e 2. Cass et al refere que diversos estudos apoiam que o carcinoma do ovário associado a mutações hereditárias BRCA parece associar-se a uma maior taxa de sobrevivência quando comparado com os tumores esporádicos. Este fenómeno não se explica pela menor agressividade do tumor, visto que os subtipos serosos de alto grau são dos mais agressivos, mas sim pelo facto de se associar a uma melhor resposta ao tratamento (58). Diversos estudos posteriores também vieram corroborar estas evidências (47,64). Angela George, na sua revisão denotou também que parece existir um melhor prognóstico em portadores de mutações no gene BRCA2 quando comparado com mutações no gene BRCA1 (67).

#### **4 Terapêutica atualmente recomendada**

A abordagem terapêutica do carcinoma das trompas é a mesma do carcinoma do ovário e peritoneal primário, inclusive nas mulheres com mutações BRCA, visto que partilham comportamentos clínicos semelhantes, tanto de disseminação como de resposta à terapêutica. Na literatura acabam por ser englobados juntamente com o carcinoma do ovário (3,18). Nesta revisão será abordada a terapêutica mais dirigida ao carcinoma seroso de alto grau em mulheres com mutações BRCA, uma vez que este constitui a grande maioria dos carcinomas pélvicos nestas mulheres.

Por norma, o tratamento do carcinoma do ovário e trompa engloba uma abordagem cirúrgica, com o objetivo primordial de extrair toda a doença detetável macroscopicamente, denominada por cirurgia de citorredução completa, seguida de quimioterapia adjuvante (18,24,27).

Para determinar a possibilidade de realizar uma cirurgia de citorredução completa ou ótima, é essencial, tal como referido na secção relativa ao estadiamento, uma avaliação pré-operatória imagiológica por TC abdomino-pélvica com contraste ou RM, permitindo verificar a extensão e ressecabilidade da doença, excluindo a existência de doença extraperitoneal, como também, se existe benefício na realização de quimioterapia neoadjuvante e para o planeamento da cirurgia (19,24,27). Apesar desta avaliação permitir, adicionalmente, estabelecer uma classificação de estadiamento da FIGO provisória (estadiamento clínico), a definitiva é cirúrgica (24,68)

#### **Critérios de irressecabilidade:**

De acordo com o consenso ESMO-ESGO de 2019, considera-se que as doentes que tem doença irressecável, não sendo candidatas a cirurgia primária, são aquelas que apresentam infiltração profunda na raiz do mesentério, carcinomatose difusa do intestino delgado cuja intervenção cirúrgica conduziria a síndrome do intestino curto, envolvimento difuso ou infiltração profunda do estômago, duodeno e cabeça ou corpo do pâncreas, envolvimento do tronco celíaco, artérias hepáticas e artéria gástrica esquerda, metástases hepáticas parenquimatosas centrais ou multissegmentares, metástases pulmonares parenquimatosas múltiplas, nódulos linfáticos não ressecáveis e metástases cerebrais (27). Nestas situações pode ponderar-se QT neoadjuvante e posteriormente uma cirurgia, denominada por intermédia ou de intervalo (18,69).

## 4.1 Quimioterapia neoadjuvante

Tendo em consideração as orientações da European Society of Urogenital Radiology (ESUR), as doentes que poderão beneficiar de quimioterapia neoadjuvante são aquelas que apresentam múltiplas comorbilidades, doença no estadio IV (correspondência imagiológica à FIGO) e um tumor de grande extensão (doença considerada irrecetável) (19). Segundo as *guidelines* do “Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology”, NCCN e consenso ESMO-ESGO as mulheres que tem indicação para QT neoadjuvante são aquelas que apresentam baixa probabilidade de atingir citorredução ótima ou que tem um alto risco cirúrgico (18,27,68)(68). As *guidelines* do “Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology” consideram também que mesmo em doentes com doença ressecável, apesar da abordagem cirúrgica ser a 1ª linha, pode ser ponderada a QT neoadjuvante pelo facto de diminuir a morbilidade e mortalidade associada à cirurgia, contudo, deve ser ponderado o benefício/risco, porque nalguns casos pode estar a condicionar uma redução da sobrevivência global da doente (68). As *guidelines*, enquanto orientações clínicas, não excluem a necessidade de uma abordagem individualizada, ponderando não só as características da neoplasia, como o risco/benefício cirúrgico e o “*performance status*” do doente.

Nestas doentes, propostas para neoadjuvancia, é necessária a realização de uma biópsia, quer guiada por imagem (ECO ou TC) (19) ou por via laparoscópica, (23) para a determinação de um diagnóstico definitivo (histológico) de doença (68). Apesar da laparoscopia comportar mais riscos, deve ponderar-se a sua realização, tendo em consideração cada doente em particular e o risco/benefício desta intervenção, uma vez que, pela observação direta da cavidade abdominal e pélvica, fornece uma informação mais exata da extensão da doença e do seu estadio (24).

A QT neoadjuvante baseia-se na utilização de um duplete de platina e taxano (24,68), mas outros esquemas alternativos, com agentes à base de platina, podem ser ponderados (68). Habitualmente fazem-se 3 ciclos (24,69), não se devendo realizar, por norma, mais de 3 a 4 ciclos antes da citorredução cirúrgica, de modo a evitar o desenvolvimento de quimioresistências. (24)

Adicionalmente, a associação de bevacizumab, um anticorpo anti-fator de crescimento do endotélio vascular (anti-VEGF), com os regimes de QT neoadjuvante, pode ser considerada. O consenso ESMO-ESGO de 2019 considera que melhora a sobrevivência livre de doença nos estádios III-IV (27). Sabe-se que a sua utilização é segura, se for realizado um intervalo entre a sua administração e a cirurgia de 4 a 6 semanas, de modo a evitar potenciais

consequências negativas que este possa ter na cicatrização pós-operatória. (27,70) Neste momento as *guidelines* da NCCN contemplam a hipótese da sua utilização em 2 dos regimes de QT neoadjuvante (18). Também o consenso ESMO-ESGO chegou à conclusão de que a sua associação a carboplatina e paclitaxel pode ser considerada (27).

Após os 3 a 4 ciclos QT neoadjuvante os doentes devem ser reavaliados, existindo essencialmente 3 cenários possíveis após esta reavaliação. Um primeiro, em que a doença respondeu/regrediu e, neste caso, considera-se a cirurgia. Um segundo, no qual a doença estabilizou, podendo considerar-se a cirurgia, manter a QT neoadjuvante por mais ciclos, perfazendo um máximo de 6 ciclos pré-cirurgia, ou optar por trocar para o tratamento de doença persistente ou recorrente. Por último, em caso de progressão, deve realizar-se a terapêutica para doença persistente ou recorrente (18,71).

## **4.2 Tratamento cirúrgico**

### **4.2.1 Tratamento de doença em estádios precoces (correspondência I/II da FIGO):**

A cirurgia que se realiza na doença de estádios mais precoces é a cirurgia de estadiamento, que deverá compreender uma laparotomia mediana com a realização de uma colheita de lavado peritoneal, ou colheita do líquido ascítico, se presente, histectomia total, salpingooforectomia total, omentectomia infracólica, biópsias peritoneais do fundo de saco de Douglas, peritoneu vesical, goteiras parieto-cólicas direita e esquerda, biópsias diafragmáticas, linfadenectomia pélvica bilateral e lombo-aórtica (24). Acrescenta-se ainda a citorredução (excisão de massas visíveis) sempre que exequível (18). No caso do estadio I pode ser ainda ponderada a cirurgia por abordagem laparoscópica, se o cirurgião tiver experiência e conseguir realizar uma cirurgia de estadiamento através deste método (69).

As *guidelines* consideram ainda a possibilidade de uma cirurgia conservadora (com preservação do útero e do ovário e trompa contralaterais à lesão, ou apenas preservação do útero), que pode ser ponderada em mulheres pré-menopausicas, que pretendam preservar a fertilidade. Mesmo em alguns casos de CSAG, particularmente se doença em estadio precoce, não ultrapassando o estadio I da FIGO, esta abordagem cirúrgica pode ser considerada.(18,27) Apesar de as *guidelines* não serem conclusivas quanto a este ponto, de

acordo com o autor Pereira D., em portadoras de mutações BRCA, e, portanto, com carcinoma hereditário do ovário, a cirurgia conservadora não é aconselhada (26).

#### **4.2.2 Tratamento de doença em estádios avançados (correspondência III/IV FIGO):**

Se for ressecável, a melhor opção é a cirurgia de citorredução primária, com esforço cirúrgico máximo, seguida de quimioterapia adjuvante (24). Nesta cirurgia mantendo-se o estadiamento por laparotomia, acrescenta-se a excisão de todas as massas visíveis, sendo este o objetivo da cirurgia de citorredução máxima. A citorredução é considerada ótima se a doença residual for de 1 cm ou menos de diâmetro máximo ou espessura (3,68,69).

Se a doença for irresssecável ou houver comorbilidades do doente que aumentem o risco cirúrgico, impedindo a cirurgia primária, está indicada a realização de uma biópsia para confirmação histopatológica do diagnóstico, seguida, então, de quimioterapia neoadjuvante conforme previamente discutido. Depois da QT neoadjuvante, dependendo da resposta do doente, como previamente explicitado pode-se prosseguir ou não para a cirurgia de citorredução intermédia/ de intervalo (18,24). Nestes casos, as *guidelines* da NCCN recomendam que sejam realizados, pelo menos, 6 ciclos de QT, 3 dos quais após cirurgia, isto é, sob a forma de QT adjuvante (18,69).

Na cirurgia de citorredução intermédia/ de intervalo o objetivo é o mesmo da cirurgia de citorredução primária, ou seja, a excisão de toda a doença visível, ambicionando a citorredução ótima ( $\leq 1$  cm de doença residual) (18). A cirurgia de citorredução de intervalo está, não só, indicada após a QT neoadjuvante, como também nos casos em que na cirurgia de citorredução primária não se conseguiu uma excisão completa. Nestes casos pode ponderar-se QT e posteriormente esta nova cirurgia (26).

#### **Pesquisa de mutações:**

Sempre que é confirmado o diagnóstico de um carcinoma do ovário, trompas de Falópio ou peritoneu está recomendada a realização de estudo genético, preferencialmente, utilizando a amostra mais recente do tumor. O objetivo é pesquisar mutações germinativas e somáticas, incluindo as do gene BRCA (se esta não tiver sido previamente realizada), pois a presença

destas mutações terá impacto na terapêutica, especialmente no que diz respeito à terapêutica de manutenção (18,27), conforme será abordado mais à frente nesta secção. Esta pesquisa deve ser realizada recorrendo à Sequenciação de Nova Geração ou Next-Generation Sequencing (NGS)(18). O momento mais correto para a realização desta não é consensual, havendo autores que consideram que será mais favorável realizá-la logo após o diagnóstico e outros que apoiam a sua realização apenas aquando da decisão da terapêutica de manutenção (18).

### 4.3 Quimioterapia adjuvante

No caso do CSAG, o subtipo quase exclusivo de portadoras de mutações BRCA, deve ser feita QT adjuvante em todos os estádios (I-IV), incluindo os estádios mais precoces IA, IB, IC e IIA (18,27). A QT recomendada baseia-se no uso de uma combinação de um agente à base de platina, tais como carboplatina, cisplatina e oxaplatina, sendo o 1º o mais utilizado, com um taxano, tal como o paclitaxel ou docetaxel. É importante destacar que doentes portadoras de mutações germinativas BRCA apresentam, habitualmente, melhor resposta à QT que as não portadoras (72).

Em estádios mais precoces (I-IIA), o consenso ESMO-ESGO aprova o uso de carboplatina isoladamente ou carboplatina associada a paclitaxel, num mínimo de 6 ciclos (27). Para estadio I, as *guidelines* da NCCN também denotam preferência no uso de carboplatina associada a paclitaxel, num mínimo de 6 ciclos (18). Nos estadios II, III e IV, de acordo com a NCCN, há também preferência para a utilização de carboplatina e paclitaxel (sendo considerado o esquema “standard” de quimioterapia pós-operatória). Nestes estadios pode ainda ser ponderada a associação do bevacizumab como regime de primeira linha (carboplatina/paclitaxel/bevacizumab) (18,27). Apesar de existir um regime standard de quimioterapia, a escolha dos agentes terapêuticos deve ter em consideração variados fatores, entre os quais, a idade, o estado de saúde global do doente, performance status e risco de complicações. Por exemplo, se risco aumentado de neuropatia periférica, uma complicação do paclitaxel, deve preferir-se outro fármaco (18).

A utilidade de associar bevacizumab aos regimes de QT passa pela otimização da ação da quimioterapia convencional. O VEGF tem uma expressão aumentada nas lesões tumorais, condicionando um aumento da neovasculatura tumoral, potenciando por um lado a formação dos novos vasos, e por outro, aumentando a permeabilidade vascular (73). Os anti-VEGF têm duplo efeito, diminuem a neovascularização tumoral e promovem a “normalização

vascular”, ou seja, a aproximação da vasculatura do tumor à normal (73). Neste sentido através do uso deste inibidor da angiogénese tumoral conseguimos reduzir a proliferação endotelial anómala e promover uma vascularização mais fisiológica e eficiente, facilitando uma maior chegada dos fármacos de quimioterapia ao leito tumoral (24).

Quanto ao modo de administração da QT, o usual é recorrer à via endovenosa. Todavia, existem outras alternativas, tais como a via intraperitoneal e a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) (3,18,27). Esta última que consiste numa administração única de solução de QT aquecida intraoperatóriamente aquando da cirurgia de citorredução (3,18,27).

No domínio das vias de administração preferenciais, tem existido grande controvérsia, mesmo entre diferentes sociedades clínicas. No consenso ESMO-ESGO de 2019 considerou-se que, apesar do seu potencial benéfico, as vias intraperitoneais, não eram opções de primeira linha, pois, apesar da QT intraperitoneal ter revelado em alguns estudos uma superioridade na eliminação de células tumorais, associa-se a uma grande toxicidade, nomeadamente hematológica, mas também gástrica e renal. Do mesmo modo, a HIPEC, apesar de ter demonstrado potencial benefício, apresenta igualmente riscos consideráveis, podendo condicionar anemia e toxicidade renal (27). Por outro lado, as *guidelines* da NCCN de 2021 consideram a QT intraperitoneal uma abordagem potencialmente adequada como primeira linha para doentes com estadio II ou III de doença que atingiram a citorredução ótima (< 1cm de profundidade ou largura), não a recomendando, contudo, nos estádios I e IV. Ressalvam, porém, a necessidade da abordagem multidisciplinar e multiorgânica, pois perfil de efeitos adversos poderá não ser favorável às comorbilidades do doente (18). No que respeita ao uso de HIPEC, as *guidelines* da NCCN contemplam a sua utilização em todos os pacientes com doença estadio III e que foram submetidos a QT neoadjuvante e cirurgia de intervalo, recomendando o esforço máximo cirúrgico na cirurgia de intervalo independentemente do uso de QT intraperitoneal hipertérmica. (18) O crescente e recente interesse na terapêutica dirigida intraperitoneal, nomeadamente na HIPEC, poderá vir a alterar estas orientações num futuro próximo, dando um papel mais primordial a estas estratégias.

No caso particular das doentes com mutações BRCA que tenham sido submetidas a cirurgia conservadora, por desejo de preservação de fertilidade, como são também candidatas a QT adjuvante, podem vir a desenvolver toxicidade gonadal associada à QT. Assim, previamente à QT deve ser discutida a criopreservação de ovócitos, com realização, eventual, de diagnóstico pré-implantatório no sentido de selecionar os embriões não portadores de mutação (24).



#### 4.4 Terapêutica de manutenção

O objetivo da terapêutica de manutenção passa por tentar prevenir ou atrasar a recidiva, após a obtenção de uma remissão clínica com o tratamento de quimioterapia de primeira linha (24). A terapêutica de manutenção, de acordo com a NCCN, está recomendada para doentes com doença em estadio FIGO II, III e IV que tenham apresentado boa resposta à QT à base de platina, seja ela parcial ou completa (18). Os agentes utilizados no tratamento de manutenção são o bevacizumab e os inibidores da poli adenosina difosfato ribose polimerase (iPARP), estando aprovados neste momento tanto pela “Food and Drug Administration” (FDA) como pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) três destes fármacos- olaparib, rucaparib e niraparib (18,74).

A “*poly (ADP-ribose) polymerase*” (PARP) é uma proteína nuclear envolvida na regulação de múltiplas funções essenciais para a reparação dos danos material genético, especialmente no que diz respeito às quebras de cadeia única de ADN. Os inibidores da PARP surgiram mais recentemente e vieram revolucionar a terapêutica de manutenção para estes carcinomas. A inibição da PARP desencadeia a persistência das quebras de cadeia única do ADN, que se convertem em quebras de cadeia dupla durante o processo de replicação do ADN. Nos indivíduos com BRCA funcionante esta alteração pode ser contornada pela ação destes genes, com a reparação de quebras de cadeia dupla por recombinação homóloga (60). Contrariamente, nos tumores que apresentam mutações BRCA, este mecanismo está deficiente, tornando as células tumorais particularmente suscetíveis à morte celular (3,24,60). Apesar de não ser apenas nos doentes com mutações BRCA que os inibidores da PARP são eficazes, sabe-se que nestes a eficácia é consideravelmente superior (3,24,60). Existe assim alguma especificidade da ação dos iPARP para as células tumorais. Mesmo nos doentes com mutações germinativas, que têm assim um alelo com mutação BRCA em todas as células do organismo, há a necessidade de uma segunda mutação BRCA para cessar a função deste gene. Por outro lado, as células tumorais não apresentam nenhum gene BRCA funcionante, tornando-se, nestes casos, a ação do iPARP muito mais impactante (59,61).

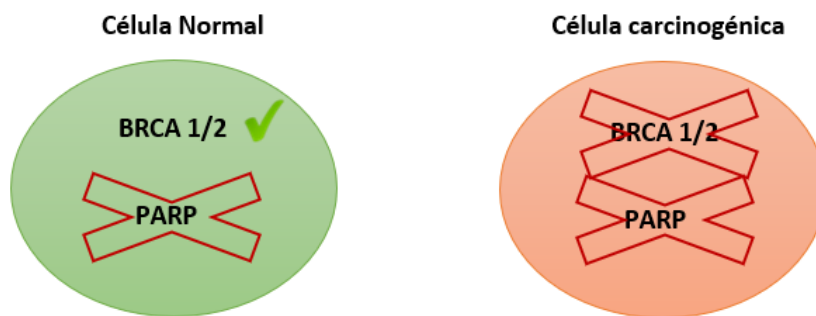


Figura 2: Ação dos inibidores da PARP nas células carcinogênicas

É importante denotar que o dado mais robusto que nos permite indagar acerca do benefício da utilização dos inibidores da PARP é a resposta à QT à base de platina (27). Todavia, também a presença de mutações BRCA ou de outras mutações associadas a defeitos da recombinação homóloga são indicativas de uma maior sensibilidade a estes fármacos (59,60).

No âmbito da escolha da terapêutica de manutenção é importante ter em conta não só o status de mutação BRCA, como também a utilização prévia de bevacizumab associado à QT (18).

Neste momento o que está recomendado pela NCCN é a utilização de um iPARP em monoterapia ou em conjugação com o bevacizumab, apenas se este tiver sido utilizado no esquema de QT pós-operatória. Sendo assim, as opções passam pela utilização de olaparib ou niraparib em monoterapia e no caso de ter sido utilizado o bevacizumab previamente podemos ponderar um esquema de associação de olaparib com o bevacizumab. As *guidelines* removeram a indicação de utilização de bevacizumab isoladamente (18).

Nas *guidelines* da ESMO-ESGO de 2019 apenas é contemplada a terapêutica de manutenção como tratamento da doença recorrente.

## **4.5 Follow-up dos doentes**

O follow-up dos doentes baseia-se no recurso à avaliação clínica e doseamento sérico de CA-125, conjuntamente com os métodos de imagem (TC, RM ou PET-CT), pelo que geralmente o mais utilizado é a TC abdomino-pélvica com contraste (18,19,27). Os pacientes devem ser, igualmente, educados para sinais e sintomas possivelmente sugestivos de recorrência, tais como: dor ou aumento do volume abdominal, saciedade precoce, perda de peso, anorexia e fadiga (18).

No caso das doentes elegíveis e que preferiram a cirurgia conservadora deve recomendar-se a realização de ecografias abdominais e pélvicas periódicas. Após a conclusão do desejo reprodutivo a mulher deve ser proposta para nova cirurgia (18).

## **4.6 Doença persistente ou recorrente**

Quando não há resposta à QT neoadjuvante ou adjuvante considera-se que a doença é refratária à terapêutica. Quando surge recorrência da doença em menos de 6 meses após atingir a remissão considera-se que a doença é resistente aos agentes de platina, e quando a recorrência surge após 6 meses da remissão diz-se que a doença é sensível aos agentes de platina (18). A definição destes conceitos e a integração da doença nestas categorias tem particular relevância, visto influenciar a escolha da terapêutica de segunda linha (18).

Em alguns pacientes uma nova cirurgia de citorredução (secundária) pode ser ponderada. Esses doentes são aqueles que apresentam uma boa probabilidade de atingir a citorredução completa, são sensíveis aos agentes de platina (>6 meses sem doença) e não apresentam contra-indicações para a cirurgia (comorbilidades, complicações na cirurgia prévia) (18,27).

No que respeita à QT, para a doença quimiossensível recomenda-se a realização de 6 ciclos de QT à base de platina em esquemas semelhantes aos utilizados na QT de 1ª linha (18). Para a doença quimiorresistente dá-se preferência à utilização a agentes que não à base de platina como os taxanos, contudo não é contra-indicada a utilização de agentes à base de platina (18).

No que respeita ao uso de bevacizumab este faz parte dos esquemas recomendados de QT de segunda linha, quer associada a agentes à base de platina ou não à base de platina.

No caso de se recorrer à utilização deste conjuntamente com a QT de segunda linha, este pode seguidamente ser usado em monoterapia para manutenção (18,27).

Quanto ao uso dos inibidores da PARP, particularmente interessantes nas portadoras de mutações BRCA, segundo as *guidelines* da NCCN, o olaparib e o rucaparib estão ambos recomendados como terapêutica da recorrência quer em doentes com doença quimiossensível ou quimiorresistente que receberam 2 ou mais linhas de QT prévias. O niraparib está recomendado apenas para doença quimiossensível, com os mesmos pré-requisitos (20). Segundo as *guidelines* das ESMO-ESGO o uso dos iPARP (olaparib, rucaparib e niraparib) também devem ser ponderada após terapêutica com QT de segunda ou terceira linha, estando apenas aprovado pela EMA o rucaparib em monoterapia (27).

Quanto ao tempo de duração da terapêutica, se tivermos perante uma QT com platina a duração não deve ultrapassar os 6 ciclos (18,27). No caso das restantes terapêuticas a sua utilização está recomendada por tempo indefinido, desde que seja benéfico para o paciente (27).

Logo, na doença que respondeu à QT mas recorreu podemos ponderar a cirurgia, seguida de QT à base de platina (6 ciclos) e ponderar porventura a realização do bevacizumab ou então dos iPARP. Na doença que não respondeu à QT ou recorreu antes dos 6 meses pondera-se a realização de QT de preferência sem agentes de platina, associada ou não a bevacizumab e pode igualmente ponderar-se a utilização dos iPARP. Os doentes com doença quimiorresistente tem por norma pior prognóstico e muitas vezes acabam por necessitar de tratamento paliativo (18).

## 5 Prevenção

### 5.1 Quem devemos rastrear?

Para determinar a necessidade de medidas preventivas dirigidas a carcinomas localizados a nível pélvico, entre os quais o carcinoma do ovário e das trompas de Falópio, é necessário avaliar o risco individual de cada doente. O risco avalia-se através da história pessoal ou familiar de neoplasias do ovário, trompa, peritoneal primário, mama, próstata e pâncreas ou pela presença de mutações de alto risco em familiares. As doentes a quem for atribuído um risco elevado, têm indicação para ser submetidas a um estudo genético para a pesquisa de mutações de alta penetrância, entre as quais as mutações nos genes BRCA 1 e/ou 2 (56). Esta pesquisa baseia-se na utilização de NGS, mais concretamente painéis multi-gene.(8,75,76) Apenas doentes aos quais seja identificada uma variante patogénica ou potencialmente patogénica associada a uma alta probabilidade de aparecimento de carcinoma, terão indicação para medidas preventivas, como por exemplo: BRCA1 e/ou 2, CDH1, PALB2, PTEN e TP53 (56).

As *guidelines* da ESMO e NCCN, listam os doentes com indicação para este estudo genético. (tabela 2)

#### Teste genético está indicado em:

1. Indivíduos com qualquer parente com conhecida variante genética patogénica/potencialmente, patogénica associada um risco aumentado de carcinoma
2. Indivíduos que cumprem os critérios abaixo mencionados que testaram negativo em testes genéticos anteriores (com algumas limitações: gene único e/ou absent gene duplication analysis), interessados em prosseguir com análise multi-gene
3. História pessoal de carcinoma:
  - ✓ Carcinoma epitelial do ovário (incluindo carcinoma das trompas de Falópio e carcinoma peritoneal primário) em qualquer idade.
  - ✓ Carcinoma do pâncreas exócrino em qualquer idade;
  - ✓ Carcinoma da próstata em qualquer idade com:
    - Metástases, histologia intraductal/cribiforme ou grupo de alto risco ou muito alto risco;
    - Qualquer grupo de risco de NCCN com a seguinte história familiar:
      - ❖ Ascendência de Judeus Ashkenazi;

❖  $\geq 1$  parentes próximos com carcinoma da mama  $\leq 50$  anos ou carcinoma do ovário, pâncreas ou metástases, histologia intraductal/cribiforme ou grupo de elevado risco ou muito elevado risco de carcinoma da próstata em qualquer idade.

❖  $\geq 2$  parentes próximos com carcinoma da mama ou próstata em qualquer idade.

✓ Mutação identificada no estudo genómico do tumor que tenha implicações clínicas se também identificado na linha germinativa;

✓ Indivíduos que cumprem os critérios de teste para síndrome de Li-Fraumeni (LFS) ou Síndrome de Cowden/Síndrome do Hamartoma PTEN.

✓ Que auxilie na decisão de qual o tratamento sistémico, tal como para o carcinoma da mama metastático HER2 negativo.

#### 4. História familiar de carcinoma:

✓ Indivíduo afetado ou não com parentes em 1º ou 2º graus que apresentem qualquer um dos critérios acima mencionados (exceto indivíduos que cumprem apenas critérios para terapêutica sistémica)

- Se um parente tiver carcinoma pancreático ou da próstata (metastático, intraductal/cribiforme, ou grupos de risco elevado ou muito elevado para carcinoma da próstata tendo em conta as *guidelines* da NCCN), apenas se recomenda teste genético a familiares em 1º grau, a não ser que tenha história familiar adicional.

✓ Indivíduo afetado ou não, que doutra forma não preencha os critérios acima, mas tenha uma probabilidade acima dos 5% para possuir variantes patogénicas BRCA1/2 em modelos de probabilidade anteriores.

#### **Teste genético pode estar indicado em:**

1. Múltiplos carcinomas primários da mama, diagnosticados entre os 50-65 anos.
2. Indivíduo Judeu Ashkenazi
3. Indivíduo afetado ou não que noutra situação não cumpre os critérios, mas com 2.5%-5% de probabilidade de possuir variantes patogénicas BRCA1/2 em modelos de probabilidade anteriores.

#### **Há uma probabilidade baixa (<2.5%) de que o teste detete achados de relevância clínica documentada:**

1. Mulheres com diagnóstico de carcinoma da mama > 65 anos, com nenhum parente próximo com carcinoma da mama, ovário, pâncreas ou próstata;
2. Homens diagnosticados com carcinoma da próstata localizado com um score de Gleason <7 e sem parentes próximos com carcinoma da mama, ovário, pâncreas e próstata.

Tabela 2: Adaptação das *guidelines* NCCN 2020 (traduzida) Adaptada de: Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021. JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2021;19(1):77–102.

## 5.2 Medidas preventivas

No indivíduo portador de mutações BRCA 1 e/ou 2 justificam-se medidas preventivas direcionadas para o carcinoma da mama e do ovário (onde se inclui também a trompa e peritонеu), uma vez que são estes os carcinomas mais prevalentes.

Nesta revisão serão apenas mencionadas as medidas preventivas dirigidas ao carcinoma do ovário.

### **Vigilância com ecografia transvaginal e doseamento sérico do CA-125 periodicamente:**

O CA-125 consiste numa proteína produzida pelas trompas de Falópio, endométrio e peritонеu. Os seus valores séricos normais são inferiores a 35 U/ml (77,78). Trata-se de um marcador tumoral que se apresenta elevado nalguns carcinomas do ovário e das trompas (17,78), contudo é um marcador com baixa sensibilidade para a deteção de carcinoma do ovário e da trompa em estadios iniciais, e apresenta concomitantemente baixa especificidade para patologia maligna, podendo encontrar-se aumentado noutros contextos patológicos como na pancreatite, endometriose ou doenças inflamatórias que acometem o peritонеu, e também em contextos fisiológicos como na menstruação e gravidez (77,78).

Vários estudos tentaram investigar a utilidade da avaliação conjugada dos valores séricos do marcador tumoral CA-125 e da ecografia transvaginal realizada de forma periódica (intervalos de 6-12 meses) no diagnóstico precoce de patologia maligna do ovário, que geralmente se apresenta em fases avançadas. O principal interesse nestas estratégias reside no facto de serem pouco invasivas. Contudo, nos diversos estudos efetuados, o método demonstrou ter pouco valor em termos de eficácia para a deteção precoce do CSAG. Todavia, demonstraram eficácia na deteção precoce de subtipos histológicos confinados ao ovário não a demonstraram para o CSAG (28,34,79), sendo este o subtipo histológico quase exclusivo de mulheres com mutações BRCA (43,55).

Contudo, a ecografia transvaginal realizada com intervalos de 6-12 meses, associada à avaliação dos valores séricos de CA-125 pode ter alguma utilidade no âmbito da vigilância de doentes de alto risco, ou seja, portadores de mutações BRCA 1 e/ou 2. Isto é, particularmente importante em casos em que a doente não está recetiva ou não tem condições para estratégias mais invasivas e definitivas, proporcionando nestes casos alguma vigilância, ainda que não seja a mais eficaz. Atualmente há recomendações para a utilização desta avaliação conjugada nestas mulheres periodicamente por diversas *guidelines* (80), até que seja possível, ou aceite pela mulher a realização da salpingooforectomia profilática, que é a única estratégia preventiva com comprovado valor da redução da mortalidade (76).

Por exemplo, as *guidelines* da ESMO recomendam a realização da ECO transvaginal e determinação dos níveis séricos de CA-125 de 6 em 6 meses em mulheres acima dos 30 anos, antes da SOOP, ressaltando que a informação da sua limitação em termos de eficácia deve ser comunicada à doente (81). Segundo a NCCN esta avaliação deve iniciar-se entre os 30 e os 35 anos (56).

### **Salpingooforectomia bilateral profilática (SOOP):**

A salpingooforectomia bilateral é a estratégia preventiva mais eficaz para a prevenção do carcinoma do ovário, trompas e peritoneu (18), diminuindo a probabilidade de desenvolvimento destes tumores entre 80 e 90% (15,66), e reduzindo 85% do risco de carcinoma pélvico em mulheres com mutações BRCA (44). Num estudo recente, publicado em agosto de 2021, foi demonstrado que nas mulheres da população japonesa com síndrome hereditária de carcinoma da mama e ovário a única estratégia preventiva que revelou impacto prognóstico foi a SOOP (82).

Está também comprovada uma redução de risco de 40-70% de desenvolvimento de carcinoma da mama associada a esta intervenção. (66) Neste âmbito, os achados são controversos pois, apesar do efeito protetor da SOOP para o carcinoma da mama ser transversal aos vários estudos, o benefício específico para a doente portadora de mutações BRCA1 ou BRCA2 vai variando. Há estudos que demonstram benefício apenas em portadoras de mutações BRCA1 (83), ou apenas BRCA2 (84). Outros demonstram benefício em portadoras de ambas as mutações, apesar de relatarem um benefício superior em portadoras de mutações BRCA1 (31,85) ou BRCA2 (86,87). Existem ainda outros autores que não denotaram diferenças consideráveis entre portadoras de BRCA1 ou 2 mutado (88,89).



É consensual em todas as *guidelines* a recomendação para a realização de SOOP, logo que concluído o desejo reprodutivo da mulher. Por norma, está recomendada em mulheres com idades entre os 35 e os 45 anos, (80) tal como acontece nas *guidelines* da ESMO (81). Algumas *guidelines* (80), entre as quais as da NCCN (56) fazem, também, referência à possibilidade da diferenciação da idade recomendada para a cirurgia, consoante estejam presentes mutações nos genes BRCA1 ou BRCA2. Neste âmbito, está recomendando uma intervenção mais precoce, por volta dos 35-40 anos, em portadoras de mutações no gene BRCA1 e uma intervenção mais tardia, entre os 40-45 anos se portadora de mutações no gene BRCA2, a não ser que haja história familiar de um aparecimento mais precoce de doença. Isto justifica-se pelo facto de geralmente portadoras de mutações BRCA1 desenvolverem patologia mais precocemente que portadoras de mutações BRCA2, sendo que a idade de início do carcinoma do ovário em indivíduos com BRCA2 mutado é em média 8-10 anos mais tardia quando comparada com mulheres com BRCA1 mutado (56).

A salpingooforectomia apresenta uma taxa baixa de complicações, rondando os 1.3%. A conversão para laparotomia pode ocorrer em 0.6% e o risco de complicações pós-operatórias é de 3.1%(31). Pelo que o benefício ultrapassa na grande maioria dos casos o risco.

É de extrema importância nestas doentes a exérese simultânea das trompas de Falópio e dos ovários, tendo em conta o papel primordial das trompas na carcinogénese do tumor do ovário nestas mulheres, estando recomendada, inclusive, a análise das peças seguindo o protocolo SEE-FIM (18). Não se justifica a obrigatoriedade da realização de uma histerectomia concomitante, tendo em conta a origem distal das lesões precursoras. Assim, não é mandatória a remoção da inserção das trompas no corno uterino e do útero. (76) Contudo esta decisão deve ser individualizada, visto que a histerectomia também poderá trazer benefícios, nomeadamente simplificar a terapêutica hormonal de substituição (TSH) recorrendo apenas a estrogénios, e diminuir o eventual risco remanescente associado à porção proximal das trompas (76). Adicionalmente, há alguma evidência de um aumento do risco de carcinoma do endométrio em mulheres com mutações BRCA1, pelo que alguns autores recomendam a discussão das vantagens e desvantagens com a doente para decidir acerca da realização de uma histerectomia concomitante com a SOOP, em portadoras de mutações BRCA1 (66,76). Nas *guidelines* atualizadas da NCCN já há também referência a esta possibilidade, apesar de os próprios afirmarem a necessidade de estudos mais robustos para determinar se a magnitude desta associação justifica a abordagem cirúrgica (56).

A salpingooforectomia profilática nas mulheres pré-menopausicas associa-se, contudo, a algumas desvantagens, nomeadamente a indução de menopausa precoce,

condicionando aumento do risco cardiovascular, osteoporótico e comprometimento cognitivo (28,31). Nestas mulheres está indicado, então, o uso de terapêutica hormonal (TH) até à idade da menopausa natural (56,90). Não obstante, a TH está contraindicada em mulheres com história pessoal de cancro da mama (31,90,91).

As mulheres que optem pela realização de histerectomia são candidatas a TH com estrogénio isoladamente. Esta é benéfica pois associa-se a um menor risco de cancro da mama, quando comparado com a TH combinada com progestativo (56,92).

Tanto as mulheres pré-menopausicas como pós-menopausicas acabaram por relatar surgimento ou aumento dos sintomas vasomotores, redução da função sexual, dispareunia e secura vaginal após a realização deste procedimento (31). Para mulheres em idade reprodutiva deverá ser realizado aconselhamento acerca de diagnóstico pré-natal e reprodução medicamente assistida, incluindo diagnóstico pré-implantatório (56).

#### **Contraceção hormonal combinada:**

A contraceção hormonal combinada (CHC) pode ser uma potencial estratégia preventiva, por si só. Vários estudos consistentemente identificaram o potencial da contraceção hormonal na redução de risco de carcinoma do ovário em praticamente todos os subtipos deste, incluindo o SAG(31), sendo reportado também o seu benefício particular em portadoras de mutações BRCA 1 e 2 (90). O potencial protetor para as lesões pré-malignas como o STIC é, ainda, pouco claro (31).

Apesar de existirem estudos discordantes, havendo alguns que sugerem aumento do risco de cancro da mama associado ao uso da CHC (93), a evidência mais atual não sugere aumento considerável do risco. Assim, o benefício na prevenção do cancro do ovário em mulheres com mutações BRCA1/2 que ainda não concretizaram o seu projeto reprodutivo, supera o risco (31,76,91). As recomendações mais atuais apontam no sentido da utilização da CHC como medida de prevenção de risco nas mulheres portadoras de mutações BRCA 1 e 2 em idade reprodutiva (81,91).

Não devemos esquecer, contudo, que esta está contraindicada em mulheres com carcinoma da mama ou história pessoal de carcinoma da mama. Tendo efeitos pró-trombóticos, deverá também ser desaconselhada em mulheres com elevado risco tromboembólico, estando contraindicada em mulheres com história pessoal de doença

tromboembólica e fumadoras de mais de 15 cigarros por dia e com idade igual ou superior a 35 anos (31,91).

### 5.3 Novas estratégias preventivas

#### Salpingectomia bilateral:

Tendo em consideração que a grande maioria dos carcinomas do ovário, em mulheres portadoras de mutações BRCA, surge do epitélio distal das trompas de Falópio (28), parece promissor pensar na salpingectomia bilateral como estratégia preventiva alternativa à SOOP, particularmente quando nos referimos a mulheres mais jovens. Com o uso desta é possível evitar a menopausa cirúrgica e também preservar a fertilidade (com recurso a técnicas de reprodução medicamente assistida) durante mais tempo (63,94,95).

Apesar da salpingooforectomia ser comprovadamente, até agora, o melhor método em termos de proteção para o carcinoma do ovário, e ser recomendado de forma generalizada nas *guidelines*, verifica-se que 30% a 40% das mulheres não opta pela realização deste procedimento devido às suas consequências, no que concerne, nomeadamente, à menopausa precoce (31,63).

Na atualidade, a única estratégia recomendada como alternativa para mulheres que recusem a SOOP, quer porque ainda não tenham concluído o projeto reprodutivo, quer por não desejarem os efeitos adversos da menopausa induzida, passa pela vigilância periódica por ECO transvaginal e doseamento de CA-125, que comprovadamente tem pouco valor na deteção precoce de neoplasia e porventura pela toma de CHC. Estas estratégias são pouco eficazes na prevenção da doença, acabando, as mulheres por ficar desprotegidas.

Existem duas opções que poderiam, porventura, ser viáveis: a salpingectomia com ooforectomia tardia e a salpingectomia seguida do uso de CHC (31,63,96).

Quanto à salpingectomia com ooforectomia tardia, o que se propõe é a realização de duas cirurgias em tempos diferentes. Na primeira cirurgia a intenção é a remoção das trompas de Falópio bilateralmente, sendo estas examinadas cuidadosamente seguindo protocolos de seccionamento rigoroso das trompas, tal como o SEE-FIM. Pode-se também neste tempo cirúrgico realizar lavagens peritoneais e marcação imunohistoquímica adicional para p53 e

Ki67 no sentido de melhorar a acuidade para deteção de lesões pré-neoplásicas nas amostras (31). A segunda cirurgia seria dirigida à remoção dos ovários bilateralmente (63). Assim, realizar-se-ia salpingectomia em idades mais precoces e a ooforectomia após a conclusão do desejo reprodutivo da mulher ou até atingir a idade da menopausa natural, no sentido de conseguir uma maior de proteção nas mulheres que optem pela não realização da SOOP.

Há estudos que indicam que a SOOP é a estratégia mais benéfica, quer em termos de prevenção de doença, como em termos de custos associados. Contudo, associando a variável “qualidade de vida ajustada aos anos de vida”, a estratégia mais favorável passará pela realização da salpingectomia aos 40 anos com a ooforectomia aos 50 anos. (63) Um estudo recente revelou também que há um impacto favorável desta estratégia na qualidade de vida relacionada com a menopausa. (97) Um inquérito online veio demonstrar que cerca de 34% das mulheres com mutações BRCA estaria interessada neste tipo de estratégia (63).

É de notar que, apesar dos potenciais benefícios, a salpingectomia com ooforectomia tardia, pelo facto de implicar a abordagem em dois momentos, condiciona um aumento do risco cirúrgico, devendo este ser considerado quando se ponderar esta estratégia. (31)

Quanto à salpingectomia seguida do uso de CHC, não há estudos dirigidos especificamente a esta temática, contudo visto que já foi identificada uma otimização da proteção contra o carcinoma do ovário através da associação da laqueação das trompas com a CHC, esta poderá vir a ser uma técnica viável (31). Todavia a proteção conseguida com este método, à partida, não atingirá o impacto preventivo da salpingectomia com ooforectomia tardia.

Atualmente, apesar da salpingectomia com ooforectomia tardia parecer uma das estratégias preventivas mais promissoras, ainda não há recomendações no sentido da sua utilização (56,81,96). O grau de proteção deste procedimento não é inteiramente conhecido e não parece conferir proteção para o carcinoma da mama nestas mulheres, tal como acontece, comprovadamente, com a SOOP (31). Neste sentido são necessários mais estudos prospetivos para tentar compreender concretamente se este método é eficaz, comparando também a sua eficácia com a SOOP. Neste momento alguns desses estudos já estão a decorrer (86,94).

### **Laqueação tubar:**

Há estudos que revelam uma redução do risco de carcinoma do ovário, incluindo do subtipo seroso, pela simples laqueação tubar bilateral. (28,63,98) Existem ainda relatos de que o benefício da laqueação tubar na redução do risco de carcinoma do ovário ocorre apenas em mulheres portadoras de mutações BRCA1, e não nas BRCA2 (31). Um estudo realizado pelo *Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group*, demonstrou um benefício superior na redução de risco de carcinoma de ovário, em mulheres com mutações BRCA, através do uso conjugado de contraceção oral e laqueação tubar quando comparado com cada um isoladamente (31). O benefício parece ser superior quando se realiza uma laqueação tubar excisional (63).

Neste momento não é uma estratégia recomendada, pois, apesar de ter sido relacionada com alguma redução de risco, os estudos existentes são reduzidos e a proteção conseguida com a SOOP é muito superior (28,31,90). Para além disso, tendo em conta a fisiopatologia do carcinoma do ovário (lesões pré-malignas de origem na trompa distal), há autores que consideram que o benefício desta não se justifica (90,98).

### **Citologia cervical:**

Há autores que postulam a hipótese de ser possível detetar lesões pré-invasivas da trompa de Falópio (7), ou até carcinomas do ovário, trompa e peritoneu em estádios iniciais (34), através da avaliação de amostras de citologias obtidas da cavidade endometrial (7,34,79) ou de citologias cervicais (7,79). A hipótese deriva da capacidade de detetar mutações P53 em amostras de citologia em cerca de 40% dos casos de carcinomas do ovário (28). Neste âmbito existem já estudos promissores sugerindo a citologia como uma técnica de diagnóstico precoce, estando já demonstrada a superioridade da citologia endometrial, comparativamente com a cervical (34,79).

Uma das questões que se impõe com a utilização deste método será a capacidade de detetar lesões precoces, sem que haja disseminação de células carcinogénicas da trompa para a cavidade peritoneal, mesmo se a lesão original for um carcinoma intraepitelial ou microinvasivo. Apesar da sensibilidade do método poder ser baixa com o uso da avaliação citológica convencional, a marcação imunohistoquímica para p53 pode permitir detetar a existência de lesões pré-malignas, possibilitando um diagnóstico precoce (34).

Num artigo publicado em 2013 o autor levanta a hipótese de existir interesse na conjugação da biópsia endometrial com a avaliação periódica por ecografia transvaginal e doseamento do CA-125 como método de vigilância para mulheres portadoras de mutações BRCA (34). Uma revisão de literatura publicada em 2020, revelou que estes métodos conseguem detetar carcinoma do ovário e trompa de Falópio, mesmo na ausência de alterações imagiológicas detetáveis (79). Neste sentido, pode vir a ser um método útil para o futuro, quer isoladamente ou em conjugação com a ECO transvaginal e avaliação sérica do CA-125, com particular interesse para o seguimento de mulheres com mutações BRCA que optem por estratégias preventivas não invasivas.

## **6 BRCA em mulheres portuguesas**

Foi descoberta nas mulheres portuguesas, particularmente as naturais das regiões do centro e sul de Portugal, uma mutação específica dos genes BRCA, mais concretamente do gene BRCA2 (c.156\_157insAlu) (99,100).

Acredita-se que esta mutação seja responsável por 57.8% das mutações BRCA2 e 37.9% de todas as mutações BRCA nas mulheres portuguesas (99,100). A incidência cumulativa de carcinoma do ovário (incluindo trompas de Falópio e peritoneal primário) e mama é semelhante à identificada em outras mutações BRCA 1 e 2 (99,100).

Esta mutação não é, contudo, detetada pelos métodos de rastreio de mutações habituais, pelo que é preciso pesquisá-la ativamente. Neste momento há autores que apoiam a realização desta pesquisa ativa em todas as mulheres portuguesas com suspeita de carcinoma de ovário e mama hereditários (99,100). Infelizmente, os critérios para pesquisa de mutações específicas em Portugal ainda não foram estabelecidos, não sendo, por isso, contemplada a sua pesquisa nos métodos de diagnóstico atualmente implementados (101).

## Conclusão

Desde que se compreendeu que a incidência das neoplasias das trompas de Falópio estava subestimada, o estudo desta patologia foi impulsionado e múltiplos avanços científicos surgiram na última década, permitindo um conhecimento mais pormenorizado da sua fisiopatologia. Atualmente entende-se que esta é a principal precursora dos carcinomas pélvicos, particularmente do subtipo seroso de alto grau, que é de todos o mais frequente. Apesar de forma não exclusiva, esta evidência surge particularmente para tumores relacionados com mutações nos genes BRCA, onde a frequência destas neoplasias é superior.

A origem tubar do CSAG é apoiada por variados aspetos. Primeiramente, pelo facto de se ter identificado múltiplas lesões pré-invasivas (STIC) ou mesmo invasivas das trompas, sendo rara a sua identificação, isolada, ao nível do ovário nas peças de SOOP (15,32–36). Em segundo lugar, pelo facto de se ter encontrado a presença do STIC concomitantemente com os carcinomas serosos pélvicos, sendo esta relação independente do estado mutacional gene BRCA (3,37,38). Finalmente, a semelhança genética e imunofenotípica entre os CSAG e o epitélio das trompas (40) parece corroborar esta hipótese (34).

O diagnóstico da lesão primária nem sempre é fácil. Como os carcinomas a nível pélvico apenas se manifestam frequentemente em fases avançadas de doença, quando já há disseminação, e tratando-se do mesmo subtipo histológico independentemente da origem do tumor, a identificação do primário pode ser desafiante (2). Nesse sentido, no consenso ESMO-ESGO de 2019 houve a definição de critérios para atribuir uma localização primária aos CSAG (27).

O papel das mutações BRCA na carcinogénese ainda não se encontra esclarecido, permanecendo diversas questões em aberto. É, no entanto, evidente a sua correlação preferencial com as neoplasias da mama e pélvicas, entre as quais o carcinoma das trompas. Sabe-se que a definição do status BRCA é particularmente importante, não só para o reconhecimento de famílias em risco e aplicação das devidas medidas preventivas, como para a decisão terapêutica, especialmente quando existe potencial benefício na utilização de um inibidor da PARP.

No âmbito da terapêutica é consensual que a abordagem principal assenta no recurso à cirurgia terapêutica e de estadiamento, seguida de QT adjuvante. É importante destacar que em termos de terapêutica de manutenção, particularmente quando falamos dos iPARP, a evolução tem sido notória, pelo que mesmo em poucos anos, as *guidelines* internacionais



evoluíram no sentido da sua utilização mais abrangente. Neste momento a NCCN (2021)(18) apresenta estratégias mais definidas para o uso destes agentes, enquanto a ESMO-ESMO (2019) ainda contempla uma utilização mais limitada (27).

Em termos de estratégias de diagnóstico precoce e estratégias preventivas existem diversas em estudo, sendo de destacar no âmbito na prevenção a salpingectomia com ooforectomia tardia como a mais promissora de todas. Espera-se que nos próximos anos, com o resultado dos estudos atualmente a decorrer se consiga alargar a oferta de estratégias preventivas para as mulheres com mutações BRCA.

Com esta revisão narrativa foi possível expor a real importância das trompas de Falópio como principal local de origem de lesões precursoras carcinogénese pélvica, particularmente do carcinoma do ovário, muito prevalente em portadoras de mutações BRCA1 e/ou 2. Este aspeto e a sua correlação com o status mutacional BRCA torna-se particularmente relevante pelo seu possível potencial no desenvolvimento de novas estratégias preventivas (salpingectomia com ooforectomia tardia), de diagnóstico precoce (deteção precoce de carcinoma por curetagem do colo, esfoliação uterina) e de terapêutica dirigida.

## **Agradecimentos**

Agradeço à Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias, a minha orientadora, pela proposta deste tema, particularmente interessante e relevante. Agradeço ao Dr. Ricardo Roque por toda a ajuda e atenção que dispensou para o projeto e prontidão no esclarecimento de todas as dúvidas que surgiram ao longo do mesmo.

Agradeço à minha família, especialmente aos meus pais pelo apoio incondicional durante todo o meu percurso.

## Referências

1. Palma S, Lourenço C, Cunha TM, Gentil F. Artigo de Revisão Tumores Malignos Primários da Trompa de Falópio Revisão bibliográfica e aspectos radiológicos. 2011;61–6.
2. Kalampokas E, Kalampokas T, Tourountous I. Primary fallopian tube carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(2):155–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.03.023>
3. Stasenko M, Fillipova O, Tew WP. Fallopian Tube Carcinoma. *J Oncol Pract.* 2019;15(7):375–82.
4. Berek JS, Kehoe ST, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143:59–78.
5. Singh N, Gilks CB, Wilkinson N, McCluggage WG. Assignment of primary site in high-grade serous tubal, ovarian and peritoneal carcinoma: A proposal. *Histopathology.* 2014;65(2):149–54.
6. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics.* 2017;7(1):12.
7. Otsuka I. Mechanisms of high-grade serous carcinogenesis in the fallopian tube and ovary: Current hypotheses, etiologic factors, and molecular alterations. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9).
8. Varol U, Kucukzeybek Y, Alacacioglu A, Somali I, Altun Z, Aktas S, et al. BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2. *J BUON.* 2018;23(4):862–6.
9. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(44):18032–7.
10. Visvanathan K, Shaw P, May BJ, Bahadirli-Talbott A, Kaushiva A, Risch H, et al. Fallopian tube lesions in women at high risk for ovarian cancer: A multicenter study. *Cancer Prev Res.* 2018;11(11):697–705.
11. 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(1):35–44.
12. Glenn McCluggage W, Hirschowitz L, Blake Gilks C, Wilkinson N, Singh N. The

- Fallopian Tube Origin and Primary Site Assignment in Extrauterine High-grade Serous Carcinoma: Findings of a Survey of Pathologists and Clinicians. *Int J Gynecol Pathol.* 2017;36(3):230–9.
13. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, Elvin JA, Callahan MJ, Feltmate C, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(2):230–6.
  14. Kyo S, Ishikawa N, Nakamura K, Nakayama K. The fallopian tube as origin of ovarian cancer: Change of diagnostic and preventive strategies. *Cancer Med.* 2020;9(2):421–31.
  15. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(5):846–51.
  16. Weiss AS, Swisher E, Pennington KP, Radke M, Khasnavis N, Garcia RL, et al. Inherited mutations in fallopian tube, ovarian and primary peritoneal carcinoma: Changes in diagnoses and mutational frequency over 20 years. *Gynecol Oncol.* 2020;159(1):214–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.509>
  17. Shaaban AM, Rezvani M. Imaging of primary fallopian tube carcinoma. *Abdom Imaging.* 2013;38(3):608–18.
  18. Deborah K. Armstrong, Ronald D. Alvarez, Jamie N. Bakkum-Gamez et al. NCCN Guidelines Version 3.2021 Ovarian Cancer. Available from: <https://www.nccn.org/>
  19. Forstner R, Sala E, Kinkel K, Spencer JA. ESUR guidelines: Ovarian cancer staging and follow-up. *Eur Radiol.* 2010;20(12):2773–80.
  20. Kurjak A, Kupesic S, Jacobs I. Preoperative diagnosis of the primary Fallopian tube carcinoma by three-dimensional static and power Doppler sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;15(3):246–51.
  21. Prat J, Belhadj H, Berek J, Bermudez A, Bhatla N, Cain J, et al. Figo's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015;26(2):87–9.
  22. Lheureux S, Gourley C, Vergote I, Oza AM. Epithelial ovarian cancer. *Lancet.* 2019;393(10177):1240–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2)
  23. Dias MF, Areia AL, Neves AR, Pais AS, Rodrigues Â, Vieira DN, et al. Lições ginecologia. 2020.

24. Pereira D, Vaz F. 100 perguntas chave no cancro do ovário. Permanyer Portugal. 2017.
25. Javadi S, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P. Ovarian cancer, the revised FIGO staging system, and the role of imaging. *Am J Roentgenol*. 2016;206(6):1351–60.
26. Zeppernick F, Meinhold-Heerlein I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(5):839–42.
27. Colombo N, Sessa C, Bois A Du, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: Pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29(4):728–60.
28. Erickson BK, G Conner M, N Landen Jr C. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Bone* 2014;23(1):1–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
29. 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(18):7547–52.
30. Piek JMJ, Van Diest PJ, Zweemer RP, Jansen JW, Poort-Keesom RJJ, Menko FH, et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol*. 2001;195(4):451–6.
31. Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108–20.
32. Rush SK, Swisher EM, Garcia RL, Pennington KP, Agnew KJ, Kilgore MR, et al. Pathologic findings and clinical outcomes in women undergoing risk-reducing surgery to prevent ovarian and fallopian tube carcinoma: A large prospective single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2020;157(2):514–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.02.006>
33. Powell BC, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, 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(1):127–32.
34. Otsuka I, Kameda S, Hoshi K. Early detection of ovarian and fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. *Br J Cancer*. 2013;109(3):603–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2013.402>

35. Cheng A, Li L, Wu M, Lang J. Pathological findings following risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2019;. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.09.002>
36. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3985–90.
37. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):161–9.
38. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2008;26(25):4160–5.
39. Tone AA. Taking the Tube: From Normal Fallopian Tube Epithelium to Ovarian High-grade Serous Carcinoma. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(4):697–710.
40. Xiang L, Rong G, Zhao J, Wang Z, Shi F. Identification of candidate genes associated with tubal origin of high-grade serous ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7769–75.
41. Zhang S, Dolgalev I, Zhang T, Ran H, Levine DA, Neel BG. Both fallopian tube and ovarian surface epithelium are cells-of-origin for high-grade serous ovarian carcinoma. *Nat Commun*. 2019;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13116-2>
42. Christopher G. Przybycin, MD, Robert J. Kurman, MD, Brigitte M. Ronnett, MD, le-Ming Shih, MD PRV. Are all pelvic (Nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1407–16.
43. Soong TR, Dinulescu DM, Xian W, Crum CP. Frontiers in the Pathology and Pathogenesis of Ovarian Cancer: Cancer Precursors and “Precursor Escape.” *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018;32(6):915–28.
44. Crum CP. Intercepting pelvic cancer in the distal fallopian tube: Theories and realities. *Mol Oncol*. 2009;3(2):165–70.
45. Soong TR, Howitt BE, Horowitz N, Nucci MR, Crum CP. The fallopian tube, “precursor escape” and narrowing the knowledge gap to the origins of high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2019;152(2):426–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.11.033>
46. Yoshida K, Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage. *Cancer Sci*.

- 2004;95(11):866–71.
47. Petrucelli N, Daly MB, Pal T. BRCA1- and BRCA2 -Associated Hereditary Breast and Ovarian Cancer Summary Genetic counseling Suggestive Findings. GeneReviews, Univ Washington, Seattle. 1998;1–37.
  48. Deng CX. BRCA1: Cell cycle checkpoint, genetic instability, DNA damage response and cancer evolution. *Nucleic Acids Res.* 2006;34(5):1416–26.
  49. Takaoka M, Miki Y. BRCA1 gene: function and deficiency. *Int J Clin Oncol.* 2018;23(1):36–44.
  50. Venkitaraman AR. How do mutations affecting the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 cause cancer susceptibility? *DNA Repair (Amst).* 2019;81:1–19.
  51. López-Urrutia E, Salazar-Rojas V, Brito-Elías L, Coca-González M, Silva-García J, Sánchez-Marín D, et al. BRCA mutations: is everything said? *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(1):49–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-018-4986-5>
  52. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer.* 2015;121(2):269–75.
  53. Harbour JW, Onken MD. Genética del cáncer. *Oncol clínica oftálmica.* 2009;11–2.
  54. Allende YCS, Villarreal ML, Torres M. SYMPOSIUM STANDARDS IN genomic era of medicine. 2018;64(3):461–8.
  55. Schrader KA, Hurlburt J, Kalloger SE, Hansford S, Young S, Huntsman DG, et al. Germline brca1 and brca2 mutations in ovarian cancer: Utility of a histology-based referral strategy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(2):235–40.
  56. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/familial high-risk assessment: Breast, ovarian, and pancreatic, version 2.2021. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2021;19(1):77–102.
  57. Moschetta M, George A, Kaye SB, Banerjee S. BRCA somatic mutations and epigenetic BRCA modifications in serous ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1449–55. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw142>
  58. Ilana Cass, Christine Holschneider, Nandini Datta, Denise Barbuto, Ann E. Walts BYK. BRCA -Mutation – Associated Fallopian Tube. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1327–34.
  59. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol.* 2014;25(1):32–40.

60. Rose M, Burgess JT, O'Byrne K, Richard DJ, Bolderson E. PARP Inhibitors: Clinical Relevance, Mechanisms of Action and Tumor Resistance. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8(September):1–22.
61. Ashworth A, Lord CJ. Synthetic lethal therapies for cancer: what's next after PARP inhibitors? *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(9):564–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-018-0055-6>
62. Lertkhachonsuk AA, Suprasert P, Manchana T, Kittisiam T, Kantathavorn N, Chansoon T, et al. Prevalence of tissue BRCA gene mutation in ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancers: A multi-institutional study. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2020;21(8):2381–8.
63. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer.* 2017;123(10):1714–20.
64. Arts-De Jong M, De Bock GH, Van Asperen CJ, Mourits MJE, De Hullu JA, Kets CM. Germline BRCA1/2 mutation testing is indicated in every patient with epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Eur J Cancer.* 2016;61:137–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2016.03.009>
65. Colgan TJ, Murphy J, Cole DEC, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: Prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(10):1283–9.
66. Warren JJ, Blanchette D, Dawson D V, Teresa A, Phipps KR, Starr D, et al. Uterine cancer after risk-reducing salpingo-oophorectomy without hysterectomy in women with BRCA mutations. *JAMA Oncol.* 2017;44(2):319–35.
67. George A. Inherited gynaecological cancers. *Curr Opin Oncol.* 2018;30(5):317–22.
68. Alexi A. Wright, Kari Bohlke, Deborah K. Armstrong, Michael A. Bookman, William A. Cliby, Robert L. Coleman, Don S. Dizon, Joseph J. Kash, Larissa A. Meyer, Kathleen N. Moore, Alexander B. Olawaiye, Jessica Oldham, Ritu Salani, Dee Sparacio, William P. Te and MIE. Neoadjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed, Advanced Ovarian Cancer: Society of Gynecologic Oncology and American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Physiol Behav.* 2017;176(1):100–106.
69. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European society of Gynaecological Oncology (ESGO) guidelines for ovarian cancer surgery. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27(7):1534–42.
70. Armstrong DK, Alvarez RD, Bakkum-Gamez JN, Barroilhet L, Behbakht K, Berchuck A, et al. Ovarian cancer, version 1.2019 featured updates to the nccn guidelines.



- JNCCN J Natl Compr Cancer Netw. 2019;17(8):896–909.
71. Querleu D, Planchamp F, Chiva L, Fotopoulou C, Barton D, Cibula D, et al. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 Sep;27(7):1534–42. Available from: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1097/IGC.0000000000001041>
  72. Kim SI, Lee M, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, et al. Effect of BRCA mutational status on survival outcome in advanced-stage high-grade serous ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):1–10.
  73. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes and Cancer*. 2011;2(12):1097–105.
  74. Kuroki L, Guntupalli SR. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;371:1–20.
  75. Berry MP. Genetic / Familial High-Risk Assessment : Breast and Ovarian. 2019;
  76. ACOG Practice Bulletins. Clinical Management Guidelines for Obstetrician – Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2020;133(76):168–86. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/07/diagnosis-and-management-of-vulvar-skin-disorders>
  77. Sherman ME, Piedmonte M, Mai PL, Ioffe OB, Ronnett BM, Van Le L, et al. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy: Primary results from Gynecologic Oncology Group trial GOG-0199. *J Clin Oncol*. 2014;32(29):3275–83.
  78. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):1–9.
  79. Otsuka I, Matsuura T. Screening and prevention for high-grade serous carcinoma of the ovary based on carcinogenesis—fallopian tube- And ovarian-derived tumors and incessant retrograde bleeding. *Diagnostics*. 2020;10(2).
  80. Marmolejo DH, Zheng Wong MY, Bajalica-Lagercrantz S, Tischkowitz M, Balmaña J, Patócs AB, et al. Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *Eur J Med Genet*. 2021;64(July):104350.
  81. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO clinical practice guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(Supplement 5):v103–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw327>

82. Nomura H, Ikki A, Fusegi A, Omi M, Aoki Y, Netsu S, et al. Clinical and pathological outcomes of risk-reducing salpingo-oophorectomy for Japanese women with hereditary breast and ovarian cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021; Available from: <https://doi.org/10.1007/s10147-021-02020-9>
83. Metcalfe K, Lynch HT, Foulkes WD, Tung N, Kim-Sing C, Olopade OI, et al. Effect of oophorectomy on survival after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA Oncol*. 2015;1(3):306–13.
84. Kotsopoulos J, Huzarski T, Gronwald J, Singer CF, Moller P, Lynch HT, et al. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(1):1–7.
85. Choi YH, Terry MB, Daly MB, Macinnis RJ, Hopper JL, Colonna S, et al. Association of Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy with Breast Cancer Risk in Women with BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):585–92.
86. Samimi G, Minasian LM. Opportunistic salpingectomy: What about the role of the ovary in ovarian cancer? *Cancer*. 2017;123(10):1699–702.
87. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: A multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1331–7.
88. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of prophylactic surgeries in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis and systematic review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971–81.
89. Chai X, Domchek S, Kauff N, Rebbeck T, Chen J. RE: Breast Cancer Risk after Salpingo-Oophorectomy in Healthy BRCA1/2 Mutation Carriers: Revisiting the Evidence for Risk Reduction. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(9):6–7.
90. Pérez-López FR, Ceausu I, Depypere H, Kehoe S, Lambrinoudaki I, Mueck A, et al. Interventions to reduce the risk of ovarian and fallopian tube cancer: A European Menopause and Andropause Society Position Statement. *Maturitas*. 2017;100:86–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.03.003>
91. Amália Pacheco, Ana Rosa Costa, António Lanhoso, Ana Teresa Almeida Santos, Carla Rodrigues, Cláudio Rebelo, Eunice Capela, Fernanda Águas, Fernanda Geraldés, Helena Solheiro, Isabel Martins, Isabel Santos Silva, Joaquim Neves, João Paulo Marques, Fátima TF. CONSENSO SOBRE CONTRACEÇÃO 2020. *Soc Port da Contraceção*. 2020;

92. Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: Analyses of data from 2 women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.* 2015;1(3):296–305.
93. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(6).
94. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AHEM, Prins JB, Bulten J, et al. Early salpingectomy (TUbectomy) with delayed oophorectomy to improve quality of life as alternative for risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers (TUBA study): A prospective non-randomised multicentre study. *BMC Cancer.* 2015;15(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1597-y>
95. Daly MB, Dresner CW, Yates MS, Jeter JM, Karlan BY, Alberts DS, et al. Salpingectomy as a means to reduce ovarian cancer risk. *Cancer Prev Res.* 2015;8(5):342–8.
96. Swanson CL, Bakkum-Gamez JN. Options in Prophylactic Surgery to Prevent Ovarian Cancer in High-Risk Women: How New Hypotheses of Fallopian Tube Origin Influence Recommendations. *Curr Treat Options Oncol.* 2016;17(5).
97. Steenbeek M, Harmsen M, Hoogerbrugge N, Arts-de Jong M, Maas A, Prins J, et al. P1239 Better quality of life in BRCA mutation carriers after salpingectomy with delayed oophorectomy compared to salpingo-oophorectomy; first results of the Dutch TUBA study.. *BMJ Publishing Group Ltd*; 2019. p. A175.1-A175. Available from: <https://ijgc.bmj.com/lookup/doi/10.1136/ijgc-2019-ESGO.255>
98. Madsen C, Baandrup L, Dehlendorff C, Kjær SK. Tubal ligation and salpingectomy and the risk of epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors: A nationwide case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94(1):86–94.
99. Peixoto A, Santos C, Pinheiro M, Pinto P, Soares MJ, Rocha P, et al. International distribution and age estimation of the Portuguese BRCA2 c.156-157insAlu founder mutation. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(3):671–9.
100. Macedo F, Félix Soares R, Cunha Pereira T, Monteiro AR, Bonito N, Broco S, et al. Founder mutations BRCA2 c.156\_157insAlu in Portuguese population. *Ann Oncol.* 2019;30(May):iii20.
101. Peixoto A. Spectrum of BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Portuguese Hereditary Breast and Ovarian cancer: ancestral origin of founder mutations and their

implications for genetic testing criteria and strategy. 2019.