



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOANA ISABEL SÁ MESQUITA GUIMARÃES

***Fisiopatologia da Prevenção do Cancro do Ovário***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

ANA LUÍSA FIALHO AMARAL DE AREIA

ANABELA MOTA PINTO

NOVEMBRO/2017

## **FISIOPATOLOGIA DA PREVENÇÃO DO CANCRO DO OVÁRIO**

### **Resumo/Abstract**

O cancro do ovário apresenta uma elevada taxa de mortalidade. Assim, é importante compreender como se desenvolve esta neoplasia para que se possam adoptar estratégias preventivas de forma a diminuir a incidência da mesma e, conseqüentemente, a sua mortalidade.

Nos dias de hoje, os autores são unânimes em considerar que, nos últimos anos tem havido uma mudança quanto à fisiopatologia do cancro do ovário. Atualmente, os tumores do ovário são divididos em Tipo I e Tipo II. Os de tipo I são menos comuns, apresentam-se em estádios menos avançados e, normalmente, têm origem numa lesão precursora. Os de tipo II estão associados a estádios mais avançados e são responsáveis pela maior parte das mortes. Pensa-se agora que a maior parte dos tumores tipo II se desenvolvem devido à progressão neoplásica de células epiteliais da trompa de Falópio.

É também consensual que as portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e 2 têm um risco acrescido de virem a desenvolver cancro do ovário, pelo que se torna imperativo identificar estas mulheres para que se possam adoptar medidas preventivas.

Ovarian cancer has a high mortality rate. Thus, it is important to determine how this neoplasia develops so that preventive strategies can be adopted in order to reduce its incidence and, consequently, its mortality.

Nowadays, the authors are unanimous to consider that in recent years there has been a shift regarding the pathophysiology of ovarian cancer. Currently, ovarian tumors are divided into Type I and Type II. Type I are less common, are presented in less advanced stages, and usually originate

from a precursor lesion. Type II are associated with more advanced stages and are responsible for most of the deaths. It is now thought that most type II tumors develop due to neoplastic transformation of fallopian tube epithelial cells.

It is also consensual that carriers of mutations in the BRCA 1 and 2 genes have an increased risk of developing ovarian cancer, so it is imperative to identify this women so they can take preventive measures.

### **Palavras-Chave/Keywords**

Fisiopatologia do cancro do ovário; Tipos de cancro do ovário; Rastreio do cancro do ovário; Prevenção do cancro do ovário; Mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2.

*Ovarian cancer pathophysiology; Types of ovarian cancer; Ovarian cancer screening; Ovarian cancer prevention; BRCA 1 and BRCA 2 mutations.*

### **Introdução**

O cancro do ovário apresenta uma elevada taxa de mortalidade, sendo a mais letal de todas as neoplasias ginecológicas. [1] Estima-se que surjam cerca de 238.000 casos por ano, com a Europa a ocupar o primeiro lugar nas taxas de incidência para esta neoplasia.

Em Portugal surgem cerca de 484 novos casos por ano, segundo o Registo Oncológico Nacional de 2010. [2] A nível europeu, as zonas que apresentam maior incidência são os países de leste, o Reino Unido, a Irlanda e Dinamarca. A taxa de sobrevivência a 5 anos para todos os tipos de cancro do ovário ronda os 45%. No entanto, se no momento do diagnóstico a neoplasia estiver circunscrita ao ovário, a taxa de sobrevivência a 5 anos é de 92%, sendo que apenas 15% dos casos são encontrados nesta fase precoce. Se já existirem metástases peritoneais fora da pélvis, esta taxa

reduz-se drasticamente para 39%, sendo ainda mais reduzida, cerca de 17%, quando há metastização à distância. [3]

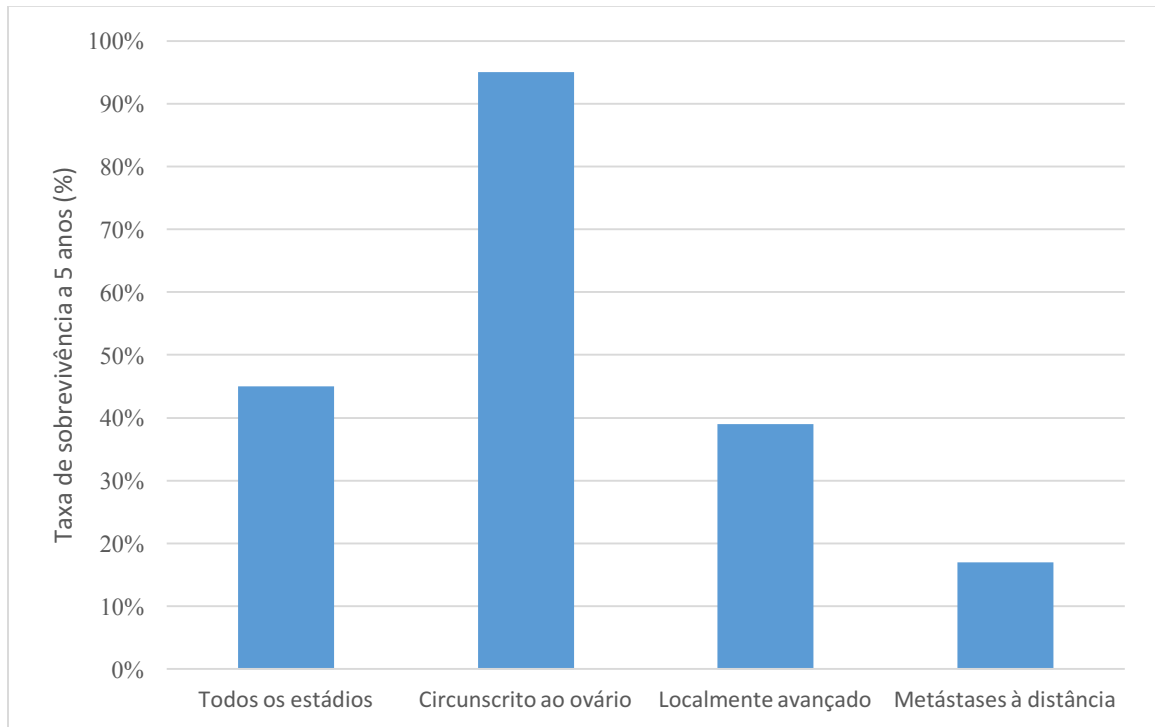


Gráfico 1: Taxa de sobrevivência a 5 anos de acordo com o estadiamento. [3]

É uma patologia que atinge maioritariamente mulheres peri e pós-menopáusicas, apresentando na maior parte dos casos uma sintomatologia muito pouco específica, sendo geralmente diagnosticada quando já se encontra em fase avançada, o que contribui para que existam números desanimadores em relação à sobrevivência.

Nas últimas décadas, apenas se observou um ligeiro aumento na sobrevivência global destas doentes, apesar dos avanços que têm vindo a ser feitos na cirurgia de cito-redução e na quimioterapia aplicada. Atualmente, não existe nenhuma estratégia de rastreio que se tenha provado realmente efetiva. Em 2011, foi realizado um estudo nos EUA para testar a eficácia de

um programa de rastreio para os cancros da próstata, pulmão, colorretal e ovário (*The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial*). No caso particular da neoplasia do ovário, o método usado foi a realização anual de uma ecografia transvaginal associada à quantificação dos níveis séricos do marcador tumoral CA-125. No entanto, este método não se traduziu numa redução da mortalidade. [4] Contudo, um estudo mais recente realizado no Reino Unido demonstrou uma redução de 20% na mortalidade do grupo que se submeteu ao mesmo método de rastreio, mas foi concluído que estes números foram enviesados por erros no desenho do estudo e de interpretação. [1] Portanto, conclui-se que a aplicação de um programa de rastreio utilizando o método acima descrito, ainda não mostrou resultados consensuais nos vários ensaios realizados, havendo necessidade da realização de mais estudos para que se chegue a uma conclusão definitiva.

Assim, face à elevada mortalidade desta patologia e à falta de um programa de rastreio que se mostre realmente eficaz, a aposta na prevenção torna-se imperativa.

Desta forma, este artigo pretende fazer uma revisão da fisiopatologia dos diferentes tipos de cancro do ovário, dos métodos de rastreio atualmente existentes, bem como das novas técnicas promissoras para o futuro.

## **Materiais e Métodos**

Para a realização deste artigo de revisão foi efetuada uma pesquisa nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, de artigos científicos dos últimos 5 anos, de língua portuguesa e inglesa. Foram introduzidas as palavras-chave “*ovarian cancer pathophysiology*”, “*ovarian cancer prevention*” e “*ovarian cancer screening*”. Selecionaram-se 39 artigos pelo abstract, dos quais se estudaram 34 artigos na íntegra.

## **Fisiopatologia do Cancro do Ovário**

Antigamente era consensual que o cancro do ovário tinha origem no epitélio do próprio ovário. A teoria mais aceite para a sua formação referia que a ovulação incessante era o principal fator de risco para início desta neoplasia. [4] A reparação das lesões provocadas pela rutura do folículo gerava um microambiente inflamatório local e o aprisionamento de células epiteliais dentro do ovário que dariam origem a inclusões quísticas, juntamente com elevadas concentrações de progesterona, androgénios e estrogénios, características do ciclo menstrual, poderiam então levar ao desenvolvimento do carcinoma do ovário. [4]

No entanto, nos últimos anos, com a ajuda de exames histopatológicos, moleculares e genéticos, têm sido feitas novas descobertas acerca da patofisiologia e etiologia do cancro do ovário, sendo que, atualmente se pensa que a maioria dos casos de cancro do ovário possa ter origem no epitélio da porção distal das trompas de Falópio. [4] Sendo assim, o cancro do ovário pode ser dividido em 2 categorias que têm diferentes etiologias, perfis moleculares e comportamentos clínicos: carcinomas de Tipo I e de Tipo II.

Os de **tipo I** apresentam-se geralmente, como neoplasias quísticas de grande volume e unilaterais. Com a exceção do carcinoma de células claras, têm crescimento lento, são diagnosticados numa fase precoce e estão associados a lesões precursoras, [5,6] o que os torna menos letais que os carcinomas de tipo II, sendo responsáveis por apenas 10% das mortes por cancro do ovário. [5]

Os carcinomas **tipo II** são neoplasias de alto grau, desenvolvem-se rapidamente e são altamente agressivos, [5] apresentando-se normalmente já em fase avançada, provocando cerca de 90% das mortes por cancro do ovário. Apresentam uma lesão tumoral primária de menor volume que os de tipo I; no entanto, o volume de doença extra-ovário é substancialmente maior neste tipo

de carcinoma, metastizando frequentemente para o epíplon e mesentério. [5] Geralmente, os carcinomas de tipo II surgem de novo na trompa de Falópio ou na superfície epitelial do ovário. [1] Uma das principais características que distingue os carcinomas de tipo I dos carcinomas de tipo II é a instabilidade genética, mais frequente nos de tipo II, sendo que 95% deste tipo de carcinomas apresentam mutações no gene TP53. [6]

Tabela 1 - Características dos diferentes tipos de cancro do ovário. Adaptado de [1].

	<b>Tipo I</b>	<b>Tipo II</b>
<b>Crescimento</b>	Lento	Rápido
<b>Prognóstico</b>	Melhor	Pior
<b>Instabilidade Genética</b>	Rara	Presente
<b>Mutação TP53</b>	Raro	Presente
<b>Mutação BRCA1/BRCA2</b>	Raro	Presente
<b>Índice Proliferativo Ki67</b>	Baixo	Elevado
<b>Tipos Histológicos</b>	Endometrióide e de Células Claras Mucinoso Seroso de Baixo-Grau Brenner malignos	Seroso de Alto-Grau Carcinossarcoma Carcinoma indiferenciado C. peritoneal primário
<b>Lesões Precursoras</b>	Quistos benignos	Displasia da Trompa (origem de novo)
<b>Identificação de Lesões Precursoras</b>	Fácil	Difícil

## **Carcinomas Tipo I**

Segundo a Organização Mundial de Saúde, os carcinomas de tipo I incluem diferentes tipos histológicos: endometrióide, células claras, mucinoso, seroso de baixo-grau e os de Brenner malignos.

Os *carcinomas endometrióide e de células claras* podem, ocasionalmente, coexistir no mesmo tumor ovárico. [5] Acredita-se que têm origem em focos de endometriose presentes no ovário sendo a sua carcinogénese influenciada pelo microambiente gerado pelas lesões precursoras, já que o conteúdo dos quistos endometrióides (incluindo o ferro presente no sangue) induz um estado de stress oxidativo permanente, responsável pelo desenvolvimento da neoplasia. [1] Foram identificadas, também, mutações inativadoras do gene supressor tumoral ARID1A em ambos os tipos de tumor [6] e mutações ativadoras do gene da catenina  $\beta 1$  em 15-40% dos carcinomas endometrióides. [5] Adicionalmente, mutações no gene PTEN estão associadas ao carcinoma endometrióide e de células claras e mutações no gene PIK3CA estão associadas ao carcinoma de células claras. [6]

O *carcinoma mucinoso* exige um exame clínico-patológico bastante minucioso, já que se torna difícil diferenciá-lo de tumor metastático proveniente do trato gastrointestinal, mais especificamente do apêndice íleo-cecal. [7] Pensa-se que a maioria destes carcinomas tem origem em processos de metaplasia mucinosa de inclusões epiteliais, endometriose ou tumores de Brenner. [1] Uma pequena parte destes tumores desenvolve-se em associação com teratomas ováricos benignos. [1] A mutação ativadora do gene KRAS é a alteração genética mais observada, [5] sendo que alterações no gene TP53 também podem estar presentes neste tipo de carcinoma, diferentemente dos outros carcinomas do tipo I. [5]



Os *carcinomas serosos de baixo-grau* são extremamente raros e com um pequeno número de mutações genéticas. [1] As mutações encontradas nestes carcinomas são nos genes KRAS, BRAF e ERBB2. [7] Ao longo dos anos têm surgido diversas teorias acerca da origem destes tumores. Uma das teorias sugere que estes carcinomas têm início em inclusões epiteliais do ovário que sofrem metaplasia mülleriana, [1] já que a exposição das células mesoteliais ao microambiente das células do estroma, pode iniciar a sua alteração para epitélio mülleriano. [1] Uma outra teoria, refere que estes tumores se originam a partir de um sistema mülleriano secundário, que é um remanescente dos ductos de Müller e que se localizam no hilo ovárico. [1] No entanto, uma nova teoria surgida mais recentemente, sugere que este tipo de carcinoma tem origem em células do epitélio da trompa de Falópio que migram e se fixam na superfície epitelial do ovário, dando origem a quistos de inclusão que, mais tarde, se podem transformar em carcinomas serosos. [1]

Os *tumores de Brenner* são na sua maioria benignos e, portanto, não há estudos que permitam uma caracterização molecular extensiva deste subtipo histológico. Sabe-se que são compostos por epitélio de transição rodeado por estroma fibromatoso. [5]

## **Carcinomas Tipo II**

Nos carcinomas de tipo II, segundo a Organização Mundial de Saúde, estão incluídos os seguintes tipos histológicos: seroso de alto grau, carcinosarcoma, carcinoma indiferenciado e carcinoma peritoneal primário.

O *carcinoma seroso de alto grau* é responsável pela grande maioria dos cancros do ovário, sendo também o que tem pior prognóstico, já que geralmente só é diagnosticado numa fase avançada da doença. Em cerca de 80% dos casos está associado a uma mutação no gene TP53 [1] e a uma atividade proliferativa elevada (traduzida por Ki67 elevado). [1] Mutações nos genes

BRCA1 ou no BRCA2 estão presentes em 90% dos casos hereditários de carcinoma seroso de alto-grau. [1]

Análises genéticas recentes evidenciaram que este tipo de tumores pode ser dividido em 4 subtipos moleculares diferentes: mesenquimatoso, imunorreactivo, proliferativo e diferenciado, [5] sendo que subtipo imunorreactivo é o que tem melhor prognóstico, enquanto o pior prognóstico pertence ao subtipo mesenquimatoso. [1]

Nos últimos anos têm sido conduzidos estudos que apontam que estes carcinomas, na generalidade, têm origem em lesões precursoras da trompa, mas podem ocasionalmente ter origem no ovário. [6] A análise detalhada de peças cirúrgicas de salpingooforectomias bilaterais, realizadas em mulheres com mutações no gene BRCA ou com história familiar de cancro do ovário revelaram que, em mais de 70% dos casos, as trompas apresentam lesões precursoras microscópicas denominadas “*serous tubal intraepithelial carcinomas*” (STIC). [6] Adicionalmente, estas lesões precursoras foram também encontradas em cerca de 50-60% dos casos esporádicos de carcinoma seroso do ovário. [6] Casos com envolvimento apenas do ovário eram raros e não foram identificadas lesões precursoras nos mesmos. [6]

Estudos genéticos adicionais mostraram que este tipo de carcinoma, expressa o biomarcador Mülleriano PAX8, o que reforça a hipótese de uma origem tubária para estes tumores. [6]

Estudos recentes sugerem que a carcinogénese deste tipo de carcinoma se dá na junção do epitélio da trompa com o mesotélio da serosa tubária. Este local possui um extenso sistema linfovascular que pode, facilmente, ser invadido por células neoplásicas que se irão espalhar

rapidamente por toda a cavidade abdominal, levando ao aparecimento de carcinomatose peritoneal e, conseqüentemente, a um pior prognóstico destes tumores. [1]

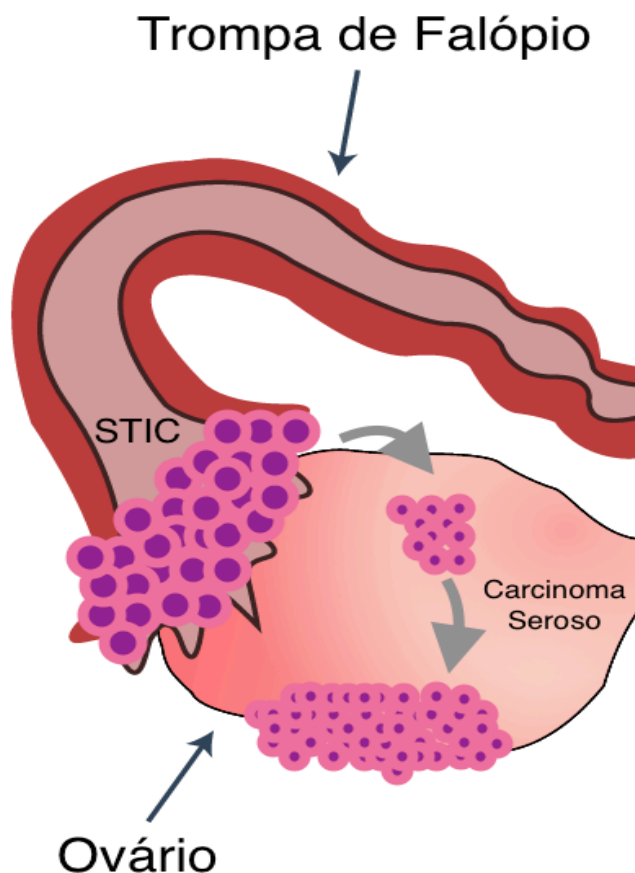


Figura 1: As células da porção distal da trompa iniciam a sua transformação neoplásica dando origem aos STICs (*serous tubal intraepithelial carcinomas*). Os STICs são resistentes à apoptose, o que se traduz na sua perda de adesão e conseqüentemente na invasão do ovário. O ovário, rico em fatores inflamatórios e hormonas devido à ovulação, conclui a transformação neoplásica destas células, culminando na formação de um carcinoma seroso de alto-grau. Adaptado de [8].

Os *carcinomas indiferenciados* são tumores pouco comuns que apresentam características díspares do carcinoma seroso de alto-grau. Ainda não está esclarecido se são tumores distintos ou uma variante pouco diferenciada do seroso de alto-grau. [5]

O *carcinossarcoma*, tal como o nome indica, é um tumor composto por tecido carcinomatoso e sarcomatoso. A grande parte dos investigadores concluiu que este subtipo resulta de carcinomas serosos de alto-grau que sofreram diferenciação sarcomatóide. [5]

O *carcinoma peritoneal primário* é extremamente semelhante ao seroso de alto-grau, pelo que vários investigadores o referem como sendo um carcinoma seroso de alto-grau em que praticamente não há envolvimento tumoral do ovário. [5]

## **Prevenção**

Nas últimas décadas a taxa de mortalidade por cancro do ovário nos EUA diminuiu cerca de 23%. [9] Este declínio foi acompanhado por uma diminuição da sua incidência que se deveu, em grande parte, à introdução de contraceptivos orais em 1960 e à expansão do seu uso até à década de 90. [9] No entanto, não houve uma redução na taxa de letalidade a 12 anos, o que indica que as melhorias feitas na deteção precoce e no tratamento não tiveram impacto na redução da mortalidade, [9] refletindo a proporção elevada de carcinomas do ovário detetados em fase já avançada.

Os métodos de rastreio mais recomendados atualmente realizados na população-geral (CA-125 com ecografia transvaginal anuais) não são eficazes. Isto acontece, em parte, devido à raridade deste tipo de carcinoma, já que as mulheres em geral têm um risco de apenas 1,3% de desenvolverem cancro do ovário ao longo da sua vida. [10] Assim, pensa-se que rastrear mulheres com um risco mais elevado de virem a ser diagnosticadas com este tipo de carcinoma seja mais

eficiente. [11] Mas para tal é necessário identificar estas mulheres, para que posteriormente se possam oferecer medidas preventivas.

### **Que mulheres rastrear?**

O risco individual de uma mulher desenvolver cancro do ovário pode ser calculado através de vários fatores: idade, história reprodutiva (uso de contraceptivos orais, paridade, amamentação e laqueação tubária), história familiar e presença de mutações genéticas. [9] Mulheres com uma história familiar sugestiva e com mutações genéticas são as que têm maior risco de desenvolver este tipo de neoplasia.

Há várias mutações genéticas responsáveis pelo aumento do risco de cancro do ovário. Cerca de 13% das mulheres com cancro do ovário possuem mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, estando estes genes mais ligados ao tipo histológico seroso de alto-grau. [9] Mutações nos genes MSH2, MLH1, MSH6 e PMS2, responsáveis pela Síndrome de *Lynch*, estão presentes em cerca de 0,8% dos cancros do ovário. [9] Outros dos genes associados ao carcinoma do ovário são o RAD51C e RAD51D, que em conjunto têm uma prevalência de 1,6%, e o PPM1D, responsável por 1,5% dos casos. [9]

Tabela 2: Genes de suscetibilidade para o cancro do ovário. Adaptado de [9].

Gene	Prevalência	Risco de cancro do ovário
BRCA1	8%	40%
BRCA2	5%	20%
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2	0,8%	8%
RAD51C	1%	9%
RAD51D	0,6%	10%
PPM1D	1,5%	25%

Analisando a tabela 2 pode concluir-se que cerca de 17% dos cancros do ovário estão associados a mutações genéticas.

### Como efetuar esse rastreio?

Algumas das particularidades que devem despertar a atenção para que uma mulher possa possuir alguma destas mutações incluem: história pessoal de cancro do ovário, história familiar de cancro do ovário/mama ou ovário/endométriо/cólon, diagnóstico em idade jovem, múltiplas neoplasias no mesmo indivíduo e cancro da mama no sexo masculino. [6] Assim, é recomendado mundialmente que todas as mulheres diagnosticadas com cancro do ovário sejam encaminhadas para consultas de aconselhamento genético, para que possam efetuar testes que possam identificar alguma mutação. [6] Tal prática irá permitir informar os familiares sobre as técnicas preventivas existentes. No entanto, este encaminhamento não acontece com a frequência desejada. Estima-se que apenas cerca de 20% das mulheres diagnosticadas com cancro do ovário sejam alvo de testes genéticos. [12] Algumas causas que contribuem para esta baixa taxa de encaminhamento

incluem a dificuldade de acesso, a baixa disponibilidade destes testes e uma falta de conhecimento por parte dos médicos sobre esta problemática. [12]

Os cuidados primários de saúde também deveriam ter um papel fundamental na orientação de mulheres que possam ter um risco elevado de desenvolver cancro do ovário. [6] A avaliação da história familiar por parte dos médicos de família permitiria que fossem identificadas famílias com um possível alto risco para este tipo de neoplasia, para que depois fossem referenciadas para consultas especializadas de genética.

Consequentemente, estas duas medidas, poderiam ter algum impacto na redução da incidência desta neoplasia.

### **Medidas de prevenção atualmente existentes**

A teoria emergente de que a maior parte dos cancros do ovário têm origem nas trompas de Falópio e não no ovário em si, mudou a maneira de pensar acerca de possíveis medidas preventivas para esta neoplasia.

#### **A. Prevenção Cirúrgica**

Existem diferentes protocolos cirúrgicos com eficácia comprovada sobre a sua capacidade de prevenção do cancro do ovário. No entanto, a recomendação de cada um deles depende do risco que cada mulher tem de vir a desenvolver neoplasia do ovário. Assim, é consensual a nível mundial que se deve primeiro quantificar esse risco, para que depois se possa oferecer a cirurgia mais adequada.

### Mulheres de alto-risco

A medida que atualmente é considerada a mais eficaz na prevenção do cancro do ovário é a salpingooforectomia bilateral. [9] Mas, para que esta seja recomendada, o risco de desenvolver neoplasia deve ser superior ao risco inerente à cirurgia. Atualmente não é consensual entre a comunidade científica qual o nível de risco absoluto que indique a cirurgia. [13] Alguns autores [9,13] consideram que um risco superior ou igual a 5% deve recomendar a realização desta cirurgia. Este cálculo de risco baseia-se na análise da história familiar, história reprodutiva e pesquisa de mutações genéticas já descritas, dando maior ênfase às encontradas nos genes BRCA1 e BRCA2.

A decisão de realizar a cirurgia profilática deve ser individualizada às circunstâncias de cada mulher. Deve-se ter em atenção a sua idade e o desejo reprodutivo, bem como a presença ou não de patologia uterina. [14] Assim, está descrito que a salpingooforectomia bilateral deve ser oferecida as mulheres de alto-risco (risco  $\geq 5\%$ ) entre os 35 e os 40 anos e quando estas já completaram o seu desejo de serem mães. [14,15] Este procedimento reduziria o risco em cerca de 80%. [14] Um estudo recente da *Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group* revelou que a realização desta cirurgia também reduz o risco de aparecimento de cancro de mama em mulheres pré-menopausa com mutação no gene BRCA2; esta proteção não foi evidenciada para as portadoras de mutação no BRCA1. [15]

É de extrema importância ter em consideração que a realização de ooforectomia bilateral numa mulher pré-menopausa apresenta maior morbidade do que numa mulher pós-menopausa, devido à diminuição abrupta dos níveis hormonais. Logo, deve ser recomendado a estas mulheres que façam terapêutica hormonal de substituição (THS) até atingirem a idade da menopausa natural, devido ao risco aumentado de patologia cardiovascular e osteoporose, entre outras comorbilidades.



[14] No entanto, A THS está contraindicada caso a mulher apresente história pessoal de cancro da mama. Outra problemática associada à THS é a possibilidade de esta aumentar o risco de cancro do endométrio. Assim, pode ser aconselhado realizar histerectomia em conjunto com a salpingooforectomia bilateral, pesando sempre os riscos inerentes a este procedimento. [14]

### Mulheres de baixo-risco

Infelizmente, mais de 80% dos carcinomas do ovário desenvolvem-se em mulheres que não possuem um risco igual ou superior a 5%. [9] Tendo em conta que são mulheres com baixo-risco, a realização de salpingooforectomia bilateral profilática deve ser muito bem ponderada. Pode ser aconselhada a sua realização de modo eletivo em mulheres pós-menopausa que se irão submeter a cirurgia abdominal por outras patologias benignas. [9,14]

Para as mulheres que ainda não atingiram a menopausa e já completaram o desejo de serem mães, pode ser recomendado apenas a salpingectomia bilateral, com preservação ovárica aquando da realização de cirurgia do foro ginecológico por outros motivos. [9,14] É uma decisão que deve ser tomada pela mulher, sendo que o médico tem apenas o papel de alertar para o efeito protetor que a remoção de ambas as trompas de Falópio possa ter, já que a maior parte dos carcinomas serosos de alto-grau se desenvolvem na porção distal das mesmas. Esta técnica iria permitir diminuir a sua incidência e, conseqüentemente, a mortalidade desta neoplasia visto este subtipo histológico ser o mais letal. Adicionalmente, preservando os ovários, as mulheres não irão sofrer dos sintomas provocados pela diminuição aguda dos níveis de estrogénios.

Recentemente, dois estudos mostraram evidência da eficácia da salpingectomia como meio de prevenção do cancro do ovário. *Falconer et al* levaram a cabo um estudo de coorte de base populacional na Suécia, que concluiu que a salpingectomia bilateral reduz o risco de neoplasia do

ovário em 65%. [10] Também *Rice et al* realizaram um estudo de caso-controlo de base populacional em 2014 que obteve uma redução do risco desta neoplasia em 42% após a realização de salpingectomia bilateral. [10]

*Hanley et al* publicaram em 2017, um artigo que demonstrava um elevado grau de segurança associado à salpingectomia como medida preventiva do cancro do ovário. Analisaram as taxas de complicações peri e pós-operatórias de mulheres submetidas a apenas histerectomia, histerectomia associada a salpingooforectomia bilateral e histerectomia associada a salpingectomia bilateral. Concluíram que mulheres que realizaram histerectomia com salpingectomia bilateral não apresentaram um aumento das complicações major e o número de dias de internamento hospitalar também não variou entre os dois grupos. [16]

Uma das preocupações inerentes à realização de salpingectomia é o seu possível efeito negativo sobre a função ovárica, que pode ser causado pela diminuição da sua perfusão. [15] *Song et al* realizaram um estudo em 2016 sobre as consequências da salpingectomia aquando da realização de histerectomia laparoscópica. Concluíram que os valores da hormona Anti-Mülleriana (AMH) não apresentavam diferenças significativas entre o grupo que realizou salpingectomia e o que não realizou. [15] No entanto, são necessários estudos mais prolongados no tempo para que se comprove efetivamente que este procedimento cirúrgico não acarreta riscos para a função ovárica.

Outra medida que ao longo dos anos tem vindo a demonstrar alguma eficácia na prevenção do carcinoma do ovário é a laqueação tubária. Há vários estudos que demonstram uma redução na incidência de cancro do ovário em mulheres submetidas a este procedimento. *Rice et al* em 2014 demonstraram que mulheres que realizaram laqueação tubária apresentavam uma diminuição de 24% no risco de desenvolver neoplasia do ovário. [10]

No entanto, esta proteção é maior para certos subtipos histológicos de carcinoma do ovário. A porção distal da trompa de Falópio, para além de ser o principal ponto de origem do carcinoma seroso de alto-grau, permite também a passagem de agentes causadores de cancro do ovário, que poderão dar origem a outros subtipos histológicos como o carcinoma endometrióide e de células claras. [17] A laqueação tubária protegeria contra o efluxo de células vindas do trato reprodutivo inferior, como carcinogénios e células endometrióides malignas ou pré-malignas que alcançariam o ovário via menstruação retrógrada. [17] Por esta razão, este método apresenta maior eficácia nestes dois subtipos de carcinoma. A evidência para os subtipos serosos não é tão grande visto que as células que darão origem a este subtipo permanecem no local.

O objetivo principal das mulheres que se submetem a laqueação tubária é a contraceção definitiva. Os recentes desenvolvimentos acerca da fisiopatologia do cancro do ovário têm tido implicações a nível das escolhas que as mulheres, juntamente com os seus médicos, fazem sobre qual o melhor método contraceptivo definitivo a usar. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento no número de salpingectomias como substitutas da laqueação tubária, o que pode refletir uma maior sensibilização por parte dos médicos acerca da problemática do cancro do ovário. [17,18]

Este procedimento apresenta maior proteção para a neoplasia do ovário do que a laqueação tubária, já que além de prevenir os carcinomas endometrióide e de células claras, previne também o aparecimento do subtipo seroso que se origina na porção distal das trompas de Falópio. [19]

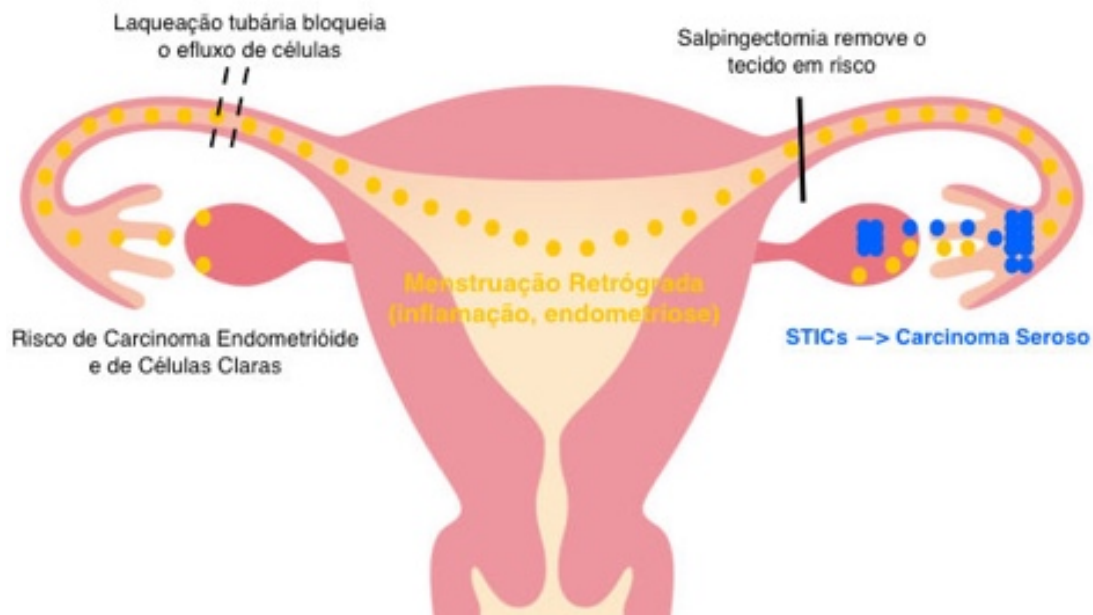


Figura 2: A laqueação tubária protege contra o efluxo de células vindas do trato reprodutivo inferior, pelo que apresenta maior proteção para o subtipo endometrióide e de células claras. Por outro lado, a salpingectomia apresenta uma proteção redobrada para a neoplasia do ovário visto que, para além de eliminar o efluxo de células, remove também o tecido que poderá dar origem aos STICs e, mais tarde, ao carcinoma do subtipo seroso. Adaptado de [20].

Em 2014, foi publicado um estudo caso-controlo de base populacional que demonstrou maior eficácia preventiva de métodos excisionais de contraceção tubária, como a salpingectomia, quando comparados com métodos não excisionais, como a laqueação tubária. [19] *McAlpine et al* levaram a cabo um estudo no Canadá que revelou que a duração da salpingectomia é apenas 10.2 minutos superior à laqueação tubária, sendo que também não houve diferenças estatisticamente significativas entre o tempo de internamento hospitalar dos dois métodos de contraceção definitiva. [18]

## **B. Prevenção Médica**

Apesar das medidas cirúrgicas descritas acima serem as mais eficazes na prevenção do cancro do ovário, nem todas as mulheres se sentem preparadas para se submeterem a tais procedimentos devido aos riscos inerentes aos mesmos. Assim, é necessário oferecer a estas mulheres outros métodos preventivos que não sejam invasivos.

### B1- Contraceptivos Orais

A teoria da ovulação incessante foi, durante várias décadas, apontada como a principal causa para o surgimento da neoplasia do ovário. [5] O fluido folicular libertado a cada ovulação causa um microambiente inflamatório junto da porção distal da trompa de Falópio, já que este fluido é composto por leucócitos, citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigénio. A cada ovulação a trompa é continuamente exposta a este ambiente ovulatório, o que provoca danos no DNA e o surgimento de mutações no gene p53 das células da porção distal da trompa de Falópio, que irão dar origem aos STICs e, conseqüentemente, ao carcinoma seroso de alto-grau. [21] Assim, como os contraceptivos orais reduzem o número de ovulações durante a vida assistir-se-ia a uma redução da incidência do cancro do ovário.

Há vários estudos realizados ao longo dos últimos anos que comprovam a eficácia dos contraceptivos orais na prevenção desta neoplasia. Na população em geral, em média, o risco de desenvolver cancro do ovário reduz-se entre 5 a 8% por cada ano de uso dos contraceptivos. Essa redução chega aos 50% se o uso for de pelo menos 10 anos. [12] No entanto, nas portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, os contraceptivos levam a uma diminuição do risco de cerca de 50% com qualquer duração do uso dos contraceptivos. Essa proteção passa para 60% se o seu uso se prolongar por 6 ou mais anos. [12] A redução do risco pode-se manter durante vários

anos após a interrupção do uso dos contraceptivos. Alguns autores referem que se mantém por 15 anos, [16] enquanto outros mencionam que perdura por 30 anos. [19]

*Havrilesky et al* realizaram uma revisão sistemática e meta-análise de vários artigos e chegaram à conclusão que o efeito protetivo dos contraceptivos é tanto maior quanto menor for o tempo decorrido desde a última utilização. [21] Outros dos aspectos analisados por *Havrilesky et al* foi a relação entre a dose hormonal da pílula e a incidência de cancro do ovário, tendo concluído que não há relação entre as mesmas. [21] Assim, não há diferenças entre as pílulas de alta dosagem que se usavam antigamente e as atuais que são de baixa dosagem. *Faber et al* também investigaram a relação entre as dosagens hormonais dos contraceptivos e o risco de cancro do ovário e chegaram à conclusão que pílulas que contenham apenas progestativos não são eficazes na prevenção desta neoplasia. Apenas as pílulas combinadas o são. [21]

É importante ter em conta que os contraceptivos orais aumentam o risco trombótico, principalmente em mulheres de maior risco (mulheres com história familiar de eventos tromboembólicos e fumadoras). Assim, não é recomendada a sua utilização por este grupo de mulheres. [6] Outro dos aspectos que se deve ter em conta é a possibilidade de haver um aumento do risco de cancro da mama em mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Há estudos que comprovam um aumento desse risco em formulações anteriores a 1975, mas este risco desaparece com as novas formulações dos contraceptivos orais. [6]

Há vários estudos que analisam a relação entre o uso de contraceptivos orais e os diferentes subtipos histológicos de cancro do ovário. A conclusão que se retira destes estudos é que apenas protegem contra os subtipos endometrióide, de células claras e serosos, mas não contra o subtipo mucinoso. [6,12,21]

Para além de conferirem proteção para o cancro do ovário, há estudos que indicam que o uso de contraceptivos orais tem também efeitos benéficos sobre outro tipo de neoplasias, como é o caso do cancro do endométrio e colorretal. [24] Adicionalmente, o seu uso não está associado ao surgimento de outro tipo de neoplasias ao longo da vida, [24] pelo que se torna uma medida preventiva bastante segura para as mulheres.

### **C. Medidas preventivas para o futuro**

#### C1. Ácido acetilsalicílico / AINEs

Está estabelecido que a existência de um microambiente inflamatório é um dos principais potenciadores da carcinogénese. Como já referido anteriormente, durante a ovulação é libertado um fluido folicular rico em prostaglandinas e outras substâncias inflamatórias. Também os focos de endometriose, resultantes da menstruação retrógrada, provocam um ambiente inflamatório junto do ovário e trompa de Falópio. [21] Assim, em teoria, os anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) diminuiriam a inflamação e, conseqüentemente, o risco de desenvolvimento de cancro do ovário. [25, 26] A aspirina (ácido acetilsalicílico) é um dos AINEs mais utilizados a nível mundial e inibe a cicloxigenase (COX), que é a responsável pela produção de prostaglandinas. [25] Estando as prostaglandinas associadas à carcinogénese epitelial, esta seria reduzida com o uso da aspirina. [26] Após a menopausa, a maior parte dos estrogénios endógenos é produzida através da conversão de androgénios pela enzima aromatase no tecido adiposo. [25] Sendo os estrogénios um dos fatores de risco para o cancro do ovário qualquer substância que diminua a atividade da aromatase, diminuiria o risco de cancro do ovário, principalmente em mulheres obesas. [25] Estudos in vitro demonstraram que a prostaglandina E2 pode aumentar a expressão da aromatase, pelo que se pensa

que este poderá ser outro dos mecanismos responsáveis pelo efeito protetor conferido pela aspirina. [25]

Múltiplos estudos observacionais dos últimos anos têm corroborado esta teoria. Numa meta-análise de 12 estudos caso-controlo de base populacional comprovou-se que o uso da aspirina está associado a uma redução de 10% do risco de cancro do ovário, aumentando para 20% se o seu uso for diário. [21,25,27] Se usado regularmente em baixa-dose (<100 mg/dia) a redução do risco aumenta ainda mais, para cerca de 34%. [21] Este efeito protetivo só foi evidenciado para os subtipos endometrióide, seroso e mucinoso. [21]

No entanto, há outros estudos que não associam a aspirina à diminuição do risco do cancro do ovário. [27] Como os resultados de vários estudos são contraditórios tem de se ponderar a relação risco-benefício do uso da aspirina. A incidência do cancro do ovário na população em geral é de cerca de 1,3%, [10] pelo que apenas um fármaco extremamente eficiente e seguro seria recomendado nestas mulheres. Contudo, há mulheres que apresentam um elevado risco de desenvolver a neoplasia, nomeadamente as portadoras de mutações no BRCA1 e BRCA2, nas quais já poderia ser justificado o uso deste fármaco. É este grupo de mulheres que possivelmente mais beneficiariam com a aspirina, pelo que futuros estudos que se foquem neste sub-grupo populacional devem ser realizados, [27,28] para que se possa comprovar com segurança a viabilidade do uso da aspirina como meio de prevenção do cancro do ovário.

## C2. Metformina

A metformina é um fármaco hipoglicemiante usado em grande escala em todo o mundo. Vários ensaios pré-clínicos e estudos epidemiológicos têm demonstrado o seu potencial no



tratamento e prevenção do cancro do ovário. [19] Uma meta-análise de 4 estudos concluiu que este fármaco reduz o risco desta neoplasia em cerca de 43%. [21].

O seu efeito anti-neoplásico deve-se a mecanismos indiretos e diretos. A insulina e o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1) promovem o crescimento celular. Assim, o mecanismo indireto propõe que a metformina ao aumentar a sensibilidade das células periféricas à insulina e ao aumentar o número de proteínas transportadoras do IGF (IGFBP), reduz a insulina e o IGF circulantes, levando à inibição do crescimento tumoral. [29,30] Por outro lado, o mecanismo direto refere que a metformina ao entrar na célula inibe o complexo I da cadeia respiratória mitocondrial, levando a uma diminuição da adenosina trifosfato (ATP) disponível. Esta redução do ATP promove a ativação da proteína cinase adenosina 5'-monofosfato activada (AMPK), que por sua vez inibe a via de sinalização mTOR, responsável pela proliferação tumoral. [29,30]

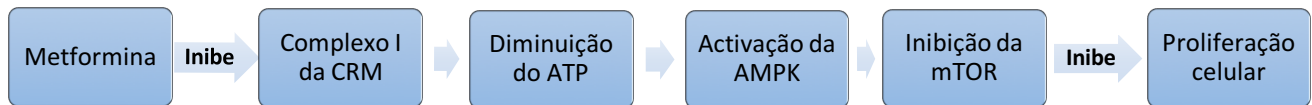


Figura 3: Mecanismo direto de ação da metformina. CRM, cadeia respiratória mitocondrial. ATP, adenosina trifostato. AMPK, proteína cinase adenosina 5'-monofosfato activada. Adaptado de [29,30].

No entanto, os estudos até agora efetuados têm algumas limitações. Primeiramente, os ensaios in vitro usam doses supra-fisiológicas de metformina, sendo importante descobrir se doses fisiológicas produzirão os mesmos resultados. Em segundo, os estudos epidemiológicos realizados

só analisaram doentes que usavam a metformina como tratamento para a diabetes, pelo que é importante compreender se existe potencial protetor também em doentes sem diabetes. [30]

Assim, com os resultados atuais ainda não se justifica o uso da metformina com o objetivo principal de prevenir o cancro do ovário, estando a ser realizados ensaios de fase II e III para melhor testar este efeito da metformina. [29]

### C3. Progesterona

O risco de desenvolver cancro do ovário está associado a fatores hormonais. Está provado que os estrogénios aumentam o risco para esta neoplasia, enquanto se pensa que a progesterona pode ter um efeito preventivo. [31] Durante a gravidez a placenta produz progesterona em níveis 10 vezes superiores ao normal, pelo que mulheres grávidas apresentam um risco reduzido para cancro do ovário. [31] Além disso, foi observado que mulheres que apresentem tumores do ovário que possuem uma grande expressão de receptores de progesterona têm um prognóstico mais favorável. [31] Um estudo realizado por *Wilailak et al* demonstrou que o uso de acetato de medroxiprogesterona por 3 anos reduz o risco de cancro do ovário em 83%. [32]

A perda de função da proteína p53 é necessária para a transformação maligna das células do epitélio tubário, visto que mutações no gene supressor tumoral TP53 são identificadas em quase todas os carcinomas serosos de alto-grau e nas lesões STICs. [32] Estas mutações são causadas pelas consecutivas ovulações e pela menstruação retrógrada, como já explicitado anteriormente. Mas se estes eventos são bastante frequentes durante a vida da mulher e o risco de cancro do ovário é baixo, tem de haver algum mecanismo que previna esta transformação celular. Estudos *in vitro* demonstraram que a progesterona tem a capacidade de provocar a necroptose de células epiteliais com defeitos na proteína p53. [32] Assim, a progesterona tem o potencial de ser um dos meios

mais eficazes para prevenir a transformação epitelial que ocorre logo no início da carcinogénese ovárica.

Estes resultados promissores começam a abrir caminho para que se efetuem ensaios clínicos para averiguar se a progesterona tem, de facto, um papel quimiopreventivo na neoplasia do ovário, para que possa ser usado no futuro como tal.

#### C4. Estatinas

As estatinas são um grupo de fármacos com propriedades hipolipemiantes, usadas frequentemente para tratar a hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares. O seu papel como agente anti-neoplásico tem vindo a ser estudado, mas os resultados ainda não são conclusivos. [33] Enquanto que um estudo dinamarquês não mostrou redução do risco do cancro do ovário, uma meta-análise evidenciou uma diminuição do risco de 21%, aumentando para 52% se o uso das estatinas fosse prolongado por mais de 5 anos. [34]

Este efeito preventivo pode ser explicado por diversos mecanismos. Vários ensaios pré-clínicos demonstraram que as estatinas são capazes de impedir o desenvolvimento de células neoplásicas já que estas inibem a síntese de colesterol, uma substância essencial ao crescimento tumoral. [34] Há também evidências que este fármaco é capaz de induzir a apoptose das células neoplásicas e impedir a sua proliferação através da inibição da ativação de diversas vias de sinalização intracelular. [34] Adicionalmente, um ensaio pré-clínico demonstrou que a lovastatina diminuiu a incidência de STICs em ratos. [22]

Visto que as estatinas são fármacos usados por uma grande parte da população e apresentam poucos efeitos secundários, estes resultados requerem uma investigação mais aprofundada sobre os potenciais benefícios das estatinas sobre o cancro do ovário.

### C5. Salpingectomia com ooforectomia tardia

A realização de salpingectomia com ooforectomia tardia tem sido proposta como alternativa à salpingooforectomia bilateral em mulheres de alto risco, [15] visto que algumas das portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e 2 escolhem não remover os ovários devido aos efeitos secundários que isso origina (menopausa prematura e infertilidade).

Neste procedimento propõe-se que se realize uma primeira cirurgia em que são removidas ambas as trompas de Falópio, seguida de uma segunda cirurgia para a remoção dos ovários. Após a salpingectomia, as trompas devem ser cuidadosamente analisadas através do protocolo SEE-FIM (*Sectioning and Extensively Examining the FIMbriated End*) [15] com o objetivo de encontrar lesões ocultas. Caso hajam alterações também deve ser avaliada a expressão imunohistoquímica das proteínas p53 e o índice Ki67. [6]

Em 2013, *Kwon et al* publicaram uma análise sobre os resultados a longo prazo e custo-benefício da aplicação deste modelo de cirurgia em mulheres de alto-risco. Chegaram à conclusão que a salpingooforectomia bilateral permanece como a estratégia mais eficaz e com menos custos no que diz respeito à sobrevivência das doentes. [6,15] No entanto, tendo em conta os *Quality Adjusted Life Years* (QALY), a salpingectomia bilateral aos 40 anos seguida de ooforectomia aos 50 anos confere um melhor custo-benefício. [6,15] Foi também realizado um inquérito online para as mulheres de alto-risco que revelou que cerca de um terço destas mulheres estaria bastante interessada neste tipo de cirurgia, mesmo que tal implicasse um aumento do risco de cancro do ovário comparativamente à salpingooforectomia bilateral. [15]

Atualmente, apesar dos benefícios teóricos deste procedimento serem evidentes, ainda não há recomendações para a sua realização. O grau de proteção ainda não é completamente conhecido, o que se deve em grande parte à falta de certeza sobre a percentagem de carcinomas do ovário que

têm origem tubária. O facto de ser necessário realizar duas intervenções aumenta os riscos cirúrgicos e, adicionalmente, a salpingectomia bilateral não confere proteção contra o cancro da mama em mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2. [6]

Assim, são necessários estudos prospectivos que comparem o grau de proteção e eficácia deste tipo de cirurgia comparativamente à salpingooforectomia bilateral para que, mulheres de alto-risco que se recusem a realizar esta última cirurgia, tenham uma outra alternativa que seja igualmente preventiva.

## **Conclusão**

A taxa de mortalidade por cancro do ovário permanece elevada apesar dos esforços que têm vindo a ser feitos ao longo das últimas décadas, nomeadamente a nível da terapêutica. Nenhuma modalidade de rastreio se mostrou realmente eficaz até à atualidade, pelo que o diagnóstico, geralmente, se faz já num estágio avançado. Com a falta de um programa de rastreio que tenha impacto na sobrevivência global desta neoplasia, recomenda-se que o foco se direcione para a criação de estratégias de prevenção.

Compreender a fisiopatologia do cancro do ovário é fundamental para que se desenvolvam medidas preventivas. Nos últimos anos, os investigadores chegaram à conclusão que a maior parte dos carcinomas serosos do ovário têm origem na porção distal da trompa de Falópio e não no ovário em si. A endometriose tem também um papel importante na carcinogénese da neoplasia do ovário, nomeadamente nos subtipos endometrióide e de células claras. Estas descobertas levaram a uma abordagem mais informada relativamente às medidas de prevenção possíveis de serem aplicadas.

Existem diversas modalidades de prevenção com eficácia comprovada, devendo-se adequar cada medida preventiva às características da mulher em questão. É de extrema importância quantificar o risco que cada mulher tem de desenvolver cancro do ovário, visto que tal vai influenciar a escolha do melhor protocolo preventivo para a mesma. À medida que o aconselhamento genético se vai tornando mais acessível, vai sendo possível identificar cada vez mais mulheres com alto-risco para a neoplasia do ovário. É este subgrupo de mulheres que mais beneficiará com medidas de prevenção médicas e cirúrgicas.

Mutações nos genes BRCA 1 e 2 conferem um elevado risco. Sendo assim, estas mulheres devem ser aconselhadas a realizar salpingooforectomia bilateral entre os 35 e os 40 anos. A salpingectomia bilateral é também um protocolo cirúrgico com eficácia comprovada e deve ser oferecida e discutida com mulheres de baixo-risco aquando da realização de cirurgia ginecológica por outros motivos ou como método contraceptivo definitivo, em detrimento da laqueação tubária.

No entanto, há mulheres que não se sentem preparadas para se submeterem a estas intervenções cirúrgicas, tornando-se importante disponibilizar-lhes medidas de prevenção médica. O uso de contraceptivos orais reduz o risco de desenvolvimento de alguns subtipos histológicos de carcinoma do ovário, nomeadamente o seroso, pelo que deve ser aconselhado como método contraceptivo.

Nos últimos anos têm surgido evidências de que fármacos usados para tratar outras doenças, podem ter também um efeito protetor para o cancro do ovário, como é o caso da aspirina, metformina, progesterona e estatinas. Apesar dos resultados promissores já existentes, ainda não há indicação formal para o seu uso com o objetivo principal de prevenção do cancro do ovário, sendo necessários mais estudos prospectivos que demonstrem categoricamente a sua eficácia e segurança. Com perspectivas de futuro, tem vindo a ser proposta e estudada a aplicação de um

novo protocolo cirúrgico para mulheres de alto risco, que se baseia na realização de salpingectomia com ooforectomia tardia. Apesar do benefício teórico que esta medida oferece, há várias dúvidas que ainda não obtiveram resposta, pelo que a realização de mais estudos é vital para que se incorpore esta medida na prática clínica.

Num futuro próximo, espera-se que as estratégias de prevenção mencionadas neste artigo possam reduzir a incidência da neoplasia do ovário e, conseqüentemente, a sua mortalidade. Adicionalmente, espera-se que as estratégias que estão a ser ponderadas de momento possam reduzir ao máximo o risco de cancro do ovário, minimizando os efeitos secundários e a perda de qualidade de vida das doentes.

### **Agradecimentos**

A todos aqueles que tornaram este trabalho possível, aqui fica o meu sincero agradecimento.

Agradeço especialmente à Prof. Dra. Ana Luísa Areia e à Prof. Dra. Anabela Mota Pinto por me terem aceite como tutoranda, pelo seu apoio imprescindível, rigorosa orientação e disponibilidade manifestada durante a realização deste trabalho.



## **Bibliografia**

1. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Subtypes of Ovarian Cancer and Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics*. 2017;7(1):12.
2. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
3. American Cancer Society. “Survival Rates or Ovarian Cancer, by Stage”. [document n the Internet]; 2014; updated 2016. Available from <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
4. Nezhat F, Apostol R, Nezhat C, Pejovic T. New insights in the pathophysiology of ovarian cancer and implications for screening and prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(3):262-267.
5. Kurman R, Shih I. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis. *The American Journal of Pathology*. 2016;186(4):733-747.
6. Walker J, Powell C, Chen L, Carter J, Bae Jump V, Parker L et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*. 2015;121(13):2108-2120.

7. Furuya M. Ovarian Cancer Stroma: Pathophysiology and the Roles in Cancer Development. *Cancers*. 2012;4(4):701-724.
8. Veronica Tisato E. Current Preclinical Models of Ovarian Cancer. *Journal of Carcinogenesis & Mutagenesis*. 2015;06(02).
9. Sopik V, Rosen B, Giannakeas V, Narod S. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part III. Prospects for the future. *Gynecologic Oncology*. 2015;138(3):757-761.
10. Harris A. Salpingectomy and Ovarian Cancer Prevention. *Nursing for Women's Health*. 2015;19(6):543-549.
11. Berchuck A, Havrilesky L, Kauff N. Is There a Role for Ovarian Cancer Screening in High-Risk Women?. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(13):1384-1386.
12. Hoskins P, Gotlieb W. Missed therapeutic and prevention opportunities in women with BRCA-mutated epithelial ovarian cancer and their families due to low referral rates for genetic counseling and BRCA testing: A review of the literature. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2017;67(6):493-506.
13. Giannakeas V, Sopik V, Shestopaloff K, Iqbal J, Rosen B, Akbari M et al. A model for estimating ovarian cancer risk: Application for preventive oophorectomy. *Gynecologic Oncology*. 2015;139(2):242-247.

14. Pérez-López F, 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.
15. Long Roche K, Abu-Rustum N, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer*. 2017;123(10):1714-1720.
16. Hanley G, McAlpine J, Pearce C, Miller D. The performance and safety of bilateral salpingectomy for ovarian cancer prevention in the United States. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;216(3):270.e1-270.e9.
17. Callahan R, Kopf G, Strauss J, Tworoger S. Tubal contraception and ovarian cancer risk: a global view. *Contraception*. 2017;95(3):223-226.
18. McAlpine J, Hanley G, Woo M, Tone A, Rozenberg N, Swenerton K et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(5):471.e1-471.e11.
19. Lessard-Anderson C, Handlogten K, Molitor R, Dowdy S, Cliby W, Weaver A et al. Effect of tubal sterilization technique on risk of serous epithelial ovarian and primary peritoneal carcinoma. *Gynecologic Oncology*. 2014;135(3):423-427.

20. Jutzi, Leah. “British Columbia’s Ovarian Cancer Prevention Initiative”. Ovarian Cancer National Conference. [document on the internet]. 2014. Available from <https://pt.slideshare.net/OvarianCancerNationalAlliance/ovarian-cancer-todayjutzi>
21. Salvador S, Scott S, Francis J, Agrawal A, Giede C. No. 344-Opportunistic Salpingectomy and Other Methods of Risk Reduction for Ovarian/Fallopian Tube/Peritoneal Cancer in the General Population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2017;39(6):480-493.
22. Temkin S, Bergstrom J, Samimi G, Minasian L. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017;60(4):738-757.
23. Havrilesky L, Moorman P, Lowery W, Gierisch J, Coeytaux R, Urrutia R et al. Oral Contraceptive Pills as Primary Prevention for Ovarian Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(1):139-147.
24. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee A, Fielding S, Hannaford P. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners’ Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;216(6):580.e1-580.e9.
25. Fathalla M. Non-hormonal interruption of incessant ovulation as a potential approach for ovarian cancer prevention. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2016;132(3):356-358.

26. Zhang D, Bai B, Xi Y, Wang T, Zhao Y. Is aspirin use associated with a decreased risk of ovarian cancer? A systematic review and meta-analysis of observational studies with dose-response analysis. *Gynecologic Oncology*. 2016;142(2):368-377.
27. Tsoref D, Panzarella T, Oza A. Aspirin in Prevention of Ovarian Cancer: Are We at the Tipping Point?. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(2):djt453-djt453.
28. Lheureux S, Karakasis K, Oza A. How to assess the potential interest of aspirin in ovarian cancer?. *Cancer Epidemiology*. 2015;39(5):790-791.
29. Stine J, Bae-Jump V. Metformin and Gynecologic Cancers. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2014;69(8):477-489.
30. Febbraro T, Lengyel E, Romero I. Old Drug, New Trick. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2015;70(2):91-92.
31. Jeon S, Hwang K, Choi K. Effect of steroid hormones, estrogen and progesterone, on epithelial mesenchymal transition in ovarian cancer development. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2016;158:1-8.
32. Wu N, Huang H, Chao T, Chou H, Fang C, Qin C et al. Progesterone Prevents High-Grade Serous Ovarian Cancer by Inducing Necroptosis of p53-Defective Fallopian Tube Epithelial Cells. *Cell Reports*. 2017;18(11):2557-2565.

33. Khan M, Fatima K, Rameez. Impact of statins on risk and survival of ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2015;26(3):240.
  
34. Liu Y, Qin A, Li T, Qin X, Li S. Effect of statin on risk of gynecologic cancers: A meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gynecologic Oncology*. 2014;133(3):647-655.