

Câncer no ovário ou do ovário? O grande dilema atual

Cancer from de ovary or into the ovary? The current dilemma

Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz¹
Eduardo Schunemann Junior²

Palavras-chave

Salpingectomy
Neoplasias ovarianas
Tubas uterinas

Keywords

Salpingectomy
Ovarian neoplasms
Fallopian tubes

Resumo

O risco de câncer de ovário varia muito de acordo com a população estudada. Apesar de não ser o tumor maligno ginecológico mais comum é o de maior letalidade. Infelizmente, a maioria dos casos de câncer de ovário é diagnosticada em estádios avançados. Isto ocorre pois até o presente momento todos os programas de rastreio falharam. Mais recentemente, foi proposto um modelo dualístico, que agrupa os cânceres epiteliais em duas grandes categorias, designados por Tipo I e Tipo II. Os do tipo II, compostos principalmente pelos carcinomas serosos de alto grau, são agressivos e geralmente diagnosticados em estádios avançados. Apesar de todos os avanços, ainda não se conseguiu detectar uma lesão precursora do câncer de ovário. Novas teorias sobre a origem do câncer do ovário têm sido descritas e investigadas e sugerem que não é no ovário que a patologia se inicia. Essas teorias trazem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e a prevenção deste agressivo tumor.

Abstract

The risk of ovarian cancer varies according to the population studied. Although ovarian cancer is not the most common gynecological malignancy, it is the most lethal. Unfortunately, most cases of ovarian cancer are diagnosed in advanced stages. It occurs because until now all screening programs have failed. Most recently, it was proposed a dualistic model, which combines several types of epithelial ovarian cancer into two broad categories, known as Type I and Type II. The Type II is mainly composed by high-grade serous carcinomas and it is aggressive, usually diagnosed in advanced stages. Despite these advances, detect a precursor lesion of ovarian cancer is still not possible. New theories about the origin of ovarian cancer have been reported and investigated, and suggest that it is not in the ovary that pathology begins. These theories provide new perspectives for early diagnosis and prevention of this aggressive tumor.

Estudo realizado no Departamento de Tocoginecologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (HC/ UFPR) – Curitiba (PR), Brasil.

¹Médica-Residente em Tocoginecologia do HC/UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

²Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia do HC/UFPR – Curitiba (PR), Brasil.

Endereço para correspondência: Flávia Renata Motta Zanoni Albernaz – Rua General Carneiro, 181 – Centro – CEP: 80060-150 – Curitiba (PR), Brasil – E-mail: frmzanoni@gmail.com

Conflito de interesses: não há.

Introdução

O risco do câncer de ovário varia muito de acordo com a população estudada. Nas pacientes portadoras da mutação BRCA1 este risco, durante a vida, varia de 36 a 46%; nas portadoras da mutação BRCA2 varia de 12 a 36%; na síndrome de Lynch de 3 a 12% e na população em geral de 1,4 a 1,5%¹ (B). Apesar de não ser o tumor maligno ginecológico mais comum, é o de maior letalidade. Nos Estados Unidos, em 2014, ocorreram aproximadamente 22.000 novos casos de câncer de ovário com 14.000 mortes por esta doença² (B). Infelizmente, de 60 a 80% dos casos de câncer de ovário são diagnosticados em estádios avançados. Isto ocorre pois, até o presente momento, todos os programas de rastreamento falharam. Uma pesquisa recente não demonstrou diferença de mortalidade entre o grupo submetido a ecografias pélvicas e dosagens de CA125 periódicas em comparação ao grupo controle e, além disso, apresentou um grande número de falsos positivos, resultando em cirurgias desnecessárias, dentre outras complicações³ (A).

Partindo da premissa que para um adequado programa de rastreamento é fundamental a compreensão da patogênese da doença e a identificação de suas lesões precursoras, faz-se necessário entender melhor o câncer de ovário. Atualmente, o câncer de ovário é reconhecido como um grupo heterogêneo de doenças, cada tipo com morfologia e comportamento biológico diferente⁴ (B).

Com base na histopatologia, na imunohistoquímica e nas análises genética e molecular, pelo menos 5 tipos principais são atualmente distinguidos: carcinoma seroso de alto grau (70% dos casos); carcinoma endometrióide (10%); carcinoma de células claras (10%); carcinoma mucinoso (3%) e carcinoma seroso de baixo grau (5%)⁴ (B). Estes tipos de tumor são diferentes doenças, com diferenças nos fatores de risco epidemiológicos e genéticos, nas lesões precursoras; nos padrões de disseminação, nos eventos moleculares durante a oncogênese, na resposta à quimioterapia e no prognóstico^{4,5} (B). Muito menos comuns são os tumores malignos de células germinativas (disgerminomas, tumores do saco vitelino e teratomas imaturos – 3% dos cânceres de ovário) e os tumores do estroma gonadal e do cordão sexual, potencialmente malignos (de 1 a 2%, principalmente tumores de células da granulosa)⁶ (B).

Assim, mais recentemente, com base em uma série de estudos morfológicos, moleculares e genéticos, foi proposto um modelo dualístico, que agrupa os cânceres epiteliais em duas categorias, designados por Tipo I e Tipo II^{7,8} (B). Os tumores do Tipo I correspondem aos carcinomas serosos de baixo grau, endometrióides de baixo grau, mucinosos e de células claras. Estes tumores representam de 20 a 30% dos tumores de ovário.

Tipicamente, se apresentam como grandes massas císticas confinadas ao ovário, com um curso relativamente indolente, com diferentes graus de atipias. Estão associados às mutações nos genes KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A, e PPP2R1A e são responsáveis por 10% das mortes ligadas à doença^{7,9,10} (B).

Os do tipo II são compostos pelos carcinomas serosos de alto grau, endometrióides de alto grau, indiferenciados e carcinosarcomas. Estes tumores respondem por 70 a 80% dos casos de câncer de ovário, são agressivos, geralmente diagnosticados em estádios avançados, o que contribui para a sua alta letalidade, 80% tem mutação do gene p53, que é um gene supressor tumoral, e são responsáveis por 90% das mortes^{9,10} (B).

Novas teorias sobre a origem do câncer do ovário têm sido descritas e investigadas e sugerem que não é no ovário que a patologia se inicia. Essas teorias trazem novas perspectivas para o diagnóstico precoce e a prevenção deste tumor agressivo. Assim sendo, realizamos uma revisão acerca destes novos avanços no conhecimento sobre a câncer seroso de alto grau do ovário e as perspectivas atuais da salpingectomia total bilateral profilática, procedimento que tem-se mostrado um tópico relevante na literatura mundial.

Metodologia

Foi realizada revisão da literatura, a partir do levantamento bibliográfico, nas bases de dados eletrônicas *Scientific Electronic Library* (SciELO), *Literatura Latino Americana e do Caribe e Ciências da Saúde* (Lilacs), *Medical Literature Analysis and Retrieval System on Line* (Medline). Os descritores utilizados foram: salpingectomia, salpingectomia profilática, neoplasia ovariana, histerectomia, câncer seroso do ovário e tubas uterinas (em português) e os seus correspondentes, em inglês, foram *salpingectomy*, *prophylatic salpingectomy*, *ovarian neoplasms*, *histerectomy*, *serous ovarian cancer and fallopian tubes*. Foi dada preferência a artigos mais recentes, com maior número de citações e de maior relevância conforme o tema. No entanto, houve citações de alguns artigos mais antigos pela sua importância para a revisão do assunto.

Foram observados os graus de recomendação e níveis de evidência:

- (A) Estudos observacionais ou experimentais de melhor consistência (meta-análises ou ensaios clínicos randomizados);
- (B) Estudos observacionais ou experimentais de menor consistência (outros ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais ou estudos caso-controle);
- (C) Relatos ou séries de casos (estudos não controlados);
- (D) Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Composição celular do ovário

O ovário é derivado de múltiplas estruturas embrionárias, incluindo o epitélio celômico, o mesodérmico e as células germinativas primordiais a partir do endoderma do saco vitelino. Como resultado do seu desenvolvimento embriológico complexo, o ovário é composto por vários tipos de células, que servem funções estruturais, hormonais ou reprodutiva específicas. Além disso, cada tipo de célula pode evoluir para uma neoplasia bem diferente¹¹ (C).

Na avaliação histopatológica, os carcinomas ovarianos são compostos por elementos que se assemelham, tanto na histologia quanto nas mutações genéticas, ao epitélio mülleriano. Especificamente, os tumores serosos assemelham-se às células presentes no epitélio das tubas, os tumores mucinosos se parecem com as células glandulares endocervicais produtoras de mucina e os tumores endometrióides assemelham-se à estrutura do endométrio¹² (C).

Teorias da origem do câncer do ovário

As primeiras tentativas para caracterizar a carcinogênese ovariana observou uma relação clara entre a ovulação e o risco de câncer de ovário. A teoria de Fathalla, que data de 1971, relata, pela primeira vez, a hipótese da ovulação incessante. Nestes estudos realizados em galinhas, uma alta taxa de adenocarcinoma metastático de ovário foi observado nas aves que foram forçadas a produzir um número excessivo de ovos sem qualquer pausa no ciclo ovulatório. Foi teorizado que as células do epitélio do ovário são danificadas durante o processo de ovulação e então internalizadas, formando os cistos de inclusão cortical¹³ (D). Postulou-se que estes cistos, em seguida, seriam submetidos a metaplasia para se tornar um epitélio mülleriano, eventualmente tornando-se displásico, e capaz de provocar o carcinoma de ovário¹¹ (C). Esta transformação pode resultar da exposição a fatores de crescimento constante nos cistos que normalmente seriam perdidos na cavidade peritoneal, quando secretados por células na superfície do ovário^{11,12} (C).

Esta teoria é apoiada por evidências epidemiológicas que sugerem uma associação entre a ovulação e um risco aumentado para o câncer de ovário¹⁴ (B). As mulheres que têm uma pausa na ovulação devido à gravidez e à amamentação têm menor risco da doença¹⁵ (B). Além disso, as mulheres que tomam pílulas anticoncepcionais e, por conseguinte têm menos ciclos ovulatórios, têm seu risco de câncer de ovário reduzido em quase 50%^{16,17} (B).

No entanto, nem todas as evidências epidemiológicas suportam a hipótese de que a ovulação incessante é o vilão por trás da gênese do câncer de ovário. Por exemplo, mulheres com síndrome do ovário policístico, que por terem ciclos anovulatórios deveriam ter menor risco para carcinoma ovariano, na verdade apresentam risco aumentado para esta doença¹⁸ (B). Apesar de

ter sido inicialmente proposto que o uso de pílulas anticoncepcionais diminuiu o risco de câncer de ovário, diminuindo o número de ciclos ovulatórios, parece que o efeito protetor das pílulas combinadas é semelhante às formulações contendo apenas progesterona, que geralmente não inibem a ovulação¹² (C).

Devido, em parte, às deficiências identificadas na hipótese da ovulação incessante, várias outras teorias têm surgido mais recentemente:

- Teoria da Endometriose – Propõe que a endometriose estaria relacionada com a origem do carcinoma endometrióide e de células claras. Uma das explicações é que o ferro do grupo heme do sangue do endometrioma promoveria oxidação local dando origem ao processo neoplásico¹⁹ (C).
- Teoria da origem endometrial – Sugere que alguns tipos de câncer de endométrio se propagariam, via canalicular, através das tubas até o ovário e posteriormente para a cavidade abdominal. Parece que essa teoria tem fundamento para carcinoma endometrial do tipo seroso papilífero, que se comporta clinicamente como câncer de ovário e pode explicar porque alguns trabalhos observacionais mostram diminuição da incidência de câncer de ovário com a laqueadura tubária^{20,21} (C).
- Teoria das células de Walthard – Preconiza que existem ninhos de células de Walthard próximo da junção tubo peritoneal. Nos estudos imunohistoquímicos, essas células são semelhantes às células do tumor de Brenner. A hipótese é que tais células sofreriam metaplasia e dariam origem ao tumor de Brenner²² (C).
- Teoria da origem tubária dos tumores serosos de alto grau – Esta é a teoria mais discutida e pesquisada atualmente. Os estudos iniciais ocorreram no final de 1990 e início de 2000 após um aumento das salpingooforectomias profiláticas realizadas em mulheres que apresentavam alto risco para o desenvolvimento do câncer de ovário por história familiar ou por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. As tubas destas pacientes foram exaustivamente estudadas através de um protocolo denominado *Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated End* (SEE-FIM), que realiza múltiplos cortes histológicos em toda a tuba e nas fímbrias. Surpreendentemente, não foram encontradas lesões ovarianas, mas, em vez disso, foi descoberto carcinoma não invasivo oculto nas tubas uterinas, principalmente nas fímbrias^{23,24} (C). Subsequentemente, Przybicz et al.²⁵, demonstraram carcinoma tubário em 59% das pacientes com carcinoma seroso de alto grau de ovário, porém não encontraram estas lesões tubárias nos carcinomas mucinosos ou endometrióides de baixo grau²⁵ (C). Gao et al.²⁶, avaliando 116 casos de carcinoma intraepitelial

tubário, encontraram 107 casos em carcinoma seroso de alto grau de ovário, 5 casos em carcinoma seroso de baixo grau e 4 casos em carcinoma não invasor²⁶ (C). Estes carcinomas intraepiteliais tubários foram associados ao carcinoma seroso de alto grau e não ao endometrióide, ao de células claras, ou ao carcinomas mucinoso e foi proposto que os carcinomas intraepiteliais tubários não invasivos seriam designados *Serous Tubal Intraepithelial Carcinomas* (STIC)⁹ (B).

A hipótese de que as tubas uterinas são o sítio principal da maioria dos tumores seroso de alto grau pélvicos (ovário, tubas uterinas e peritônio) é apoiada por vários estudos. Em um estudo com pacientes de baixo risco para câncer de ovário, ou seja, não portadoras de mutações BRCA, com diagnóstico de tumor seroso de alto grau pélvico foram relatados STICs em 61% das pacientes²⁷ (B). Seideman et al.²⁸ encontraram nos tumores serosos de alto grau considerados primários de peritônio, 50% de STIC nas tubas²⁸ (C). Segundo Koç et al.²⁹, o STIC não foi encontrado em doenças benignas de ovário (0/385), em tumores não serosos (0/7) ou em doenças ginecológicas pré malignas²⁹ (C). Kim et al.³⁰ demonstraram em ratos que a origem dos carcinomas serosos de alto grau pode ser na tuba. Nesta experimentação, as ratas ooforectomizadas ainda desenvolviam tumores serosos enquanto que as ratas salpingectomizadas não desenvolveram³⁰ (D).

Discussão

As novas teorias sobre a origem dos tumores de ovário são importantes para a prevenção, diagnóstico precoce e tratamento. As células de Walthard dando origem ao tumor de Brenner, a endometriose parecendo estar associada aos carcinomas de células claras e endometrióides e a origem endometrial via canalicular são objetos de pesquisa e discussão. Mas talvez a mais debatida e estudada seja a da origem tubária do carcinoma seroso de alto grau por três motivos:

- É o tumor ovariano mais frequente (de 70 a 80% dos casos);
- É o tumor ovariano de maior letalidade (90% das mortes por câncer de ovário);
- Possibilitaria um programa de prevenção, que até o momento inexistente.

Existem vários dados que dão suporte a teoria segundo a qual o carcinoma seroso de alto grau seja primário da tuba:

- Alta incidência de STIC nas pacientes com mutação no gene BRCA; sendo que, nestas pacientes, eles estão presentes primeiramente nas tubas uterinas, antes de atingir o ovário²³ (C);

- Alta incidência de STIC nos tumores serosos de alto grau. Os STICs são detectados em mais da metade destes tumores⁹ (B);
- Localização do STIC nas fímbrias e 1/3 distal da tuba, facilitando a sua disseminação para o ovário⁹ (B);
- Achado de ipsilateralidade em relação a malignidade do ovário na maior parte dos casos³¹ (C);
- Nenhuma lesão precursora de carcinoma seroso foi descrita. Não há relatos na literatura de carcinomas *in situ* no ovário, diferentemente dos outros órgãos acometidos por câncer;
- Os estudos anátomopatológicos e o perfil imunohistoquímico mostram aspectos semelhantes entre o STIC e o carcinoma seroso de alto grau, uma vez que 92% dos STICs apresentam mutações idênticas no gene p53, o que suporta uma relação clonal entre os dois⁹ (B);
- Os STICs possuem telômeros encurtados em comparação com os dos carcinomas ovarianos. Telômeros mais curtos são uma das primeiras alterações moleculares na carcinogênese; eles causam instabilidade cromossômica, uma característica importante dos carcinomas serosos de alto grau⁹ (B).
- No entanto, os STICs estão presentes somente em até 60% dos tumores serosos de alto grau. Há um número de casos não desprezíveis de carcinomas serosos de alto grau em que não se encontra STIC. Porém, acredita-se que com o aumento do número de recortes das fímbrias e da tuba (SEE-FIM) e com o uso de melhores marcadores serão encontrados mais casos de STIC.

A partir dessas novas descobertas, o que se propõe é que a tuba seria o sítio primário do tumor seroso de alto grau do ovário; não excluindo, no entanto, a teoria da ovulação incessante de Fathalla. As duas teorias são perfeitamente superponíveis. Assim, o que ocorre é que após a ovulação, células tubárias das fímbrias se implantariam na superfície cruenta do ovário e seriam internalizadas através da invaginação e formação dos cistos de inclusão corticais (CICs)⁹ (B). O carcinoma seroso de baixo grau (Tipo I) teria sua origem no epitélio tubário com implantação nos cistos de inclusão quando descamam células proliferativas atípicas levando a cistoadenomas e carcinomas de baixo grau. Em contrapartida, o carcinoma seroso de alto grau (Tipo II) teria sua origem no carcinoma seroso intraepitelial tubário (STIC) que, ao se implantar no ovário, nos CICs, desenvolveriam o carcinoma seroso de alto grau³² (B). Mas por que o carcinoma seroso se desenvolve no ovário e não nas tubas, que são seu sítio primário? A teoria é que, após a implantação do epitélio tubário no cisto de inclusão ovariano, o estroma adjacente é

ativado e secreta hormônios esteroidais e outras substâncias que estimulam a carcinogênese⁹ (B).

Portanto, o ponto mais importante de toda essa discussão é que a salpingectomia, seja ela eletiva nos casos de pacientes BRCA ou oportunística em casos de cirurgias pélvicas benignas, pode diminuir a incidência do carcinoma seroso de alto grau do ovário.

Mais de 600.000 hysterectomias são realizadas anualmente nos Estados Unidos. No Brasil, a taxa bruta de hysterectomia para cada 100 mil mulheres com 20 anos ou mais vem oscilando, mas em uma tendência crescente: passando de 125,6 em 1998 para 143,0 em 2010^{33,34} (B).

Assim, um número substancial de mulheres poderia se beneficiar da salpingectomia como estratégia para redução do risco de desenvolvimento do câncer seroso de alto grau.

No Projeto de Prevenção do Câncer de ovário da Columbia Britânica, que encontra-se em andamento, estima-se uma redução de 30 a 50% nas mortes por câncer de ovário após 20 anos através da realização de salpingectomia no momento da hysterectomia e da laqueadura tubária³⁵ (C).

Além de reduzir o risco de câncer de ovário, a salpingectomia oportunística pode reduzir também a incidência de hidrossalpinges nos cotos tubários remanescentes, que, na maioria das vezes, podem necessitar de cirurgias adicionais para o esclarecimento do diagnóstico definitivo³⁶ (B).

Na população em geral, a realização da salpingectomia profilática em vez da salpingooforectomia pode ainda reduzir o risco de morte devido a doenças cardiovasculares, por não interferir no efeito protetor dos estrogênios endógenos³⁷ (B). A ooforectomia leva à uma redução abrupta dos níveis de estrogênio endógeno e andrógenos provenientes da produção ovariana, na pré-menopausa³⁷ (B). Por outro lado, a preservação da função ovariana é importante devido à efetiva prevenção da reabsorção óssea. Além disso, a menopausa cirúrgica aumenta o risco a longo prazo de disfunções psicosssexuais, cognitivas e cardiovasculares e a incidência de doenças coronarianas fatais e não-fatais³⁸⁻⁴¹ (B).

A salpingooforectomia bilateral é a estratégia recomendada para as mulheres jovens (aos 40 anos ou menos, ou após a conclusão da gravidez), que são portadoras de uma mutação no gene BRCA para reduzir o risco do câncer de ovário e do câncer de mama. Esta intervenção tem sido comprovada por reduzir o risco do câncer de ovário em cerca de 80 a 90%, o risco de câncer de mama em 50% e a mortalidade relacionada ao câncer em 60%⁴² (C).

No entanto, muitas dessas mulheres jovens estão relutantes em se submeter a salpingooforectomia bilateral por causa das potenciais consequências da deficiência de estrógenos, como os sintomas vasomotores, a atrofia urogenital, o risco de osteoporose

e as doenças cardiovascular⁴² (C). No trabalho de Holman et al.⁴³, 206 pacientes portadoras de mutação no gene BRCA com indicação de salpingooforectomia profilática após prole constituída foram informadas quanto a possibilidade de apenas a salpingectomia ser suficiente em reduzir o risco do câncer de ovário, sem causar o transtorno hormonal da ooforectomia. Mesmo sabendo que esse procedimento ainda não tem respaldo científico, 1/3 das pacientes aceitaria o procedimento, 1/3 não soube se posicionar e 1/3 preferiu ser submetida a salpingooforectomia⁴³ (C).

Assim, sugere-se que a realização da salpingectomia bilateral, seguida por ooforectomia adiada (aos 50 anos), pode ser uma opção razoável para as portadoras da mutação BRCA quando a qualidade de vida é considerada. É importante reconhecer, no entanto, que a salpingectomia sozinha não reduz o risco do câncer de mama ou fornece os mesmos benefícios da salpingooforectomia bilateral no que diz respeito a redução do risco do câncer de ovário. A salpingooforectomia bilateral ainda é o padrão-ouro para mulheres com mutações BRCA1 e BRCA2⁴² (C).

Ao considerar a expectativa de vida ajustada pela qualidade de vida, a salpingectomia bilateral seguida da ooforectomia adiada pode ser uma estratégia eficaz em termos de custos e pode ser uma alternativa aceitável para aqueles mulheres com alto risco, que não queiram passar por uma salpingooforectomia bilateral na pré-menopausa⁴² (C).

Ao realizar uma hysterectomia com preservação dos ovários, atualmente, a maioria dos ginecologistas não executa a salpingectomia devido preocupação teórica de que a remoção do fornecimento de sangue partilhada entre a tuba uterina e o ovário vai levar à diminuição da função ovariana e ao início prematuro da menopausa⁴⁴ (B).

No entanto, os estudos têm demonstrado que a função ovariana em pacientes submetidas à hysterectomia por patologias uterinas benignas não é modificada pela adição da salpingectomia bilateral com técnica padrão, em comparação às mulheres que não realizaram a salpingectomia^{45,46} (B,A).

A técnica cirúrgica padrão preserva cuidadosamente o suprimento sanguíneo do ovário, assegurado por um sistema de anastomose em forma de arcada, compreendido por uma artéria e o ramo tubário da artéria uterina na junção da mesosalpinge e mesovário, perto do hilo ovariano⁴⁵ (B).

Além disso, não há diferença significativa no tempo cirúrgico, no tempo de internação hospitalar, nas reinternações hospitalares ou na perda de sangue com necessidade de transfusões sanguíneas com a realização da salpingectomia bilateral no momento da hysterectomia em comparação com a realização apenas da hysterectomia,

e não há aumento de complicações relacionadas com a realização da salpingectomia adicional ao procedimento de base⁴⁶ (A).

Então, se a remoção das tubas uterinas não tem impacto significativo sobre a função dos ovários e não traz complicações à histerectomia, haveria pouca razão para não realizar a salpingectomia rotineiramente. Um benefício adicional incluiria evitar futuras operações para condições benignas da tuba, como hidrossalpinge, cisto paratubal ou prolapso tubário.

Sendo assim, ao demonstrar que não há nenhum risco adicional com a salpingectomia no momento da histerectomia ou da laqueadura, pode-se mudar os padrões da prática cirúrgica de forma significativa, possivelmente levando a uma diminuição da incidência de uma malignidade de alta mortalidade para a qual não há nenhum teste de triagem eficaz.

Conclusões

- O carcinoma seroso de alto grau do ovário (Tipo II) é a mais letal e a mais frequente lesão maligna ovariana.
- Até o momento, seu tratamento, diagnóstico precoce, rastreamento e sua patogênese ainda não estão muito bem

estabelecidos. Os conceitos da origem de alguns tumores de ovário estão mudando e, se confirmados, nos permitirão solucionar o atual dilema da oncologia ginecológica: o câncer é no ovário ou do ovário; possibilitando, assim, novas abordagens no diagnóstico e na prevenção.

- Parece haver uma relação importante entre o carcinoma seroso de alto grau e o STIC. A apreciação e mais estudos dessas novas teorias (STIC, Endométrio, Endometriose, células de Walthard) como possíveis focos primário do câncer de ovário poderão permitir abordagens mais racionais no tratamento desta devastadora doença.
- Por enquanto, não há consenso quanto a redução do carcinoma seroso de alto grau do ovário com a retirada das tubas uterinas, mas a salpingectomia oportunística poderá ser realizada em alguns casos, evitando hidrossalpinges e conseqüentemente algumas cirurgias desnecessárias. Além disso, trata-se de procedimento simples, acessível aos ginecologistas em geral, de fácil execução sem comprometer a função hormonal ovariana ou aumentar os riscos cirúrgicos, quando utilizada a técnica correta.

Leituras suplementares

1. Bougie O, Weberpals JI. Clinical Considerations of BRCA1- and BRCA2-Mutation Carriers: A Review. *Int J Surg Oncol*. 2011;2011:374012. t
2. Diagnosed J, Involved GET, Do WWE. Learn about the subtypes of ovarian cancer and key facts about this disease: 2–5. [cited 2015 04 04]. Available from: <<http://www.ovariancancer.org/about/statistics/>>
3. Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295-303.
4. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch [Internet]*. 2012;460(3):237-49.
5. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol [Internet]*. 2009;40(9):1213–23.
6. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5.
7. Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol*. 2004;164(5):1511-8.
8. Kurman RJ, Shih I-M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol [Internet]*. 2011;42(7):918-31.
9. Nik NN, Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol*. 2014;9:27-45.
10. Lengyel E, Fleming S, McEwen KA, Montag A, Temkin SM. Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013;129(1):120-3.
11. Auersperg N, Wong AS, Choi KC, Kang SK, Leung PC. Ovarian surface epithelium: biology, endocrinology, and pathology. *Endocr Rev*. 2001;22(2):255-88.
12. Erickson BK, Conner MG, Landen CN. The role of the fallopian tube in the origin of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(5):409-14.
13. Fathalla MF. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*. 1971;2(7716):163.
14. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. “Incessant ovulation” and ovarian cancer. *Lancet*. 1979;2(8135):170-3.
15. Rosenblatt KA, Thomas DB. Lactation and the risk of epithelial ovarian cancer. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1993;22(2):192-7.
16. Cramer DW, Hutchison GB, Welch WR, Scully RE, Knapp RC. Factors affecting the association of oral contraceptives and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1982;307(17):1047-51.
17. [No authors listed]. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. *Int J Epidemiol*. 1989;18(3):538-45.
18. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughes C. Epithelial ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol*. 1996;88(4 Pt 1):554-9.
19. Pavlidou A, Vlahos NF. Endometriosis and ovarian cancer: clinical and molecular aspects. *Minerva Endocrinol*. 2014;39(3):155-65.
20. Koshiyama M, Matsumura N, Konishi I. Recent concepts of ovarian carcinogenesis: type I and type II. *Biomed Res Int*. 2014;2014:934261.
21. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):55-67.
22. Kuhn E, Ayhan A, Shih I-M, Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian Brenner tumour: a morphologic and immunohistochemical analysis suggesting an origin from fallopian tube epithelium. *Eur J Cancer*. 2013;49(18):3839-49.
23. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M, Hudis CA, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med*. 2002;346(21):1609-15.
24. Powell CB, Chen L, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21:846-51.
25. Przybycin CG, Kurman RJ, Ronnett BM, Shih I-M, Vang R. Are all pelvic (nonuterine) serous carcinomas of tubal origin? *Am J Surg Pathol*. 2010;34(10):1407-16.

26. Gao FF, Bhargava R, Yang H, Li Z, Zhao C. Clinicopathologic study of serous tubal intraepithelial carcinoma with invasive carcinoma: is serous tubal intraepithelial carcinoma a reliable feature for determining the organ of origin? *Hum Pathol*. 2013;44(8):1534-43.
27. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(2):161-9.
28. Seidman JD, Zhao P, Yemelyanova A. "Primary peritoneal" high-grade serous carcinoma is very likely metastatic from serous tubal intraepithelial carcinoma: assessing the new paradigm of ovarian and pelvic serous carcinogenesis and its implications for screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2011;120(3):470-3.
29. Koç N, Ayas S, Uygur L. The association of serous tubal intraepithelial carcinoma with gynecologic pathologies and its role in pelvic serous cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;134(3):486-91.
30. Kim J, Coffey DM, Creighton CJ, Yu Z, Hawkins SM, Matzuk MM. High-grade serous ovarian cancer arises from fallopian tube in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(10):3921-6.
31. Finch APM, Lubinski J, Møller 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.
32. Kuhn E, Kurman RJ, Shih I-M. Ovarian Cancer Is an Imported Disease: Fact or Fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2012;1(1):1-9.
33. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, Ananth C V, Lewin SN, Lu Y-S, et al. Nationwide trends in the performance of inpatient hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol*. 2013;122(2 Pt 1):233-41.
34. Ministério da Saúde. Proadess [Internet]. Taxad e internação para histerectomia em mulheres com 20 anos ou mais. [cited 2014 Feb 16]. Available from: <<http://www.proadess.icict.fiocruz.br/index.php?pag=fic&cod=G01&tab=1>>
35. Sarah B. Advocating Fallopian Tube removal at the time of hysterectomy to prevent ovarian cancer. [Internet]. 2011. [cited 2015 04 01]. Available from: <<http://thischangedmypractice.com/fallopian-tube-removal/>>
36. Morse AN, Hammer RA, Walter AJ, Baker S, Magtibay PM. Does hysterectomy without adnexectomy in patients with prior tubal interruption increase the risk of subsequent hydrosalpinx? *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(6):1483-5; discussion 1485-6.
37. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the nurses' health study. *Obstet Gynecol*. 2009;113:1027-37.
38. Falkeborn M, Schairer C, Naessén T, Persson I. Risk of myocardial infarction after oophorectomy and hysterectomy. *J Clin Epidemiol*. 2000;53(8):832-7.
39. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, Ahlskog JE, Grossardt BR, de Andrade M, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology*. 2007;69(11):1074-83.
40. Rivera CM, Grossardt BR, Rhodes DJ, Brown RD, Roger VL, Melton LJ, et al. Increased cardiovascular mortality after early bilateral oophorectomy. *Menopause*. 2009;16(1):15-23.
41. Parker WH, Jacoby V, Shoupe D, Rocca W. Effect of bilateral oophorectomy on women's long-term health. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009;5(5):565-76.
42. 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.
43. 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.
44. Tone AA, Salvador S, Finlayson SJ, Tinker A V, Kwon JS, Lee C-H, et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10(5):296-306.
45. Morelli M, Venturella R, Mocchiari 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;129(3):448-51.
46. Findley AD, Siedhoff MT, Hobbs KA, Steege JF, Carey ET, McCall CA, et al. Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. *Fertil Steril*. 2013;100(6):1704-8.