

*“Timely”
salpingectomy
for ovarian cancer
prophylaxis*

Salpingectomia
“oportuna” como
profilaxia do
câncer de ovário

Joana Carolina de Resende Paula¹
Lysia Muller Couri²
Augusto Henriques Fulgêncio Brandão²
Caio Freitas de Lima³
Igor de Castro Morais Santos³
Admário Silva Santos-Filho²
Maurício Bechara Noviello²

RESUMO

O câncer de ovário é o tumor ginecológico mais letal, alvo de interesse de centenas de estudos publicados anualmente, buscando melhor entendimento fisiopatológico e a possibilidade de métodos de rastreamento. Trata-se da quinta causa de morte por câncer em mulheres, sendo, na maioria das vezes, encontrado em estágios avançados. Existem diversas teorias sobre a origem do câncer de ovário, sendo uma delas a de que a neoplasia ovariana teria sua origem nas tubas uterinas. Sendo assim, estudos sugerem que a exérese das tubas uterinas poderia reduzir a incidência da neoplasia maligna ovariana. A proposta do artigo é realizar uma revisão sobre a salpingectomia bilateral durante cirurgias pélvicas eletivas e suas implicações na qualidade de vida da paciente, seu potencial preventivo e possíveis complicações.

Palavras-chave:

Salpingectomia
Câncer de Ovário

ABSTRACT

Ovarian cancer is the most lethal gynecological tumor. Hundreds of manuscripts are annually published, aiming better pathophysiological understanding and screening strategies. Ovarian cancer is the fifth of cancer death in women worldwide and, in most times, the diagnosis is performed in advanced stages. There are several theories about the origin of ovarian cancer, one of which is that the ovarian cancer would have their origin in the fallopian tubes. Thus, current research suggests that the removal of the tubes could reduce the incidence of ovarian malignancy. The purpose of the article is to review of the bilateral salpingectomy during elective pelvic surgeries and their implications for the quality of life of the patient, its preventive potential and possible complications.

Keywords:

Salpingectomy
Ovarian Cancer

1. Médica Residente Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC - UFMG). **2.** Médicos da Equipe de Cirurgia Ginecológica do Hospital da Baleia – Fundação Benjamin Guimarães, Belo Horizonte, Minas Gerais. **3.** Médicos Residentes da Maternidade Odete Valadares – Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (FHEMIG), Belo Horizonte, Minas Gerais. **Endereço para correspondência:** Rua Juramento, 1464, Saudade . Belo Horizonte . MG . CEP 30285-000 . **e-mail:** augustohenriques@outlook.com.



INTRODUÇÃO

O câncer ovariano é a neoplasia maligna ginecológica mais letal e a quinta maior causa de morte por câncer em mulheres¹ (D). Estima-se que, em 2013, foram mais de 22.000 novos casos de câncer de ovário diagnosticados nos Estados Unidos e mais de 14.000 mortes devido a essa doença. A maioria dos casos é diagnosticada apenas em estágios avançados devido à ausência de teste de screening disponível para detectar estágios pré-malignos ou estágios iniciais da doença. A sobrevida em cinco anos é de apenas 45%^{2,3} (D).

O câncer ovariano epitelial representa 95% dos tipos de neoplasia maligna do ovário, sendo o subtipo histológico seroso o mais comum, responsável por aproximadamente 75% dos casos⁴ (D).

Devido ao fato de ser geralmente diagnosticado em estágios avançados, a doença responde mal ao tratamento convencional composto de cirurgia e quimioterapia⁵ (D). O tratamento cirúrgico inclui ooforectomia bilateral, hysterectomia, omentectomia e remoção, se possível, de qualquer foco da doença. Como o tratamento do câncer de ovário é altamente agressivo, o mesmo está associado à alta morbidade⁴ (D).

A origem do câncer ovariano epitelial não é claramente definida. Muitas teorias têm sido propostas sobre sua origem celular e seu mecanismo de carcinogênese. Evidências atuais sugerem importante papel da tuba uterina no desenvolvimento deste tipo de neoplasia ginecológica² (D).

Essa teoria originou-se principalmente a partir do estudo com pacientes com mutação BRCA (*Breast Cancer*) 1/2 submetidas à salpingo-ooforectomia profilática e incidentalmente diagnosticadas com carcinoma in situ ou precursor de câncer epitelial não no ovário, mas na porção distal da tuba uterina. Esses achados tubários foram posteriormente diagnosticados também em paciente sem mutação de BRCA 1/2 operadas devido a câncer ovariano seroso de alto grau esporádico⁶(B). A região fimbrial parece ser a mais vulnerável para transformação maligna⁷ (D).

A hysterectomia é um dos procedimentos cirúrgicos mais frequentemente realizado em mulheres na idade reprodutiva⁸ (B). As principais indicações de hysterectomia abdominal devido a doenças benignas são a leiomiomatose uterina e o sangramento uterino anormal. Estima-se que a salpingectomia bilateral possa reduzir o risco de neoplasia ovariana em 20 a 40% nos 20 anos seguintes⁹ (D).

Como a salpingectomia realizada durante a hysterectomia é tecnicamente simples e pode ser realizada rapidamente, sem aumento significativo na morbidade cirúrgica, isso poderia justificar a realização de tal procedimento⁸ (B).

Considerando as evidências recentes, o objetivo deste estudo é realizar uma revisão bibliográfica sobre a salpingectomia "oportuna" durante hysterectomias abdominais.

METODOLOGIA DE BUSCA DE DADOS

Foi realizada revisão bibliográfica pelo PubMed utilizando as seguintes palavras-chave: "ovarian cancer" e "salpingectomy" e "prophylaxis". Foram utilizados apenas artigos na língua inglesa e publicados nos últimos cinco anos. Com esses critérios foram encontrados 32 textos, sendo 19 selecionados para leitura e confecção deste manuscrito. Outros três artigos que não atendiam os critérios supracitados foram incluídos com a justificativa de serem relevantes ao tema e enriquecerem a discussão proposta.

FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER DE OVÁRIO

O câncer de ovário é sabidamente um grande risco à saúde da mulher, uma vez que tem a maior taxa de mortalidade de todos os tipos de câncer ginecológico e ocupa a quinta colocação nas causas de morte por câncer entre as mulheres¹ (D). Por isso, é fonte de vários estudos para melhor compreensão de sua fisiopatologia e, conseqüentemente, melhor abordagem diagnóstica e terapêutica.

Histologicamente são divididos em tumores ovarianos germinativos, de cordão sexual e epiteliais, este último englobando aproximadamente 90% dos casos, sendo subtipo seroso responsável por 70-80% dos casos⁴ (D).

Existem teorias amplamente divulgadas na origem e progressão do câncer de ovário. Na evolução do entendimento da patogênese, foi observado que fatores que proporcionam o aumento da exposição ao ciclo menstrual aumentam o risco do desenvolvimento da doença, tais como idade, nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, assim como situações que diminuíssem esta exposição são considerados fatores de proteção, como multiparidade, amamentação e uso de contraceptivos^{10,11} (C). A "teoria da ovulação incessante" foi desenvolvida por Fathalla em 1971 e discutia o dano constante causado por um estresse oxidativo local e reparação do epitélio ovariano após cada ciclo da ovulação¹² (D), o que levaria a um aumento inflamatório crônico, aumentando o risco de mutações locais e proporcionando uma elevação nas taxas de desenvolvimento dessa patologia.

Cramer e Welch, em 1983, discutiram a hipótese de que hormônios gonadotróficos e o estrogênio estimulariam a proliferação do epitélio do ovário, com possíveis riscos de danos no DNA, tendo o câncer de ovário como desfecho¹³ (D).

Com o avanço da biologia molecular, foram relacionadas associações de múltiplos genes na ativação do câncer de ovário, tais como KRAS / BRAF, BRCA 1 e 2, e mutação no gene p53. Recentemente, Crum *et al.*, em 2007 encontraram proteína p53 mutante expressa nas extremidades das células das fímbrias das tubas uterinas em 80% das pacientes com mutações BRCA1¹⁴ (D). A hipótese da associação entre a inflamação local e o fluxo retrógrado durante a menstruação poderia ser o gatilho para desencadear a expressão do gene p53 mutante. Em relação a pacientes sabidamente portadoras do gene BRCA1, como exemplo, pode-se reduzir em 80% o risco de câncer de ovário, trompa de Falópio e carcinoma peritoneal após a salpingectomia^{15,16} (C, D).

Hoje, a teoria mais aceita e convincente para o Comitê de Ginecologia Prática do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia é de que grande parte dos casos de câncer de ovário tem como fisiopatologia as alterações das células presentes da tuba uterina¹ (C). Essa vertente pode ser evidenciada pelo estudo de Przybycin *et al.*, concluindo que quase 60% das neoplasias pélvicas não-uterinas de alto grau tinham associação com carcinoma intraepitelial serosa da tuba ovariana¹⁷ (D).

Estes novos achados entram em contraste com a visão tradicional de que o ovário sofre alterações metaplásicas para os diferentes tipos de câncer. Portanto, o estudo da salpingectomia oportuna em procedimentos eletivos merece atenção da sociedade de ginecologia para prevenção e diminuição da incidência do câncer de ovário.

Evidências atuais sobre a realização da salpingectomia profilática

Com a consolidação da gênese tubária do câncer ovariano entre os ginecologistas, a salpingectomia surge como um método de tratamento primário. Pesquisadores da OVCA-RE (*Ovarian Cancer Research* - Columbia Britânica, Canadá) estimam em 70% a taxa de carcinogênese associada às tubas^{18,19} (D, C). Com a adoção do procedimento em caráter profilático, a incidência teria uma redução de 40%¹⁹ (C).

De acordo com estudo realizado na província canadense, entre todas as cirurgias ginecológicas realizadas, a histerectomia com salpingectomia bilateral representou 45% em 2008 e 79% em 2011²⁰ (C). Segundo a pesquisa, atualmente, cerca de 54% dos ginecologistas da região realizam salpingectomia no momento da histerectomia⁶ (D).

A salpingectomia seria indicada em pacientes sem fator de risco para o desenvolvimento de câncer de ovário e com realização durante procedimento abdominal ou pélvico eletivo de doenças benignas (histerectomia, miomectomia,

colecistectomia, enucleação de cistos ovarianos ou terceira cesariana)²¹ (D). A mudança de via cirúrgica para a realização da retirada das tubas ou a sua indicação apenas como método profilático ainda não apresentam embasamento estatístico¹ (D).

As mulheres de alto risco são basicamente as portadoras de mutações BRCA1 (risco de 40%) e BRCA2 (risco de 20%)¹⁹ (C). Nestes casos, a cirurgia indicada é a salpingo-ooforectomia, com queda de 80% no risco de desenvolver a doença ovariana. Ainda se mantém um risco pequeno de carcinogênese em foco peritoneal. O momento da cirurgia, segundo *Women's College Hospital*, é aos 35 anos devido ao surgimento do câncer principalmente após a menopausa⁷ (D). A incidência de câncer de ovário após a ooforectomia é de 0,03%, segundo *Nurse Health Studies*¹ (D).

Ainda em relação à ooforectomia, sua indicação deve ser discutida com a paciente e após análise de outros fatores, como desejo de engravidar e indicação de abordagem profilática das mamas, uma vez que há associação entre BRCA1 e BRCA2 e o câncer de mama¹ (D). Além disso, a menopausa cirúrgica leva a complicações cognitivas, psicológicas, cardiovasculares e ósseas bem estabelecidas^{21,6} (D).

Com relação ao procedimento cirúrgico nas pacientes sem fatores de risco para câncer de ovário, a salpingectomia total é o mais recomendado, preservando a vascularização ovariana na tentativa de manter sua função endócrina. Caso a ressecção total seja dificultada, a ressecção das fímbrias é essencial no que se refere à função preventiva para câncer de ovário^{21,1} (D).

POSSÍVEIS DESVANTAGENS DA SALPINGECTOMIA PROFILÁTICA

Atualmente, o grande desafio é a comprovação estatística do caráter preventivo atribuído à salpingectomia. Acredita-se que cerca de 20 anos serão necessários para que haja dados consistentes. Um dos grandes problemas é a identificação das pacientes já submetidas à salpingectomia e o seu seguimento, ainda de tempo limitado²⁰ (C). A salpingectomia "oportuna" é pouco realizada e os registros não são precisos quanto à manutenção ou não das tubas durante cirurgias pélvicas.

Além disso, o número de cirurgias realizadas é pouco significativo para que se tenha uma prevenção satisfatória. O número de salpingectomias registradas anualmente pela OVCA-RE é de 47.000, o que traz uma redução no risco de câncer de ovário de 20-30%. Para que se tenha a taxa desejada de 40%, devem ser realizadas 100.000 cirurgias anualmente. Estudos quanto às complicações per e pós-operatórias são



necessários para avaliar a indicação da cirurgia como método eletivo de prevenção²² (D).

Em estudo realizado por Morelli *et al.* (2013), foram comparados alguns resultados entre pacientes submetidas à histerectomia isolada e pacientes submetidas à histerectomia com salpingectomia. Quanto à preservação da função ovariana, não houve evidência de redução da atividade endócrina ovariana em estudo com três meses de seguimento após o procedimento. Os níveis de hormônio anti-mulleriano, FSH, tamanho do ovário e número de folículos antrais se mantiveram sem alteração significativa. Estatisticamente, houve queda significativa na taxa de estradiol nas pacientes submetidas à salpingectomia, mas sem valor clínico. Também não foi observada diferença clínica significativa em relação ao tempo cirúrgico, variação da hemoglobina, tempo de internação hospitalar, retorno às atividades habituais e taxa de complicações⁶ (D).

As complicações per e pós-operatórias foram avaliadas em um estudo na Columbia Britânica entre 2008 e 2011, com 43.931 pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas (histerectomia isolada, histerectomia com salpingectomia e histerectomia com salpingo-ooforectomia). O tempo cirúrgico com a salpingectomia teve um acréscimo significativo de 16,3 minutos quando comparado ao da histerectomia isolada. O tempo de internação das pacientes submetidas à histerectomia isolada foi discretamente maior (2,52 dias, contra 2,37 dias). Porém, a necessidade de hemotransfusão e readmissão não apresentaram diferenças significativas²⁰ (C).

CONCLUSÃO

Os dados acumulados sugerem que a salpingectomia "oportuna" no momento da histerectomia pode diminuir a incidência do câncer ovariano. Além disso, trata-se de um procedimento seguro, no qual não há aumento na taxa de complicações, de hemotransfusão ou de readmissões quando comparado com a histerectomia isoladamente. Em relação à função ovariana, esta parece não ser afetada pela salpingectomia.

Apesar da ausência de evidências sólidas que comprovem a redução da incidência de câncer de ovário, a literatura disponível fornece resultados que reforcem a indicação da salpingectomia "oportuna" realizada em pacientes submetidas à histerectomia.

LEITURAS SUPLEMENTARES

1. Committee on Gynecologic Practice. Committee opinion no. 620: Salpingectomy for ovarian cancer prevention. *Obstet Gynecol.* 2015 Jan;125(1):279-81. doi: 10.1097/01.AOG.0000459871.88564.09
2. Erickson BK, Conner MG, Landen CN Jr. The role of the fallopian tube in

- the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Nov;209(5):409-14. doi: 10.1016/j.jajog.2013.04.019. Epub 2013 Apr 10.
3. Tanner EJ, Long KC, Visvanathan K, Fader AN. Prophylactic salpingectomy in premenopausal women at low risk for ovarian cancer: risk-reducing or risky? *Fertil Steril.* 2013 Dec;100(6):1530-1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.039. Epub 2013 Oct 29.
4. Desai A, Xu J, Aysola K, Qin Y, Okoli C, Hariprasad R, *et al.* Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med.* 2014 Apr 12;3(1):1-8.
5. Dwyer PL. Ovarian cancer and the pelvic floor surgeon: the case for prophylactic bilateral salpingectomy during POP surgery. *Int Urogynecol J.* 2012 Jun;23(6):655-6. doi: 10.1007/s00192-012-1727-x.
6. Morelli M, Venturella R, Mocciano R, Di Cello A, Rania E, Lico D, *et al.* Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer: primum non nocere. *Gynecol Oncol.* 2013 Jun;129(3):448-51. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.03.023. Epub 2013 Apr 2.
7. 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 Feb 10;4:21. doi: 10.3389/fonc.2014.00021. eCollection 2014.
8. Vorwergk J, Radosa MP, Nicolaus K, Baus N, Jimenez Cruz J, Rengsberger M, *et al.* Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2014 May;140(5):859-65. doi: 10.1007/s00432-014-1622-6. Epub 2014 Feb 27.
9. Kwon JS. Ovarian cancer risk reduction through opportunistic salpingectomy. *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr;26(2):83-6. doi: 10.3802/jgo.2015.26.2.83.
10. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, *et al.* Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer.* 2011 Oct 25;105(9):1436-42. doi: 10.1038/bjc.2011.371. Epub 2011 Sep 13.
11. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, Finn JC, Preen DB, Hart R. *vv* fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):260-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.10.023. Epub 2012 Oct 29.
12. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 1971 Jul 17;2(7716):163.
13. Cramer DW, Welch WR. Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst.* 1983 Oct;71(4):717-21.
14. Crum CP, Drapkin R, Miron A, Ince TA, Muto M, Kindelberger DW, *et al.* The distal fallopian tube: a new model for pelvic serous carcinogenesis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007 Feb;19(1):3-9.
15. Salvador S, Gilks B, Köbel M, Huntsman D, Rosen B, Miller D. The fallopian tube: primary site of most pelvic high-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer.* 2009 Jan;19(1):58-64. doi: 10.1111/IGC.0b013e318199009c.
16. Karst AM, Drapkin R. The new face of ovarian cancer modeling: better prospects for detection and treatment. *F1000 Med Rep.* 2011;3:22. doi: 10.3410/M3-22. Epub 2011 Nov 1.
17. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih IeM, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol.* 2010 Oct;34(10):1407-16. doi: 10.1097/PAS.0b013e3181ef7b16.
18. Kramer L. Mixed reviews on removing fallopian tubes to prevent ovarian cancer. *CMAJ.* 2013 Jun 11;185(9):E391-2. doi: 10.1503/cmaj.109-4475. Epub 2013 May 6.
19. Narod SA. Salpingectomy to prevent ovarian cancer: A Countercurrents Series. *Curr Oncol.* 2013 Jun;20(3):145-7. doi: 10.3747/co.20.1471.
20. McAlpine JN, Hanley GE, Woo MM, Tone AA, Rozenberg N, Swenerton KD, *et al.* Opportunistic salpingectomy: uptake, risks, and complications of a regional initiative for ovarian cancer prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2014 May;210(5):471.e1-11. doi: 10.1016/j.jajog.2014.01.003. Epub 2014 Jan 9.
21. Morelli M, Venturella R, Zullo F. Risk-reducing salpingectomy as a new and safe strategy to prevent ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Oct;209(4):395-6. doi: 10.1016/j.jajog.2013.05.015. Epub 2013 May 9.
22. Foulkes WD. Preventing ovarian cancer by salpingectomy. *Curr Oncol.* 2013 Jun;20(3):139-42. doi: 10.3747/co.20.1613.