



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARTA ISABEL FIALHO PEREIRA

***Prophylactic salpingectomy as an alternative to salpingo-
oophorectomy among BRCA mutation carriers***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROF. DOUTORA MARIA MARGARIDA OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

MESTRE ÂNGELA SORAIA REIS RODRIGUES

ABRIL/2020

Salpingectomia profilática como alternativa à salpingo-ooforectomia em mulheres portadoras da mutação BRCA

Artigo de revisão

Por:

Marta Isabel Fialho Pereira

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço eletrónico: martaifp96@gmail.com

Orientadora:

Prof. Doutora Maria Margarida Oliveira Figueiredo Dias

Professora Auxiliar com agregação de Ginecologia da Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Co-orientadora:

Mestre Ângela Soraia Reis Rodrigues

Assistente convidada de Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de
Coimbra

Abril de 2020

Índice

Resumo	3
<i>Abstract</i>	4
1. Introdução.....	5
2. Materiais e Métodos.....	6
3. Cancro do ovário	
3.1. Epidemiologia no Mundo e em Portugal.....	7
3.2. Classificação histológica.....	7
3.3. Carcinogénese.....	8
4. Mutações BRCA	
4.1. Genes e proteínas BRCA.....	14
4.2. Risco de cancro nos portadores.....	15
5. Estratégias para redução do risco de cancro do ovário em portadoras de mutações BRCA	
5.1. Vigilância clínica.....	17
5.2. Quimioprevenção.....	19
5.3. Salpingo-ooforectomia bilateral.....	22
6. O potencial da salpingectomia bilateral com ooforectomia diferida como futura estratégia preventiva	
6.1. Vantagens.....	28
6.2. Desvantagens.....	30
6.3. Aceitação pelas portadoras de mutações de BRCA e pelos especialistas.....	31
6.4. Passado, presente e futuro.....	33
6.5. Recomendações atuais.....	37
7. Discussão e conclusão.....	39
Referências bibliográficas.....	41

Resumo

O cancro do ovário é a neoplasia ginecológica com maior mortalidade à escala global. Mutações nos genes BRCA são responsáveis por 10 a 15% dos casos de cancro de ovário. Mulheres portadoras destas mutações apresentam um risco aumentado de desenvolver cancro do ovário, pelo que a implementação de métodos preventivos é essencial. Este trabalho pretende fazer uma revisão narrativa sobre o interesse da salpingectomia bilateral como alternativa à salpingo-ooforectomia bilateral na prevenção do cancro do ovário em mulheres portadoras de mutação no gene BRCA, fornecendo uma visão atualizada deste tema científico.

Múltiplos estudos moleculares e histológicos realizados após salpingo-ooforectomia bilateral em mulheres portadoras de mutações BRCA mostraram que grande parte dos carcinomas epiteliais do ovário tem origem nas trompas de Falópio, tendo esta observação conduzido à hipótese tubária como modelo explicativo da carcinogénese destes tumores. Existem vários métodos utilizados na prevenção do cancro do ovário nas portadoras de mutações BRCA, que incluem a vigilância clínica, quimioprevenção e salpingo-ooforectomia bilateral. Atualmente, a técnica mais recomendada é a salpingo-ooforectomia bilateral, por ser a mais segura e eficaz na redução do risco. Todavia, esta técnica está associada a importantes consequências para a saúde da mulher por induzir uma menopausa precoce, razão pela qual muitas mulheres recusam esta intervenção. A salpingectomia bilateral com ooforectomia diferida foi proposta como uma alternativa, obviando à consequência indesejável da menopausa precoce. No entanto, não existem estudos que comprovem a segurança e eficácia da salpingectomia bilateral com ooforectomia diferida nas mulheres portadoras de mutações BRCA, pelo que ainda não pode ser recomendada como alternativa à salpingo-ooforectomia bilateral.

Palavras-Chave: Cancro do ovário, mutações BRCA, prevenção, salpingo-ooforectomia, salpingectomia.

Abstract

Ovarian cancer is the most lethal gynecologic malignancy worldwide. BRCA mutations are responsible for 10-15% of all ovarian cancer cases. BRCA mutation carriers have a higher risk of developing ovarian cancer, therefore implementation of risk reducing strategies is essential. The goal of this work consists in performing a narrative review about the interest of bilateral salpingectomy as an alternative to bilateral salpingo-oophorectomy in reducing ovarian cancer risk among BRCA mutation carriers, allowing an updated view of this scientific theme.

Molecular and histological studies conducted in salpingo-oophorectomy specimens from BRCA mutation carriers showed that most of the ovarian epithelial carcinomas seem to have a tubal origin. There are multiple preventive measures that can be applied in BRCA mutation carriers, including intensive screening, chemoprevention and bilateral salpingo-oophorectomy. Bilateral salpingo-oophorectomy is currently the most recommended method, since it is the most effective for reducing the risk of cancer. However, it is associated with consequences to women's health caused by a premature menopause, which leads to some women to decline. Salpingectomy with delayed oophorectomy has been proposed as an alternative, considering that it postpones a premature menopause. However, there are no studies that prove the effectiveness and safety of salpingectomy with delayed oophorectomy, therefore it cannot yet be recommended as an alternative to bilateral salpingo-oophorectomy.

Key words: Ovarian neoplasms, BRCA mutations, prevention, salpingo-oophorectomy, salpingectomy.

1. Introdução

O cancro do ovário é a neoplasia de origem ginecológica associada a maior mortalidade, a nível mundial.¹⁻³ Este cancro geralmente não se manifesta clinicamente de forma precoce, o que conduz a um diagnóstico em estádios mais avançados.² Apesar de se ter verificado um significativo aumento da eficácia dos tratamentos atualmente disponíveis, o prognóstico destes tumores mantém-se muito reservado quando diagnosticados tardiamente.³ Cerca de 1 em 70 mulheres desenvolvem cancro do ovário ao longo da vida, com uma idade média de 60 anos.³

Um dos fatores de risco para o cancro do ovário é a existência de história familiar, principalmente quando associado à síndrome de cancro da mama e ovário hereditário. Esta caracteriza-se por uma propensão familiar para cancro do ovário e/ou da mama, diagnosticados em idades mais jovens do que a população geral.^{4,5} As mutações dos *breast cancer genes* (BRCA) 1 e 2 são as mais frequentemente associadas a esta síndrome e estão presentes em 10 a 15% dos casos de cancro do ovário.^{1,4-6}

Tendo em conta o risco aumentado de cancro do ovário em mulheres portadoras de mutações BRCA, é prioritário aplicar medidas de redução de risco que podem ser tanto médicas como cirúrgicas.^{2,4,6,7} Atualmente a salpingo-ooforectomia bilateral (SOB) é considerada a medida *gold standard* na redução de risco do cancro do ovário e está recomendada a todas as mulheres de alto risco, sem desejo reprodutivo. Contudo, ao implicar a indução de uma menopausa precoce, resulta no desenvolvimento de consequências para a saúde da mulher.^{2,4,6,7} Desta forma, torna-se importante a definição de estratégias alternativas, capazes de reduzir o risco de cancro do ovário sem implicar estes riscos para a saúde.^{2,4,7}

Está comprovado que a realização da salpingectomia bilateral (SB) como uma estratégia de contraceção definitiva ou aquando de uma histerectomia por patologia benigna diminui a incidência de cancro do ovário na população em geral^{7,8} e este conhecimento conduziu à sua recomendação e prática neste contexto.^{7,8} Na sequência desta evidência, a SB tem sido, então, apresentada como uma alternativa à SOB em mulheres portadoras de mutações BRCA;^{2,4,7} contudo ainda não existem estudos que comprovem a sua segurança e eficácia na redução do risco de cancro do ovário nestas mulheres.⁷

Este trabalho pretende ser uma revisão narrativa da literatura disponível sobre as estratégias profiláticas utilizadas atualmente, com ênfase na SOB, e realizar uma síntese das publicações científicas existentes sobre a SB e o seu interesse na prevenção do cancro do ovário em mulheres portadoras de mutação no gene BRCA.

2. Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada, na sua grande maioria, utilizando a base de dados da PubMed da MedLine. Após determinação dos assuntos cuja abordagem seria de maior relevância, foram feitas pesquisas com as seguintes palavras-chave “*salpingectomy*”, “*salpingo-oophorectomy*”, “*risk reduction*”, “*prevention*”, “*BRCA mutation carriers*”, “*ovarian neoplasms*”, “*carcinogenesis*”, isoladamente ou em combinação com outros termos considerados de interesse.

Na pesquisa da literatura, foram selecionados estudos escritos em inglês, realizados em seres humanos e publicados nos últimos 10 anos. Foi dada primazia a revisões sistemáticas, meta-análises, estudos prospectivos e ensaios clínicos. Os estudos selecionados englobam essencialmente mulheres portadoras da mutação BRCA. Excepcionalmente, foram também utilizados estudos realizados na população em geral com intuito de análise comparativa.

Adicionalmente, foram ainda recolhidas informações das *guidelines* das principais sociedades internacionais da área da ginecologia geral e oncológica, nomeadamente da *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, *Society of Gynecologic Oncology (SGO)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* e *Global Cancer Observatory* da Organização Mundial de Saúde.

Finalmente, foram pesquisados ensaios clínicos no *website clinicaltrial.gov*. Foi pesquisado o termo “*salpingectomy*” e selecionados todos os ensaios clínicos englobando mulheres portadoras de mutações BRCA.

A posterior seleção dos estudos foi feita essencialmente através da análise do título, objetivos do estudo e resumo dos resultados de interesse dos mesmos. Os critérios de exclusão incluíram artigos sem disponibilização completa do texto e artigos cuja informação se encontrava ultrapassada por evidências mais recentes e atuais.

Considerando os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionadas 93 publicações que sustentam cientificamente este trabalho de revisão.

3. Cancro do ovário

3.1. Epidemiologia no Mundo e em Portugal

De acordo com a *International Agency for Research on Cancer*, o cancro do ovário corresponde à sétima neoplasia maligna mais frequente nas mulheres, sendo a oitava causa de morte por neoplasia neste sexo e a principal causa de morte associada a patologia ginecológica maligna.⁹ Estima-se que, em 2018, foram diagnosticados mundialmente 295 414 novos casos, com um número de casos cumulativos durante 5 anos de 762 663. Esta neoplasia apresenta uma sobrevida global aos 5 anos de cerca de 45%, tendo sido responsável por 184 799 mortes em 2018, a nível mundial.⁹ Verificou-se que a Europa, nomeadamente as regiões do Centro e Leste europeu, apresentam a maior taxa de incidência padronizada. Pelo contrário, a África e a Ásia correspondem às zonas com menor taxa de incidência padronizada.⁹

Na Europa, em 2018, foram registados 67 800 novos casos de cancro do ovário, com 44 600 mortes atribuíveis a esta patologia.¹⁰

Em Portugal, estima-se que em 2018 tenham sido diagnosticados 574 novos casos, com o registo de 412 mortes. Contudo, Portugal continua a ser um dos países da Europa com menor taxa de incidência padronizada.^{9,10}

3.2. Classificação histológica

A maioria dos tumores do ovário podem ser categorizados em três grandes grupos, tendo em conta a sua origem celular: do epitélio de revestimento, das células germinativas e dos cordões sexuais e estroma ovárico. Com menor prevalência existem outros tumores ováricos, como tumores miscelânea, mesoteliais, linfomas, dos tecidos moles e tumores metastáticos.¹¹

Entre os vários tipos, os tumores epiteliais do ovário são os mais prevalentes, correspondendo a cerca de 65% de todos os tumores.¹¹ De acordo com a classificação histológica da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2019, os tumores epiteliais dividem-se em 6 tipos histológicos: seroso, mucinoso, endometrióide, de células claras, de células de transição e epitélio-estromal. Cada tipo de tumor é classificado em três categorias de relevância prognóstica: benigna, *borderline* e maligna.¹¹

3.3. Carcinogénese

O cancro do ovário é uma doença complexa, que engloba um elevado número de tipos e subtipos histológicos que apresentam diferentes características clínico-patológicas e distintos comportamentos biológicos. Esta heterogeneidade dificulta a elaboração de um modelo de carcinogénese universalmente aceite e, por isso, tem sido alvo de múltiplos estudos nas últimas décadas.^{3,12,13} O cancro epitelial do ovário, pela sua prevalência, constitui o tipo histológico mais estudado e abordado ao longo deste estudo.

3.3.1. Teoria tradicional da origem do cancro do ovário

O cancro epitelial do ovário apresenta características únicas que o distinguem de outros cancros. A nível celular, assemelha-se morfológicamente às trompas de Falópio, endométrio e endocolo, no caso do carcinoma seroso, carcinoma endometrióide e carcinoma de células claras, respetivamente. Estas estruturas têm origem embriológica no epitélio mülleriano, enquanto a superfície ovárica tem origem no epitélio celómico.¹³

Em 1971, *Fathalla* propôs a teoria da “ovulação incessante”, na qual o carcinoma epitelial tem origem no epitélio de superfície do ovário.^{13,14} A ovulação desempenha um papel central, uma vez que promove processos repetitivos de destruição e regeneração epitelial que favorecem um ambiente inflamatório e conseqüentemente o aparecimento de lesões no *deoxyribonucleic acid* (DNA) celular. Como resultado, pode ocorrer uma transformação neoplásica do epitélio de superfície e o aparecimento de quistos de inclusão no estroma ovárico.^{13,14} Para explicar as semelhanças morfológicas com o epitélio mülleriano, propôs-se que o mesotélio ovárico sofre uma metaplasia mülleriana antes ou durante a transformação neoplásica.¹³

Por outro lado, os quistos de inclusão são frequentes na síndrome do ovário poliquístico, o que significa que não estão necessariamente associados à ovulação.¹⁴ Este conhecimento veio fortalecer a hipótese das gonadotrofinas, onde a exposição excessiva a gonadotrofinas hipofisárias é responsável pela transformação maligna do epitélio de revestimento ovárico.¹⁴

Também foi proposta a hipótese hormonal, segundo a qual a exposição aos androgénios seria responsável pela proliferação e transformação maligna do epitélio de superfície do ovário ou dos quistos de inclusão.¹⁴

Existe ainda a possibilidade de os carcinomas epiteliais do ovário terem origem não numa metaplasia mülleriana, mas sim em tecido de origem mülleriana com localização ectópica.¹⁴ Desta forma, a presença de endossalpingiose (epitélio das trompas), endometriose (endométrio) e endocervicose (endocolo) poderia ser responsável pelo desenvolvimento de carcinoma seroso, endometrióide e de células claras, respetivamente.^{7,13} Estes implantes ectópicos na superfície epitelial ovárica dão origem a quistos de inclusão, que posteriormente podem sofrer malignização.⁷

3.3.2. Mudança de paradigma: Do ovário à hipótese tubária

A teoria que suporta que a origem primária do cancro epitelial do ovário seria no epitélio de superfície ovárica permaneceu a mais aceite durante cerca de 30 anos. Contudo, no início do século XXI,¹³ novos estudos morfológicos e moleculares questionaram as teorias postuladas e aumentaram o conhecimento sobre a carcinogénese destes tumores. Este novo conhecimento permitiu questionar as teorias aceites até então, conduzindo a uma mudança de paradigma.^{7,12,13}

A partir do início do século XXI, foram publicados vários estudos que incluíram o estudo histológico e molecular das trompas de Falópio de mulheres portadoras de mutações BRCA após SOB profilática, dos quais resultaram, em alguns dos casos, a deteção de neoplasias ocultas (Tabela I).¹⁵⁻²⁵ A proporção de neoplasias detetadas ao nível das trompas de Falópio é amplamente variável entre os estudos. Porém, na maioria, verificou-se que mais de 50% de todas as neoplasias ocultas detetadas localizavam-se nas trompas, incluindo carcinomas invasivos e não invasivos, na ausência de neoplasia ovárica.¹⁵⁻²⁵ Estes achados levantaram a hipótese de os carcinomas epiteliais do ovário poderem ter a sua origem primária nas trompas e não no ovário.^{3,7,12,13,26}

Em 2007, *Kindelberger* propôs a hipótese tubária como teoria da carcinogénese, na qual os carcinomas epiteliais ováricos têm origem numa lesão precursora ao nível das trompas de Falópio, à qual foi atribuído o nome de *serous tubal intraepithelial carcinoma* (STIC).^{3,7,12,13,26} A STIC corresponde a uma neoplasia não-invasiva¹² caracterizada pela presença de epitélio estratificado sem células ciliadas, atipia nuclear, pleomorfismo e proliferação ativa.³

Atualmente acredita-se que as STICs têm origem em alterações mais precoces sujeitas a uma sequência de eventos. Essas alterações são conhecidas como *secretor*

cell outgrowths (SCOUTs), que correspondem a zonas de expansão de células secretoras, ainda sem características malignas.²⁵

Estudo	Nº SOB profiláticas	Nº total de neoplasias ocultas	Nº (%) neoplasias da trompa ocultas
<i>Leeper et al</i> (2002)	30	5	3 (60%)
<i>Powell et al</i> (2005)	41	7	4(56%)
<i>Finch et al</i> (2006)	159	7	6(86%)
<i>Medeiros et al</i> (2006)	13	5	5(100%)
<i>Callahan et al</i> (2007)	100	7	7(100%)
<i>Hirst et al</i> (2009)	45	5	4 (80%)
<i>Domchek et al</i> (2010)	647	16	3 (19%)
<i>Yates et al</i> (2011)	136	6	4 (67%)
<i>Reitsma et al</i> (2013)	303	7	5 (71%)
<i>Lavie et al</i> (2016)	92	5	2 (40%)
<i>Poon et al</i> (2016)	138	5	5 (100%)
<i>Zakhour et al</i> (2016)	257	14	12 (86%)
<i>Lee et al</i> (2017)	63	8	3 (38%)
<i>Mining et al</i> (2018)	359	9	8 (89%)
<i>Blok et al</i> (2019)	527	16	11 (69%)
<i>Rudaitis et al</i> (2020)	71	11	7 (64%)

Tabela I. Neoplasias ocultas em peças de SOB profiláticas em mulheres com mutações BRCA

Tendo em conta a proximidade anatómica das fímbrias das trompas aos ovários, estas células estão expostas a espécies reativas de oxigénio e citocinas inflamatórias pela presença de fluido folicular e pelo microambiente inflamatório presente durante cada ovulação. Este ambiente favorece o aparecimento de lesões ao nível do DNA que se vão acumulando ao longo de múltiplas ovulações, resultando no aparecimento de mutações no gene p53 e no encurtamento dos telómeros.^{7,13}

A estas células com mutações no gene p53 dá-se o nome de “*p53 signature*” ou *serous tubal intraepithelial lesion* (STIL). Localizam-se mais frequentemente na extremidade distal das trompas de Falópio e têm uma aparência benigna, sem marcada atipia celular e sem índice de proliferação celular. Estas lesões podem, eventualmente, dar origem às STICs.^{3,7,13,26}

Posteriormente, verifica-se um fenômeno designado “*precursor escape*”²⁶ no qual estas células mutadas se desprendem das trompas de Falópio e se vão implantar na superfície ovárica.^{7,13,26} O microambiente ovárico poderá levar ao surgimento de mais mutações e, conseqüentemente, ao aparecimento de um carcinoma seroso de alto grau.¹³

Assim, o processo de carcinogênese ocorre por uma seqüência de eventos desde as SCOUTs, que proliferam e manifestam mutações nos gene p53 (*p53 signatures*), que dão origem a lesões STIC e, finalmente ao carcinoma invasivo^{3, 25} (Figura 1).

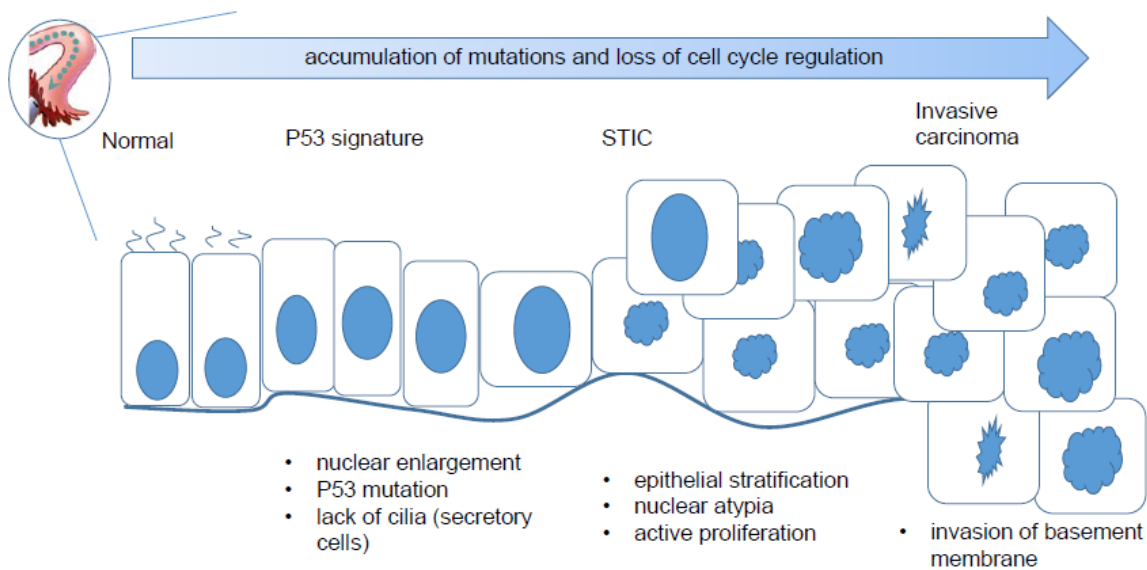


Figura 1. Processo de carcinogênese desde epitélio normal ao carcinoma invasivo (Adaptado de Reade et al, 2013)

Existem vários achados que apoiam a hipótese das STICs como precursores de carcinoma invasivo de alto grau do ovário:

- As STICs estão associadas apenas a carcinomas serosos de alto grau ováricos ou peritoneais, pelo que não foram detetadas na presença de carcinomas endometrióides, mucinosos ou de células claras.¹²
- As STICs foram detetadas, na ausência de carcinoma ovárico, em 10 a 15% das trompas retiradas profilaticamente em mulheres portadoras da mutação BRCA e em 50 a 60% das trompas em mulheres diagnosticadas com carcinoma esporádico do ovário.^{7,12,13}
- Detetaram-se telômeros encurtados nas STICs, que correspondem a uma alteração molecular existente em estádios muito iniciais da carcinogênese e tipicamente associado a lesões pré-malignas, o que confirma o papel das STICs como lesões precursoras.^{7,12} Estes dois últimos achados são contra a possibilidade

das STICs serem, na verdade, metástases ou extensão lateral de um carcinoma seroso de alto grau adjacente.^{7,12}

- Na maioria dos casos, as STICs estão associados a mutação do gene p53, já conhecido como promotor da carcinogênese dos tumores tipo II, o que sugere uma mesma origem celular.^{7,12}
- Nas STICs existe um aumento da expressão de oncogenes, como a ciclina E1, Rsf-1 e sintetase de ácidos gordos, que se encontram sobreexpressos nos carcinomas serosos de alto grau.¹²
- Após estudos imunohistoquímicos, comprovou-se que o carcinoma seroso de alto grau expressa biomarcadores müllerianos e, mais raramente, expressa marcadores do mesotélio da superfície ovárica, fazendo com que se assemelhe mais às trompas que aos ovários,⁷ favorecendo a hipótese colocada.

Esta mudança de paradigma, em que os carcinomas epiteliais do ovário têm uma origem primária ao nível das trompas de Falópio e não na superfície epitelial ovárica, tem implicações clínicas não só a nível do diagnóstico e tratamento, mas também na prevenção e rastreio deste cancro, quer em mulheres de alto risco, quer na população geral.^{3,7,12,13,26}

3.3.3. Classificação clínico-patológica: Tumores tipo I e II

Atualmente consideram-se dois mecanismos moleculares distintos na gênese do cancro epitelial do ovário, que originam dois grupos de tumores, com diferente origem fisiopatológica, características moleculares e características clínicas: tipo I e tipo II.^{7,12,13,27}

Os tumores do tipo I representam 22.4% de todas as neoplasias ováricas²⁷ e incluem o carcinoma seroso de baixo grau, carcinoma endometrióide, carcinoma mucinoso e carcinoma de células claras.^{7,12} Originam-se por um processo de transformação progressiva desde tumor benigno, *borderline*, a tumor maligno, cuja lesão precursora é conhecida.¹² São tumores de baixo grau, detetados em estádios mais iniciais e com curso mais indolente, pelo que apresentam melhor prognóstico.^{7,12,27}

Os tumores do tipo II incluem o carcinoma seroso de alto grau, carcinosarcoma e o carcinoma indiferenciado,^{7,12,26} e representam a histologia mais frequente, correspondendo a 69.9% de todas as neoplasias ováricas.⁹ Entre eles, o carcinoma seroso de alto grau é o tipo histológico mais frequentemente encontrado.³

Caracterizam-se por um desenvolvimento tumoral rápido, pelo que são tumores de alto grau, detetados geralmente em estádios mais avançados (III ou IV) e com comportamento mais agressivo e maior mortalidade.^{7,12,27}

4. Mutações BRCA

As mutações nos genes BRCA estão associadas a uma síndrome de cancro hereditário, que se trata de uma predisposição genética para determinados tipos de cancro que podem afetar diferentes órgãos num mesmo indivíduo ou numa mesma família.⁵

Estas mutações fazem parte das síndromes de cancro hereditário mais frequentemente relacionados com cancro hereditário nas mulheres, sendo que as mutações BRCA 1 e 2 são as mais comumente associadas a cancro da mama e do ovário hereditário⁵ e são responsáveis por 90% de todos os casos de cancro do ovário hereditário.^{1,6} Isto significa que mulheres portadoras destas mutações apresentam maior risco de desenvolver cancro da mama e/ou do ovário relativamente à população em geral. Para além disso, os tumores são diagnosticados em idades muito mais jovens, tendem a ser de alto grau e apresentam uma evolução clínica mais agressiva, daí a grande importância da deteção precoce de indivíduos portadores destas mutações, para que se possam implementar medidas de redução de risco.⁶

4.1. Genes e proteínas BRCA

Os genes BRCA 1 e 2 são supressores tumorais, pelo que são essenciais para manter a integridade e estabilidade cromossómica, protegendo o genoma de alterações que possam ser prejudiciais. A perda de função de qualquer um destes genes apresenta consequências fisiopatológicas muito semelhantes, que levam à acumulação de alterações genéticas, aumentando a probabilidade do desenvolvimento do mesmo tipo de cancro. No entanto, estes genes apresentam sequências genéticas diferentes e, para além disso, codificam proteínas com funções moleculares distintas.^{1,6,28}

O gene BRCA 1 encontra-se no cromossoma 17 (17q21) e o gene BRCA 2 no cromossoma 13 (13q12.3). Estes genes codificam proteínas homólogas que contribuem para a reparação do DNA em resposta a lesão do mesmo.^{1,28}

As proteínas BRCA 1 e BRCA 2 têm um papel essencial em múltiplos processos celulares. Para além da reparação do DNA, são necessárias no mecanismo da apoptose, estabilização genética, regulação da expressão génica e bloqueio do ciclo celular.²⁸

Estes genes podem sofrer múltiplas mutações, estando descritas mais de 1000 diferentes mutações em cada um dos genes. Também foi descrito que mutações em

regiões específicas em ambos os genes predisõem para determinados tipos de cancro. Independentemente do tipo de mutação, verifica-se que, na maioria dos casos, resultam na formação de proteínas não funcionantes, pelo que o DNA não é reparado.^{1,6}

4.2. Risco de cancro nos portadores

Como já foi referido, os portadores de mutações BRCA 1 e/ou BRCA 2 apresentam maior probabilidade de desenvolver cancro relativamente à população em geral, nomeadamente cancro do ovário e cancro da mama. No entanto, sabe-se ainda que podem também estar associadas a outros tipos de cancro, nomeadamente das trompas de Falópio, peritoneu, endométrio, próstata, pâncreas, melanoma e colorretal.^{6,28,29}

A prevalência da mutação é variável dentro das populações e altamente dependente da etnia. O grupo étnico mais afetado são os Judeus Ashkenazi; no entanto outros grupos como Noruegueses, Dinamarqueses e Islandeses também apresentam maior incidência destas mutações.¹ Estima-se que a prevalência na população geral é de 1 por cada 800 a 11 por cada 400, sendo que nos Judeus Ashkenazi pode atingir 1 caso por cada 40 indivíduos.⁶

Ambos os genes apresentam uma transmissão autossómica dominante. Para que o cancro se desenvolva é necessário que ambos os alelos estejam mutados e a mutação pode ser de origem materna ou paterna.²⁹ Como se trata de uma mutação na linha germinativa, os portadores já apresentam 1 cópia mutada à nascença, no entanto só vêm a desenvolver neoplasia se existir uma segunda mutação no outro alelo. Isto significa que podem existir portadores que nunca desenvolvem cancro, contudo persiste o mesmo risco de transmitirem a mutação à sua descendência.³⁰

Relativamente ao cancro da mama, verificou-se que o risco cumulativo de desenvolver cancro aos 70 anos varia entre os 50% e 59% nas mutações BRCA 1 e entre 42% e 51% nos portadores de mutações BRCA 2.³¹ De notar que as mutações no gene BRCA 2 também podem estar associadas a um risco de 6% de cancro da mama em homens.³⁰ O cancro da mama em portadores de mutações BRCA 1 está geralmente associado a tumores triplo negativo, enquanto que, quando associado a mutações BRCA 2, tende a ser positivo para recetores hormonais.^{6,28}

Quanto ao ovário, o risco cumulativo de cancro em portadores de mutações BRCA 1 situa-se entre 34% e 45%, sendo que este risco é de 13% a 21% quando associado a mutações BRCA 2.³¹ Tumores do ovário associados a mutações BRCA 1 ou BRCA 2

são geralmente tumores com origem epitelial, sendo os tumores serosos o tipo histológico mais frequente.³¹

5. Estratégias para redução do risco de cancro do ovário em portadoras de mutações BRCA

Visto que as mulheres portadoras de mutações BRCA apresentam um risco aumentado de cancro do ovário comparativamente à população geral, frequentemente de alto grau e prognóstico mais reservado, torna-se de extrema importância a adoção de estratégias preventivas na orientação clínica destas mulheres.

Estratégias para redução do risco incluem a vigilância clínica, a quimioprevenção, e a cirurgia.^{4,32}

5.1. Vigilância clínica

Até aos dias de hoje ainda não foi estabelecida uma estratégia adequada para o rastreio de base populacional ou oportunista de cancro do ovário.^{2,4,33,34}

Não se verificou qualquer tipo de benefício na realização de testes de rastreio, incluindo a ecografia transvaginal e o doseamento do marcador tumoral CA 125, em mulheres sem risco elevado de cancro de ovário.^{35,36}

Na realidade, o CA 125 tem baixa especificidade diagnóstica, uma vez que pode estar aumentado em outras situações, como condições ginecológicas benignas e fisiológicas.^{2,33} Além disso, apenas se encontra elevado em 25 a 50% dos cancros do ovário em estágio I.³⁴ Apesar do desenvolvimento de vários modelos ecográficos nos últimos anos, a ecografia transvaginal continua a apresentar limitada acuidade diagnóstica do cancro do ovário, particularmente em estádios iniciais.^{2,33}

Segundo a *U.S. Preventative Services Task Force*, o rastreio em mulheres assintomáticas, sem risco elevado para desenvolver este cancro, não altera a mortalidade associada a esta neoplasia e, por outro lado, pode aumentar a realização desnecessária de intervenções cirúrgicas em mulheres que na verdade não têm cancro. Por esta razão, a realização sistemática de rastreio do cancro do ovário à população geral não está recomendada.³⁶

Múltiplos estudos randomizados foram realizados à população geral, com o intuito de avaliar o papel do rastreio com o CA 125 e ecografia transvaginal na diminuição da mortalidade por cancro do ovário. Um destes estudos foi o *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*, que incluiu 34 253 mulheres rastreadas e 34 304 mulheres não rastreadas. Verificou-se um aumento do risco de complicações devido aos resultados falsos positivos e não se comprovou uma redução da mortalidade das mulheres rastreadas comparativamente a mulheres não rastreadas.^{2,33,34}

Outro estudo realizado na população geral foi o *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*, que englobou 202 638 mulheres e que utilizou o *Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA)*.^{33,37} Este algoritmo, considerando a variação do nível basal de CA 125 ao longo do tempo (em vez de valores isolados), bem como a idade da mulher, calcula o risco de malignidade individual que, por sua vez, determina a periodicidade de realização dos testes de rastreio. Assim, mulheres com baixo risco devem fazer um rastreio anual, mulheres com risco intermédio devem repetir as medições de CA 125 após 3 meses e, finalmente, mulheres com risco elevado devem repetir as medições de CA 125 e realizar ecografia transvaginal 6 semanas depois. Utilizando este método, verificou-se uma redução na mortalidade na ordem dos 15% comparativamente às mulheres não rastreadas, todavia sem significado estatístico. Contudo, após follow-up superior a 7 anos e exclusão dos casos prevalentes, verificou-se uma redução estatisticamente significativa da mortalidade na ordem dos 28%. Isto pode significar que, ao longo do tempo, o rastreio utilizando o algoritmo ROCA está associado a uma redução progressiva, embora pequena, do risco de mortalidade.^{33,37}

Em mulheres com alto risco de desenvolver cancro do ovário, nas quais as portadoras de mutações BRCA estão incluídas, pode-se considerar a realização de programas de vigilância.^{2,33,35,38} Todavia, hoje em dia ainda não existe um consenso relativamente à idade de início, frequência de vigilância nem aos testes que devem ser aplicados.³³

Sociedades internacionais como o *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, *Society of Gynecologic Oncology (SGO)*, *European Society for Medical Oncology (ESMO)* e *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* não recomendam programas de vigilância em mulheres com risco elevado em detrimento da cirurgia profilática, pelo que a sua implementação só deve ser considerada durante um curto período de tempo, até que a SOB profilática seja realizada.³⁹⁻⁴² A vigilância deve incluir a medição dos níveis séricos de CA 125 e a realização de ecografia transvaginal a cada 6 meses, com início entre os 30 e os 35 anos.³⁹⁻⁴² A *U.S. Preventative Services Task Force* não tem recomendações relativamente à vigilância em mulheres portadoras de mutações BRCA.³⁶

Vários estudos aplicados especificamente a mulheres de alto risco não evidenciaram benefício na realização dos rastreios, em termos de redução da mortalidade.⁴ Em 2017 foi publicado um estudo prospetivo contendo dados do *Gynecologic Oncology Group* e da *National Cancer Institute-Cancer Genetics Network*, no qual, ao contrário de estudos anteriores, o ROCA foi aplicado. Neste estudo, o CA 125 era doseado a cada 3 meses, seguido do cálculo do risco individual. Mulheres

consideradas de baixo risco (<1%) repetiam o CA 125 após 3 meses, aquelas com risco intermédio (1-10%) eram submetidas a uma ecografia transvaginal e mulheres com alto risco (>10%), para além de realizarem uma ecografia transvaginal, eram reencaminhadas para uma consulta de oncologia ginecológica. Observou-se que esta estratégia estava associada a uma maior sensibilidade, alta especificidade e a um valor preditivo positivo baixo, mas aceitável, no que diz respeito à capacidade de deteção de cancro em estádios mais precoces, comparativamente aos métodos recomendados (a cada 6 meses). De notar que os autores referem que estes achados não são suficientes para implementar esta estratégia como alternativa à SOB profilática. Apesar de se tratar de um método de rastreio mais eficaz, não é suficiente para reduzir o risco de desenvolver cancro, sendo apenas benéfico por permitir uma deteção mais precoce, com diminuição da mortalidade associada. Apesar destes resultados, ainda são necessários mais estudos antes de se poder recomendar esta estratégia como alternativa à avaliação recomendada atualmente a cada 6 meses.⁴³

5.2. Quimioprevenção

A quimioprevenção parece ser uma boa alternativa para as mulheres que recusam estratégias cirúrgicas, quer pelo risco associado à própria cirurgia, quer pelos efeitos causados por uma menopausa iatrogénica precoce. Por outro lado, mulheres em idade fértil com desejo reprodutivo podem optar primeiro pela quimioprevenção, em substituição de estratégias mais definitivas.^{35,44} Contudo, a escolha da quimioprevenção deve ser bem ponderada e partilhada, tanto pelo médico como pela mulher, pois, apesar de ser uma estratégia bem aceite por mulheres em idade fértil, está associada a um maior risco de cancro quando comparada com a cirurgia profilática.³⁵

A grande complexidade associada ao cancro do ovário tornou a deteção de agentes capazes de prevenir ou diminuir a incidência deste cancro bastante difícil. No entanto já foi comprovado o papel da contraceção oral combinada (COC) como agente importante na quimioprevenção.^{4,44} Outros agentes como anti-inflamatórios não esteroides (AINE), retinoides e vitamina D, têm sido sugeridos como agentes promissores na quimioprevenção destes tumores, mas ainda não existem estudos suficientes que comprovam a sua eficácia preventiva.^{4,44}

5.2.1. **Contraceção oral combinada**

Acredita-se que a COC desempenha um papel importante na redução do risco de cancro do ovário essencialmente pelo mecanismo de inibição da ovulação, contrariando, desta forma, a teoria da “ovulação incessante” implicada na carcinogénese.⁴⁴

A utilização da COC está associada a uma redução do risco de cancro do ovário em aproximadamente 50% na população geral, quer de carcinomas tipo I quer tipo II.⁴⁵ Esta tendência também se verifica em mulheres portadoras de mutações dos genes BRCA 1 e BRCA 2, com uma percentagem de redução semelhante.⁴⁵⁻⁴⁷ A duração da utilização destes agentes também constitui um importante fator na diminuição do risco, com uma diminuição de 36% a cada 10 anos de utilização.⁴⁶

Apesar do seu efeito protetor no cancro do ovário, a COC constitui um fator de risco conhecido, embora não completamente estabelecido, para cancro da mama. Por isso, a sua utilização em mulheres portadoras de mutações BRCA torna-se controversa.^{45,46} Em estudos mais recentes englobando mulheres com mutações BRCA, não se verificou uma associação significativa entre a toma de COC e aumento da incidência de cancro da mama em mulheres com mutações no gene BRCA 1 e BRCA 2.⁴⁵⁻⁴⁷ Nesses estudos foi possível comprovar que a COC fabricada antes de 1975 estava ligada a um maior risco, ao contrário dos novos COC, nos quais não se verifica qualquer associação ao aumento do risco de cancro da mama.⁴⁶

Como resultado destes estudos recentes, comprovou-se que a COC pode ser utilizada com segurança pelas mulheres portadoras de mutações BRCA.⁷ Desta forma, pode-se considerar que a COC constitui um agente importante na redução do risco em mulheres portadoras destas mutações que se recusam a utilizar estratégias cirúrgicas, após aconselhamento cuidadoso e consentimento informado.⁴⁵

5.2.2. **Anti-inflamatórios não esteroides**

Como referido anteriormente, o cancro do ovário está relacionado na sua patogénese com um estado pró-inflamatório que se verifica após cada ovulação, bem como com situações de inflamação crónica, que se verificam em algumas patologias ginecológicas como a endometriose ou doença inflamatória pélvica.⁴⁸⁻⁵¹ Por esta razão, os AINE, com a sua atividade anti-inflamatória, podem ser potenciais agentes de quimioprevenção neste cancro.⁴⁸⁻⁵¹ Além disso, os AINE têm a capacidade de inibir

a ovulação e comprometer os mecanismos de angiogénese, proliferação e apoptose celular do epitélio de superfície ovárica.⁵⁰

Vários estudos demonstraram que a toma diária ou quase diária (6 ou mais dias por semana) de ácido acetilsalicílico (AAS) está associada a uma redução do risco de cancro do ovário em cerca de 10%,⁴⁸⁻⁵¹ sendo este efeito mais significativo com baixas doses de AAS (<100mg).^{48,49} Este efeito protetor verificado com o AAS, não se verificou de forma significativa com os restantes AINE.⁴⁸⁻⁵¹

Contrariando esta evidência, *Trabert et al* em 2019 demonstrou que o potencial efeito protetor dos AINE, incluindo o AAS, se anulava com a toma prolongada dos mesmos. Evidenciaram, inclusivamente, um ligeiro aumento do risco de cancro do ovário, particularmente do tipo seroso, com toma superior a 10 anos.⁵⁰

Portanto, apesar de se verificar uma redução do risco com a toma de AAS, ainda são necessários mais estudos que comprovem a relação entre a dose e duração da toma deste fármaco e o cancro do ovário, para que o AAS possa ser considerado como potencial agente na profilaxia primária destes tumores.⁴⁸⁻⁵¹

5.2.3. Vitamina D

A vitamina D é uma pró-hormona responsável pela homeostasia do cálcio no nosso organismo, no entanto, este composto parece ter também uma função importante como agente anti-oncogénico, pela sua capacidade de regular a proliferação e metabolismo celular, através de vias de transdução de sinal. Esta capacidade pode estar implicada numa possível ação preventiva no que diz respeito ao aparecimento de cancro, incluindo o cancro do ovário.⁵² De facto, está demonstrado que pessoas com défice de vitamina D apresentam um risco aumentado de desenvolver cancro.^{4,52,53}

Vários estudos realizados que avaliaram a associação entre os níveis de vitamina D sanguíneos e a incidência de cancro do ovário, mostraram que existe uma relação inversa, apesar de não estatisticamente significativa. Independentemente destes achados, assume-se que são necessários mais estudos para clarificar o papel da vitamina D na profilaxia primária destes tumores.⁵³

5.2.4. Retinoides

Os retinoides são derivados naturais ou análogos sintéticos da vitamina A. Estes compostos estão implicados na proliferação, diferenciação e apoptose celular, pelo que o seu papel como possível agente de prevenção de neoplasias tem sido estudado.⁴⁴

Alguns estudos realizados em mulheres com história de cancro da mama que iniciaram a toma destes compostos, nomeadamente fenretinida, demonstraram uma associação com a diminuição do risco de cancro do ovário. No entanto, são necessários mais estudos para se poder confirmar que estes compostos podem, efetivamente, ser utilizados como agentes de quimioprevenção do cancro do ovário.^{4,44}

5.3. Salpingo-ooforectomia bilateral

A SOB é o método mais eficaz na prevenção do cancro do ovário em mulheres portadoras de mutações BRCA e, por isso, constitui a estratégia atualmente mais recomendada pelas principais sociedades internacionais (ESMO, NCCN, SGO, ACOG).³⁹⁻⁴²

Este procedimento consiste na realização de uma cirurgia, geralmente por via laparoscópica, para a remoção bilateral dos ovários e trompas, dos 2 cm proximais da vasculatura ovárica e de todo o peritoneu adjacente a estas estruturas. Além disso, é essencial fazer uma inspeção minuciosa das superfícies peritoneais da cavidade pélvica, abdómen superior e omento. Este procedimento deve ser acompanhado pela colheita de lavado peritoneal com posterior análise citológica e pela realização de biópsias de achados peritoneais anormais. Deve proceder-se, de seguida, à secção cuidadosa tanto dos ovários como das trompas, com análise anátomo-patológica, para que se possam detetar possíveis neoplasias ocultas.^{39,54} Nesta situação é essencial utilizar o *Sectioning and Extensively Examining the Fimbria protocol* (SEE-FIM), pois verificou-se que aumenta a capacidade de deteção de lesões ocultas.⁵⁴ Deteção de neoplasias ocultas após esta cirurgia profilática é rara e mais frequente em mulheres que foram submetidas a este procedimento em idade superior à recomendada.² As mulheres com cancro detetado após a SOB, apresentam uma sobrevida aos 5 anos superior à das mulheres cujo cancro foi detetado após manifestações clínicas.³⁵ Mulheres com mutações BRCA não têm indicação para serem submetidas a histerectomia aquando da cirurgia de redução de risco, uma vez que não apresentam risco aumentado de cancro do endométrio.⁵⁵⁻⁵⁸

A idade em que as mulheres devem ser submetidas a esta cirurgia depende da idade a partir da qual o risco de desenvolver cancro ultrapassa o risco da população geral.² Segundo a ESMO, o ACOG e a NCCN, a idade em que se realiza este procedimento deve ter em conta a mutação genética específica, o projeto reprodutivo e a história familiar do indivíduo em questão. Assim, tipicamente, está recomendada a realização de SOB a partir dos 35-40 anos nas mulheres com mutação BRCA 1. Já as mulheres com mutações no gene BRCA 2 podem adiar esta intervenção até aos 40-45 anos, uma vez que a neoplasia tende a surgir mais tardiamente nestas mulheres.^{39,41,42}

Antes de qualquer intervenção, estas mulheres devem ser extensivamente informadas relativamente aos riscos e aos benefícios de uma cirurgia profilática, uma vez que vai ser realizada na ausência de doença. Esta informação deve incluir o risco de desenvolver cancro tendo em conta a mutação presente, a vantagem desta cirurgia no que diz respeito à prevenção de cancro e os efeitos que esta cirurgia poderá ter ao induzir uma menopausa iatrogénica.³⁵

5.3.1. Diminuição do risco de cancro

A SOB está relacionada com uma diminuição significativa da incidência de cancro do ovário em portadoras de mutações BRCA 1 e BRCA 2. Vários estudos mostraram que existe uma redução da incidência de cancro do ovário na ordem dos 80%.⁵⁹⁻⁶¹ A mesma tendência também foi verificada no que diz respeito à incidência de cancro da trompa.⁶⁰

Múltiplos estudos comprovaram que esta cirurgia também está associada a uma redução da incidência de cancro da mama.⁴ Um estudo coorte prospetivo revelou que, em mulheres sem história prévia de cancro da mama, ocorreu uma redução de 37% em portadoras de mutações BRCA 1 e de 64% em portadoras de mutações BRCA 2. Mulheres já com história de cancro da mama não apresentaram uma redução significativa da incidência de um novo cancro da mama.⁵⁹ No entanto, estudos prospetivos mais recentes mostraram que, na verdade, esta cirurgia está associada a uma diminuição da incidência de cancro da mama apenas em mulheres com mutações do gene BRCA 2, sendo que não existe uma redução considerada significativa em mulheres com mutações BRCA 1. A percentagem de redução do risco não é consensual, variando entre 32% e 82%. Para além disso, também se verificou que parece existir uma redução do risco unicamente em mulheres intervencionadas antes dos 50 anos.^{62,63}

Além da redução da incidência, este procedimento está relacionado com uma diminuição da mortalidade associada ao cancro do ovário e da mama⁵⁹ e, ainda, a uma redução de 77% da mortalidade global.⁵⁹⁻⁶¹

Após a SOB, o risco de desenvolver cancro do ovário, da trompa e/ou peritонеu é, geralmente, inferior à população geral. Não existe evidência científica acerca da necessidade ou benefício da vigilância pós-cirúrgica, razão pela qual não existem recomendações específicas a este respeito.⁴²

5.3.2. Riscos pós-cirúrgicos

Relativamente às intercorrências associadas à própria cirurgia, sabe-se que apesar de constituir um procedimento minimamente invasivo e seguro, está raramente associado a complicações intra ou pós-operatórias.³⁵ Um estudo prospetivo realizado nos Países Baixos, que envolveu 159 mulheres portadoras de mutações BRCA, comprovou que esta cirurgia estava associada a complicações intra-operatórias em 1,3% dos casos e a complicações pós-operatórias em 3.1% dos casos.⁶⁴

A pior consequência desta cirurgia, em mulheres pré-menopáusicas, consiste na indução de uma menopausa precoce, pela quebra na produção hormonal ovárica após ooforectomia bilateral.⁶⁵ Esta complicação está associada a uma diminuição significativa da qualidade de vida (QdV) destas mulheres, bem como a um aumento do risco de desenvolvimento de várias morbilidades a curto e a longo prazo.^{2,4} Além disso, a sintomatologia atribuída à menopausa iatrogénica tende a ser mais severa do que a experienciada por mulheres com menopausa espontânea na idade média normal, com consequente impacto mais significativo na QdV.²

Vários estudos avaliaram o impacto desta cirurgia profilática em múltiplos domínios da QdV, incluindo o impacto na saúde de uma forma geral, sintomas associados à menopausa e funcionamento sexual.⁶⁵

Em 2011, um estudo de revisão sistemática mostrou que, de uma forma em geral, estas mulheres apresentam uma QdV global semelhante à população geral, no entanto exibem uma diminuição da QdV associada especificamente ao aumento dos sintomas da menopausa e disfunção sexual.⁶⁵ Um estudo coorte prospetivo foi realizado a 140 mulheres com mutação BRCA submetidas a SOB para avaliação da QdV, através da aplicação de questionários validados (*Menopause-Specific Quality of Life Intervention* (MENQOL-Intervention) e *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ)). Não se verificou uma alteração significativa da QdV geral destas mulheres. Houve, contudo, um aumento significativo dos sintomas vasomotores, das alterações físicas e

disfunção sexual, sobretudo relacionado a maior desconforto sexual e diminuição do prazer. Estes resultados foram sobreponíveis a estudos realizados previamente.⁶⁶

A longo prazo, estas mulheres também apresentam maior risco de desenvolver sintomas gênito-urinários (urgência, disúria e infecções urinárias recorrentes), alterações neurológicas, como diminuição da capacidade cognitiva e demência, depressão e ansiedade, diminuição da densidade óssea, dislipidemia, arritmias cardíacas, doença coronária e outras doenças cardiovasculares, artrite, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).^{67,68}

O risco de diminuição da capacidade cognitiva e do desenvolvimento de demência, parece estar aumentado nas mulheres que realizaram ooforectomia bilateral pré-menopáusicas, comparativamente a mulheres que não o fizeram.^{65,67}

Relativamente a alterações da afetividade, verificou-se que mulheres submetidas a ooforectomia bilateral antes da menopausa apresentam um aumento da incidência de sintomas de ansiedade *de novo*, bem como de depressão diagnosticada por um especialista.^{67,69}

Verificou-se que mulheres submetidas a ooforectomia bilateral apresentam uma maior incidência de osteopenia e osteoporose que mulheres que tiveram uma menopausa normal, com manutenção dos ovários^{65,67} e, conseqüentemente, maior risco de fratura.⁶⁷

Outra complicação a longo prazo da cirurgia é o aumento do risco cardiovascular. De facto, sabe-se que mulheres submetidas a ooforectomia bilateral apresentam níveis aumentados de lípidos, lipoproteínas, glicose e insulina, comparativamente a mulheres que mantêm os ovários,⁶⁵ pelo que apresentam maior risco de desenvolver eventos cardiovasculares, incluindo insuficiência cardíaca e angina de peito.^{65,67} A probabilidade de ocorrência destes eventos cardiovasculares é tanto maior quanto menor a idade da menopausa.⁶⁵

Um estudo de coorte prospetivo realizado no Reino Unido comparou o risco cardiovascular entre mulheres com menopausa precoce (< 40 anos) cirúrgica e natural e menopausa em idade considerada normal. Concluíram que a menopausa precoce, cirúrgica ou natural, conferia um risco superior de doença coronária, estenose aórtica, regurgitação mitral, fibrilhação auricular, enfarte agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca, doença arterial periférica e tromboembolismo venoso.⁷⁰

5.3.3. Terapêutica hormonal após salpingo-ooforectomia bilateral

As mulheres submetidas a uma SOB, na ausência de contraindicações, podem realizar terapêutica hormonal (TH), no âmbito de redução da sintomatologia vasomotora e síndrome génito-urinário da menopausa. Para além destas indicações, a TH apresenta um efeito benéfico na prevenção da osteoporose, doenças cardiovasculares, défice cognitivo e da demência. Estas mulheres têm indicação para realizar TH até à idade habitual da menopausa, por volta dos 50-52 anos.^{56,71,72}

Vários estudos realizados em mulheres com mutações BRCA mostraram que a TH é igualmente eficaz, tal como na população geral.^{55,56,58} No entanto, o risco descrito de cancro da mama associado à TH torna a utilização desta terapêutica controversa em mulheres que já apresentam, inicialmente, um risco acrescido de desenvolver cancro da mama.^{55,56} Portadoras de mutações no gene BRCA 1 com maior probabilidade apresentam cancro da mama triplo negativo, ao contrário das mulheres com mutações BRCA 2 mais frequentemente associadas a carcinomas da mama hormono-dependentes, o que, teoricamente atribui riscos diferentes de desenvolver cancro da mama se realizarem TH. No entanto, a maioria dos estudos não distingue estes dois grupos⁵⁶ e concluem que mulheres com mutações BRCA 1 e BRCA 2 que realizam TH não apresentam maior risco de cancro da mama, comparativamente com mulheres igualmente portadoras desta mutação que não o fizeram.^{55-57,71} Também não se verificaram diferenças estatisticamente significativas do risco de cancro da mama entre as formulações de TH, estrogénios isolados e estroprogestativos.^{56,57,71} No entanto, este risco mostrou-se ser inferior em mulheres que utilizam apenas estrogénios isolados, pelo que estes devem ser usados preferencialmente.^{56,57,71}

Em 2019, uma revisão sistemática da literatura e de *guidelines* internacionais sobre a utilização de TH em portadoras de mutações BRCA, concluiu que a utilização de TH num curto período de tempo após SOB parece ser seguro. Contudo, a dosagem e o tempo de duração ideais são atualmente desconhecidos e carecem de mais investigação no futuro.⁵⁸

Portanto, pode-se concluir que a TH é segura em portadoras BRCA, pelo que o tratamento de curta duração (desde a cirurgia até à idade habitual de menopausa espontânea) não deve ser contraindicado em mulheres com mutações BRCA sem história pessoal de cancro da mama.^{55-58,71}

5.3.4. Adesão terapêutica

A taxa de adesão à SOB profilática é variável entre estudos, estando descrita entre os 29% e os 75%.⁴ Verificou-se que muitas destas mulheres adiam esta intervenção, sendo que as maiores taxas de adesão ocorreram em mulheres com idade mais avançada e em mulheres que terminaram o projeto reprodutivo.⁴ Para a maioria das mulheres com mutações BRCA, o principal fator de decisão parece ser o impacto na saúde causado pela menopausa precoce, pelo que as mulheres que adiam ou recusam a SOB preferem correr o risco de desenvolver uma neoplasia, depois de ponderados os riscos e benefícios, além das probabilidades e consequências.^{4,35}

6. O potencial da salpingectomia bilateral com ooforectomia diferida como futura estratégia preventiva

A morbidade cirúrgica associada à SOB profilática, particularmente a menopausa precoce com importantes consequências a curto, médio e longo prazo, e o papel cada vez mais aceite das trompas na carcinogénese do ovário têm conduzido nos últimos anos à realização de múltiplos estudos com o intuito de determinar se a SB isolada pode constituir uma alternativa eficaz à SOB neste grupo de mulheres. Acredita-se que esta poderá ser uma boa opção temporária para as mulheres de alto risco que já não pretendem ter mais filhos, mas que ainda não estão preparadas para ser submetidas a uma ooforectomia bilateral, muito embora esta intervenção se mantenha mandatária, em segundo tempo.⁷³⁻⁷⁶

6.1. Vantagens

Esta estratégia parece ser uma boa alternativa temporária pelo facto de se ter verificado, através da análise histológica detalhada das trompas de mulheres com mutações BRCA submetidas a SOB, que uma grande parte dos carcinomas serosos pélvicos tem origem nas trompas^{73,75-77} (Tabela I). Por outro lado, sabe-se que a transformação neoplásica de lesões pré-malignas ao nível das trompas e posterior disseminação para o ovário pode ser prevenida com a realização de uma salpingectomia.^{73,77}

A salpingectomia bilateral com ooforectomia diferida (SBOD), quando realizada precocemente e em mulheres pré-menopáusicas, diminui o tempo de exposição a um ambiente deficitário em estrogénios, pela possibilidade de conservação dos ovários.⁷³ Desta forma os sintomas da menopausa surgirão mais tarde, possivelmente com menor intensidade, e conseqüentemente a morbidade resultante de uma menopausa precoce também será reduzida.^{73,76,77}

Este procedimento cirúrgico é minimamente invasivo e pode ser realizado laparoscopicamente na maioria das mulheres.⁷³ Tal como numa SOB, seria da mesma forma realizada uma observação cuidada dos ovários e superfícies peritoneais da cavidade pélvica e abdominal, efetuada colheita de lavado peritoneal para estudo citológico, colheita de tecidos para biópsia se necessário e análise histológica detalhada das trompas.^{7,73,74} As fímbrias podem encontrar-se aderentes à superfície ovárica, razão pela qual pode ser necessária a remoção desta região superficial do

ovário.⁷ Os ligamentos útero-ovárico e infundíbulo-pélvico e toda a vascularização ovárica devem ser corretamente preservados.^{7,77}

Foi descrito um caso clínico no qual se realizou, pela primeira vez, uma SB por via laparoscópica de incisão única, utilizando um laser de diodo, numa mulher com mutação BRCA 1. Esta técnica cirúrgica revelou como vantagens a possibilidade de uma incisão única, mais rápida recuperação, melhores resultados estéticos, menor morbidade pós-operatória e maior preservação da anatomia pélvica e função ovárica, em comparação à técnica laparoscópica convencional.⁷⁸ No entanto, estudos mais robustos são necessários para apoiar a utilização desta técnica cirúrgica.

A SBOD além de constituir um procedimento com potencial diminuição de risco, facilita a deteção precoce de potenciais lesões neoplásicas ocultas na trompa, facultando um início precoce do tratamento. Estas lesões, no caso de existirem, muito provavelmente encontram-se em estágio pouco avançado, permitindo assim obter um melhor prognóstico.⁷³

Mulheres submetidas à SBOD, ao contrário da SOB, mantêm o seu potencial reprodutivo, caso o desejem, o que facilita a tomada de decisão quanto à realização de cirurgia de redução de risco. Contudo, a possibilidade de gravidez apenas é alcançada com recurso a técnicas reprodutivas medicamente assistidas.⁷³

Apesar de saber-se que a SOB é o método profilático mais eficaz nestas mulheres, muitas decidem adiar ou recusar a sua realização, optando pela vigilância clínica estrita. Esta decisão além de eliminar os efeitos protetores da cirurgia, potencia a ansiedade da mulher pelo risco de cancro.⁷³ A salpingectomia surge como uma benéfica estratégia intermédia de redução do risco enquanto a mulher ainda não se encontra preparada para as consequências de uma menopausa precoce, além de permitir diminuir a ansiedade associada à tomada de decisão e ao risco de cancro.^{73,76}

Está descrito que a laqueação tubária bilateral poderá estar associada a uma redução do risco de cancro do ovário na ordem dos 33%, quer na população geral quer em portadoras de mutações BRCA 1.^{73-76,79} De forma semelhante, a SB poderá provocar uma maior redução de risco.⁷³ Contudo, de notar que a laqueação tubária é muito raramente aconselhada como estratégia de redução do risco em mulheres com risco genético em idade jovem.⁷³

Em 2016, uma meta-análise que englobou 3 estudos determinou o impacto da SB na redução do risco de cancro do ovário na população geral. Verificou-se que a salpingectomia está associada a uma redução de 49% do risco de desenvolver cancro do ovário, comparativamente com mulheres que não foram submetidas a esta cirurgia.⁸⁰

6.2. Desvantagens

A ooforectomia bilateral deve ser realizada algum tempo após a salpingectomia, sendo o efeito na redução do risco de cancro do ovário e da mama superior se os ovários forem removidos ainda na pré-menopáusicas.^{73,75} Desta forma, quanto menor for o intervalo de tempo entre a salpingectomia e uma posterior ooforectomia, maior o impacto na redução de risco.⁷³ No entanto, vários estudos verificaram que muitas mulheres atrasam ou até mesmo evitam completamente a realização de ooforectomia após salpingectomia, aumentando o risco cumulativo de cancro do ovário.^{73,74}

Mulheres submetidas a SBOD mantêm o risco de desenvolver cancro do ovário no intervalo entre a salpingectomia e a ooforectomia, contudo este é inferior àquelas que recusam ou adiam a SOB.⁷³

Um adiamento da ooforectomia até à idade da menopausa pode também implicar uma perda do efeito da redução do risco de cancro da mama verificado com a SOB em mulheres portadoras de mutações BRCA 2.^{62,73,74,76} Todavia, se a mulher tiver optado pela realização de uma mastectomia bilateral profilática, esta perda do efeito protetor deixa de ser relevante.⁷³

A SBOD implica que a mulher seja submetida a uma segunda intervenção cirúrgica, com mais riscos e custos associados. Esta necessidade de duas cirurgias também pode ser um fator que influencia negativamente a tomada de decisão destas mulheres.^{73,74}

Verificou-se que algumas mulheres submetidas a laqueação tubária bilateral desenvolveram sintomas vasomotores, o que significa que a SB pode apresentar risco de diminuição da função ovárica.^{73,74,77}

No entanto, mais recentemente, uma meta-análise que englobou oito estudos avaliou a função ovárica após salpingectomia, com tempo de seguimento máximo de 18 meses após a cirurgia. Como indicadores de reserva ovárica, foram efetuados doseamentos pré e pós-cirúrgicos da hormona anti-mülleriana. Não se verificou diferença significativa nos seus níveis antes e após a cirurgia, nem diferenças relativamente a outras mulheres não submetidas a salpingectomia. Desta forma, conclui-se que, a curto-prazo, a função ovárica não é afetada, contudo ainda se desconhecem os efeitos a longo-prazo.⁸¹

Mesmo com a exérese da mesossalpinge não se verifica compromisso da função ovárica, como demonstrado num estudo controlado e randomizado que compara diferentes marcadores da função e reserva ovárica pré e pós-cirurgicamente de mulheres submetidas a salpingectomia convencional (n=91) versus salpingectomia e excisão da mesossalpinge (n=95).⁷⁹

6.3. Aceitação pelas portadoras de mutações de BRCA e pelos especialistas

Considerando a SBOD um método de redução de risco com elevado potencial, vários investigadores resolveram elaborar questionários às mulheres com risco genético e aos especialistas na área em estudo, com o objetivo de determinar se a realização de ensaios clínicos com o intuito de comparar a SBOD com a SOB seria importante.

6.3.1. Portadoras da mutação

A *Facing Our Risk of Cancer Empowered* (FORCE) realizou um questionário *online*, do qual participaram 204 mulheres pré-menopáusicas portadoras de mutações BRCA. Este questionário teve como objetivo descobrir se estas mulheres teriam interesse em participar em ensaios clínicos nos quais a SBOD seria uma das hipóteses. Observou-se que 34.3% das mulheres mostraram interesse em participar, principalmente porque consideraram ser uma possibilidade de diminuição do risco de cancro do ovário sem induzir uma menopausa precoce, e porque consideraram de extrema importância a investigação uma nova possibilidade de redução de risco. Contudo, 30.3% das mulheres não manifestou interesse em participar, particularmente devido às potenciais complicações e custos cirúrgicos, preocupações com a cirurgia e algumas mulheres já pretendiam ser submetidas a SOB. As restantes (35.4%) tinham dúvidas quanto à participação neste tipo de estudo, pelo que pediram mais informações sobre o procedimento. Verificou-se também que, tanto nulíparas como múltiparas, tinham interesse no estudo, no entanto as múltiparas manifestaram menor agrado pela necessidade de duas cirurgias e pela manutenção do risco de cancro do ovário no intervalo das cirurgias. Já as nulíparas mostraram-se mais preocupadas com a possível diminuição da função ovárica.⁸²

Outro estudo realizado nos Países Baixos avaliou a opinião tanto de mulheres de alto risco como de especialistas. Neste estudo participaram portadoras de mutações BRCA já submetidas a SOB com ou sem história de cancro da mama e mulheres com estas mutações não submetidas a cirurgia e sem história de cancro da mama. Verificou-se que 44% tinham interesse na nova estratégia, 44% mantinham interesse na estratégia usada atualmente e 12% tinham dúvidas. A incerteza sobre a redução de risco de cancro, história pessoal de cancro da mama, história familiar de cancro do ovário e mau aconselhamento relativamente aos efeitos secundários de uma SOB

foram as razões que influenciaram a preferência pela técnica atual. As mulheres consideram que a capacidade de atrasar uma menopausa precoce e o facto de lhes dar o poder de escolha torna a nova estratégia uma escolha promissora. Não foi demonstrado interesse na participação em estudos randomizados, uma vez que se perde o poder de escolha entre as duas hipóteses.⁸³

6.3.2. Especialistas na área

Foram aplicados questionários a 300 membros da ACOG, com o intuito de avaliar preferências de tratamento relativamente a mulheres de baixo risco (salpingectomia aquando histerectomia por indicações benignas e salpingectomia como procedimento de contraceção definitiva) e a mulheres portadoras de mutações BRCA (SBOD). A maioria era ginecologista ou obstetra e encontrava-se na segunda e terceira década de especialidade. Quando questionados como procederiam perante uma mulher portadora de mutação BRCA com 40 anos sem desejo reprodutivo, 64% recomendaram SOB, 12% recomendaram SBOD e 14.4% reencaminhavam para oncologia ginecológica. A principal razão para recomendar a SBOD foi a sua capacidade de diminuir a morbilidade associada a uma menopausa precoce, pois acreditam que os efeitos secundários de uma menopausa precoce ultrapassam o risco de cancro do ovário. A necessidade de duas intervenções cirúrgicas e o facto de não considerarem adequada a redução do risco de cancro do ovário foram as razões referidas pelos especialistas para a não recomendação da SBOD.⁸⁴

No Reino Unido também foi aplicado um questionário a profissionais, nomeadamente a geneticistas e oncologistas ginecológicos. Destes, 60% estavam dispostos a propor uma SBOD às mulheres que recusavam a SOB. Por outro lado, 77% considera que esta estratégia apenas deve ser aplicada num contexto de ensaio clínico. De notar que apenas 55% dos profissionais tinham ouvido falar da SBOD como hipótese de redução de risco em mulheres portadoras de mutações BRCA. Tal como no estudo anterior, a diminuição dos efeitos associados a uma menopausa precoce é o principal fator a favor desta nova estratégia. Contra esta estratégia referiram o conhecimento insuficiente para utilizar esta técnica na prática clínica, aumento da morbilidade cirúrgica, perda na redução de risco de cancro da mama, necessidade de seguimento a longo prazo e a não realização da ooforectomia bilateral alguns anos após a salpingectomia.⁸⁵

O estudo realizado nos Países Baixos, já referido anteriormente,⁸³ também investigou a opinião dos profissionais na área. Neste grupo, as razões a favor e contra

a nova estratégia foram em tudo semelhantes aos estudos referidos anteriormente. Estes concordaram que o conhecimento relativamente a esta nova técnica ainda é escasso e, por isso, a realização de estudos prospetivos com seguimento a longo prazo é de grande interesse, particularmente para avaliação do risco de cancro do ovário e QdV. Quase todos os profissionais mostraram interesse em participar num futuro estudo.⁸³

Tendo em conta estes resultados, concluiu-se que a realização de ensaios clínicos para melhorar a compreensão sobre a SBOD como método preventivo em portadoras de mutações BRCA é possível, uma vez que existem mulheres e profissionais, dispostos a participar.

6.4. Passado, presente e futuro

A SBOD mostrou ser uma nova estratégia promissora e, por isso, diversos estudos para avaliar a sua segurança foram e estão a ser realizados.

6.4.1. O que foi feito

Na tabela II estão resumidos os estudos já realizados sobre a SBOD em mulheres portadoras de mutações BRCA.

Em 2013, foi realizado um estudo de simulação no Canadá⁸⁶ com o objetivo de comparar três estratégias de redução de risco em mulheres portadoras da mutação BRCA: a) SB aos 40 anos; b) SB aos 40 anos com ooforectomia aos 50 anos e c) SOB aos 40 anos. Para cada estratégia e utilizando o modelo de simulação Markov Monte Carlo, foi estimado o número de futuros casos de cancro do ovário e da mama e o número de mortes atribuível a doenças cardiovasculares causadas por uma menopausa precoce. Foram calculados também outros parâmetros como a esperança de vida, esperança de vida ajustada à QdV e a relação de custo-eficácia.

Verificou-se que a SOB foi o procedimento que ofereceu maior eficácia na redução do risco de cancro da mama e ovário entre portadoras da mutação BRCA, apesar da maior mortalidade por doenças cardiovasculares. Contudo, a SBOD apresentou uma esperança de vida ajustada à QdV superior e uma relação custo-eficácia favorável. Assim, os autores consideram que a SBOD parece ser uma técnica alternativa aceitável para aquelas portadoras da mutação BCRA que recusam a SOB.⁸⁶

Em 2016, um estudo de revisão⁸⁷ estimou o risco cumulativo de cancro do ovário em mulheres de alto risco após SBOD e comparou-o com a técnica recomendada atualmente. Os autores verificaram que as diferenças nos riscos estimados de cancro do ovário entre as duas estratégias profiláticas são pequenas, mesmo quando se considera a pior hipótese de a salpingectomia ser ineficaz e a SOB apresentar uma redução de eficácia de cerca de 20%. Este estudo, além de apoiar as conclusões de estudos prévios, considerando a SBOD como estratégia alternativa à SOB, permite a utilização dos riscos calculados no aconselhamento de portadores de mutações BRCA 1 e 2, facilitando assim uma escolha personalizada e bem informada para qualquer estratégia.⁸⁷

Em 2018, nos EUA, foi realizado um estudo piloto prospetivo, multicêntrico não randomizado,⁸⁸ com a participação de 43 mulheres pré-menopáusicas portadoras de mutações BRCA 1 e 2, entre os 30 e os 47 anos, que escolheram entre SOB, SBOD ou vigilância clínica. Entre as três abordagens foram comparados *outcomes* cirúrgicos, psicossociais e QdV após um seguimento de 3 anos.

Relativamente aos *outcomes* cirúrgicos, foram avaliados o tempo de cirurgia, perda de sangue estimada e complicações pós-cirúrgicas. Para avaliar o impacto na QdV foram aplicados questionários como o *RAND 36-Item Health Survey 1.0* (SF-36), *Sexual Activity Questionnaire* (SAQ), *Menopause Rating Scale* (MRS), *Cancer Worry Scale* (CWS), *Body Image Scale* (BIS), *State-Trait Anxiety Inventory* (STAI) e *Satisfaction with Decision* (SWD).

Observou-se que 44% escolheu SBOD, 28% escolheu SOB e 28% preferiu realizar vigilância apertada. De notar que mulheres mais novas manifestaram uma preferência pela vigilância e SBOD. Neste estudo, as portadoras da mutação BRCA submetidas a SBOD não tiveram complicações intra-operatórias, ficaram satisfeitas com a escolha do procedimento e diminuíram a ansiedade e a preocupação com o risco de cancro após o procedimento. Além disso, com a SBOD as mulheres não manifestaram sintomatologia vasomotora e obtiveram melhores *scores* no prazer sexual, sem aumento do desconforto.

Os investigadores concluíram que a SBOD é um procedimento seguro, que existem mulheres de alto risco com interesse em alternativas à SOB e que são necessários estudos de maiores dimensões e seguimentos mais longos para avaliar a efetividade deste procedimento na redução do risco de cancro do ovário.⁸⁸

Ano	Tipo de estudo	Grupos comparados	Outcomes analisados	Resultados
2013	Estudo de simulação	SOB vs. SB vs. SBOD	Incidência cancro do ovário e da mama; esperança de vida; esperança de vida ajustada à QdV; relação custo-eficácia.	A SOB apresenta menores custos e maior eficácia na redução de risco de cancro. A SBOD apresenta maior esperança de vida ajustada à QdV e uma relação custo-eficácia favorável.
2016	Revisão sistemática	SOB vs. SBOD	Risco cumulativo de cancro do ovário em 2 cenários (SB reduz 65% do risco e ooforectomia reduz 96% vs. SB não reduz risco e ooforectomia reduz 80%)	1.º Cenário: sem diferenças significativas entre as estratégias cirúrgicas. 2.º Cenário: risco cumulativo de cancro superior na SBOD, mas não significativo.
2018	Estudo piloto	Vigilância clínica vs. SOB vs. SBOD	Complicações cirúrgicas; QdV em vários domínios	Ambas sem complicações cirúrgicas. Diminuição da ansiedade e preocupação com o risco de cancro com a SBOD. Ausência sintomatologia vasomotora e melhores scores no prazer sexual, sem aumento do desconforto, com a SBOD.

Tabela II. SBOD em mulheres com mutações BRCA – Resumo dos estudos realizados

6.4.2. O que está a ser feito

Atualmente alguns ensaios clínicos não randomizados estão a ser realizados, no entanto, até à data, ainda não estão concluídos. No *ClinicalTrials.gov* estão registados 4 estudos, nomeadamente:

1. Um destes estudos trata-se do *TUBA study*, realizado nos Países Baixos. O objetivo deste estudo é investigar a eficácia e segurança da SBOD. Para isso, mulheres pré-menopáusicas, portadoras de mutações BRCA, a partir dos 25 anos, que já não pretendem ter mais filhos e sem história de cancro do ovário, optam entre SOB ou SBOD. A SOB será realizada nas idades recomendadas. Relativamente à SBOD, a salpingectomia será realizada a partir do momento que a mulher não pretende ter mais filhos, com ooforectomia entre os 40 e 45 anos nas portadoras de mutações BRCA 1 e entre os 45 e 50 anos nas portadoras de mutações BRCA 2. De seguida, vários parâmetros serão comparados entre estas 2 estratégias, nomeadamente a QdV associada à menopausa, incidência de cancro do ovário e de cancro da mama, morbidade cirúrgica, incidência de doenças cardiovasculares e relação custo-eficácia. Os investigadores estimam que este estudo estará completo em 2035. Este estudo está registado com número NCT02321228.⁸⁹

2. Um estudo designado *Prophylactic Salpingectomy With Delayed Oophorectomy*, está a ser realizado nos EUA. Neste estudo participam mulheres portadoras de mutações BRCA, entre os 30 e os 48 anos, sem história de carcinoma seroso pélvico. Estas mulheres decidem entre 3 opções (Vigilância clínica, SBOD e SOB) que posteriormente serão comparadas. O objetivo primário do estudo é determinar a incidência de mulheres que efetivamente aderem à ooforectomia após SB. Outros parâmetros avaliados são a QdV, o número de neoplasias detetadas e outras complicações. A vigilância clínica consiste na realização do exame físico, medição dos níveis de CA 125 e de HE4 e ecografia transvaginal a cada 6 meses, durante 3 anos. Relativamente à SBOD, a ooforectomia será realizada 3 anos após salpingectomia, com seguimento até 1 ano após ooforectomia. De notar que mulheres que escolhem SBOD também serão submetidas a uma vigilância adequada entre a SB e a ooforectomia. O grupo de mulheres que escolhe SOB será seguido durante 1 ano. Este estudo estará concluído, segundo os investigadores, em 2021. Este estudo está registado com número NCT01907789.⁹⁰

3. Em França também se iniciou um estudo designado *Radical Fimbriectomy for Young BRCA Mutation Carriers (Fimbriectomy)*. Este estudo conta com a participação de mulheres a partir dos 35 anos, pré-menopáusicas, que já não pretendem ter mais filhos, mas que recusam a realização de SOB. Estas mulheres são, então, submetidas a uma fimbriectomia radical laparoscópica, que consiste na remoção de toda a trompa, bilateralmente, mais uma pequena porção dos ovários adjacente à junção entre as fímbrias e os ovários. Posteriormente, será feita uma avaliação anátomo-patológica utilizando o protocolo SEE-FIM. O principal objetivo é determinar a incidência de cancro do ovário e de cancro peritoneal primário no período de tempo entre a cirurgia e a menopausa. Outros parâmetros avaliados serão a morbidade peri-operatória, achados histopatológicos das trompas, incidência de cancro da mama e proporção de mulheres submetidas a ooforectomia e respetiva morbidade associada. Os investigadores pretendem terminar o estudo até 2025. Este estudo está registado com número NCT01608074.⁹¹

4. Finalmente, outro ensaio clínico está a ser realizado nos EUA. Trata-se de um estudo mais amplo, no qual estão incluídas mulheres de alto risco com outros genes mutados para além dos genes BRCA 1 e 2. Neste estudo vão participar mulheres pré-menopáusicas, entre os 30 e os 50 anos, que já não pretendem ter mais filhos e sem história de carcinoma seroso pélvico. Estas terão a possibilidade de escolher entre SOB e SBOD. Vários *outcomes* serão comparados, nomeadamente a incidência de disfunção sexual, início e severidade de sintomas vasomotores, QdV, níveis de satisfação com a estratégia escolhida e níveis de preocupação com o cancro, impacto na saúde mental (incluindo ansiedade, depressão e distúrbios do sono), diferenças na adesão entre as duas estratégias e, finalmente, incidência de cancro do ovário, trompas, primário do peritoneu e de outros cancros. Prevê-se que o estudo esteja concluído apenas em 2041. Este estudo está registado com número NCT02760849.⁹²

6.5. **Recomendações atuais**

Na prática clínica atual, apesar da SBOD parecer ter potencial do ponto de vista teórico, ainda não existe evidência científica suficiente e robusta para se poder aconselhar a realização de uma SBOD em alternativa a uma SOB como método profilático em portadoras de mutações BRCA.

Segundo a ESMO, a SBOD ainda não pode ser recomendada fora de um ambiente de ensaio clínico⁴². Já a SGO, apesar de recomendar a SOB como o melhor método

profilático, afirma que mulheres de alto risco que já não pretenderem ter mais filhos, mas que recusam realizar SOB podem ser aconselhadas a realizar SBOD, apesar da segurança deste procedimento ainda não estar completamente determinada.⁹³

Assim, mulheres que concluíram o projeto reprodutivo e que recusam a técnica recomendada, devem ser cuidadosamente aconselhadas e informadas relativamente a esta alternativa cirúrgica, explicando quais os seus riscos e benefícios e que ainda não existem dados que suportem a redução da mortalidade associada a esta técnica.⁷⁶

7. Discussão e conclusão

Portadoras de mutações BRCA apresentam maior risco de desenvolver cancro da mama e/ou ovário quando comparadas com a população geral. Estes tumores são diagnosticados em idades mais jovens, geralmente são de alto grau e têm uma evolução mais agressiva, por isso, a implementação de medidas redutoras de risco é de extrema importância.⁶

O estabelecimento da hipótese tubária como modelo explicativo da carcinogénese do cancro epitelial do ovário trouxe implicações na definição de métodos preventivos do cancro do ovário em mulheres com mutações BRCA e até mesmo para a população geral.³⁵

Estratégias para redução do risco incluem a vigilância clínica, a quimioprevenção e cirurgia.^{4,32} Apesar de existirem métodos promissores, os únicos que se encontram recomendados atualmente são a COC e a SOB, pois demonstraram ser os métodos associados a maior redução de risco, com segurança comprovada em mulheres portadoras de mutações BRCA.⁴

A SOB é responsável por uma redução do risco de cancro do ovário de 80%⁵⁹⁻⁶¹ e, ainda, redução entre 32% e 82% do risco de cancro da mama, mas apenas nas portadoras de mutações BRCA 2.^{62,63} Apesar dos seus claros benefícios, nem todas as mulheres optam por este método preventivo, pela consequência de uma menopausa precoce.⁴ A TH mostrou ser um método eficaz e seguro na redução da sintomatologia vasomotora, por isso pode ser recomendada em mulheres portadoras de mutações BRCA sem contraindicações, desde o momento em que são submetidas a SOB até à idade normal de menopausa, na menor dose possível e com estrogénios isolados, preferencialmente.⁵³⁻⁵⁷ Os estudos realizados nestas mulheres de alto risco têm comprovado que a TH não se associa a aumento da incidência de cancro da mama.^{53,54,56,57}

A SBOD tem sido proposta como alternativa à SOB, tendo em conta o papel das trompas de Falópio na carcinogénese dos tumores epiteliais do ovário e por permitir adiar uma menopausa precoce.⁷⁴ Hoje em dia, mulheres da população geral submetidas a histerectomia por causas benignas ou que pretendem esterilização definitiva são aconselhadas a realizar SB, com o intuito de redução do risco de cancro do ovário. Contudo, a eficácia e segurança desta intervenção em mulheres portadoras de mutações BRCA ainda é desconhecida.^{34,74}

Vários estudos já realizados comprovam que tanto mulheres portadoras de mutações BRCA, como profissionais, estariam dispostos a participar em ensaios clínicos para avaliar a segurança da SBOD. Os profissionais e as mulheres de alto

risco consideram esta intervenção uma boa alternativa principalmente por ser capaz de reduzir a morbidade associada a uma menopausa precoce, contudo a necessidade de duas intervenções cirúrgicas e a incerteza na redução do risco de cancro do ovário são barreiras à realização de SBOD.⁸²⁻⁸⁵ Alguns estudos comparativos, utilizando sistemas de simulação, comprovaram que a SOB é a técnica com menos custos e maior eficácia na redução do risco, no entanto está associado a maior mortalidade por doenças cardiovasculares. Por outro lado a SBOD é a que está associada a maior esperança de vida ajustada à QdV.⁸⁶ Um estudo piloto mostrou que tanto a SOB como a SBOD apresentam *outcomes* cirúrgicos semelhantes. Mulheres que escolheram ser submetidas a SBOD apresentavam menor ansiedade e não se queixavam de sintomas associados à menopausa, ao contrário das mulheres submetidas a SOB.⁸⁸ Atualmente estão a decorrer 4 ensaios clínicos com o intuito de comparar as duas técnicas cirúrgicas através da avaliação de múltiplos *outcomes* em portadoras de mutações BRCA, que podem modificar a conduta cirúrgica profilática no futuro.

Conclui-se que, apesar de ser uma estratégia potencialmente eficaz na redução do risco de cancro epitelial do ovário, a SBOD ainda não pode ser recomendada como alternativa à SOB em mulheres portadoras de mutações BRCA, no contexto da prática clínica, uma vez que ainda não existem atualmente estudos suficientes e consistentes que comprovem a sua segurança e eficácia.

Referências bibliográficas

1. Pan Z, Xie X. BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(57):97657-70.
2. Walker M, Jacobson M, Sobel M. Management of ovarian cancer risk in women with BRCA1/2 pathogenic variants. *Cmaj*. 2019;191(32):E886-e93.
3. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(2):133-40.
4. Tschernichovsky R, Goodman A. Risk-Reducing Strategies for Ovarian Cancer in BRCA Mutation Carriers: A Balancing Act. *Oncologist*. 2017;22(4):450-9.
5. Hereditary Cancer Syndromes and Risk Assessment: ACOG COMMITTEE OPINION, Number 793. *Obstet Gynecol*. 2019;134(6):e143-e9.
6. Doren A, Vecchiola A, Aguirre B, Villaseca P. Gynecological-endocrinological aspects in women carriers of BRCA1/2 gene mutations. *Climacteric*. 2018;21(6):529-35.
7. 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.
8. ACOG Committee Opinion No. 774 Summary: Opportunistic Salpingectomy as a Strategy for Epithelial Ovarian Cancer Prevention. *Obstet Gynecol*. 2019;133(4):842-3.
9. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2018). *Global Cancer Observatory: Cancer Today*. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>. Accessed January 17th, 2020
10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-87.
11. Ehdavand S WHO classification of ovarian neoplasms. *PathologyOutlines.com* website. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/ovarytumorwhoclassif.html>. Accessed December 8th, 2019.

12. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 10:x16-21.
13. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: the central role of the fallopian tube. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(2):241-6.
14. Saad AF, Hu W, Sood AK. Microenvironment and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Horm Cancer*. 2010;1(6):277-90.
15. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of BRCA1/2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;124(1):195-203.
16. Yates MS, Meyer LA, Deavers MT, Daniels MS, Keeler ER, Mok SC, et al. Microscopic and early-stage ovarian cancers in BRCA1/2 mutation carriers: building a model for early BRCA-associated tumorigenesis. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(3):463-70.
17. Reitsma W, de Bock GH, Oosterwijk JC, Bart J, Hollema H, Mourits MJ. Support of the 'fallopian tube hypothesis' in a prospective series of risk-reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):132-41.
18. Lavie O, Moskoviz MG, Auslender R, Gemer O, Bitterman A, Younes G, et al. Clinical and Pathological Characteristics of Incidental Diagnostic Early Occult Malignancy After Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in BRCA Mutation Carriers. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(2):233-9.
19. Poon C, Hyde S, Grant P, Newman M, Ireland Jenkin K. Incidence and Characteristics of Unsuspected Neoplasia Discovered in High-Risk Women Undergoing Risk Reductive Bilateral Salpingo-oophorectomy. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(8):1415-20.
20. Zakhour M, Danovitch Y, Lester J, Rimel BJ, Walsh CS, Li AJ, et al. Occult and subsequent cancer incidence following risk-reducing surgery in BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol*. 2016;143(2):231-5.
21. Lee YJ, Lee SW, Kim KR, Jung KH, Lee JW, Kim YM. Pathologic findings at risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in germline BRCA mutation carriers with breast cancer: significance of bilateral RRSO at the optimal age in germline BRCA mutation carriers. *J Gynecol Oncol*. 2017;28(1):e3.

22. Minig L, Cabrera S, Oliver R, Couso A, Rubio MJ, Iacoponi S, et al. Pathology findings and clinical outcomes after risk reduction salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: a multicenter Spanish study. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(10):1337-44.
23. Blok F, Dasgupta S, Dinjens WNM, Roes EM, van Beekhuizen HJ, Ewing-Graham PC. Retrospective study of a 16year cohort of BRCA1 and BRCA2 carriers presenting for RRSO: Prevalence of invasive and in-situ carcinoma, with follow-up. *Gynecol Oncol*. 2019;153(2):326-34.
24. Rudaitis V, Mikliusas V, Januska G, Jukna P, Mickys U, Janavicius R. The incidence of occult ovarian neoplasia and cancer in BRCA1/2 mutation carriers after the bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy (PBSO): A single-center prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;247:26-31.
25. Chene G, Rahimi K, Mes-Masson AM, Provencher D. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2013;20(2):153-9.
26. 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.
27. Matz M, Coleman MP, Sant M, Chirlaque MD, Visser O, Gore M, et al. The histology of ovarian cancer: worldwide distribution and implications for international survival comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol*. 2017;144(2):405-13.
28. Paul A, Paul S. The breast cancer susceptibility genes (BRCA) in breast and ovarian cancers. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2014;19:605-18.
29. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2019;322(7):652-65.
30. Stanford Health Care. BRCA 1 and BRCA 2 Genes. Available from: <https://stanfordhealthcare.org/medical-conditions/cancer/hboc/brca-1-and-2.html>. Accessed December 1st, 2019.
31. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.

32. Girolimetti G, Perrone AM, Santini D, Barbieri E, Guerra F, Ferrari S, et al. BRCA-associated ovarian cancer: from molecular genetics to risk management. *Biomed Res Int*. 2014;2014:787143.
33. Lewis KE, Lu KH, Klimczak AM, Mok SC. Recommendations and Choices for BRCA Mutation Carriers at Risk for Ovarian Cancer: A Complicated Decision. *Cancers (Basel)*. 2018;10(2).
34. Ferreira A, Carvalho M, Rebelo T, Falcão F, Torgal I. A new model of carcinogenesis for ovarian cancer: clinical implications for prophylactic salpingectomy. 2016.
35. Temkin SM, Bergstrom J, Samimi G, Minasian L. Ovarian Cancer Prevention in High-risk Women. *Clin Obstet Gynecol*. 2017;60(4):738-57.
36. Moyer VA. Screening for ovarian cancer: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012;157(12):900-4.
37. Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10022):945-56.
38. Casey MJ, Salzman TA. Reducing the Risk of Gynecologic Cancer in Hereditary Breast Ovarian Cancer Syndrome Mutation Carriers: Moral Dilemmas and the Principle of Double Effect. *Linacre Q*. 2018;85(3):225-40.
39. Practice Bulletin No. 182 Summary: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol*. 2017;130(3):657-9.
40. Schorge JO, Modesitt SC, Coleman RL, Cohn DE, Kauff ND, Duska LR, et al. SGO White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol*. 2010;119(1):7-17.
41. NCCN. Genetic / Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. 2019. Available from: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf. Accessed February 26th, 2020
42. 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(suppl 5):v103-v10.

43. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res.* 2017;23(14):3628-37.

44. Kathawala RJ, Kudelka A, Rigas B. The Chemoprevention of Ovarian Cancer: the Need and the Options. *Curr Pharmacol Rep.* 2018;4(3):250-60.

45. Cibula D, Zikan M, Dusek L, Majek O. Oral contraceptives and risk of ovarian and breast cancers in BRCA mutation carriers: a meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011;11(8):1197-207.

46. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, Feroce I, Bonanni B, Radice P, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2010;46(12):2275-84.

47. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Lowery WJ, Peragallo Urrutia R, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(33):4188-98.

48. Barnard ME, Poole EM, Curhan GC, Eliassen AH, Rosner BA, Terry KL, et al. Association of Analgesic Use With Risk of Ovarian Cancer in the Nurses' Health Studies. *JAMA Oncol.* 2018;4(12):1675-82.

49. Trabert B, Ness RB, Lo-Ciganic WH, Murphy MA, Goode EL, Poole EM, et al. Aspirin, nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drug, and acetaminophen use and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a pooled analysis in the Ovarian Cancer Association Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(2):djt431.

50. Trabert B, Poole EM, White E, Visvanathan K, Adami HO, Anderson GL, et al. Analgesic Use and Ovarian Cancer Risk: An Analysis in the Ovarian Cancer Cohort Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(2):137-45.

51. Baandrup L, Faber MT, Christensen J, Jensen A, Andersen KK, Friis S, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(3):245-55.

52. Guo H, Guo J, Xie W, Yuan L, Sheng X. The role of vitamin D in ovarian cancer: epidemiology, molecular mechanism and prevention. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):71.
53. Yin L, Grandi N, Raum E, Haug U, Arndt V, Brenner H. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2011;121(2):369-75.
54. NCCN. Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. *Clin Pract Guidel.* 2017;(version 4):1–124.
55. Birrer N, Chinchilla C, Del Carmen M, Dizon DS. Is Hormone Replacement Therapy Safe in Women With a BRCA Mutation?: A Systematic Review of the Contemporary Literature. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(3):313-5.
56. Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol.* 2019;153(1):192-200.
57. Marchetti C, De Felice F, Boccia S, Sassu C, Di Donato V, Perniola G, et al. Hormone replacement therapy after prophylactic risk-reducing salpingo-oophorectomy and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018;132:111-5.
58. Vermeulen RFM, Korse CM, Kenter GG, Brood-van Zanten MMA, Beurden MV. Safety of hormone replacement therapy following risk-reducing salpingo-oophorectomy: systematic review of literature and guidelines. *Climacteric.* 2019;22(4):352-60.
59. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *Jama.* 2010;304(9):967-75.
60. Finch AP, Lubinski J, Moller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
61. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health.* 2014;14:150.

62. 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).
63. Mavaddat N, Antoniou AC, Mooij TM, Hooning MJ, Heemskerk-Gerritsen BA, Nogues C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy, natural menopause, and breast cancer risk: an international prospective cohort of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):8.
64. Kenkhuis MJ, de Bock GH, Elferink PO, Arts HJ, Oosterwijk JC, Jansen L, et al. Short-term surgical outcome and safety of risk reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers. *Maturitas.* 2010;66(3):310-4.
65. Finch A, Narod SA. Quality of life and health status after prophylactic salpingo-oophorectomy in women who carry a BRCA mutation: A review. *Maturitas.* 2011;70(3):261-5.
66. Hall E, Finch A, Jacobson M, Rosen B, Metcalfe K, Sun P, et al. Effects of bilateral salpingo-oophorectomy on menopausal symptoms and sexual functioning among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Gynecol Oncol.* 2019;152(1):145-50.
67. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. *Climacteric.* 2015;18(4):483-91.
68. Rocca WA, Gazzuola-Rocca L, Smith CY, Grossardt BR, Faubion SS, Shuster LT, et al. Accelerated Accumulation of Multimorbidity After Bilateral Oophorectomy: A Population-Based Cohort Study. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(11):1577-89.
69. Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, Gostout BS, Bower JH, Maraganore DM, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause.* 2018;25(11):1275-85.
70. Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, et al. Association of Premature Natural and Surgical Menopause With Incident Cardiovascular Disease. *Jama.* 2019.
71. Domchek S, Kaunitz AM. Use of systemic hormone therapy in BRCA mutation carriers. *Menopause.* 2016;23(9):1026-7.

72. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2018;25(11):1362-87.
73. Greene MH, Mai PL, Schwartz PE. Does bilateral salpingectomy with ovarian retention warrant consideration as a temporary bridge to risk-reducing bilateral oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers? *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(1):19.e1-6.
74. Long Roche KC, Abu-Rustum NR, Nourmoussavi M, Zivanovic O. Risk-reducing salpingectomy: Let us be opportunistic. *Cancer*. 2017;123(10):1714-20.
75. 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):20.
76. Schenberg T, Mitchell G. Prophylactic bilateral salpingectomy as a prevention strategy in women at high-risk of ovarian cancer: a mini-review. *Front Oncol*. 2014;4:21.
77. Oliver Perez MR, Magrina J, Garcia AT, Jimenez Lopez JS. Prophylactic salpingectomy and prophylactic salpingoophorectomy for adnexal high-grade serous epithelial carcinoma: A reappraisal. *Surg Oncol*. 2015;24(4):335-44.
78. Angioni S, Mais V, Pontis A, Peiretti M, Nappi L. First case of prophylactic salpingectomy with single port access laparoscopy and a new diode laser in a woman with BRCA mutation. *Gynecol Oncol Case Rep*. 2014;9:21-3.
79. Venturella R, Morelli M, Lico D, Di Cello A, Rocca M, Sacchinelli A, et al. Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2015;104(5):1332-9.
80. Yoon SH, Kim SN, Shim SH, Kang SB, Lee SJ. Bilateral salpingectomy can reduce the risk of ovarian cancer in the general population: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016;55:38-46.
81. Mohamed AA, Yosef AH, James C, Al-Hussaini TK, Bedaiwy MA, Amer S. Ovarian reserve after salpingectomy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(7):795-803.

82. Holman LL, Friedman S, Daniels MS, Sun CC, Lu KH. Acceptability of prophylactic salpingectomy with delayed oophorectomy as risk-reducing surgery among BRCA mutation carriers. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):283-6.
83. Arts-de Jong M, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, Massuger LF, Hermens RP, de Hullu JA. Risk-reducing salpingectomy with delayed oophorectomy in BRCA1/2 mutation carriers: patients' and professionals' perspectives. *Gynecol Oncol.* 2015;136(2):305-10.
84. Jones NL, Schulkin J, Urban RR, Wright JD, Burke WM, Hou JY, et al. Physicians' Perspectives and Practice Patterns Toward Opportunistic Salpingectomy in High- and Low-Risk Women. *Cancer Invest.* 2017;35(1):51-61.
85. Chandrasekaran D, Menon U, Evans G, Crawford R, Saridogan E, Jacobs C, et al. Risk reducing salpingectomy and delayed oophorectomy in high risk women: views of cancer geneticists, genetic counsellors and gynaecological oncologists in the UK. *Fam Cancer.* 2015;14(4):521-30.
86. Kwon JS, Tinker A, Pansegrau G, McAlpine J, Housty M, McCullum M, et al. Prophylactic salpingectomy and delayed oophorectomy as an alternative for BRCA mutation carriers. *Obstet Gynecol.* 2013;121(1):14-24.
87. Harmsen MG, IntHout J, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Massuger LF, Hermens RP, et al. Salpingectomy With Delayed Oophorectomy in BRCA1/2 Mutation Carriers: Estimating Ovarian Cancer Risk. *Obstet Gynecol.* 2016;127(6):1054-63.
88. Nebgen DR, Hurteau J, Holman LL, Bradford A, Munsell MF, Soletsky BR, et al. Bilateral salpingectomy with delayed oophorectomy for ovarian cancer risk reduction: A pilot study in women with BRCA1/2 mutations. *Gynecol Oncol.* 2018;150(1):79-84.
89. Harmsen MG, Arts-de Jong M, Hoogerbrugge N, Maas AH, 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;15:593.
90. M.D. Anderson Cancer. Prophylactic Salpingectomy With Delayed Oophorectomy. [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov). Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907789?cond=NCT01907789&draw=2&rank=1> -. Accessed February 16th, 2020.

91. Centre Oscar Lambret. Radical Fimbriectomy for Young BRCA Mutation Carriers (Fimbriectomy). ClinicalTrials.gov. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01608074?term=NCT01608074&draw=2&rank=1> -. Accessed February 16th, 2020.

92. M.D. Anderson Cancer. The Women Choosing Surgical Prevention (WISP) Trial. ClinicalTrials.gov. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02760849?term=NCT02760849&draw=2&rank=1>. Accessed February 16th, 2020.

93. SGO Clinical Practice Statement: Salpingectomy for Ovarian Cancer Prevention. Available from: <https://www.sgo.org/clinical-practice/guidelines/sgo-clinical-practice-statement-salpingectomy-for-ovarian-cancer-prevention/>. Accessed February 16th, 2020.