

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Efetividade da Salpingo-Ooforectomia Redutora de Risco na
Prevenção de Neoplasias Ginecológicas em uma População
Franco-Canadense com Risco Elevado**

Omar Moreira Bacha

Orientador: Dra. Maria Isabel Edelweiss

Tese apresentada ao
Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Doutor

Porto Alegre, outubro de 2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**Efetividade da Salpingo-Ooforectomia Redutora de Risco na
Prevenção de Neoplasias Ginecológicas em uma População
Franco-Canadense com Risco Elevado**

Omar Moreira Bacha

Orientador: Dra. Maria Isabel Edelweiss

Tese apresentada ao
Programa de Pós-Graduação
em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para
obtenção do título de Doutor

Porto Alegre, outubro de 2012

Este trabalho é dedicado à minha família

À minha esposa Patrícia, aos meus pais, Catarina e Omar Bacha, e à minha irmã Ceres, pelo apoio incondicional nos momentos mais difíceis.

Agradecimentos

Este trabalho só foi possível graças à ajuda e disponibilidade de diversas instituições e pessoas.

Primeiramente, gostaria de agradecer à Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), a qual desde 1994, quando ingressei na Faculdade de Medicina com 17 anos, tem propiciado meu desenvolvimento. Assim foi na Graduação de Medicina, no Mestrado e agora no Doutorado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas (PPGCM), o qual me acolheu e me deu todo o suporte para desenvolver esta tese.

À Universidade LAVAL e ao Hospital Hôtel Dieu de Québec, no Canadá, locais onde a parte prática deste trabalho foi desenvolvida. Agradeço também por concordarem que este trabalho pudesse ser desenvolvido como tese de Doutorado no Brasil.

À Dra. Maria Isabel Edelweiss, minha orientadora nesta tese de Doutorado e também na minha dissertação de Mestrado. Seu incentivo constante, sua dedicação ao ensino e seu amor à ciência servem de exemplos que sigo e continuarei seguindo durante todo meu percurso. Assim como um pai ou mãe deixam como legado seus filhos, o legado de um professor são seus alunos.

À Dra Marie Plante, pioneira da ciência mundial, que iniciou este trabalho em 1999, quando as primeiras idéias sobre prevenção de câncer de ovário com salpingo-ooforectomia redutora de risco começavam a surgir. Ter sido seu primeiro “clinical fellow” foi uma honra. Pelo seu incentivo constante e pela concordância em desenvolvê-lo no Canadá e no Brasil, o meu muito obrigado.

Aos professores que sempre acreditaram no meu trabalho. Professora Doutora Rosilene Jara Reis e Professor Doutor Antônio Nocchi Kalil, pelos seus estímulos em diversas etapas do caminho, o meu muito obrigado.

Aos pacientes, cujos sofrimento e solidariedade permitem o desenvolvimento da ciência. Sem eles este trabalho não seria possível e nem teria um porquê. Curar sua doença, quando possível, ou aplacar seu sofrimento, melhorando sua qualidade de vida são a minha razão de ser médico.

À minha esposa Patrícia, amor da minha vida, que sempre esteve junto comigo em todas as etapas do caminho. Por ter sempre acreditado nos meus projetos, considerados excêntricos por muitos. Sem seu amor e sua força constantes chegar aqui seria uma tarefa muito mais árdua.

Aos meus pais, Omar e Catarina Bacha, que sempre me serviram de exemplo. Obrigado pela sua criação, pelo seu caráter, pelo amor, oportunidades e força que sempre me deram. Sem vocês nada teria sido possível.

À minha irmã, Ceres, a mais inteligente da família, que, mais que uma irmã, foi sempre uma grande amiga que esteve junto e sempre me apoiou nos momentos mais difíceis da vida. Um exemplo para mim.

A Deus, muito obrigado.

Illness is the night-side of life, a more onerous citizenship. Everyone who is born holds dual citizenship, in the kingdom of the well and in the kingdom of the sick. Although we all prefer to use only the good passport, sooner or later each of us is obliged, at least for a spell, to identify ourselves as citizens of that other place.

Susan Sontag

Resumo

Introdução: Mulheres portadoras de mutações germinativas *BRCA1* ou *BRCA2* apresentam um risco aumentado de câncer de mama e de ovário em comparação com a população geral, enquanto a salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) reduz significativamente a incidência desses cânceres. O objetivo deste estudo foi analisar as características clínicas e patológicas de uma população franco-canadense que realizou a SORR. A morbidade cirúrgica também foi avaliada.

Materiais e Métodos: Entre dezembro de 1999 e dezembro de 2009, todas as pacientes submetidas à SORR foram identificadas. Os prontuários médicos foram revisados. Estatística descritiva, teste exato de Fischer, e teste t de Student foram utilizados para análise.

Resultados: Durante o período de estudo, a SORR foi realizada em 119 mulheres. A média de idade no momento da cirurgia foi de 49 anos (35-72 anos); e 63 pacientes (53%) estavam na pré-menopausa. Sessenta e duas mulheres (52%) tinham uma história de câncer de mama *in situ* ou invasor. Mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* estavam presentes em 34 pacientes (29%) e 42 pacientes (35%), respectivamente. Desse modo, 43 pacientes (36%) foram consideradas como tendo um risco aumentado de câncer de mama e de ovário, apesar de um teste negativo para ambos os genes (n = 23) ou desconhecido, porque o paciente recusou teste genético (n = 20). A maioria das pacientes com útero foi submetida a uma histerectomia complementar (65%). Seis complicações ocorreram (3 hematomas, 2 arritmias cardíacas e uma cistostomia). Em uma paciente (0,8%), um carcinoma ovariano de alto grau estadio II foi descoberto no momento da cirurgia. Atipias de tubas de falópio foram identificadas na patologia final em 8 casos (6,7%). Após um acompanhamento médio de 22 meses, 4 mulheres (3,4%) desenvolveram câncer de mama e uma paciente (0,8%) desenvolveu câncer peritoneal.

Conclusões: a SORR é altamente eficaz na prevenção de câncer de ovário, tuba de falópio, e de carcinomas de mama em uma população franco-canadense de alto risco, sendo que a morbidade cirúrgica é baixa.

PALAVRAS-CHAVE: salpingo-ooforectomia redutora de risco, *BRCA*, salpingo-ooforectomia profilática, cirurgia profilática, prevenção de câncer de ovário.

Abstract

Background: Women with germ line *BRCA1* or *BRCA2* mutations have a marked increased risk of breast and ovarian cancer compared with the general population, whereas risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) significantly lowers the incidence of these cancers. The objective of this study was to review the clinical and pathological characteristics of a French Canadian population undergoing RRSO. Surgical morbidity was also evaluated.

Materials and Methods: From December 1999 to December 2009, all women who underwent RRSO at our institution were identified. Medical records were retrospectively reviewed. Descriptive statistics, the Fischer exact test, and the Student t test were used for analysis.

Results: During the study period, RRSO was performed on 119 women. Mean age at surgery was 49 years (35-72 years), and 63 patients (53%) were premenopausal. Sixty two women (52%) had a history of *in situ* or invasive breast cancer. *BRCA1* and *BRCA2* mutations were present in 34 patients (29%) and 42 patients (35%), respectively, whereas 43 patients (36%) were considered to have an increased risk of breast and ovarian cancer, despite a personal genetic test, which was either negative (n = 23) or unknown because the patient declined genetic testing (n = 20). Most patients with an uterus in place had a complementary hysterectomy (65%). Six complications occurred (3 hematomas, 2 cardiac arrhythmias, and 1 cystotomy). In one patient (0.8%), a high-grade stage II ovarian cancer was discovered at the time of surgery. Fallopian tube atypias were identified on final pathology in 8 cases (6.7%). After a median follow-up of 22 months, 4 women (3.4%) developed breast cancer and one woman (0.8%) developed peritoneal cancer.

Conclusions: Risk-reducing salpingo-oophorectomy is highly effective in preventing ovarian, fallopian tube, and breast cancers in a high-risk French Canadian population; and the surgical morbidity is low.

KEYWORDS: Risk-reducing salpingo-oophorectomy, BRCA, Prophylactic salpingo-oophorectomy, Prophylactic surgery, Ovarian cancer prevention.

Lista de Tabelas

Tabela 1. (NCCN: Indicações de Testagem).....	24
Tabela 2. (Modelo unificado para a patogênese dos carcinomas epiteliais ovarianos).....	29
Tabela 3. (Estudos Avaliando o Impacto da SORR, no risco de Câncer de Ginecológico ou de Mama Associado ao <i>BRCA</i>).....	34
Tabela 4. (Estratégias de Rastreamento Clínico para Pacientes Portadores da Mutação <i>BRCA</i>).....	38
Table 1(artigo). (Patient's characteristics).....	74
Table 2(artigo). (Genetic testing).....	75
Table 3(artigo). (Surgery data).....	76

Lista de Figuras

Figura 1. (Genes <i>BRCA</i>).....	21
Figura 2. (Protocolo de Secção Patológica pós SORR).....	27
Figure 1(article). (Mutation Distribution).....	77
Figura 1(anexos). (Características dos pacientes – Carcinoma de mama prévio).....	87
Figura 2(anexos). (Características dos pacientes – Pacientes na pré X pacientes na pós-menopausa).....	87
Figura 3(anexos). (Características dos pacientes – Região).....	88
Figura 4(anexos). (Resultados – Tipo de cirurgia realizada).....	89
Figura 5(anexos). (Resultados - Pacientes que realizaram histerectomia X pacientes que não realizaram histerectomia (pacientes que tinham útero antes da cirurgia).....	89
Figura 6(anexos). (Complicações pós-operatórias).....	90

Lista de Abreviaturas

ACOG – “American Congress of Obstetricians and Gynecologists”
BMI – “Body mass index”
BRCA1- “Gene Breast Cancer”
BRCA2 – “Gene Breast Cancer 2”
CSTI – Carcinoma seroso tubário intra-epitelial
HAT – Histerectomia abdominal total
HE – hematoxilina-eosina
HNPCC - “Hereditary non-polyposis colorectal cancer”
HV – Histerectomia vaginal
FIGO – “International Federation of Gynecology and Obstetrics”
GINA – “Genetic Information Nondiscrimination Act”
ISRS – Inibidores seletivos da recaptação da serotonina
LAVH – “Laparoscopically assisted vaginal hysterectomy”
LRRSO – “Laparoscopically risk reducing salpingo-oophorectomy”
NCCN – “National Comprehensive Cancer Network”
NSABP-P1 – “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project”
MRR – Mastectomia redutora de risco
MSKCC – “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center”
ORAG – “Osteoporosis Research Advisory Group”
Parp – “Poly (ADP ribose) polymerase”
RNM – Ressonância nuclear magnética
RRSO – “Risk reducing salpingo-oophorectomy”
SERMs – “Selective estrogen receptor modulators”
SOB – Salpingo-ooforectomia bilateral
SORR – Salpingo-ooforectomia redutora de risco
SPSS – “Statistical Package for the Social Sciences”
STAR – “Study of Tamoxifen and Raloxifene Trial”
TAH – “Total abdominal hysterectomy”
TICs – “Tubal in situ carcinomas”
TRH – Terapia de reposição hormonal

Sumário

1. Introdução.....	14
2. Revisão da Literatura.....	15
2.1 - Aspectos Históricos.....	15
2.2 - Considerações Gerais.....	18
2.3 - Genética e Aspectos Éticos.....	21
2.4 - Análise Patológica.....	26
2.5 - Origem Tubária dos Carcinomas Ovarianos.....	28
2.6 - Cirurgia Redutora de Risco.....	32
2.6.1 - Salpingo-Ooforectomia Redutora de Risco.....	32
2.6.2 - Mastectomia Redutora de Risco.....	35
2.6.3 - Histerectomia Concomitante.....	36
2.7 - Estratégias não cirúrgicas para redução de risco de câncer em portadores da mutação <i>BRCA1/2</i>	38
2.7.1 - Rastreamento.....	38
2.7.2 - Quimioprevenção.....	40
2.8 - Questões Relativas a Qualidade de Vida.....	42
2.9 - Justificativa.....	46
3. Objetivos.....	47
3.1 Objetivo primário.....	47
3.2 Objetivos secundários.....	47
4. Referências Bibliográficas da Revisão de Literatura.....	48
5. Artigo em Inglês (Effectiveness of Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy in Preventing Ovarian Cancer in a High-Risk French Canadian Population)	62
6. Considerações Finais.....	78
7. Anexos.....	79
Anexo A. (Características Clínicas).....	79
Anexo B. (Dados Operatórios).....	81

Anexo C. (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido [Francês]).....	82
Anexo D. (Questionário EXCEL).....	84
Anexo E. (Figuras Suplementares).....	87
Anexo F. (Metodologia).....	91
Anexo G. (Artigo Publicado – PDF).....	95

1. Introdução

Avanços na genética tem-se tornado cada vez mais importantes na medicina. A identificação de genes responsáveis pela suscetibilidade genética de determinadas doenças pode ser usada para melhorar os serviços de saúde e o prognóstico dos pacientes. A detecção de mutações herdadas nos genes *BRCA1* e *BRCA2* é uma arma importante no combate ao câncer de ovário, mama e tuba de falópio. Em vários trabalhos, a salpingo-ooforectomia redutora de risco tem mostrado ser capaz de prevenir significativamente a proporção desses tumores em pacientes *BRCA* positivas. Outras medidas de prevenção e de seguimento também estão disponíveis, mas apresentam eficácia limitada.

Dados recentes sugerem que alguns carcinomas ovarianos, particularmente em pacientes portadoras do gene *BRCA*, são iniciados nas tubas de falópio, desta forma a salpingo-ooforectomia redutora de risco deve incluir a ressecção bilateral das tubas assim como dos ovários.

A SORR resulta em menopausa cirúrgica e esterilidade. As pacientes devem ter consciência dessas consequências. Alternativas reprodutivas e opções de tratamentos de reposição hormonal também devem ser oferecidas a essas pacientes.

Esse estudo foi realizado numa parceria Canadá x Brasil. Os pacientes e os testes foram todos realizados no Canadá durante um período de dez anos. As análises e o artigo foram realizados tanto no Canadá, como no Brasil. A todas as pacientes portadoras da mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* e com alto risco para câncer foi oferecido a SORR. Ao total, 119 pacientes realizaram a cirurgia.

2. Revisão da Literatura

2.1 - Aspectos Históricos:

“On June 12th, 1878, I showed to the Fellows of the Obstetrical Society the ovaries of a patient on whom I had performed Battey's operation two days previously, with the hope of cutting short her life-long menstrual suffering. Nine months having elapsed, I proceed to fulfil the promise I then made to bring before the profession the full record of the patient's case, and to offer some remarks on the operation which was undertaken for her relief(1)”.

Em maio de 1879, o “The British Medical Journal” publicou o relato de caso de uma paciente do Dr. Alexander Russel Simpson, o qual é descrito como o primeiro caso de ooforectomia realizado na Escócia(1).

A salpingo ooforectomia redutora de risco para carcinomas de ovário, tuba de falópio e peritônio foi inicialmente desenvolvida para prevenção do câncer de mama. As primeiras ooforectomias a que se têm referências não foram, no entanto, realizadas com intuito profilático, mas para tratamento de doenças benignas(2).

Na Inglaterra, antes do período Vitoriano (1837-1901), antes mesmo do surgimento da anestesia geral e da antissepsia, essa cirurgia já era realizada. Naquela época, a cirurgia foi largamente condenada, pois se achava que doença do ovário não era séria o suficiente para que se realizasse um procedimento tão perigoso(3). Foi, no entanto, um médico americano, Robert Battey, o primeiro a publicar um caso de ooforectomia bilateral, realizado em agosto de 1872. Esse procedimento ficou então conhecido como cirurgia de Battey(2). Battey chamou o procedimento de “normal ovariectomy” (ovarietomia normal), indicando a remoção dos ovários sem cistos. Na época, este procedimento era usado como tratamento de dismenorréia ou “epilepsia menstrual”, uma condição que, pensava-se ter origem na dor contínua nos ovários durante o período menstrual. Alguns ginecologistas e várias pessoas, feministas especialmente, foram contrários à prática, criticando a “oophorectomy” (ooforectomia) (termo utilizado na Grã-Bretanha para a cirurgia de Battey)(2). A observação da relação entre a função ovariana e o câncer foi sugerida pela primeira vez na literatura em 1882,

quando Thomas William Numm, descreveu o caso de uma paciente perimenopáusia com câncer de mama, na qual houve regressão da doença seis meses após sua menopausa(2). Foi somente em 1889, em um congresso na Alemanha, que Albert Schinzinger propôs a ooforectomia cirúrgica como tratamento para câncer. Ele observou que o prognóstico para câncer de mama parecia ser melhor em mulheres mais velhas, dessa forma, a realização de uma ooforectomia em uma paciente mais jovem poderia torná-la prematuramente mais idosa, causando atrofia da mama(2).

No início do século vinte, ginecologistas e cirurgiões tinham pouco interesse no câncer de ovário. A atenção estava voltada para a prevenção e tratamento do câncer de cérvix uterina. Nesta época, novas funções metabólicas foram descobertas para o ovário. A retirada do ovário parecia então piorar o metabolismo, levando a alterações no metabolismo do cálcio e dos lipídios(3). Nos anos 30, havia grande controvérsia na manutenção ou retirada dos ovários no momento da realização de uma histerectomia. Alguns ginecologistas realizavam a ooforectomia bilateral, principalmente, em pacientes na perimenopausa, enquanto outros eram contra esse procedimento(3). Foi nos últimos anos desta década, entretanto, que os ginecologistas descobriram a ameaça do câncer ovariano em mulheres mais velhas. Nesse momento, mesmo os ginecologistas que até então preconizavam a conservação dos ovários, começaram a advogar a remoção dos mesmos como forma de prevenção de câncer de ovário(3). Assim, nos anos 40, a ooforectomia tornou-se mais comum em pacientes na perimenopausa que realizavam histerectomia para condições benignas(3).

Embora o debate continuasse, a realização da ooforectomia profilática aumentou na segunda metade do século vinte na Inglaterra, Estados Unidos e em muitos outros países. Chegou-se ao consenso de que a idade para a realização desse procedimento deveria ser maior que 45 anos. A ooforectomia profilática certamente se tornou mais comum na medida em que a disponibilidade de hormônios de reposição hormonal aumentava(2). Quando A.M. Liber encontrou uma família com mãe e suas cinco filhas com câncer de ovário com adenocarcinoma seroso papilar de ovário, ele sugeriu que outras mulheres da mesma família realizassem a ooforectomia profilática pelo risco de desenvolvimento de câncer subsequente, o ano era 1950(4). Em 1982, Tobacman e cols. relataram uma série de ooforectomias profiláticas em 28 pacientes provenientes

de 16 famílias de alto risco para câncer de ovário. Três pacientes, subsequentemente, desenvolveram tumores disseminados intra-abdominais peritoniais indistinguíveis histopatologicamente de carcinoma de ovário, sugerindo uma origem embriológica comum(5). Em 1995, Struewing e cols. demonstraram um aumento do risco de câncer ginecológico de 24 vezes em 436 mulheres com risco aumentado de câncer de ovário que não realizaram ooforectomia, o que foi comparado com um aumento de risco de 13 vezes em 44 mulheres que realizaram este procedimento(6). Finalmente, em 1997, o “Cancer Genetic Consortium” revisou a evidência disponível e chegou ao consenso de que havia evidências insuficientes até o momento para recomendar a ooforectomia profilática para a redução de risco de câncer ovariano em pacientes com alto risco familiar(7).

Em 1990, em um artigo publicado na *Science*, J. M. Hall relacionou pela primeira vez o gene localizado no braço longo do cromossomo 17 com câncer de mama de origem hereditária(8). Solomon e Ledbetter em 1991 chamaram este gene oficialmente de *BRCA1*. Em 1993, o *Breast Cancer Linkage Consortium* mostrou uma forte associação desse mesmo gene com o aumento da frequência de câncer de mama e ovário(9). O mesmo grupo publicou um artigo na revista *Lancet* em 1994. O estudo mostrou um risco cumulativo de câncer de mama de 87% aos 70 anos, assim como um risco cumulativo de câncer de ovário de 44% aos 70 anos, para pacientes portadores da mutação *BRCA1*. Mostrou também um aumento significativo de tumores de cólon e de próstata nesses pacientes(10). Em 1995, em um artigo publicado na *Nature*, a relação entre câncer de mama hereditário e o gene *BRCA2*, localizado no braço longo do cromossomo 13, foi explicitada(11).

Desta forma, ao final da década de 90, os genes *BRCA1* e *BRCA2* já eram conhecidos, assim como suas relações com câncer de mama e ovário. A salpingo-ooforectomia redutora de risco já era uma opção em famílias com alto risco para câncer de mama e de ovário, ou que já soubessem serem portadoras da mutação *BRCA*, mas ainda havia dúvidas sobre seu real benefício, devido à escassez de estudos.

2.2 - Considerações Gerais:

O câncer de ovário é a doença ginecológica maligna mais letal. A alta taxa de mortalidade tem sido explicada pelos sintomas inespecíficos na maioria das pacientes e pela ineficiência de métodos de screening para um diagnóstico precoce(12).

Aproximadamente, 8 a 13% dos carcinomas epiteliais de ovário são causados por uma alteração hereditária(4). Mais de 1200 mutações diferentes têm sido relatadas para o gene *BRCA1* e mais de 1300 para o gene *BRCA2*. Ambos são genes supressores tumorais, os quais regulam proteínas responsáveis pela reparação do DNA(13). A história familiar de carcinoma ovariano é um forte preditor para o desenvolvimento dessa doença e é frequentemente indicativa de uma mutação genética relacionada ao *BRCA1* ou *BRCA2*(14). Pacientes com mutação do gene *BRCA1* apresentam uma chance estimada de 16 a 54% de risco de desenvolverem câncer de ovário. Já em pacientes com a mutação em *BRCA2*, o risco é entre 10 e 25%(4). Pacientes com mutações nesses genes têm também um risco de 56 a 85% de carcinoma de mama(4).

Carcinoma de ovário associado a *BRCA1* ou *BRCA2* tem um fenótipo característico. Este tipo de câncer é predominantemente do tipo seroso e de alto grau. Tumores *borderline* ou mucinosos parecem não fazer parte das neoplasias associadas ao *BRCA*(13). Salpingo-ooforectomia redutora de risco para a prevenção de carcinomas de ovário e de trompa em pacientes portadores da mutação *BRCA1* e *BRCA2* tem sido altamente recomendada(15). No entanto, o risco de carcinoma peritoneal permanece. Uma revisão de 5 estudos, incluindo 846 pacientes, concluiu que o risco de carcinoma peritoneal após salpingo-ooforectomia profilática era de 1,7% (0.5 a 10.7%)(16). Outra coorte multicêntrica mostrou uma incidência de carcinoma peritoneal de 4.3% em 555 pacientes que realizaram salpingo-ooforectomia profilática bilateral(17).

É estimado que em torno de 1 em 300 a 1 em 800 indivíduos sejam portadores da mutação *BRCA1* ou *BRCA2*. Em algumas populações formadas por um grupo ancestral comum, uma mutação específica no gene *BRCA1* ou *BRCA2* tem sido identificada, tais mutações são chamadas de mutações fundadoras. Esses grupos têm

sido identificados em judeus ashkenazi, canadenses de origem francesa e islandeses entre outros(13).

A literatura mostra um efeito protetor também para câncer de mama em torno de 50 a 80%, se salpingo-ooforectomia profilática for realizada antes da menopausa(18, 19). Como a idade média para carcinoma ovariano e mama em pacientes portadores de mutações *BRCA1* é 52 anos e 40 anos, e para pacientes portadores de mutações *BRCA2* é 60 anos e 50 anos respectivamente, é sugerido que a idade ideal para a realização de salpingo-ooforectomia bilateral seja realizada em torno de 35 a 40 anos se estas pacientes tiverem prole completa(20-23). Entretanto, uma alta percentagem de pacientes procura auxílio somente após o diagnóstico de câncer. Vários estudos mostram que a idade média de realização da salpingo-ooforectomia é bem acima dos 35-40 anos. No estudo de Kauff e cols. a idade média ficou em 47,5 anos(24). Outros estudos também apresentam uma idade média de realização da SORR acima de 45 anos(17, 23). A melhor forma para diminuir a idade do diagnóstico da SORR para a prevenção de tumores é que os profissionais de saúde estejam alerta e realizem uma boa história familiar(25).

Alguns grupos homogêneos, como judeus askhenazi apresentam mutações fundadoras para *BRCA1* (5382insC ou 185delAG) e para *BRCA2* (6174delT) que são responsáveis pela vasta maioria de tumores associados ao *BRCA*(26). A população canadense francesa (Província de Québec) é também um grupo populacional homogêneo. A colonização francesa da província de Québec iniciou em 1608 e continuou até 1760. Estima-se que entre 8000 e 10000 franceses tenham imigrado nesse período. Dessa forma, muitas desordens hereditárias da província de Québec apresentam mutações fundadoras comuns(27). Em alguns estudos, a mutação fundadora mais comum é a mutação *BRCA1* R1443X (4446C>T) ou *BRCA2* 8765delAG(27, 28).

Quando avaliada histerectomia concomitante a SORR, alguns fatores devem ser considerados. A maioria dos estudos sugerem que não há um risco aumentado de carcinoma de endométrio ou de cérvix uterina. A morbidade de uma histerectomia concomitante, em torno de 10%, é maior do que com SORR sozinha(29). Desse modo, a realização de histerectomia concomitante deve ser individualizada(30). Também é

sugerido um risco aumentado de carcinoma uterino do tipo seroso(31). Em pacientes que fazem uso de Tamoxifeno, nas quais há um risco aumentado de pólipos e de carcinoma de endométrio, uma histerectomia concomitante poderá ser apropriada(32). Pacientes com leiomiomas ou menometrorragias também podem se beneficiar de uma histerectomia concomitante.

2.3 – Genética e Aspectos Éticos:

Os genes *BRCA* são genes supressores tumorais e apresentam uma importante função na manutenção da integridade do genoma, como a reparação de quebras de dupla hélice do DNA. O gene *BRCA1* está localizado no braço longo do cromossomo 17, 17q21; já o gene *BRCA2* está localizado no braço longo do cromossomo 13, 13q(33).

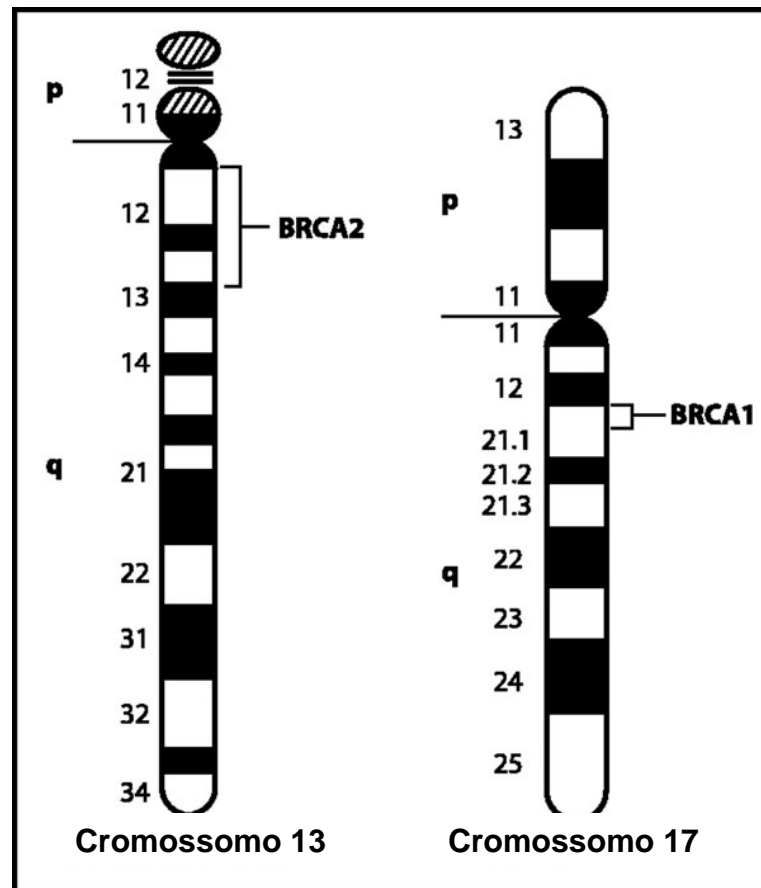


Figura1. Genes *BRCA*

Fonte: <http://www.medichecks.com/index.cfm?s=2&d=21&test=BRCA>

Embora uma importante história familiar de carcinomas de mama e ovário seja comum entre pacientes portadoras das mutações nos genes *BRCA1/2*, menos de 10%

de todos os carcinomas de mama e menos de 15% dos carcinomas de ovário são portadores de uma mutação nestes genes(34, 35). Outras síndromes hereditárias que demonstram um aumento de suscetibilidade para carcinomas de mama e/ou de ovário incluem síndromes de Li-Fraumeni, Cowden, Lynch (também conhecida como “hereditary non-polyposis colorectal cancer” [HNPCC]), Peutz-Jeghers e Ataxia Teleangiectasia(36). Essas síndromes compartilham algumas características em comum como: associação com mutações fundadoras, as quais normalmente apresentam um trato autossômico dominante, e não estando ligadas a cromossomos sexuais podem ter transmissão materna e paterna; idade precoce de apresentação de câncer de mama e ovário (usualmente antes dos 50 anos); aumento da incidência de outros carcinomas; suscetibilidade para múltiplos carcinomas e doença bilateral; as manifestações desses genes diferem entre os diferentes indivíduos e famílias(36). Hoje não se sabe qual portador do gene *BRCA* vai ou não desenvolver neoplasias(37).

Outros carcinomas também associados a portadores das mutações nos genes *BRCA1/BRCA2* são: carcinoma de mama em homens, principalmente associado à mutação *BRCA2*, no qual o risco é de menos de 10% (na população em geral este risco é de 0,1%)(38); um segundo carcinoma de mama, em 50 a 65% dos pacientes portadores desses genes que já tiveram um carcinoma primário(39); aumento do risco de câncer de próstata entre 5 a 7 vezes em homens portadores do gene *BRCA2*(40); aumento do risco de carcinoma de pâncreas, especialmente em portadores do gene *BRCA2*(41); também estão relacionados carcinomas de corpo do útero, principalmente dos tipos serosos, carcinomas gástricos, carcinomas de vesícula biliar e vias biliares e carcinoma de pele (melanoma). Entretanto, a relevância clínica desses últimos resultados ainda é incerta(42).

O teste genético tem custo elevado e na maioria dos países é racionado. Pode ser realizado o sequenciamento completo, o qual tem um custo alto e com grande variação entre os diferentes países. Nos Estados Unidos esse teste custa em média 3000U\$. Dessa forma, muito esforço tem sido despendido para saber quem deve ser testado. Questões importantes incluem o custo do teste e a probabilidade pré-teste positiva. Essa probabilidade é determinada por fatores como história familiar e grupo étnico ao qual determinado paciente pertence(35).

Nas populações em que existem mutações fundadoras o teste genético é simplificado e apresenta um custo menor. Nessas populações, um pequeno número de mutações específicas para os genes *BRCA1/2* contribuem para a maioria das mutações. Entre as populações com mutações fundadoras conhecidas estão os judeus ashkenazi. Sabe-se que neste grupo a incidência de portadores de mutação *BRCA* é aumentada. Ao passo que na população em geral a incidência é de um para cada 300 a 800 pessoas, nos judeus ashkenazi a incidência aumenta, sendo de um para cada 40 pessoas. Assim, duas mutações nos genes *BRCA1* (185delAG e 5382insC) e *BRCA2* (6174delT) são responsáveis por mais de 90% das mutações nesta população(43). Outras populações com mutações fundadoras conhecidas são alguns grupos étnicos holandeses e a população franco-canadense. Estão também nesse grupo mutações fundadoras encontradas em países do leste europeu – Polônia, Rússia, Belarus e países bálticos – refletindo seu ancestral eslavo em comum. Ainda outras populações como Islândia, Groenlândia, Chipre e Bahamas, também apresentam mutações fundadoras(35). Na população franco-canadense as mutações fundadoras mais comumente encontradas são a *BRCA1* (C4446T) e *BRCA2* (8765delAG)(12).

No Brasil, ainda não há estudos suficientes para delimitar essas mutações fundadoras. Os estudos disponíveis em nosso meio realizaram o rastreamento de algumas mutações, mas não o sequenciamento completo. Importante ressaltar que mesmo no serviço público esse sequenciamento completo apresenta um custo elevado. Em estudo recente, entre 402 pacientes que tiveram câncer de mama e não eram descendentes de judeus ashkenazi, nove pacientes tiveram mutações *BRCA* positivas, dessas, cinco pacientes (56%) tiveram a mutação 5382insC identificada(44). Outros estudos também mostraram associação com essa mutação(45, 46).

Embora não haja consenso, tem sido sugerido que deva haver, ao menos 10% de possibilidade de detecção de uma mutação nos genes *BRCA1* ou *BRCA2* para que o teste seja realizado. Vários testes probabilísticos têm sido desenvolvidos para estimar o risco de câncer de mama e a chance de se encontrar uma mutação *BRCA*. Entre esses, os mais utilizados são BRCAPRO, Penn, Myriad e Manchester(47)

O National Comprehensive Cancer Network 2012 (NCCN) sugere as seguintes recomendações para testagem de pacientes para a mutação *BRCA*(48):

Tabela 1. NCCN: Indicações de Testagem

A. Indivíduos pertencentes a uma família portadora da mutação *BRCA1/BRCA2***B. História Pessoal de Câncer de Mama mais Alguma das Seguintes Características:**

- Diagnóstico ≤ 45 anos;
- Diagnosticado ≤ 50 anos com ≥ 1 familiar de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de mama ≤ 50 anos e/ou ≥ 1 familiar de primeiro, segundo ou terceiro grau com carcinoma epitelial do ovário, tuba de falópio ou peritoneal primário em qualquer idade;
- Dois tumores de mama primários, quando o primeiro ocorreu ≤ 50 anos;
- Diagnóstico ≤ 60 anos se câncer de mama triplo negativo;
- Diagnóstico ≤ 50 com história familiar limitada (menos do que 2 familiares mulheres de primeiro ou segundo graus);
- Diagnosticado em qualquer idade com ≥ 2 familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de mama e/ou com carcinoma epitelial do ovário, tuba de falópio ou peritoneal primário em qualquer idade;
- Diagnosticado em qualquer idade com ≥ 2 familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de pâncreas;
- Familiar de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de mama em homem;
- Para indivíduos pertencentes a grupos étnicos com alta prevalência de câncer de mutações nos genes *BRCA* (por exemplo, judeus ashkenazi), nenhuma história familiar adicional é requerida.

C. História pessoal de carcinoma de ovário, tuba de falópio ou tumor peritoneal primário**D. História pessoal de carcinoma de mama se homem****E. História pessoal de carcinoma de pâncreas em qualquer idade se ≥ 2 familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de mama e/ou com carcinoma epitelial do ovário e/ou câncer de pâncreas em qualquer idade****F. História familiar somente:**

- Familiar de primeiro ou segundo grau que preencha todos os critérios acima;
- Familiar de terceiro grau com câncer de mama e/ou ovário/tuba de falópio/peritoneal primário com ≥ 2 familiares de primeiro, segundo ou terceiro grau com câncer de mama (ao menos um com câncer de mama ≤ 50 anos) e/ou com carcinoma de ovário/tuba de falópio/peritoneal primário.

FONTE: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology(48)

Frequentemente os oncologistas são questionados sobre a necessidade de orientar seus pacientes em relação a repercussões médicas, psicológicas e sociais dos testes genéticos. A informação genética refere-se a testes genéticos para pacientes e ou familiares e identificam genótipos, mutações genéticas e alterações cromossômicas(49, 50). A discriminação genética contra indivíduos assintomáticos ou seus familiares com alterações genéticas tem sido objeto de intenso debate e preocupação. Os portadores de mutações *BRCA* são frequentemente sujeitos à rejeição pelos seus familiares ou pela comunidade. Assim, muitas pacientes com alto risco para a estas mutações se negam a realizar o teste com medo de discriminação por seguradoras de saúde, atuais ou futuros empregadores, ou mesma a discriminação aos seus filhos. Vários países têm legislação e regulamentações que protegem contra discriminação de seguradoras de saúde ou no trabalho. Tanto o é, que em 2008 o governo americano aprovou o “Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA)”(50).

A questão da confidencialidade também deve ser levada em conta. Muitos portadores das mutações *BRCA* preferem não compartilhar esses resultados com seus familiares. A maioria das associações médicas concorda que a obrigação dos profissionais de saúde é com seus pacientes, a não ser que haja risco para outros. Assim, enquanto há um dever dos profissionais de saúde em alertarem seus pacientes sobre a importância de dar essa informação a seus familiares, estes não têm o direito de quebrar a confidencialidade de seus pacientes. Desta forma, ainda não há consenso se pacientes portadores da mutação *BRCA* têm o direito de esconder essa informação de seus familiares. Sugere-se orientar os pacientes sobre a importância dessa informação antes da realização do teste genético(49, 50).

2.4 - Análise Patológica:

Após a SORR, têm sido encontrados entre 2 a 10% de carcinomas invasivos ou *in situ* da tuba de falópio(51, 52). Esses carcinomas epiteliais podem se apresentar na mucosa tubária de duas formas: a primeira é o tumor classicamente descrito que esta confinado na tuba de falópio e se expande externamente, ao mesmo tempo que faz invasão da muscular da tuba de falópio; a segunda é a forma mais recentemente descrita na qual o tumor comumente se desenvolve na fímbria da tuba e se espalha rapidamente para as superfícies peritoneais e ovarianas, estes tumores são, usualmente P53 positivos. Carcinomas iniciais da tuba de falópio são virtualmente sempre localizados na fímbria ou na ampola(53). Dessa forma, a parte distal da tuba de falópio é potencialmente a origem de tumores serosos de alto grau, sendo responsáveis pelos carcinomas previamente atribuídos aos ovários ou ao peritônio(54, 55). Em 1996, a Universidade de São Francisco na Califórnia instituiu um protocolo de SORR que era composto de salpingo-ooforectomia bilateral e remoção de toda a tuba de falópio (por via laparoscópica ou laparotômica), análise citológica dos lavados peritoneais, e secção seriada de toda a tuba de falópio e ovários com intervalos de 2mm, realizando-se análise microscópica de todas as secções. Os autores concluíram que um protocolo cirúrgico e patológico rigoroso de SORR aumenta a taxa de detecção de carcinomas ocultos do ovário e da tuba em 7 vezes em pacientes portadores da mutação *BRCA*(52). Powell et cols(56), em uma série de 111 pacientes portadores da mutação *BRCA* que realizaram SORR com revisão patológica rigorosa, obtiveram uma taxa de detecção para carcinomas ginecológicos ocultos de 9,1%. Não há mais dúvidas hoje em dia de que deve-se sempre realizar uma rigorosa revisão cirúrgica com análise patológica meticulosa em pacientes portadores da mutação *BRCA*.

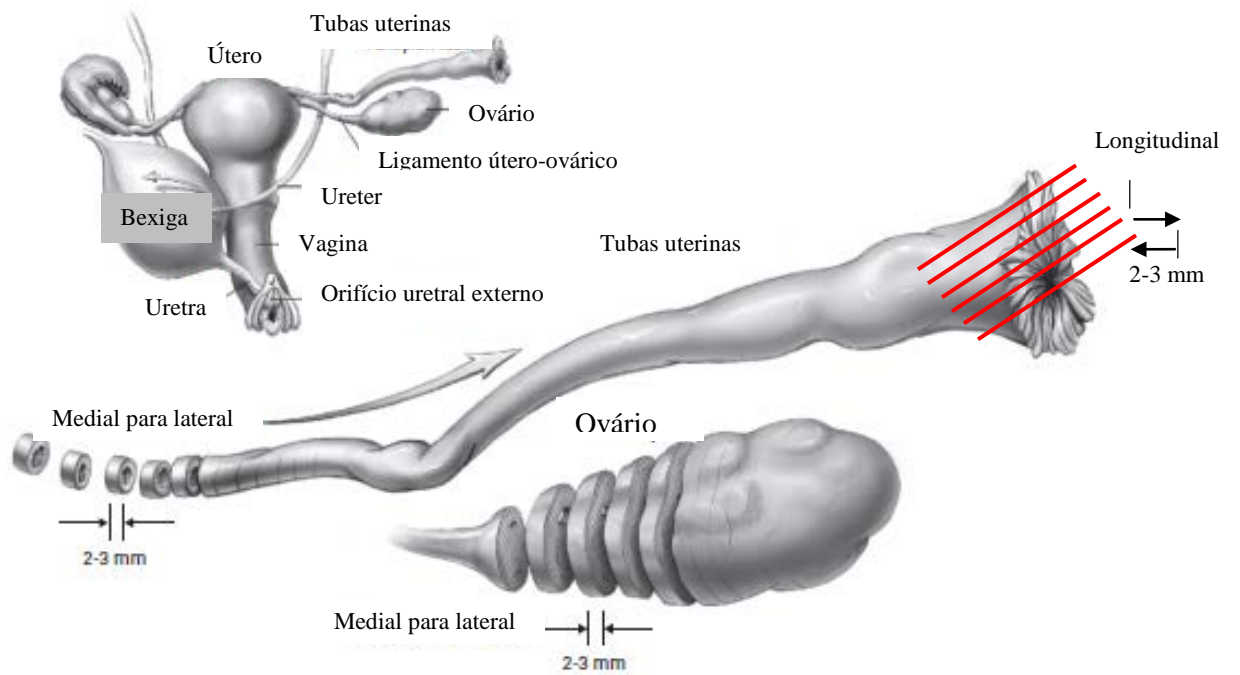


Figura 2. Protocolo de Secção Patológica pós SORR

FONTE: Kauff ND, Barakat RR(3)

2.5 - Origem Tubária dos Carcinomas Ovarianos:

O carcinoma de ovário é heterogêneo, como outros tipos câncer, envolvendo uma variedade de subtipos com características histológicas e moleculares próprios e com prognósticos independentes(57, 58).

A evidência atual sugere que há dois caminhos distintos na patogênese do carcinoma de ovário(58-60). O primeiro tipo, tipo I, leva aos tumores “borderline”, que podem se desenvolver em tumores serosos de baixo grau, mucinosos, endometrióides e de células claras. Estes são, na sua maioria, tumores de baixo grau, caracterizados por uma alta incidência de mutações KRAS, BRAF, ERBB2, entre outras. Apresentam uma sobrevida em 5 anos de aproximadamente 55%(59).

Os tumores de tipo II, entretanto, são de alto grau e altamente agressivos. Espalham-se rapidamente pela região pelviana. Incluem-se aqui tumores serosos de alto grau, carcinosarcomas, e carcinomas indiferenciados. Apresentam uma alta frequência de mutações no gene TP53, um gene supressor tumoral e um alto índice proliferativo. É estimado que 60% dos carcinomas esporádicos de ovário e a maioria dos tumores ligados ao gene *BRCA* são serosos de alto grau(58, 61, 62).

Tabela 2. Modelo unificado para a patogênese dos carcinomas epiteliais ovarianos

	TIPO I	TIPO II
Origem	Metaplasia mülleriana nas superfícies ovarianas ou peritoniais	Mucosa da tuba de falópio, ou transporte pela tuba (endosalpingiose) para o ovário ou peritônio
Evento Inicial	Alterações epiteliais (endometriose, metaplasia mucinosa)	Dano ao DNA
Mutações Genéticas	K-ras, B-RAF, PTEN, beta-catenin	P53
Lesão Inicial	Cistoadenoma, cistoadenoma <i>borderline</i>	Alteração p53 (câncer latente)
Carcinoma	Endometrióide, células claras, mucinoso	Intraepitelial, invasor e carcinoma seroso metastático
Transição para Câncer	Gradual	Abrupta
Disseminação	Distribuição multifocal, recorrência à distância, metástases sistêmicas	Superfícies mesoteliais (serosas) do ovário, tuba de falópio e peritônio

FONTE: Crum et al(63).

A visão tradicional da carcinogênese ovariana tem sido longamente debatida. Até recentemente, a visão era de que os vários tumores ovarianos eram todos derivados do epitélio de superfície ovariano (mesotélio), e que um processo de metaplasia levasse a diferentes tipos celulares (seroso, endometrióide, células claras, mucinoso e de células transicionais [Brenner]), os quais morfológicamente lembrariam o epitélio da tuba de falópio, endométrio, trato gastrointestinal ou endocérvice e bexiga respectivamente. Entretanto, o ovário normal não tem constituintes que lembrem tais tumores, além de ter uma origem embriológica distinta(64).

As evidências atuais são de que a maioria dos tumores chamados ovarianos de tipo histológico seroso de alto grau são derivados das tubas de falópio e não diretamente do ovário. Em 1999, Dubeau sugeriu que componentes do sistema

Mülleriano, como as tubas de falópio, endométrio e endocérvice seriam os mais prováveis locais de origem de tumores ovarianos(65). Subsequentemente, foi proposto que uma proporção de tumores ovarianos podem desenvolver-se a partir da implantação de células cancerosas advindas das tubas de falópio(66, 67). Até então, como sempre havia se pensado que o câncer ovariano seria proveniente do ovário, as tubas eram pouco examinadas. Estudos subsequentes em que as tubas de falópio foram melhor examinadas confirmaram que carcinomas tubários iniciais ocorriam em mulheres geneticamente predispostas para o desenvolvimento de câncer de ovário(54, 68, 69). Este achado sugeria que o carcinoma de tuba de falópio fizesse parte do espectro dos tumores ligados a mutação *BRCA*. O próximo passo foi a observação de que mais de 70% dos tumores esporádicos serosos de alto grau (não hereditários) do ovário e peritônio tem envolvimento conjunto das tubas de falópio, chamado de carcinoma seroso tubário intra-epitelial (CSTI) (70). Carcinomas serosos tubários intra-epiteliais são carcinomas caracterizados morfológicamente por hiper Cromasia nuclear e atipia, figuras de mitose e estratificação nuclear(71). Imunologicamente, eles exibem aumento de p53 e MIB-1 (Ki-67), além disso são na sua maioria detectados nas fímbrias(71).

Para confirmar que os carcinomas serosos de ovário e os CSTI compartilham a mesma origem, um estudo analisou as mutações p53 para ambos. Mutações idênticas foram identificadas em todos os casos, o que corrobora a hipótese de que ambos os tumores têm a mesma origem(72). Ainda que se pudesse argumentar que o envolvimento das tubas de falópio fosse um envolvimento secundário de um carcinoma ovariano, a presença de uma lesão focal não contígua intra-epitelial seria uma manifestação não usual de metástases(70). Há um novo paradigma na patogênese do câncer de ovário. Cada vez mais estudos mostram a associação entre carcinomas tubários intra-epiteliais e carcinoma ovariano seroso de alto grau. Essa associação é mais clara e racional do que a suposta origem metaplásica do carcinoma ovariano seroso. A biologia molecular tem-se mostrado extremamente útil em corroborar tal hipótese.

Um estudo recente sugere a ressecção das tubas de falópio em conjunto com porção justaposta do ovário em pacientes portadores de mutações *BRCA* (local, onde

haveria o contato das tubas com o ovário). Assim, em pacientes jovens com esta mutação, o ovário poderia ser preservado(73).

2.6 - Cirurgia Redutora de Risco:

Estudos utilizando o modelo de Markov foram realizados com o intuito de determinar os benefícios de sobrevida em pacientes portadores de mutação *BRCA1/2* que realizaram cirurgias redutoras de risco(74). Estudos realizados por Grann e cols. concluíram que uma paciente de 30 anos que realizou SORR pode prolongar sua sobrevida em 0,9 anos, se realizar mastectomia redutora de risco (MRR), em 3,4 anos, e se realizar ambos procedimentos, em 4,3 anos. Se realizar quimioprofilaxia com Tamoxifeno e Raloxifeno poderá prolongar sua sobrevida em 1,6 e 2,2 anos respectivamente. Este achado sugere que a cirurgia redutora de risco reduz significativamente o risco de mortalidade(75, 76). Outro autor sugere que, comparados com rastreamento clínico, o ganho de vida para uma paciente de 30 anos portadora da mutação *BRCA1* é de 11,7 anos para aquelas que realizaram SORR e MRR(77).

Em um estudo prospectivo com um tempo seguimento curto, a SORR foi associada com 90% de redução na mortalidade por câncer de mama, 95% de redução de mortalidade por tumores ginecológicos e 76% de redução na mortalidade geral(78).

2.6.1 - *Salpingo-Ooforectomia Redutora de Risco*

A cirurgia mínima requerida para a prevenção de risco de câncer em pacientes portadores da mutação *BRCA* é a salpingo-ooforectomia bilateral (SOB). Tanto as tubas de falópio, como os ovários devem ser removidos para evitar o desenvolvimento de câncer em ambos os órgãos. Vários estudos têm notado a alta incidência de carcinomas ocultos de tuba de falópio nesses pacientes(16, 52, 54, 79-82). Uma das maiores séries (n = 159 pacientes portadores da mutação *BRCA*), carcinomas ocultos foram descobertos em sete pacientes; três envolvendo os ovários e as tubas de falópio, três envolvendo somente as tubas de falópio, e uma envolvendo somente os ovários(82). Outra série de casos, mostrou um risco aumentado de 120 vezes de câncer de tuba de falópio em 483 portadores da mutação no gene *BRCA1*(79). Numa revisão da literatura, 14 de 36 casos de carcinoma oculto encontrado na SORR eram primários da tuba de falópio(83).

Nessa cirurgia, uma análise metódica do abdômen, pelve e peritônio deve ser realizada. Nesses pacientes são usualmente diagnosticados 4 a 8% de tumores ocultos do ovário ou da tuba de falópio. Lavagem peritoneal também deve ser realizada nesses pacientes, assim como a retirada de todo tecido ovariano. O ovário e o infundíbulo pélvico devem ser clampeados a pelo menos 2cm distais ao ovário para evitar deixar qualquer tecido ovariano restante(84). O cirurgião deve remover o máximo de tuba de falópio possível, mas ressecção cornual completa não parece ser necessária, pois, embora a porção intramural seja normalmente deixada nas SORR, não há relatos de transformação maligna do remanescente tubário(85). Um grande estudo com 105 carcinomas da tuba de falópio mostrou que 92% destes estavam situados na porção ístmica e ampular e 8% no infundíbulo e fímbrias, mas nenhum na porção intersticial(86).

Até 2002, havia dúvidas sobre o papel da salpingo-ooforectomia redutora de risco (SORR) em portadores da mutação *BRCA1* e *BRCA2*. Foi nesse cenário, que dois importantes artigos foram publicados no mesmo fascículo do *New England Journal of Medicine*(16, 80). O artigo do grupo do MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) comparou prospectivamente a eficácia da SORR em pacientes portadores da mutação *BRCA* com um grupo controle. Com um seguimento médio de 24.2 meses, carcinoma de mama foi diagnosticado em 3 de 98 pacientes que realizaram SORR, ao passo que o carcinoma peritoneal foi detectado em uma paciente. Entre os 72 pacientes que decidiram pelo seguimento, foi diagnosticado câncer de mama em oito pacientes, câncer de ovário em quatro, e carcinoma peritoneal em um. Assim, a razão de chances para carcinoma ginecológico (considerando ovário, tuba de falópio e peritônio) foi de 0.15 (IC 0.02 a 1.31); para câncer de mama foi de 0.32 (IC 0.08 a 1.2)(16). O outro estudo, do *Prevention and Observation of Surgical Endpoints Study Group* comparou 2 grupos de pacientes, portadores da mutação *BRCA1* ou *BRCA2* que tivessem realizado a salpingo-ooforectomia redutora de risco (259 pacientes) ou não (292 pacientes). Seis pacientes que realizaram a SORR (2.3%) receberam o diagnóstico de carcinoma ovariano estágio I no momento da cirurgia, duas pacientes receberam o diagnóstico de carcinoma seroso do peritônio (0.8%), 3.8 e 8.6 anos após a cirurgia. Entre os controles, 58 pacientes (19.9%) receberam o diagnóstico de

carcinoma ovariano, após um seguimento médio de 8.8 anos. Com a exclusão das seis pacientes que tiveram o diagnóstico de carcinoma ovariano no momento da cirurgia, a SORR reduziu significativamente o risco de carcinoma ginecológico (RC, 0.04; IC 95%, 0.01 a 0.16). O risco de carcinoma mamário também foi menor no grupo que realizou a SORR. Nesse grupo, 21.2% das pacientes desenvolveram carcinoma de mama em comparação com 42.3% no grupo controle (RC 0.47; IC 95% 0.29 a 0.77)(80). Desde então, outros estudos também têm demonstrado o impacto da SORR na diminuição do risco de câncer(14, 23, 78, 81).

Tabela 3. Estudos Avaliando o Impacto da SORR no risco de Câncer de Ginecológico ou de Mama Associado ao *BRCA*

Estudo	Ano de Publicação	Delineamento	Nº de pact SORR	Ca Ginecol RC	Ca Ginecol IC 95%	Ca Mama RC	Ca Mama IC 95%
Kauff e cols ⁽¹⁶⁾	2002	Prospectivo	98	0.15	0.02 a 1.31	0.32	0.08 a 1.20
Rebbeck e cols ⁽⁸⁰⁾	2002	Retrospectivo	259	0.04	0.01 a 0.16	0.53	0.33 a 0.84
Rutter e cols ⁽¹⁴⁾	2003	Retrospectivo	251	0.29	0.12 a 0.73		
Eisen e cols ⁽²³⁾	2005	Retrospectivo	1439			0.46	0.32 a 0.65
Domchek e cols ⁽⁷⁸⁾	2006	Prospectivo	155	0.11	0.03 a 0.47	0.36	0.20 a 0.67
Finch e cols ⁽⁸¹⁾	2006	Combinado	1045	0.20	0.07 a 0.58		

Abreviaturas: SORR, salpingo-ooforectomia redutora de risco; RC, razão de chances; IC 95%, intervalo de confiança com 95%

FONTE: Kauff ND, Barakat RR(3)

Em 2009, uma metanálise estimou a redução de risco para a SORR em tumores ginecológicos e de mama. Três dos mais importantes autores na área realizaram uma pesquisa PubMed entre 1999 e 2007 e encontraram 10 estudos que haviam realizado a

SORR. Para câncer de mama encontraram uma redução estatisticamente significativa para portadores da mutação *BRCA1/2* que realizaram a SORR (RC = 0.49; IC 95% = 0.37 a 0.65). Reduções de risco similares foram encontradas em portadores da mutação *BRCA1* e *BRCA2* separadamente. Para o primeiro, a RC = 0.47; IC 95% = 0.35 a 0.64. Para o *BRCA2*, a RC= 0.47; IC 95% = 0.26 a 0.84. SORR também foi estatisticamente significativa para a redução de risco em tumores de ovário e tuba de falópio, quando avaliados *BRCA1/2* em conjunto (RC = 0.21; IC 95% 0.12 a 0.39). Não houve poder suficiente para separar *BRCA1/2* na avaliação dos tumores de ovário e tuba de falópio(87).

É importante colocar em questão se há benefício ou não da SORR em pacientes que não tenham a mutação *BRCA* identificada, mas que possuam uma história pessoal ou familiar muito importante. Tal questão continua indefinida. Um estudo realizado no MSKCC avaliou o papel da SORR em 165 pacientes não portadoras da mutação *BRCA*, mas com história familiar sugestiva da mutação. Durante um seguimento médio de 3,4 anos, essas pacientes tiveram um aumento de três vezes no risco de câncer de mama, quando comparadas à população em geral (RR 3.13; IC 95%, 1.88-4.89). Não houve, entretanto, aumento significativo no risco de carcinoma ovariano(88). Outro estudo retrospectivo sugeriu que a SORR é protetora contra câncer de mama, se houver uma forte história familiar(89). Importante ressaltar que essas pacientes continuam potencialmente em risco, pois podem ser portadoras de outras mutações ainda não descobertas ou testadas(90). Finalmente, o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas no seu "Practice Bulletin, Hereditary Breast and Ovarian Syndrome", sugere que pacientes portadoras de uma forte história pessoal ou familiar de tumores relacionados às mutações *BRCA* devem ser tratadas baseadas em suas histórias(13).

2.6.2 - Mastectomia Redutora de Risco:

A mastectomia redutora de risco reduz a chance de câncer de mama em portadores da mutação *BRCA* em 85-100% dos casos(19, 91, 92). No estudo de Rebbeck e cols, 483 pacientes com mutações no genes *BRCA1/2* foram estudadas.

Após um seguimento médio de 6,4 anos, carcinoma mamário foi diagnosticado em duas (1,9%) de 105 pacientes que realizaram MRR. Em 184 (48,7%) de 378 controles pareados que não realizaram o procedimento, a redução no risco de desenvolver câncer de mama foi de 90%(19). Outro estudo prospectivo de 139 pacientes portadores de mutação *BRCA*, com três anos de seguimento, houve desenvolvimento de carcinoma de mama em 8 de 63 pacientes que escolheram rastreamento clínico, mas em nenhuma de 76 pacientes que realizaram MRR(91).

Pacientes que optam por mastectomia profilática experimentam maiores níveis de estresse, quando comparadas com pacientes que realizam seguimento clínico. Essa diferença nos níveis de estresse praticamente desaparece após um ano de seguimento, possivelmente pelo menor risco de desenvolver câncer de mama(93). Pacientes que realizam reconstrução mamária também apresentam um menor impacto na sua auto-estima e vida sexual, quando comparadas a pacientes que realizaram somente a MRR(94).

2.6.3 - *Histerectomia Concomitante:*

Quando se avalia a realização de uma histerectomia concomitante à SORR, verificam-se prós e contras. Na literatura, a morbidade associada a uma histerectomia é em torno de 10%, o que é muito maior que a realização somente da SORR(29). Uma associação com o aumento de risco para carcinoma uterino seroso tem sido sugerida, mas a prevalência é baixa(95). A realização da histerectomia também permitiria uma remoção mais completa das tubas uterinas, a qual pode ser a origem de muitos carcinomas ovarianos ligados ao a mutação *BRCA*. Entretanto, este risco é teórico, já que nunca foi relatado nenhum caso de carcinoma na porção intersticial da tuba de falópio(96). Em pacientes utilizando Tamoxifeno, o qual é associado ao aumento de risco de pólipos e de carcinoma de endométrio, a histerectomia também deve ser considerada(97). Finalmente, pacientes com condições benignas concomitantes, como menorragia, miomas e prolapso uterino também poderiam se beneficiar de uma histerectomia, além disso, a realização deste procedimento pode permitir uma

reposição hormonal somente com estrogênios. Assim, a realização da histerectomia profilática deve ser individualizada caso a caso. Há situações em que ela pode e deve ser realizada em conjunto com a SORR, devendo-se sempre levar em conta que ao realizá-la aumenta-se a morbidade do procedimento(30).

2.7 - Estratégias não cirúrgicas para redução de risco de câncer em portadores da mutação *BRCA1/2*:

Dentre as estratégias não cirúrgicas para a prevenção, ou ao menos reconhecimento precoce do tumor de ovário, tuba de falópio ou peritônio destacam-se o rastreamento e a quimioprevenção (48).

Tabela 4. Estratégias de Rastreamento Clínico para Pacientes Portadores da Mutação *BRCA*

-
- Autoexame de mamas iniciando aos 18 anos;
 - Exame clínico da mama a cada 6-12 meses, iniciando aos 25 anos;
 - Mamografia e ressonância nuclear magnética anual, iniciando aos 25 anos;
 - Para pacientes que não realizarem SORR, deve-se considerar ecografia transvaginal + CA-125 a cada 6 meses, iniciando aos 30 anos, ou 5- 10 anos antes do primeiro diagnóstico de carcinoma ovariano na família.
-

Fonte: NCCN Practice Guidelines in Oncology(48)

2.7.1 - Rastreamento

A eficácia do rastreamento nos portadores de mutação *BRCA1/2* é difícil de determinar. Sabe-se que há alguns portadores dessas mutações que não irão desenvolver nenhum tipo de câncer, embora a identificação destes seja impossível atualmente(79). O conceito de rastreamento é baseado em detecção precoce e não em prevenção. É sugerido que em mulheres com alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama, seja realizado auto-exame de mamas mensalmente, um exame clínico bi-anual e mamografia anual (98, 99). Considerando o fato de que a mamografia em mulheres portadoras das mutações *BRCA1/2* é pouco sensível, o uso de alternativas de imagens mais sensíveis, como ressonância nuclear magnética (RNM) tem sido recomendado (99-101). As lesões malignas da mama em portadores da mutação *BRCA* apresentam frequentemente características na mamografia que são

comumente vistas em tumores benignos, como lesões arredondadas ou com margens definidas. Além disso, boa parte dessas pacientes estão na pré-menopausa. Deste modo, o uso da RNM é considerado essencial no seguimento dessas pacientes (102). O impacto da sobrevida global se realizado o rastreamento regular das mamas permanece indefinido. Pesquisas futuras são necessárias para avaliar o efeito de diferentes estratégias de rastreamento das mamas(103). Quando comparado o seguimento para câncer de mama separadamente entre *BRCA1* e *BRCA2*, houve uma pior sobrevida para pacientes portadores da mutação *BRCA1*. Esses últimos apresentaram uma sobrevida em 5 anos de 73% comparada a uma sobrevida de 96% para pacientes portadores da mutação *BRCA2*(104).

O seguimento do câncer de ovário em mulheres portadoras da mutação *BRCA1/2* – ecografia transvaginal, exame pélvico e medida do Ca-125 anuais – mostrou-se inefetivo em melhorar a sobrevida dessas pacientes. A ACOG (“American Congress of Gynecologists and Obstetricians”) recomenda rastreamento periódico com CA-125 e ultrassonografia transvaginal, iniciando entre 30 e 35 anos, ou 5 a 10 anos mais cedo do que o caso mais precoce na família(13). Em uma coorte com 1100 pacientes com risco aumentado de câncer de mama, 13 carcinomas de ovário foram detectados, 10 tumores foram detectados no rastreamento, mas somente três no estágio I. A conclusão foi de que o seguimento com Ca-125 e ultrassonografia transvaginal não é efetivo para detectar tumores em um estágio suficientemente precoce para modificar o prognóstico(105). Em outro estudo, 241 pacientes portadoras da mutação *BRCA1/2* foram seguidas de 1995 a 2006; três tumores foram detectados nesse período e todos em estágio FIGO IIIc(106). Uma outra coorte com 3532 pacientes foi avaliada entre 1991 e 2007. Ao todo, 64 tumores malignos foram identificados, sendo 65% destes em estágio III ou IV. Mais uma vez a conclusão foi de que a sensibilidade da ultrassonografia transvaginal e do Ca-125 são insuficientes para detectar tumores em um estágio precoce o suficiente para alterar o prognóstico(107).

2.7.2 - Quimioprevenção

Sabe-se que o estrógeno tem um papel importante na carcinogênese mamária. Há uma diferença importante entre o fenótipo dos pacientes portadores da mutação *BRCA* e de câncer de mama. Somente 10 a 24% dos tumores de mama relacionados ao *BRCA1* são estrógenos positivos comparados com 65 a 80% dos tumores relacionados ao *BRCA2* (4). Em uma análise de subgrupo do estudo *NSABP-P1*, o uso de Tamoxifeno reduziu a incidência de câncer de mama em pacientes portadoras da mutação *BRCA2*, mas não em portadores da mutação *BRCA1* (108). O uso do Tamoxifeno também foi associado com a prevenção de câncer de mama secundário e contralateral em até 70%(109, 110). A profilaxia com SERMs foi estimada prolongar a sobrevida em 1.6 a 2.2 anos em pacientes portadores da mutação *BRCA* (74). Uma alternativa para o uso de do Tamoxifeno é o Raloxifeno, porém dados sobre a ação do Raloxifeno em câncer de ovário não foram publicados. Em 2010, uma revisão do estudo STAR (“*Study of Tamoxifen and Raloxifene Trial*”) mostrou que o efeito protetor do Tamoxifeno foi 25% superior ao Raloxifeno na prevenção secundária do câncer de mama, embora o Raloxifeno tivesse menos efeitos adversos(111).

Sabe-se que o uso de anticoncepcionais orais pode prevenir em até 50% o risco de câncer de ovário (61,62). Os anticoncepcionais têm sido considerados como potenciais drogas para a prevenção de câncer de ovário em pacientes de alto risco. Em um estudo de casos e controles, o uso de anticoncepcionais orais foi associado a uma redução de risco significativa quando usado por um período de 6 anos ou mais em portadores de *BRCA1/2* (112). Contudo, novos estudos são necessários para acessar o papel protetor dos anticoncepcionais orais entre os pacientes de alto risco. Além disso, seu uso pode estar associado ao aumento do risco de câncer de mama(113).

Entre os agentes promissores a serem usados na prevenção de pacientes portadores da mutação *BRCA*, encontra-se a “Poly (ADP ribose) polymerase (Parp)”, uma enzima nuclear responsável pelo reparo de danos em dupla fita de DNA. A inibição da Parp resulta no acúmulo de danos de DNA. A inibição da Parp em pacientes portadores de mutação *BRCA* usa o conceito de letalidade sintética. A enzima Parp “conserta” o DNA das células malignas para permitir que elas continuem se

multiplicando. Ao inibir essa enzima, as novas drogas destroem células malignas, preservando células saudáveis. Uma das novas drogas é a olaparibe (AstraZeneca®). Um estudo de fase I foi realizado na Inglaterra com 60 pacientes. Vinte e dois eram portadores de mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*. Em 12 deles, o tumor parou de crescer ou diminuiu de tamanho. O remédio não fez nenhum efeito em pacientes que não tinham as mutações(114).

2.8 - Questões Relativas a Qualidade de Vida:

O maior estudo (n = 846) em qualidade de vida de pacientes que realizaram SORR encontrou uma qualidade de vida comparável entre pacientes que realizaram SORR e pacientes que realizaram rastreamento clínico periódico. Comparado ao rastreamento clínico periódico, a SORR foi associada com menor preocupação com carcinomas de mama e ovário ($P < 0.001$) e uma percepção do risco de câncer mais favorável ($P < 0.05$), contudo esse grupo apresentou mais sintomas endócrinos ($P < 0.001$) e piora da função sexual ($P < 0.05$). Oitenta e seis por cento das pacientes que realizaram a SORR fariam de novo o procedimento, e 63% recomendariam a um amigo ou familiar com risco aumentado de câncer de ovário/mama(115).

Pacientes que estão considerando realizar a SORR devem ser aconselhadas sobre os efeitos da menopausa prematura e as opções de manejo disponíveis. Os parafeitos mais comuns da menopausa são: fogachos, alterações de humor, dispareunia, atrofia vaginal, diminuição da libido, osteoporose, doenças cardiovasculares e efeitos na função cognitiva. Os efeitos da menopausa podem ser manejados tanto com tratamento hormonal, como com tratamento não hormonal. Pacientes que estão considerando realizar a SORR devem ser aconselhadas sobre os efeitos da menopausa prematura e as opções de manejo disponíveis. Entre 1965 e 1990 a realização de ooforectomia profilática duplicou(116). Mesmo que a qualidade de vida geral possa ser mantida, a maioria das pacientes tem piora da função sexual nos primeiros anos(117).

Organizações profissionais, incluindo a “North American Menopause Society”, “The British Menopause Society”, e a “International Menopause Society” recomendam reposição estrogênica para pacientes que tiverem menopausa prematura. Existem algumas evidências, embora estas não provenham de estudos clínicos randomizados, que restaurando os níveis basais de estrogênios, seria possível reduzir o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, osteoporose, e possivelmente demência. Há uma recomendação geral de que reposição estrogênica deveria ser continuada em pacientes com menopausa prematura, ao menos até a idade da menopausa natural, aproximadamente 51 anos(116).

A segurança do tratamento sistêmico com hormônios nessas pacientes com risco aumentado de câncer de mama e ovário é controverso. A questão principal relacionada ao seu uso é o risco potencialmente aumentado de carcinoma de mama. Não há estudos que demonstrem um risco aumentado para câncer de mama com terapia de reposição hormonal (TRH) em pacientes que realizaram SORR na pré-menopausa, mas foram poucos os estudos realizados, esses tinham tempo de seguimento curto. “The PROSE Study Group” realizou um estudo de coorte prospectiva de 462 pacientes portadoras da mutação *BRCA*. A incidência de câncer de mama foi diminuída em 60% nas pacientes que realizaram SORR e tal efeito não foi modificado pelo uso de TRH após a SORR(19). Em outro estudo com 321 pacientes portadores da mutação que realizaram SORR e foram seguidos por cinco anos, não houve aumento significativo no aumento da incidência de câncer de mama entre o grupo que realizou TRH versus o grupo que não realizou TRH (14 versus 12%)(118). O tipo de mutação *BRCA* é outro fator que pode diferir quando a TRH é considerada, uma vez que tumores de mama em pacientes com *BRCA1* positivos são em geral negativos para receptores de estrógeno e progesterona, sendo potencialmente menos “influenciáveis” pela TRH do que pacientes portadores da mutação *BRCA2*, os quais são, na sua maioria, positivos para os receptores. Eisen e cols. em 2008 conduziram um estudo de caso-controle com 472 pacientes portadores da mutação *BRCA1*. Ao contrário do que se poderia prever, houve redução da incidência de câncer de mama nestas pacientes(119).

Há aumento do risco de câncer de mama em pacientes com mais de 50 anos e em pacientes que já tiveram carcinoma mamário e utilizam TRH, mas este aumento não foi constatado quando da utilização somente de TRH com estrogênios sem progesterona, assim pacientes que realizaram histerectomia concomitante à SORR podem se beneficiar de uma reposição hormonal mais simplificada e possivelmente com menores riscos de câncer de mama(120). As pacientes que realizam SORR estão muitas vezes na pré-menopausa, têm menos de 50 anos e foram submetidas a menopausa cirúrgica. Qualquer uso de TRH sistêmica nessas pacientes deve ser discutido individualmente, sendo que os riscos devem ser claramente explicados. Dois estudos randomizados e controlados avaliaram o risco de reposição hormonal sistêmica em pacientes que tiveram câncer de mama. Eles encontraram conclusões

diametralmente opostas. O “HABITS” (“Hormonal Replacement Therapy - Is it Safe?”) foi interrompido apenas 2,1 anos após seu início por causa de uma incidência estatisticamente aumentada de câncer de mama no grupo tratado (RR = 3,3; IC95% = 1,5 - 7,4)(121). O “Stockholm Randomized Trial”, entretanto, não encontrou um aumento significativo de carcinoma mamário no grupo tratado em média por 4,1 anos (RR = 0,82; IC95% 0,35 – 1,9)(122).

O uso de estrógenos vaginais é o tratamento mais efetivo para tratamento de atrofia vaginal, aliviando os sintomas de dispareunia e secura vaginal(123). Ainda que mesmo baixas doses de estrógenos vaginais possam aumentar a concentração de estrógenos séricos acima dos níveis encontrados de pacientes em menopausa(124). Estudos em pacientes com câncer de mama não encontraram um aumento na incidência de recorrência de câncer com o uso de estrógenos tópicos vaginais; entretanto seu uso continua controverso, devendo ser decidido individualmente(125, 126). Tampouco houve aumento de hiperplasia ou carcinoma de endométrio com seu uso(127).

Entre as alternativas não hormonais, o uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) é efetivo na prevenção de efeitos vasomotores. Em um estudo em mulheres com história de câncer de mama, 221 pacientes foram alocadas randomicamente para receberem venlafaxina em doses de 37,5mg, 75mg ou 150mg diários. Após 4 semanas de tratamento a média de fogachos diminuiu 27, 37 e 61%, respectivamente(128). Paroxetina, fluoxetina, citalopram e escitalopram são outras drogas ISRS que também diminuem sintomas vasomotores(129-132). O uso de clonidina, um agonista alfa-2 adrenérgico, também tem mostrado diminuição de fogachos. Em um estudo controlado por placebo, a frequência de fogachos diminuiu 80% em pacientes tratados com clonidina versus 36% nas pacientes tratadas com placebo(133). O uso de bupropiona por quatro semanas tem mostrado aumentar o desejo e a frequência sexual. A bupropiona parece ter o mesmo efeito antidepressivo da venlafaxina, sem a inconveniente diminuição da libido; a bupropiona não funciona, entretanto, na prevenção de fogachos(134). O uso de paroxetina, fluoxetina e bupropiona deve ser evitado em pacientes utilizando tamoxifeno por possivelmente diminuir sua eficácia(135). Além de uso de medicações, há também evidências de

que terapias cognitivas podem melhorar a função sexual em pacientes tratados por tumores ginecológicos(136).

A osteoporose é uma condição patológica que apresenta aumento em pacientes com câncer de mama, assim como em pacientes com menopausa prematura. A Organização Mundial de Saúde define osteoporose como densidade óssea 2,5 desvios padrões abaixo do esperado para adultos jovens (expressado como escore-t) e osteopenia como -1 a -2,5 desvios padrões para adultos jovens. A prevenção de fraturas osteoporóticas pode ser atingida aumentando a massa óssea, prevenindo ou diminuindo a perda de massa óssea, e prevenindo quedas. Medidas fundamentais são uma adequada ingestão de cálcio (1200mg/d) e vitamina D (400 a 800U), exercício, e cessação do hábito de fumar. Pacientes que devem receber tratamento medicamentoso são aquelas com fraturas prévias e aquelas com escore t abaixo de 2,5 desvios padrões. Entre as pacientes com osteopenia, deve-se discutir individualmente. Doses padrões de TRH previnem fraturas osteoporóticas, mesmo em pacientes sem osteoporose(137). Entre as alternativas não hormonais, o “Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG)” realizou uma revisão de trabalhos clínicos randomizados. Entre as alternativas de tratamento, vitamina D, calcitonina, raloxifeno, os bifosfonados, etidronato, risedronato e alendronato são medidas eficazes para a prevenção de fraturas(138).

2.9 - Justificativa

A justificativa deste estudo foi revisar as características clínicas e patológicas de uma população franco-canadense positiva para as mutações *BRCA1*, *BRCA2* ou com alto risco para câncer ginecológico que tenham realizado salpingo-ooforectomia redutora de risco.

Mostrar a eficácia da salpingo-ooforectomia profilática para a prevenção de tumores malignos de ovário, tuba de falópio e mama. Dessa forma, é possível estimular profissionais da saúde como clínicos gerais e ginecologistas gerais a estarem atentos para o diagnóstico precoce dessa mutação e encaminharem suas pacientes para a realização de um diagnóstico precoce. Visto que quanto mais precoce o diagnóstico, maiores as possibilidades de uma prevenção eficaz.

No Brasil, onde a detecção da mutação *BRCA* não é rotina, este estudo visa a atentar para tal procedimento simples (a salpingo-ooforectomia redutora de risco) que pode salvar milhares de vidas. Ao mesmo tempo, busca-se alertar autoridades e profissionais da saúde para a possibilidade desse diagnóstico (a mutação *BRCA*), o qual pode ser suscitado por uma história familiar de rotina.

3. Objetivos

3.1 - Objetivo Primário

Avaliar a eficácia da salpingo-ooforectomia redutora de risco na população franco-canadense para a prevenção de tumores ginecológicos (ovário e tuba de falópio).

3.2 - Objetivos Secundários:

- 1) Avaliar a eficácia da SORR na prevenção primária e secundária de tumores mamários;
- 2) Caracterizar as mutações fundamentais mais prevalentes de *BRCA* na população franco-canadense;
- 3) Avaliar a realização da histerectomia concomitante à salpingo-ooforectomia bilateral, bem como riscos e benefícios da mesma;
- 4) Verificar a morbidade relacionada ao procedimento cirúrgico, comparando as vias laparoscópicas e laparotômicas;
- 5) Identificar, nas tubas uterinas, a prevalência de tumores intra-epiteliais ou já invasores no momento da anexectomia bilateral;
- 6) Verificar a prevalência de peritônio já existentes no momento da anexectomia bilateral.

4. Referências Bibliográficas da Revisão de Literatura

1. Simpson AR. History of a Case of Double Oophorectomy, or Battey's Operation: with Remarks. *Br Med J* 1879 May 24;1(960):763-6.
2. Love RR, Philips J. Oophorectomy for Breast Cancer: History Revisited. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(2):1433-34.
3. Moscucci O, Clarke A. Prophylactic oophorectomy: a historical perspective. *J Epidemiol Community Health* 2007;61:182-4.
4. Kauff ND, Barakat RR. Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Patients with Germline Mutations in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2007;25:2921-27.
5. Tobacman JK, Greene MH, Tucker MA, Costa J, Case R, Fraumeni JF Jr, et al. Intra-abdominal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in ovarian-cancer-prone families. *Lancet* 1982;2(8302):795-7.
6. Struewing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995;17:33-5.
7. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 2007;277(12):997-1003.
8. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990;250(4988):1684-89.
9. Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1993;52(4):678-701.
10. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast Cancer Linkage Consortium. *Lancet* 1994;343(8899):692-95.
11. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):789-92.

12. Tonin PN, Mes-Masson AM, Narod SA, Ghadirian P, Provencher D. Founder *BRCA1* and *BRCA2* mutations in French Canadian Ovarian Cancer Cases Unselected for Family History. *Clin Genet* 1999;55:318-24.
13. Lu K, Kauff N, Chen LM, Cass I, Lancaster J, Karlan B, et al. ACOG Committee on Practice Bulletins. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome *Gynecol Oncol* 2009;113(1):6-11.
14. Rutter JL, Wacholder S, Chetrit A, Lubin F, Menczer J, Ebbers S, et al. Gynecologic Surgeries and Risk of Ovarian Cancer in Women with *BRCA1* and *BRCA2* Ashkenazi Founder Mutations: An Israeli Population-Based Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(14):1072-78.
15. Rosen B, Kwon J, FungM FK, Gagliardi A, Chambers A, Cancer Care Ontario's Practice Guidelines Initiative Gynecology Cancer Disease Site Group. Systematic Review of Management Options for Women with a Hereditary Predisposition to Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2004;93(2):280-6.
16. 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.
17. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1113-23.
18. Berek JS, Chalas E, Edelson M, Moore DH, Burke WM, Cliby WA, et al. Prophylactic and risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy: recommendations based on risk of ovarian cancer. *Obst Gynecol* 2010;116(3):733-43.
19. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7804-10.
20. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. *BRCA1* and *BRCA2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005;104(12):2807-16.

21. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Rosen B, Bradley L, Kwan E, et al. Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 2001;68:700-10.
22. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, Bogomolny F, Rhei E, Maresco DL, et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA* 2000;283(17):2260-65.
23. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, Moller P, Lynch HT, Offit K, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: an international case-control study *J Clin Oncol* 2005;23(30):7491-96.
24. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, Robson ME, Lee J, Garber JE, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of BRCA1- and BRCA2-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study *J Clin Oncol* 2008;26(8):1331-37.
25. ACOG. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):231-41.
26. Metcalfe KA, Poll A, Royer R, Llacuachaqui M, Tulman A, Sun P, et al. Screening for founder mutations in BRCA1 and BRCA2 in unselected Jewish women. *J Clin Oncol* 2010;28(3):387-91.
27. Tonin PN, Mes-Masson AM, Futreal PA, Morgan K, Mahon M, Foulkes WD, et al. Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in French Canadian breast and ovarian cancer families. *Am J Hum Genet* 1998;63(5):1341-51.
28. Tonin PN. The limited spectrum of pathogenic BRCA1 and BRCA2 mutations in the French Canadian breast and breast-ovarian cancer families, a founder population of Quebec, Canada. *Bull Cancer* 2006;93(9):841-46.
29. Garry R, Fountain J, Mason S, Hawe J, Napp V, Abbott J, et al. The eVALuate study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal hysterectomy. *BMJ* 2004;328(7432):129.
30. Levine DA, Lin O, Barakat RR, Robson ME, McDermott D, Cohen L, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2001;80(3):395-8.

31. Lavie O, Hornreich G, Ben-Arie A, Rennert G, Cohen Y, Keidar R, et al. BRCA germline mutations in Jewish women with uterine serous papillary carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):521-4.
32. Cohen I. Endometrial pathologies associated with postmenopausal tamoxifen treatment *Gynecol Oncol* 2004;94(2):256-66.
33. O'Donovan PJ, Livingston DM. BRCA1 and BRCA2: breast/ovarian cancer susceptibility gene products and participants in DNA double-strand break repair. *Carcinogenesis* 2010 Jun;31(6):961-7.
34. Foulkes WD. Inherited susceptibility to common cancers. *N Engl J Med* 2008;359(20):2143-53.
35. Narod SA. BRCA mutations in the management of breast cancer: the state of the art. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(12):702-7.
36. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, Crawford B, Farrell CD, Friedman S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8(5):562-94.
37. Levin B, Lech D, Friedenson B. Evidence that BRCA1/2 associated cancers are not inevitable. *Mol Med* 2012 Sep 5. In Press. Disponível em: http://www.molmed.org/pdfstore/12_280_Levin.pdf; Acesso em 20 set. 2012.
38. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004;22(4):735-42.
39. Malone KE, Begg CB, Haile RW, Borg A, Concannon P, Tellhed L, et al. Population-based study of the risk of second primary contralateral breast cancer associated with carrying a mutation in BRCA1 or BRCA2. *J Clin Oncol* 2010;28(14):2404-10.
40. Mitra AV, Bancroft EK, Barbachano Y, Page EC, Foster CS, Jameson C, et al. Targeted prostate cancer screening in men with mutations in BRCA1 and BRCA2 detects aggressive prostate cancer: preliminary analysis of the results of the IMPACT study. *BJU Int* 2011;107(1):28-39.

41. Kim DH, Crawford B, Ziegler J, Beattie MS. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations. *Fam Cancer* 2009;8(2):153-8.
42. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. The Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(15):1310-6.
43. Phelan CM, Kwan E, Jack E, Li S, Morgan C, Aube J, et al. A low frequency of non-founder BRCA1 mutations in Ashkenazi Jewish breast-ovarian cancer families. *Hum Mutat* 2002 Nov;20(5):352-7.
44. Gomes MC, Costa MM, Borojevic R, Monteiro AN, Vieira R, Koifman S, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer patients from Brazil. *Breast Cancer Res Treat* 2007 Jul;103(3):349-53.
45. J J Lourenço, F R Vargas, J Bines, E M Santos, C A P Lasmar, C H Costa, et al. *BRCA1* mutations in Brazilian patients. *Genetics and Molecular Biology* 2004; 27: 500-504.
46. S D Simon, A Molina, Moreira-Filho CA. Mutations of *BRCA1/2* genes in Brazil. ASCO Annual Meeting New Orleans, USA. 2003. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003: 22 (abstr 3535).
47. Kang HH, Williams R, Leary J, Ringland C, Kirk J, Ward R. Evaluation of models to predict BRCA germline mutations. *Br J Cancer* 2006 Oct 9;95(7):914-20.
48. NCCN. Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome 2012. Disponível em: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf; Acesso em: 20 set. 2012.
49. Goldim JR, Matte U. Bioética e Genética. Porto Alegre 2002. Disponível em: <http://www.bioetica.ufrgs.br/textos.htm#genética>; Acesso em 3 out. 2012.
50. Surbone A. Social and ethical implications of BRCA testing. *Ann Oncol* 2011 Jan;22 Suppl 1:i60-6.
51. Lu KH, Garber JE, Cramer DW, Welch WR, Niloff J, Schrag D, et al. Occult ovarian tumors in women with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 2000 Jul;18(14):2728-32.

52. Powell CB, Kenley E, Chen LM, Crawford B, McLennan J, Zaloudek C, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 2005 Jan 1;23(1):127-32.
53. Mehrad M, Ning G, Chen EY, Mehra KK, Crum CP. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol* 2010 Sep;17(5):293-302.
54. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2007 Sep 1;25(25):3985-90.
55. 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* 2012 Aug 21. Disponível em: [http://www.ejancer.info/article/S0959-8049\(12\)00604-1/abstract](http://www.ejancer.info/article/S0959-8049(12)00604-1/abstract); Acesso em 20 set. 2012.
56. Powell CB, Chen LM, McLennan J, Crawford B, Zaloudek C, Rabban JT, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA mutation carriers: experience with a consecutive series of 111 patients using a standardized surgical-pathological protocol. *Int J Gynecol Cancer* 2011 Jul;21(5):846-51.
57. Cho KR, Shih Ie M. Ovarian cancer. *Annu Rev Pathol* 2009;4:287-313.
58. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. In: Educational Book of the 37th ESMO Congress Vienna, Austria 28 September – 2 October 2012. *Ann Oncol* 2012 Sep;23 Suppl 10:x111-x117.
59. Shih Ie M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004 May;164(5):1511-8.
60. Kurman RJ, Shih Ie M. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008 Apr;27(2):151-60.
61. Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, Bewtra C, Lynch JF, Butts M, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol* 2009 Apr;3(2):97-137.

62. Shaw PA, McLaughlin JR, Zweemer RP, Narod SA, Risch H, Verheijen RH, et al. Histopathologic features of genetically determined ovarian cancer. *Int J Gynecol Pathol* 2002 Oct;21(4):407-11.
63. Crum CP, Drapkin R, Kindelberger D, Medeiros F, Miron A, Lee Y. Lessons from BRCA: the tubal fimbria emerges as an origin for pelvic serous cancer. *Clin Med Res* 2007 Mar;5(1):35-44.
64. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *Lancet Oncol* 2008 Dec;9(12):1191-7.
65. Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumors and the ovarian surface epithelium dogma: does the emperor have no clothes? *Gynecol Oncol* 1999 Mar;72(3):437-42.
66. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, Kenemans P, Verheijen RH. Tubal ligation and risk of ovarian cancer. *Lancet* 2001 Sep 8;358(9284):844.
67. Piek JM, Verheijen RH, Kenemans P, Massuger LF, Bulten H, van Diest PJ. BRCA1/2-related ovarian cancers are of tubal origin: a hypothesis. *Gynecol Oncol* 2003 Aug;90(2):491.
68. Carcangiu ML, Radice P, Manoukian S, Spatti G, Gobbo M, Pensotti V, et al. Atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers. *Int J Gynecol Pathol* 2004 Jan;23(1):35-40.
69. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, Narod S, Rosen B. Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001 Oct;25(10):1283-9.
70. 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 Feb;31(2):161-9.
71. Jarboe E, Folkins A, Nucci MR, Kindelberger D, Drapkin R, Miron A, et al. Serous carcinogenesis in the fallopian tube: a descriptive classification. *Int J Gynecol Pathol* 2008 Jan;27(1):1-9.
72. Salvador S, Rempel A, Soslow RA, Gilks B, Huntsman D, Miller D. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent

monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008 Sep;110(3):408-17.

73. Leblanc E, Narducci F, Farre I, Peyrat JP, Taieb S, Adenis C, et al. Radical fimbriectomy: a reasonable temporary risk-reducing surgery for selected women with a germ line mutation of BRCA 1 or 2 genes? Rationale and preliminary development. *Gynecol Oncol* 2011 Jun 1;121(3):472-6.

74. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making* 1993 Oct-Dec;13(4):322-38.

75. Grann VR, Panageas KS, Whang W, Antman KH, Neugut AI. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol* 1998 Mar;16(3):979-85.

76. Grann VR, Jacobson JS, Whang W, Hershman D, Heitjan DF, Antman KH, et al. Prevention with tamoxifen or other hormones versus prophylactic surgery in BRCA1/2-positive women: a decision analysis. *Cancer J Sci Am* 2000 Jan-Feb;6(1):13-20.

77. van Roosmalen MS, Verhoef LC, Stalmeier PF, Hoogerbrugge N, van Daal WA. Decision analysis of prophylactic surgery or screening for BRCA1 mutation carriers: a more prominent role for oophorectomy. *J Clin Oncol* 2002 Apr 15;20(8):2092-100.

78. Domchek SM, Friebel TM, Neuhausen SL, Wagner T, Evans G, Isaacs C, et al. Mortality after bilateral salpingo-oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Mar;7(3):223-9.

79. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002 Sep 18;94(18):1365-72.

80. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L, Garber JE, et al. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med* 2002 May 23;346(21):1616-22.

81. Finch A, Beiner M, Lubinski J, Lynch HT, Moller P, Rosen B, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *Jama* 2006 Jul 12;296(2):185-92.

82. Finch A, Shaw P, Rosen B, Murphy J, Narod SA, Colgan TJ. Clinical and pathologic findings of prophylactic salpingo-oophorectomies in 159 BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2006 Jan;100(1):58-64.
83. Powell CB. Occult ovarian cancer at the time of risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Gynecol Oncol* 2006 Jan;100(1):1-2.
84. Guillem JG, Wood WC, Moley JF, Berchuck A, Karlan BY, Mutch DG, et al. ASCO/SSO review of current role of risk-reducing surgery in common hereditary cancer syndromes. *J Clin Oncol* 2006 Oct 1;24(28):4642-60.
85. Kauff ND, Barakat RR. Surgical risk-reduction in carriers of BRCA mutations: where do we go from here? *Gynecol Oncol* 2004 May;93(2):277-9.
86. Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, Scully RE. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol* 1999 Mar;72(3):367-79.
87. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2009 Jan 21;101(2):80-7.
88. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, Hurley KE, Chuai S, Goldfrank D, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005 Sep 21;97(18):1382-4.
89. Olson JE, Sellers TA, Iturria SJ, Hartmann LC. Bilateral oophorectomy and breast cancer risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev* 2004;28(5):357-60.
90. Simard J, Dumont M, Moisan AM, Gaborieau V, Malouin H, Durocher F, et al. Evaluation of BRCA1 and BRCA2 mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet* 2007 Feb;44(2):107-21.
91. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, Henzen-Logmans SC, Seynaeve C, Menke-Pluymers MB, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 2001 Jul 19;345(3):159-64.

92. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, Frank TS, Soderberg CL, Sitta DL, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001 Nov 7;93(21):1633-7.
93. Lodder LN, Frets PG, Trijsburg RW, Meijers-Heijboer EJ, Klijn JG, Seynaeve C, et al. One year follow-up of women opting for presymptomatic testing for BRCA1 and BRCA2: emotional impact of the test outcome and decisions on risk management (surveillance or prophylactic surgery). *Breast Cancer Res Treat* 2002 May;73(2):97-112.
94. Markopoulos C, Tsaroucha AK, Kouskos E, Mantas D, Antonopoulou Z, Karvelis S. Impact of breast cancer surgery on the self-esteem and sexual life of female patients. *J Int Med Res* 2009 Jan-Feb;37(1):182-8.
95. Lavie O, Ben-Arie A, Gerner O. Possible association between BRCA-1 carriers and incidence of uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Int J Gynecol Cancer* 2008 Sep-Oct;18(5):1150.
96. Cass I, Holschneider C, Datta N, Barbuto D, Walts AE, Karlan BY. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 2005 Dec;106(6):1327-34.
97. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, Philips K, Wells M, Clack G, et al. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. *J Obstet Gynaecol* 2010;30(6):596-604.
98. Pichert G, Bolliger B, Buser K, Pagani O. Evidence-based management options for women at increased breast/ovarian cancer risk. *Ann Oncol* 2003 Jan;14(1):9-19.
99. Smith RA, Saslow D, Sawyer KA, Burke W, Costanza ME, Evans WP, 3rd, et al. American Cancer Society guidelines for breast cancer screening: update 2003. *CA Cancer J Clin* 2003 May-Jun;53(3):141-69.
100. Granader EJ, Dwamena B, Carlos RC. MRI and mammography surveillance of women at increased risk for breast cancer: recommendations using an evidence-based approach. *Acad Radiol* 2008 Dec;15(12):1590-5.
101. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer* 2004 May 15;100(10):2079-83.

102. Bigenwald RZ, Warner E, Gunasekara A, Hill KA, Causer PA, Messner SJ, et al. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008 Mar;17(3):706-11.
103. Salhab M, Bismohun S, Mokbel K. Risk-reducing strategies for women carrying BRCA1/2 mutations with a focus on prophylactic surgery. *BMC Womens Health* 2010;10:28.
104. Moller P, Evans DG, Reis MM, Gregory H, Anderson E, Maehle L, et al. Surveillance for familial breast cancer: Differences in outcome according to BRCA mutation status. *Int J Cancer* 2007 Sep 1;121(5):1017-20.
105. Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005 Aug 20;23(24):5588-96.
106. van der Velde NM, Mourits MJ, Arts HJ, de Vries J, Leegte BK, Dijkhuis G, et al. Time to stop ovarian cancer screening in BRCA1/2 mutation carriers? *Int J Cancer* 2009 Feb 15;124(4):919-23.
107. Evans DG, Gaarenstroom KN, Stirling D, Shenton A, Maehle L, Dorum A, et al. Screening for familial ovarian cancer: poor survival of BRCA1/2 related cancers. *J Med Genet* 2009 Sep;46(9):593-7.
108. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *Jama* 2001 Nov 14;286(18):2251-6.
109. Calderon-Margalit R, Paltiel O. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: a critical review of the literature. *Int J Cancer* 2004 Nov 10;112(3):357-64.
110. Metcalfe K, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Olivotto I, Warner E, et al. Contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2004 Jun 15;22(12):2328-35.
111. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of

Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 Trial: Preventing breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010 Jun;3(6):696-706.

112. Narod SA, Risch H, Moslehi R, Dorum A, Neuhausen S, Olsson H, et al. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. Hereditary Ovarian Cancer Clinical Study Group. *N Engl J Med* 1998 Aug 13;339(7):424-8.

113. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1996 Jun 22;347(9017):1713-27.

114. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009 Jul 9;361(2):123-34.

115. Madalinska JB, Hollenstein J, Bleiker E, van Beurden M, Valdimarsdottir HB, Massuger LF, et al. Quality-of-life effects of prophylactic salpingo-oophorectomy versus gynecologic screening among women at increased risk of hereditary ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005 Oct 1;23(28):6890-8.

116. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010 Feb;65(2):161-6.

117. Finch A, Evans G, Narod SA. BRCA carriers, prophylactic salpingo-oophorectomy and menopause: clinical management considerations and recommendations. *Womens Health (Lond Engl)* 2012 Sep;8(5):543-55.

118. Domchek SM FT, Neuhausen SL, Lynch HT, Singer CF, Eeles RA, et al. Is hormone replacement therapy (HRT) following risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) in BRCA (B1)-and BRCA2 (B2)-mutation carriers associated with an increased risk of breast cancer? In: 2011 ASCO Annual Meeting. Chicago, Illinois. *J Clin Oncol* 2011; 29: (Suppl; Abstr 1501).

119. Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008 Oct 1;100(19):1361-7.

120. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama* 2004 Apr 14 ;291(14):1701-12.
121. Holmberg L, Anderson H. HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer - is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004 7;363(9407):453-5.
122. von Schoultz E, Rutqvist LE. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2005 Apr 6;97(7):533-5.
123. Crandall C. Vaginal estrogen preparations: a review of safety and efficacy for vaginal atrophy. *J Womens Health (Larchmt)* 2002 Dec;11(10):857-77.
124. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Cote I, Berube R, Belanger P, et al. Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16(1):30-6.
125. Pruthi S, Simon JA, Early AP. Current overview of the management of urogenital atrophy in women with breast cancer. *Breast J* 2011 Jul-Aug;17(4):403-8.
126. Dew JE, Wren BG, Eden JA. A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 2003 Mar;6(1):45-52.
127. Bachmann G, Bouchard C, Hoppe D, Ranganath R, Altomare C, Vieweg A, et al. Efficacy and safety of low-dose regimens of conjugated estrogens cream administered vaginally. *Menopause* 2009 Jul-Aug;16(4):719-27.
128. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005 Jan;105(1):161-6.
129. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002 Mar 15;20(6):1578-83.
130. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, Stawis AN, Flynn KA, Dyar M, et al. Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010 Jul 10;28(20):3278-83.

131. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *Jama* 2011 Jan 19;305(3):267-74.
132. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Jama* 2003 Jun 4;289(21):2827-34.
133. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000 May 16;132(10):788-93.
134. Derzko C, Elliott S, Lam W. Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 2007 Dec;14 Suppl 1:S20-40.
135. Desmarais JE, Looper KJ. Managing menopausal symptoms and depression in tamoxifen users: implications of drug and medicinal interactions. *Maturitas* 2010 Dec;67(4):296-308.
136. Brotto LA, Erskine Y, Carey M, Ehlen T, Finlayson S, Heywood M, et al. A brief mindfulness-based cognitive behavioral intervention improves sexual functioning versus wait-list control in women treated for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol* 2012 May;125(2):320-5.
137. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *Jama* 2003 Oct 1;290(13):1729-38.
138. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2003 Nov 1;21(21):4042-57.

5. Artigo em Inglês

Effectiveness of Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy in Preventing Ovarian Cancer in a High-Risk French Canadian Population

International Journal of Gynecological Cancer 2012; 22(6): 974-8

Bacha OM, MD*, Gregoire J, MD †, Grondin K, MD ‡, Edelweiss MI, MD, PhD*, Laframboise R, MD § Simard J, PhD § and Plante M, MD†

***Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); †Gynecologic Oncology Division, Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, ‡Pathology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, and §CancerGenomicsLaboratory, Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ)**

Introduction

Ovarian cancer is the leading cause of gynecologic cancer mortality in Canada, responsible for an estimated 2600 new cases and 1750 deaths in 2010, making it the fifth leading cause of cancer deaths in this country¹.

There are more than one thousand *BRCA1* and *BRCA2* truncating mutations that have been associated with increased risk of cancer in mutation carriers². Both genes are tumor suppressor genes that encode proteins that function in the DNA repair process³. A family history of ovarian cancer is a strong predictor for developing the disease and is often indicative of a pathogenic mutation in one of the breast and ovarian cancer susceptibility genes, *BRCA1* and *BRCA2*⁴. Approximately 8% to 13% of epithelial ovarian cancers are caused by inherited germline mutations in either of these genes⁵.

The average cumulative risks in *BRCA1* mutation carriers by age 70 years is 65% for breast cancer and 39% for ovarian cancer. The corresponding estimates for *BRCA2* are 45% and 11%⁶.

Ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations has a characteristic phenotype. This type of cancer is predominantly of serous histology and is high grade. Mucinous and borderline ovarian cancers do not seem to be part of the tumor spectrum³. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of ovarian, fallopian tube, and breast cancers in *BRCA1* and *BRCA2* mutations carriers is widely recommended⁷⁻⁹. The objective of this study was to review the clinical and pathological characteristics of a French Canadian population undergoing RRSO.

Materials and Methods

Patients' Eligibility

A review of *BRCA* mutation-positive and high-risk patients undergoing RRSO in the Division of Gynecologic Oncology at the L'Ho[^]tel-Dieu de Quebec Hospital was undertaken. Data from medical records, operative notes, and pathology reports were abstracted from patients who had undergone prophylactic surgery from December 1999 to December 2009.

Risk-reducing salpingo-oophorectomy was performed in patients 35 years or older. Genetic evaluation was carried out before RRSO with the patients consent, and whole sequencing of *BRCA1/2* genes was performed at Myriad (Myriad Genetics Inc, Salt Lake City, UT). A result was considered positive when either a *BRCA1* or a *BRCA2* deleterious mutation was detected and negative when no *BRCA1* or *BRCA2* mutation was identified after whole sequencing of both genes. Lastly, some patients (n = 43) declined genetic testing or had a negative genetic test but still wished to have risk reducing surgery because of a strong family history.

Inclusion criteria were as follows: (a) all patients who underwent RRSO at the L'Hotel-Dieu de Quebec hospital from December 1999 to December 2009, either by laparoscopy or laparotomy; (b) being a carrier of a *BRCA1* or *BRCA2* mutation, or

having a family history strongly suggestive of a genetic predisposition. Exclusion criteria were as follows: (a) RRSO in an institution other than the L'Hotel-Dieu de Quebec hospital; (b) patients who have had ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer diagnosed or suspected before RRSO.

BRCA status was obtained from the medical record. During surgery, all patients had a thorough peritoneal exploration, and a pelvic cytology after peritoneal washings was obtained to rule out the presence of microscopic tumorcells. To ensure that all portions of the fallopian tubes and all ovarian tissue were removed completely, the infundibulopelvic ligament was completely isolated after identification of the ureter, and the infundibulopelvic ligament was sectioned away from the adnexa. After surgery, pathologic review of all removed tissues was performed by members of the division in the Pathology Department at the L'Hotel-Dieu de Quebec. Most of our patients had the entire adnexa submitted for histopathologic examination, with both tubes and ovaries sectioned at 2- to 3-mm intervals before analysis.

This research project was approved by the institutional review board of the L'Hotel-Dieu de Quebec hospital.

Statistical Analysis

Data were collected and stored in a Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) spreadsheet. Statistical analyses were performed with the use of SPSS software (IBM Corporation, New York, NY). Frequency distributions were calculated for all clinical variables. The Fisher exact test was used to test associations between categorical variables. The Student t test was used on the normally continuous variables. $P < 0.05$ (2-sided test) was considered statistically significant.

Results

From December 1999 to December 2009, all women who underwent RRSO at our institution were identified. During the study period, RRSO was performed in 119 women. Mean age at surgery was 49 years (35-72 years), and 63 patients (53%) were premenopausal. The mean follow-up period was 22 months (0-103 months). Sixty-two women (52%) had a history of in situ or invasive breast cancer. All patients came from the Province of Quebec. Patients' characteristics are summarized in Table 1.

Of the 119 patients, *BRCA1* and *BRCA2* mutations were identified in 34 patients (29%) and 42 patients (35%), respectively, whereas 43 patients (36%) were considered to have a family history suggestive of ovarian and breast cancer susceptibility, despite a personal genetic testing, which was either negative or unknown because the patient declined genetic testing (Table 2). The most frequent *BRCA1* and *BRCA2* mutations were R1443X (4446C>T) in 22 patients (64% of all *BRCA1* mutation-positive patients) and 8765delAG in 33 patients (80% of all *BRCA2* mutation-positive patients) (Fig. 1).

Overall, 65% (77) of the 119 patients had a complementary hysterectomy, which represents 78% of patients who had their uterus in place at the time of RRSO. Twenty-two patients (18%) retained their uterus, and 20 patients (17%) already had a previous hysterectomy. With regard to the surgical approach, laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) + RRSO was performed in 38 patients (32%), whereas 39 patients (33%) underwent a total abdominal hysterectomy (TAH) + RRSO. The remaining 42 patients (35%) had a laparoscopically assisted RRSO only.

Mean blood loss was similar for LAVH + RRSO and TAH + RRSO (103 mL [range, 20-500 mL] and 117 mL [range, 20-750 mL], respectively) but was significantly less for LRRSO (laparoscopically RRSO; 41 mL [range, 5-300 mL]) ($P < 0.01$). Mean operative time was similar for LRRSO and TAH + RRSO (76 minutes [range, 30-154 minutes] and 78 minutes [range, 40-225 minutes], respectively) but was significantly longer for LAVH + RRSO (102 minutes [range, 84-135 minutes]) ($P < 0.01$). Mean hospital stay was 1 day for RRSO only and 2.4 days for patients undergoing hysterectomy ($P < 0.001$; Table 3).

There were 6 complications (5%), five of which occurred in patients who underwent TAH + RRSO (2 hematomas, 2 cardiac arrhythmias, and 1 iatrogenic cystotomy). Two patients in the laparotomy group required a blood transfusion. The other complication, a hematoma, was in a patient who underwent only laparoscopic RRSO (LRRSO). There was no statistical difference between TAH + RRSO and only LRRSO ($P < 0.05$).

Four women developed breast cancer after RRSO, three of which had already had a breast cancer before RRSO. Of the 57 women (48%) without breast cancer before RRSO, only one patient developed breast cancer (1.8%). A stage II high-grade serous ovarian cancer (0.8%) was discovered at the time of surgery in a 41-year-old woman. Fallopian tube atypias were identified on final pathology in 8 cases (6.7%). The tubal atypias noted on final pathology were not significant enough to consider them tubal intraepithelial carcinomas (TICs). All were followed conservatively and none have recurred. One patient (0.8%) developed a serous peritoneal carcinoma 5 years after RRSO and died of her disease 2 years later. The patient had negative pelvic cytologic findings. In retrospect, at the time of the recurrence, it was noted that the tubes had not been thoroughly serially sampled. Archival material from the tubes and ovaries were retrospectively serially sampled and immunohistochemistry was performed. No evidence of TICs or precancerous changes was identified.

Discussion

The current report represents, to our knowledge, the largest single-institution study in French Canadian families with high-risk breast and ovarian cancer. We studied 119 patients over a 10-year period. In our study, RRSO was associated with significant protection against *BRCA1*- and *BRCA2*-associated gynecologic cancers.

Forty-three patients (36%) were either not tested or had a negative BRCA mutation test result. These patients had a strong family history of breast or ovarian cancer or a personal history of breast cancer and were included for RRSO in our study. The discussion as to whether there is a benefit for RRSO in women without an identified

BRCA1 or *BRCA2* mutation remains unsettled. A study from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center to address the role of RRSO in *BRCA*-negative women prospectively evaluated the incidence of breast and ovarian cancer in 165 *BRCA*-negative patients. During the 3.4 years of follow-up, women from these families had a 3-fold increased risk of breast cancer compared with population rates (standardized incidence ratio, 3.13; 95% confidence interval, 1.88-4.89). However, there was no significantly increased risk of ovarian cancer in this cohort (standardized incidence ratio, 3.13; 95% confidence interval, 1.88-4.89)¹⁰. A retrospective study has suggested that RRSO is protective against breast cancer at all levels of risk¹¹. Further, these women remain potentially at high risk because they could be carriers of other mutations that were either untested or yet undiscovered¹². Finally, the American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin, Hereditary Breast and Ovarian Syndrome, stated that women with a personal or family history who have tested negative for *BRCA* mutation should be managed based on their family history³.

Only one patient (0.8%) developed a peritoneal carcinoma after RRSO. This risk is independent of RRSO. A multicentric cohort with 555 patients who underwent an RRSO showed an incidence of peritoneal carcinoma of 4.3% at 20 years after the surgery¹³.

Although we had 8 patients with fallopian tube atypias, these could not be classified as in situ or invasive carcinoma, which is in disagreement with the literature that reported rates of in situ or invasive fallopian tube occult carcinoma ranging from 2% to 10% after RRSO^{14,15}. Epithelial carcinomas arising in the tubal mucosa can present in 2 ways: The first is the classically described tumor that is confined largely to the tube and expands outward, with invasion of the muscularis. The second is the more recently described pattern in which the tumor commonly arises in the fimbria and spreads rapidly to the peritoneal and ovarian surfaces, that when restricted to the tubal mucosa is called serous TICs; these tumors are usually p53 positive. Also found, but more unusual, are endometrioid intraepithelial carcinomas. Early carcinomas of the tube are virtually always located in the fimbria or ampulla¹⁶. Thereby, the distal tube is potentially the origin of high-grade serous tumors and may account for malignancies previously attributed to the ovaries or peritoneum¹⁷. In 1996, the University of California San

Francisco Gynecologic Oncology Program instituted a surgical-pathologic RRSO protocol that was composed of bilateral salpingo-oophorectomy and removal of entire fallopian tube (open or laparoscopic), cytologic examination of peritoneal washings, and serial sectioning of entire fallopian tubes and ovaries at 2-3mm intervals and microscopic examination of all sections. The authors concluded that a rigorous operative and pathologic protocol for RRSO increases the detection rate of occult ovarian malignancy in *BRCA* mutation carriers nearly 7-fold.¹⁵ Powell et al¹⁸, in a report of 111 consecutive *BRCA*-positive women who had RRSO with rigorous surgical protocol with meticulous pathologic review, yielded an overall detection rate of 9.1% for occult gynecological carcinoma in *BRCA* mutation carriers, followed by a multidisciplinary team at a single institution.

We believe the retrospective character of our study limited the detection rate for occult gynecological carcinoma, and it is a probable flaw of our study (although we had 8 fallopian tube atypias, not classified as TICs or invasive carcinomas). As of today, there is little doubt, if any, about the importance of a rigorous surgical protocol with meticulous pathological review for *BRCA*-positive women.

Women with breast cancer who are identified with *BRCA1* or *BRCA2* mutation have a 40% to 50% risk of developing a second breast cancer¹⁹. A history of breast cancer was present in 62 patients (52%) in our cohort. Four patients developed a new breast cancer during the study period. Of them, 3 patients had a breast cancer recurrence, 2 patients were *BRCA1* mutation carrier, and the other one was not tested. One patient had never had a breast cancer before RRSO, and she was a *BRCA2* mutation carrier. Between the 76 *BRCA1* or *BRCA2* known mutation-positive patients from our study, only three developed a recurrence or a new breast cancer (the other patient was not tested). These results suggest a protective effect of RRSO, in agreement with the literature, which shows a protective effect with a 40% to 60% reduction of breast cancer risk after RRSO in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers^{20,21}.

In our study, the mean age of RRSO was 49 years. Simard et al¹² found the mean age for ovarian cancer in a French Canadian population with *BRCA1*- and *BRCA2*-positive mutations to be 52.8 years and 56.1 years, respectively. Other studies also found the mean age of ovarian cancer to be approximately 50 years for women with

BRCA1 mutations and 60 years for those with *BRCA2* mutations^{22,23}. The literature suggests that the ideal age for RRSO is approximately 35 to 40 years to prevent breast and ovarian cancer in women who have completed their childbearing²⁴. However, a high percentage of patients will seek genetic evaluation only after a diagnosis of cancer. In the study of Kauff et al²⁵, the mean age for RRSO was 47.7 years. The same was observed in the study of Finch et al¹³, where the mean age of RRSO was 46.4 years. The only way to identify *BRCA* mutation carriers earlier is by a thorough familial history taking. All health professionals should be alerted to the criteria for referral for *BRCA* testing²⁴.

Almost 80% of our patients who had their uterus in place chose to undergo a complementary hysterectomy at the time of RRSO. One explanation for our elevated proportion of hysterectomies could be the high proportion of patients who had been treated for breast cancer and who were taking tamoxifen. There are pros and cons when deciding whether or not a complementary hysterectomy should be performed. In our study, there was no statistical difference in morbidity between patients who underwent TAH + RRSO versus RRSO alone. This result may be in part explained by our low morbidity rate in general (5%). One such explanation for our low rate of complications than would be expected is the large known experience of our center with laparoscopic surgeries and vaginal hysterectomies, which represented altogether 67% (80 patients) of our cohort. In the literature, the morbidity associated with an additional hysterectomy is higher than with RRSO alone, in the range of 10%²⁶. A possible association with an increase in the risk of uterine serous papillary carcinoma in these women has been suggested²⁷. Hysterectomy also allows a more complete removal of the fallopian tube, which can be the putative origin of serous ovarian cancer in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. However, this is a theoretical risk, once there has never been reported a case in the literature of a cancer in the cornual portion of the fallopian tube²⁸. In women taking tamoxifen, which is associated with an increased risk of polyps and endometrial cancer, hysterectomy may be appropriate²⁹. Finally, patients with concomitant benign conditions, such as menorrhagia, fibroids, or uterine prolapse, could also benefit from a hysterectomy. As of today, routine performance of prophylactic hysterectomy remains discretionary, and the decision should be individualized³⁰.

Conclusions

Regardless of some limitations inherent to the retrospective and observational study design, our study confirms the high efficacy of RRSO for the prevention of ovarian, fallopian tube, and breast cancer in a high-risk French Canadian population; and the surgical morbidity of the procedure is low.

References

1. Canadian Cancer Society's Steering Committee. Canadian Cancer Statistics 2010. Toronto, Canada: Canadian Cancer Society; 2010.
2. Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D, et al. A systematic genetic assessment of 1433 sequence variants of unknown clinical significance in the *BRCA1* and *BRCA2* breast cancer-predisposition genes. *Am J Hum Genet.* 2007; 81: 873-883.
3. ACOG Practice Bulletin. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol.* 2009; 113: 6-11.
4. Rutter, JL, Wacholder S, Cherit A, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case control study. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95: 1072-1078.
5. Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 2921-2927.
6. Antoniou A, Pharoah PDP, Narod H, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 2003; 72: 1117-1130.
7. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med.* 2002; 346:1609-1615.
8. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med.* 2002; 346: 1616-1622.
9. Nathanson KL, Domchek SM. Therapeutic approaches for women predisposed to breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011; 62: 21.1-21.12.
10. Kauff ND, Mitra M, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97: 1382-1384.
11. Olsen JE, Sallers TA, Iturria SJ, et al. Bilateral oophorectomy and breast risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev.* 2004; 28: 357-360.
12. Simard J, Dumont M, Moisan AM, et al. Evaluation of *BRCA1* and *BRCA2* mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-

Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet.* 2007; 44: 107-121.

13. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA* 2006; 296: 185-192.

14. Lu KH, Garber JE, Cramer DH, et al. Occult ovarian tumors in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2728-2732.

15. Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 127-132.

16. Mehrad M, Ning G, Chen EY. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol.* 2010; 17: 293-302.

17. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in *BRCA*-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol.* 2007;25:3985-3990.

18. Powell CB, Chen LM, McLennan J 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: 846-851.

19. Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by *BRCA1/2* status. *Lancet.* 2002; 359: 1471-1477.

20. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7804-7810.

21. Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7491-7496.

22. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 2001; 68: 700-710.
23. Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA.* 2000; 283: 2260-2265.
24. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2008; 111: 231-241.
25. Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 1331-1337.
26. Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The eVALuate Study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal surgery. *BMJ.* 2004; 328: 129.
27. Lavie O, Ben-Arie A, Gemer O. Possible association between *BRCA1* carriers and incidence of uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18: 1150.
28. Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. *BRCA*-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 1327-1334.
29. Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al; ATAC Trialists' Group. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. *J Obstet Gynaecol.* 2010; 30: 596-604.
30. Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with *BRCA* Mutation. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 395-398.

Table 1(article). Patient's characteristics:

Age at RRSO, mean (range), y	49,3 (35-72)
Weight, mean (range), kg	65,5 (42-160)
BMI*, mean (range)	25,2 (15-36)
Postmenopausal status, n (%)	56 (47%)
Premenopausal status, n (%)	63 (53%)
Parity, mean (range), n	1.63 (0-7)
Previous Breast Cancer, no.(%)	62 (52%)

*BMI, Body mass index

Table 2 (article). Genetic testing

<i>BRCA*1</i> mutation carrier, n (%)	34 (29)
<i>BRCA*2</i> mutation carrier, n(%)	42 (35)
Negative genetic test, n (%)	23 (19)
No genetic testing, n (%)	20 (17)
Total, n (%)	119 (100)

BRCA: Breast Cancer Gene

Table 3 (article). Surgery data

	LAVH+RRSO	TAH+RRSO	LRRSO	<i>P</i>
No. of Patients (%)	38 (32)	39 (33)	42 (35)	
Mean Blood Loss (ml)	103 (20-500)	117 (20-750)	41 (5-300)	<0,01
Mean Operative Time (min)	102 (84-135)	78 (40-225)	76 (30-154)	<0,01
Mean hospital stay, d	1,63 (1-4)	3,17 (2-5)	1 (0-3)	<0,01

LAVH= laparoscopically assisted vaginal hysterectomy, RRSO = Risk-reducing salpingo-oophorectomy; TAH= total abdominal hysterectomy, L= laparoscopically risk-reducing salpingo-oophorectomy

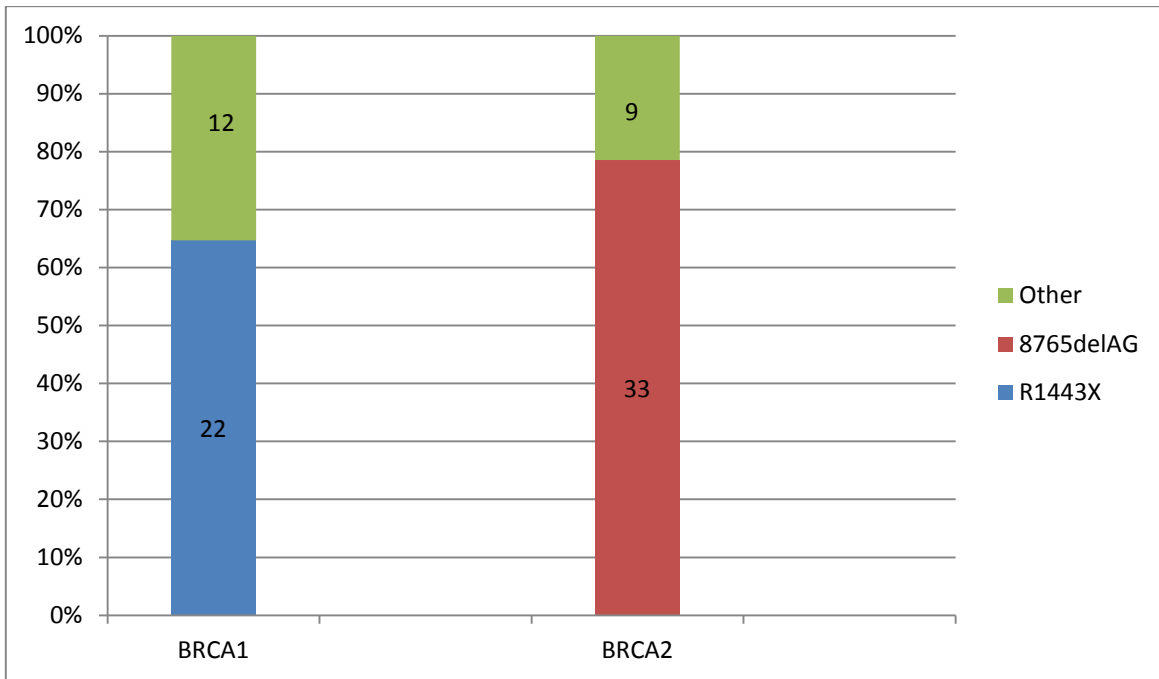


Figure 1 (article). Mutation Distribution

6. Considerações Finais

O trabalho realizado representa o maior estudo realizado em pacientes portadores da mutação *BRCA* e em alto risco para carcinoma em famílias franco-canadenses. Foram estudadas 119 pacientes durante um período de dez anos. A salpingo-ooforectomia redutora de risco foi associada com significativa proteção para carcinomas ginecológicos (ovário e tuba de falópio) e mamários em pacientes portadores da mutação *BRCA* ou com elevado risco de carcinoma.

Independente das limitações impostas inerentes ao caráter retrospectivo e observacional desta coorte, o presente estudo confirma a alta eficácia da SORR para a prevenção de carcinomas de ovário, tuba de falópio e mama em uma população franco-canadense com alto risco. A morbidade do procedimento cirúrgico também é baixa.

No Brasil, onde a detecção da mutação *BRCA* não é rotina, este estudo visa a atentar para tal procedimento relativamente simples (a salpingo-ooforectomia redutora de risco) que pode salvar milhares de vidas. Ao mesmo tempo, busca-se alertar autoridades e profissionais da saúde para a possibilidade desse diagnóstico (a mutação *BRCA*), o qual pode ser suspeitada por uma história familiar de rotina. Dessa forma, pode ser possível estimular profissionais da saúde como clínicos gerais e ginecologistas gerais a estarem atentos para o diagnóstico precoce dessa mutação e encaminhareм suas pacientes para a realização de um diagnóstico precoce. Visto que quanto mais precoce o diagnóstico, maiores as possibilidades de uma prevenção eficaz.

Espera-se também um maior estímulo à pesquisa para que também no Brasil seja possível identificar mutações fundadoras, o que diminuiria o custo e tornaria mais simplificado o diagnóstico destas mutações no nosso meio.

7. Anexos

Anexo A

Características Clínicas

Prontuário número:

Nome:

Data de Nascimento:

Nome da Mãe:

Endereço:

Cidade:

Telefone:

E-Mail:

Contato Pessoa Próxima que Habite em Outro Endereço:

Naturalidade:

Doenças e Cirurgias Pregressas:

Tratamentos prévios de Câncer (Radioterapia, Quimioterapia):

História Familiar (tipos de Câncer e Idades):

BRCA (tipo):

Menarca (idade):

Menopausa (sim, não, idade):

Paridade:

Outros:

A paciente preenche os critérios de inclusão e não os critérios de exclusão:

Inclusão: 1) Todas as pacientes que realizaram salpingo-ooforectomia redutora de risco no “Hôpital Hotel Dieu de Québec” (hospital de referência em carcinoma ginecológico na região de Québec, Canadá) no período de 1999 a 2009, independentemente se por via laparoscópica ou laparotômica; 2) Ter o diagnóstico de uma mutação *BRCA1* ou *BRCA2*, ou uma história familiar fortemente sugestiva de uma mutação genética; 3) Nenhuma paciente poderia ter tido carcinoma de ovário, tuba de falópio ou peritônio diagnosticado ou suspeitado antes da cirurgia, o que comprometeria a caráter profilático da mesma; 4) Pacientes com carcinoma de mama prévio foram aceitas.

Exclusão: 1) Já ter tido carcinoma de ovário, tuba de falópio ou peritônio diagnosticado ou suspeitado antes da realização da salpingo-ooforectomia redutora de risco; 2) Pacientes que realizaram SORR em outras instituições que não o “Hôpital Hôtel Dieu de Québec”.

SIM () NÃO ()

Nome do Médico: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Anexo B

Dados Operatórios

Número de Prontuário:

Nome:

Contato (endereço, telefone, e-mail):

BRCA, tipo:

Data da cirurgia:

Data da alta hospitalar:

Cirurgia realizada:

Complicações:

Diagnóstico Patológico (descrever alterações nas tubas de falópio, ovários, útero, ou quaisquer alterações relevantes, mesmo se benignas):

Últimos exames realizados:

Tratamentos realizados (outros):

Sintomas:

Alterações desde a última consulta:

Ca 125 (incluir data):

Nome _____ do Médico: _____
Assinatura: _____ Data: _____

Anexo C

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Francês)

ATTESTATION DE CONSENTEMENT ECLAIRE POUR UNE INTERVENTION CHIRURGICALE

Madame / Monsieur _____

Vous avez été informé(e) sur votre état de santé et sur les modalités diagnostiques, médicales ou chirurgicales recommandées dans votre cas.

Ce document ne constitue pas une décharge de responsabilité pour le médecin ou l'établissement. Il s'agit simplement de recueillir votre accord sur la réalisation des gestes et traitements vous concernant. Au cours de la consultation avec le Dr _____ il a été convenu que je devrais être hospitalisé(e) dans votre établissement.

Le Dr _____ m'a donné des informations précises sur mon état de santé. Il m'a expliqué de façon simple et compréhensible son évolution possible si on ne recourait pas à une intervention chirurgicale. Il m'a informé(e) des autres types de traitements pouvant exister avec leurs bénéfices ou inconvénients possibles.

Il m'a clairement indiqué la nature de l'intervention qui sera pratiquée, son objectif, son utilité et ses bénéfices attendus mais également les effets secondaires et inconvénients qu'elle est susceptible d'entraîner, ainsi que les risques fréquents ou graves normalement prévisibles et ses complications éventuelles à court et long terme. J'ai eu la possibilité de poser des questions et le Dr _____ y a répondu de façon complète et satisfaisante. J'ai bien compris les réponses qui m'ont été fournies et j'ai disposé d'un temps de réflexion suffisant pour prendre ma décision.

En conséquence de quoi :

1/ J'autorise le Dr _____ à pratiquer les actes médicaux et/ou chirurgicaux utiles pour le traitement de l'affection que je présente et ayant fait l'objet d'une information, y compris toute anesthésie générale ou locale jugée nécessaire.

2/ Je comprends que le Dr _____ peut découvrir des éléments imprévus qui nécessiteraient des gestes et/ou traitements supplémentaires ou différents de ceux

planifiés. J'autorise le Dr _____ et les équipes médicales à effectuer ces gestes et/ou traitements qui s'avèreraient médicalement nécessaires.

3/ J'autorise en cas de nécessité, l'équipe à pratiquer une transfusion sanguine.

4/ J'autorise le transfert que nécessiterait mon état de santé, dans un autre établissement.

Anexo D

Questionário EXCEL:

IDhdq (Identidade ou número do prontuário Hospital Dieu de Québec)

IDramq (Identidade cartão de saúde de Québec)

IDprenom (1º nome ou prenome)

IDnom (2º nome ou nome de família, nosso sobrenome)

lunique (número entre todos os pacientes do serviço)

Dnaissance (Data de nascimento)

IDdxdate (Data do diagnóstico)

IDdxage (Idade do paciente no diagnóstico)

IDchxdate (Data da cirurgia)

IDbeninmalin (Diagnóstico benigno ou maligno)

IDsite (Localização, sítio, sempre genética)

IDchirurgien (Nome do cirurgião responsável)

IDrecidive (Se houve ou não recidiva, sim/não)

IDrecidivedate (Data da recidiva se houve)

IDdatemiseajour (Data do último seguimento)

IDdeces (Se houve morte, sim/não)

IDdecescause (Se morte, qual a causa)

IDdecesdate (Data da morte, se houve)

IDdernierv (Data da última revisão clínica)

IDsuivistatus (Se seguimento ainda ativo ou perda de vista)

IDdossierstatus (Se prontuário completo ou não)

IDchimiothérapie (Se realizou ou não quimioterapia)

CHXhospitalisation (Paciente hospitalizado, quando ficou ao menos um dia internado)

CHXdureehospit (Tempo em dias da hospitalização)

CHXadmission (Data da admissão)

CHXconge (Data da alta hospitalar)

CHXdureechx (Tempo da cirurgia em minutos)

CHXpertesanguine (Perda de sangue em mililitros)

CHXproduitsanguin (Recebeu produtos sanguíneos)

CHXtransfsang (Transfusão sanguínea sim/não)

CHXcomplication (Complicações sim/não)

CHXcomplication1 (Qual complicação 1)

CHXcomplication2 (Qual complicação 2)

Chxcomplication3 (Qual complicação 3)

Chxcomplication4 (Qual complicação 4)

Chxcomplication5 (Qual complicação 5)

Chxcomplication6 (Qual complicação 6)

CHXcomplicationautre (Qual outra complicação)

IDregion (Qual região de Québec)

DIVERSpoidskg (peso em quilos da paciente)

DIVERStaillecm (Tamanho em centímetros da paciente)

DIVERStabac (Se fumante ativa, ex-tabagista, ou nunca fumou)

DIVERSnopatho (Número de identificação na patologia)

DIVERSmenopause (Se menopausa, sim/não)

DIVERSatcdcancer1 (Se antecedente de câncer, qual)

GENEnom (nome novamente)

GENEhdq (número prontuário novamente)

GENEprophylactique (Se cirurgia profilática, caso não fosse seria excluído do trabalho)

GENEca125 (Qual o valor do Ca125)

GENEtechnique (Qual a técnica utilizada, laparoscopia, laparotomia, histerectomia vaginal assistida por laparoscopia)

GENEscopie (Laparoscopia, sim ou não)

GENEchx (Qual cirurgia, salpingo-ooforectomia + histerectomia ou não)

GENEuterus (Se ainda havia ou não útero e se histerectomia, qual tipo. Histerectomia vaginal assistida por laparoscopia ou histerectomia abdominal total).

GENEperop (Se havia alteração peritonial, sim ou não, especificar a parte)

GENEpathoovaire (Se alteração benigna, maligna, ou normal)

GENEpathotrompe (Se alteração da trompa, qual)

GENEpathoendometre (Se há alguma alteração do útero em caso de histerectomia)

GENEpathocyto (Se havia alguma alteração na citologia peritoneal)

GENEmutation (Se *BRCA1/2* ou teste negativo, ou não realizado)

GENEsein (Alteração prévia na mama, especificar qual tipo de carcinoma)

GENEseinchx (Qual cirurgia foi realizada na mama)

GENEatcdovaire (Se havia algum tumor ovariano prévio)

GENEatcdchxovaire (Se alguma cirurgia para carcinoma de ovário foi realizada)

GENEseincancer (Se havia carcinoma de mama prévio)

GENEseincancertype (Especifica o tipo de câncer de mama)

GENEseincancerdate (Data da cirurgia para o câncer de mama)

GENEgynecocancer (Se havia algum carcinoma ginecológico prévio)

GENEgynecocancertype (Especifica o tipo de câncer ginecológico)

GENEgynecocancerdate (Data da cirurgia para o câncer ginecológico)

COMMENTgene (Algum comentário pertinente)

GENEbrca1 (Especifica qual gene brca esta alterado)

GENEbrca2 (Especifica qual gene brca2 esta alterado)

GENEca125date (Data da coleta do ca125)

GENEanomaliechx (Se havia alguma alteração na cirurgia, como aderências por exemplo)

GENEanomalieov (Se havia alguma alteração no ovário)

GENEanomalietr (Se havia alguma alteração na tuba de falópio)

GENEanomalieper (Se havia alguma alteração no peritônio)

GENEanomalieut (Se havia alguma alteração no útero)

Anexo E

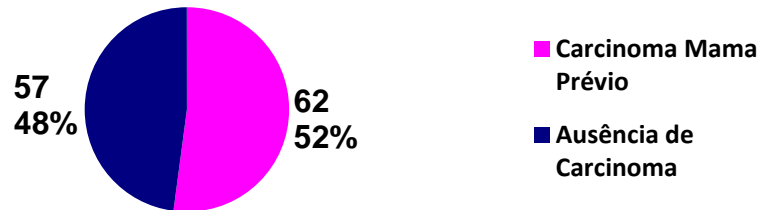
Figuras suplementares

Figura1 (anexos) Características dos pacientes - Carcinoma de mama prévio

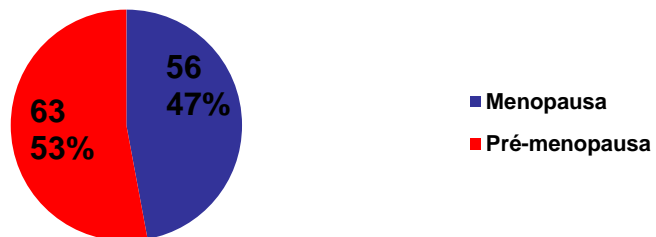
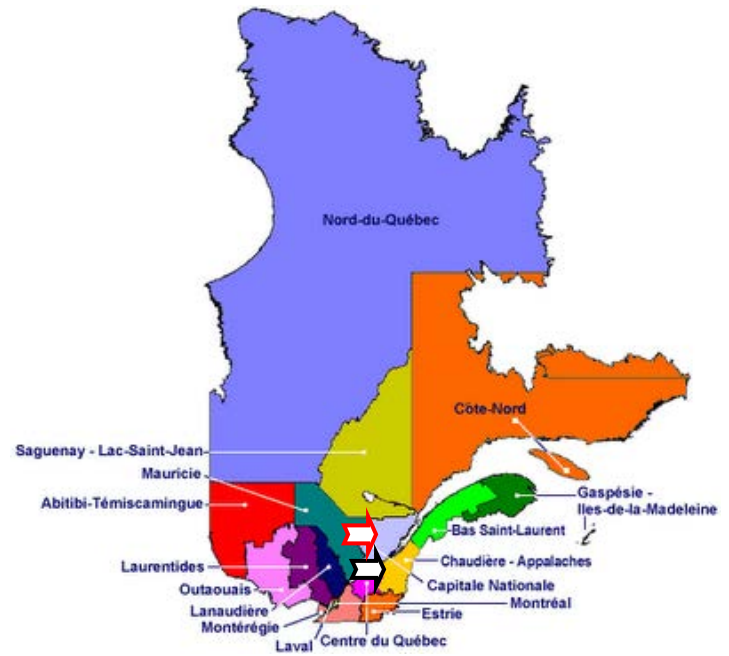


Figura2 (anexos) Características dos pacientes - Pacientes na pré X pós-menopausa



⇒ Capitale Nationale (Québec)

⇒ Chaudière-Appalaches

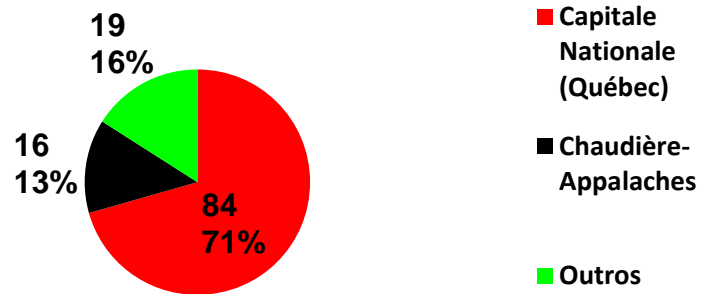


Figura3 (anexos). Características dos pacientes - Região

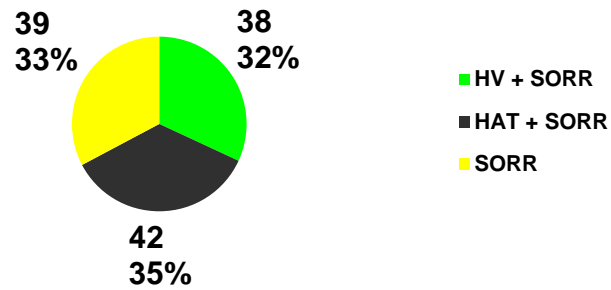


Figura 4 (anexos) - Resultados - Tipo de cirurgia realizada

HV - Histerectomia videolaparoscópica assistida;
 HAT - Histerectomia abdominal total; SORR - Salpingo-ooforectomia redutora de risco

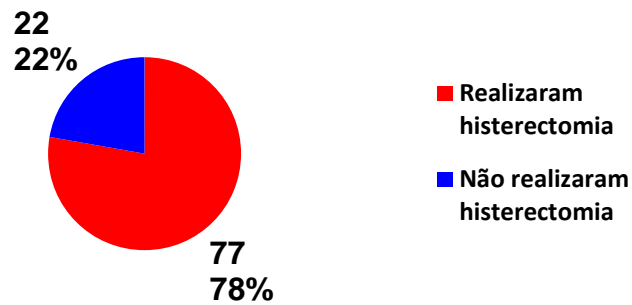


Figura 5 (anexos) - Resultados - Pacientes que realizaram histerectomia X pacientes que não realizaram histerectomia (pacientes que tinham útero antes da cirurgia)

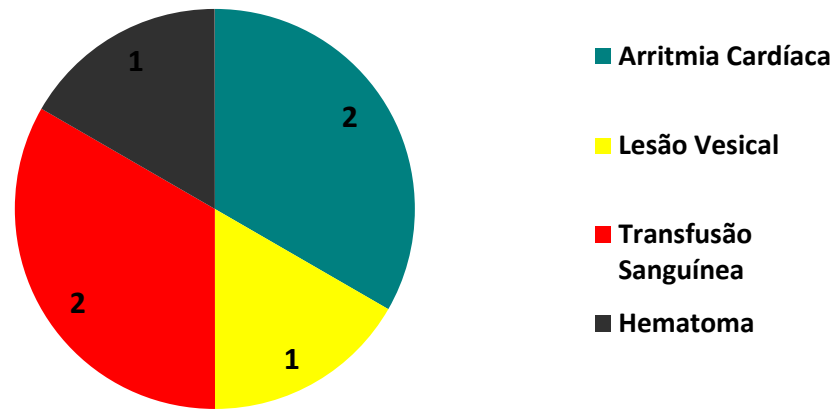


Figura 6 (anexos) - Complicações pós-operatórias

Anexo F Metodologia

a) Amostragem – critérios de inclusão e exclusão:

Inclusão: 1) todas as pacientes que realizaram salpingo-ooforectomia redutora de risco no “Hôpital Hotel Dieu de Québec” (hospital de referência em carcinoma ginecológico na região de Québec, Canadá) no período de 1999 a 2009, por via laparoscópica ou laparotômica; 2) ter o diagnóstico de uma mutação *BRCA1* ou *BRCA2*, ou uma história familiar fortemente sugestiva de uma mutação genética; 3) nenhuma paciente poderia ter tido carcinoma de ovário, tuba de falópio ou peritônio diagnosticado ou suspeitado antes da cirurgia, o que comprometeria a caráter profilático da mesma; 4) pacientes com carcinoma de mama prévio foram aceitas.

Exclusão: 1) já ter tido carcinoma de ovário, tuba de falópio ou peritônio diagnosticado ou suspeitado antes da realização da salpingo-ooforectomia redutora de risco; 2) pacientes que realizaram SORR em outras instituições que não o “Hôpital Hôtel Dieu de Québec”.

b) Cálculo do tamanho da amostra:

Estudo de coorte retrospectiva, não se aplica o cálculo de tamanho da amostra.

c) Desfechos da Análise estatística:

1) avaliar as características clínicas e patológicas da população estudada; 2) verificar a morbidade relacionada ao procedimento cirúrgico; 3) identificar, nas tubas uterinas, a prevalência de tumores intra-epiteliais ou já invasores no momento da anexectomia bilateral; 4) verificar a prevalência de tumores ovarianos ou de peritônio já existentes no momento da anexectomia bilateral; 5) avaliar a prevalência e a incidência de carcinomas de mama no seguimento; 6) avaliar a recidiva de carcinomas de mama

no seguimento; 7) avaliar a incidência de carcinomas ginecológicos no pós-operatório; 8) avaliar a morbidade do procedimento relacionada às diferentes vias de abordagem cirúrgica (laparotomia ou laparoscopia); 9) tipo e frequência de *BRCA1* ou *BRCA2* diagnosticados.

d) Intervenções ou exposições de interesse:

Todas as SORR foram realizadas no Serviço de Ginecologia Oncológica do “Hôpital Hôtel Dieu de Québec”. A cirurgia foi realizada preferencialmente por via laparoscópica, exceto em casos nos quais essa não pôde ser realizada, ou seja: a) pacientes com múltiplas cirurgias prévias, para as quais pudesse haver risco significativo de perfuração intestinal na colocação dos trocateres; b) pacientes que pudessem apresentar limitações clínicas para realização do pneumoperitônio, como pneumopatas crônicos, etc; c) pacientes que não quisessem fazer a cirurgia por via laparoscópica. Em casos em que a paciente também pudesse ser beneficiada da histerectomia concomitante, essa deveria ser oferecida previamente à paciente, ficando a critério desta aceitar ou não a indicação. Em casos em que houvesse a detecção de carcinoma no momento da cirurgia, a cirurgia completa deveria, preferencialmente, ser realizada no mesmo momento.

Os ovários e tubas uterinas foram avaliados no serviço de patologia do “Hôpital Hôtel Dieu de Québec” por dois patologistas. Os espécimes foram totalmente incluídos, ovários e tubas de falópio, em hematoxilina-eosina (HE). Esses foram fatiados a cada 2mm-3mm; transversalmente, no caso dos ovários; transversalmente e horizontalmente (fímbrias), no caso das tubas uterinas.

O seguimento das pacientes se deu no pós-operatório, a cada seis meses. Como o “Hôpital Hôtel Dieu de Québec” é o único centro de referência em carcinoma ginecológico nesta região do Québec, muitas pacientes continuaram realizando seu seguimento em hospitais regionais com seus ginecologistas gerais. Se necessário, seriam reenviadas ao “Hôpital Hôtel Dieu de Québec”.

e) Métodos de randomização:

Estudo observacional, coorte sem grupo controle.

f) Instrumentos e Métodos de Aferição:

Revisão de prontuários médicos realizado no Hôpital Hotel Dieu de Québec, Canadá de junho 2009 a janeiro 2010. Os dados foram coletados e armazenados em planilha Excel e analisados com auxílio do programa Statistical Package for the Social Sciences 18 (SPSS®).

Também foi realizada uma ampla revisão da literatura com uma extensa busca de dados no banco PubMed. Para isso utilizou-se diferentes termos de busca para cada seção: 1) aspectos históricos, “History and (*BRCA* or oophorectomy)”; 2) genética e aspectos éticos, “genetics and (*BRCA* or prophylactic surgery or ovarian câncer or ethics)”; 3) análise patológica, “pathology and (*BRCA* or ovarian cancer or risk-reducing salpingo-oophorectomy)”; 4) origem tubária dos tumores ovarianos, “fallopian tube and (ovarian tumors or ovarian neoplasias or *brca*)”; 5) cirurgia redutora de risco “*BRCA* and (risk-reducing salpingo-oophorectomy or prophylactic salpingo-oophorectomy, or prophylactic surgery or ovarian cancer prevention)”; 6) estratégias não cirúrgicas para a redução de risco de câncer em portadores da mutação *BRCA1/2*, “*BRCA* and (follow-up or prevention)”; 7) questões relativas à qualidade de vida, “(*BRCA* or oophorectomy) and (menopause or premature menopause or sexuality)”. Além disso, referências retiradas de artigos e artigos sugeridos pelos co-autores foram também revisados.

g) Análise estatística:

Realizada em janeiro, fevereiro e março de 2009. Os dados foram colocados em uma tabela Excel. A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS® 18.0.

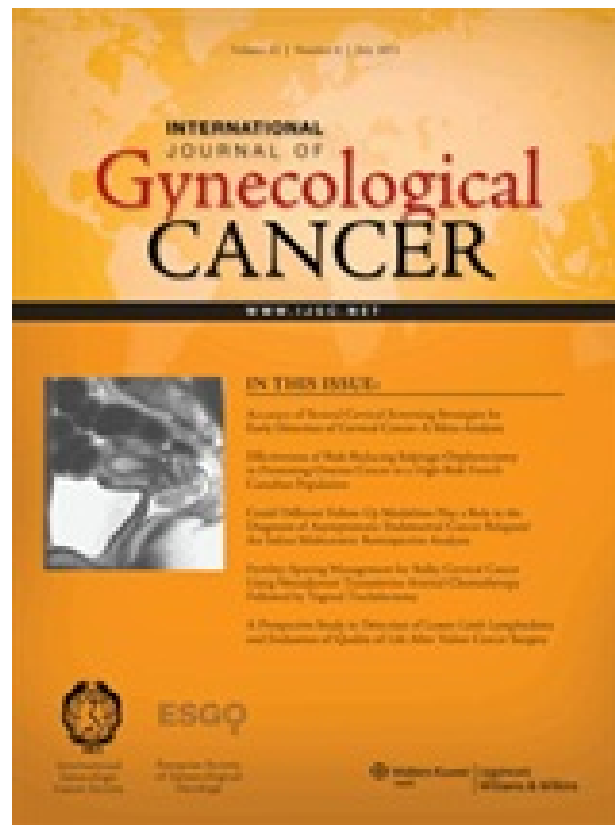
As distribuições de frequências foram calculadas para todas as variáveis clínicas. O teste exato de Fisher foi utilizado para variáveis categóricas e o teste t de Student para variáveis contínuas. O valor p de significância para ambos os testes foi de 0.05. Análise descritiva foi utilizada para dados qualitativos.

h) Aspectos Éticos:

Estudo avaliado pelo comitê de ética do Hôpital Hotel Dieu de Québec. Para a apresentação de trabalho como tese de Doutorado no Brasil, foi requerida a permissão da orientadora do estudo no Canadá, Dra. Marie Plante, a qual deu sua permissão para o mesmo.

Anexo G

Artigo Publicado - PDF



ORIGINAL STUDY

Effectiveness of Risk-Reducing Salpingo-Oophorectomy in Preventing Ovarian Cancer in a High-Risk French Canadian Population

Omar Moreira Bacha, MD,* Jean Gregoire, MD,† Katherine Grondin, MD,‡
 Maria Isabel Edelweiss, MD, PhD,* Rachel Laframboise, MD,§ Jacques Simard, PhD,§
 and Marie Plante, MD†

Background: Women with germ line *BRCA1* or *BRCA2* mutations have a marked increased risk of breast and ovarian cancer compared with the general population, whereas risk-reducing salpingo-oophorectomy (RRSO) significantly lowers the incidence of these cancers. The objective of this study was to review the clinical and pathological characteristics of a French Canadian population undergoing RRSO. Surgical morbidity was also evaluated.

Materials and Methods: From December 1999 to December 2009, all women who underwent RRSO at our institution were identified. Medical records were retrospectively reviewed. Descriptive statistics, the Fischer exact test, and the Student *t* test were used for analysis.

Results: During the study period, RRSO was performed on 119 women. Mean age at surgery was 49 years (35–72 years), and 63 patients (53%) were premenopausal. Sixty-two women (52%) had a history of in situ or invasive breast cancer. *BRCA1* and *BRCA2* mutations were present in 34 patients (29%) and 42 patients (35%), respectively, whereas 43 patients (36%) were considered to have an increased risk of breast and ovarian cancer, despite a personal genetic test, which was either negative (*n* = 23) or unknown because the patient declined genetic testing (*n* = 20). Most patients with a uterus in place had a complementary hysterectomy (65%). Six complications occurred (3 hematomas, 2 cardiac arrhythmias, and 1 cystotomy). In one patient (0.8%), a high-grade stage II ovarian cancer was discovered at the time of surgery. Fallopian tube atypias were identified on final pathology in 8 cases (6.7%). After a median follow-up of 22 months, 4 women (3.4%) developed breast cancer and one woman (0.8%) developed peritoneal cancer.

Conclusions: Risk-reducing salpingo-oophorectomy is highly effective in preventing ovarian, fallopian tube, and breast cancers in a high-risk French Canadian population; and the surgical morbidity is low.

Keywords: Risk-reducing salpingo-oophorectomy, BRCA, Prophylactic salpingo-oophorectomy, Prophylactic surgery, Ovarian cancer prevention

Received December 31, 2011, and in revised form March 25, 2012.

Accepted for publication March 28, 2012.

(*Int J Gynecol Cancer* 2012;22: 974–978)

*Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil; Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS); †Gynecologic Oncology Division, Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, ‡Pathology Department, Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ), L'Hôtel-Dieu de Québec, Laval University, and §Cancer Genomics Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire de Québec (CHUQ) Research Center and Department of Copyright © 2012 by IGCS and ESGO
 ISSN: 1048-891X
 DOI: 10.1097/IGC.0b013e318257b936

Molecular Medicine, Laval University, Laboratory, Centre Hospitalier Universitaire de Québec, and Laval University, Quebec City, Canada.

Address correspondence and reprint requests to Omar Moreira Bacha, MD, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, 165 Afonso Alvares St, Porto Alegre, Brazil 91920-430. E-mail: omarmbacha@terra.com.br.

Omar M. Bacha is a former Fellow in Gynecologic Oncology at Hotel Dieu de Québec, Laval University. At present, he works at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

The authors declare that there are no potential conflicts of interest.

Ovarian cancer is the leading cause of gynecologic cancer mortality in Canada, responsible for an estimated 2600 new cases and 1750 deaths in 2010, making it the fifth leading cause of cancer deaths in this country.¹

There are more than one thousand *BRCA1* and *BRCA2* truncating mutations that have been associated with increased risk of cancer in mutation carriers.² Both genes are tumor suppressor genes that encode proteins that function in the DNA repair process.³ A family history of ovarian cancer is a strong predictor for developing the disease and is often indicative of a pathogenic mutation in one of the breast and ovarian cancer susceptibility genes, *BRCA1* and *BRCA2*.⁴ Approximately 8% to 13% of epithelial ovarian cancers are caused by inherited germ line mutations in either of these genes.⁵ The average cumulative risks in *BRCA1* mutation carriers by age 70 years is 65% for breast cancer and 39% for ovarian cancer. The corresponding estimates for *BRCA2* are 45% and 11%.⁶

Ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations has a characteristic phenotype. This type of cancer is predominantly of serous histology and is high grade. Mucinous and borderline ovarian cancers do not seem to be part of the tumor spectrum.³ Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of ovarian, fallopian tube, and breast cancers in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers is widely recommended.⁷⁻⁹ The objective of this study was to review the clinical and pathological characteristics of a French Canadian population undergoing RRSO.

MATERIALS AND METHODS

Patients' Eligibility

A review of *BRCA* mutation-positive and high-risk patients undergoing RRSO in the Division of Gynecologic Oncology at the L'Hôtel-Dieu de Québec Hospital was undertaken. Data from medical records, operative notes, and pathology reports were abstracted from patients who had undergone prophylactic surgery from December 1999 to December 2009.

Risk-reducing salpingo-oophorectomy was performed in patients 35 years or older. Genetic evaluation was carried out before RRSO with the patients' consent, and whole sequencing of *BRCA1/2* genes was performed at Myriad (Myriad Genetics Inc, Salt Lake City, UT). A result was considered positive when either a *BRCA1* or a *BRCA2* deleterious mutation was detected and negative when no *BRCA1* or *BRCA2* mutation was identified after whole sequencing of both genes. Lastly, some patients ($n = 43$) declined genetic testing or had a negative genetic test but still wished to have risk-reducing surgery because of a strong family history.

Inclusion criteria were as follows: (a) all patients who underwent RRSO at the L'Hôtel-Dieu de Québec hospital from December 1999 to December 2009, either by laparoscopy or laparotomy; (b) being a carrier of a *BRCA1* or *BRCA2* mutation, or having a family history strongly suggestive of a genetic predisposition. Exclusion criteria were as follows: (a) RRSO in an institution other than the L'Hôtel-Dieu de Québec hospital; (b) patients who have had ovarian, peritoneal, or fallopian tube cancer diagnosed or suspected before RRSO.

BRCA status was obtained from the medical record. During surgery, all patients had a thorough peritoneal exploration, and a pelvic cytology after peritoneal washings was obtained to rule out the presence of microscopic tumor cells. To ensure that all portions of the fallopian tubes and all ovarian tissue were removed completely, the infundibulopelvic ligament was completely isolated after identification of the ureter, and the infundibulopelvic ligament was sectioned away from the adnexa. After surgery, pathologic review of all removed tissues was performed by members of the division in the Pathology Department at the L'Hôtel-Dieu de Québec. Most of our patients had the entire adnexa submitted for histopathologic examination, with both tubes and ovaries sectioned at 2- to 3-mm intervals before analysis.

This research project was approved by the institutional review board of the L'Hôtel-Dieu de Québec hospital.

Statistical Analysis

Data were collected and stored in a Microsoft Office Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA) spreadsheet. Statistical analyses were performed with the use of SPSS software (IBM Corporation, New York, NY). Frequency distributions were calculated for all clinical variables. The Fisher exact test was used to test associations between categorical variables. The Student *t* test was used on the normally continuous variables. $P < 0.05$ (2-sided test) was considered statistically significant.

RESULTS

From December 1999 to December 2009, all women who underwent RRSO at our institution were identified. During the study period, RRSO was performed in 119 women. Mean age at surgery was 49 years (35–72 years), and 63 patients (53%) were premenopausal. The mean follow-up period was 22 months (0–103 months). Sixty-two women (52%) had a history of in situ or invasive breast cancer. All patients came from the Province of Québec. Patients' characteristics are summarized in Table 1.

Of the 119 patients, *BRCA1* and *BRCA2* mutations were identified in 34 patients (29%) and 42 patients (35%), respectively, whereas 43 patients (36%) were considered to have a family history suggestive of ovarian and breast cancer susceptibility, despite a personal genetic testing, which was either negative or unknown because the patient declined genetic testing (Table 2). The most frequent *BRCA1* and *BRCA2* mutations were R1443X (4446C>T) in 22 patients (64% of all *BRCA1* mutation-positive patients) and 8765delAG in 33 patients (80% of all *BRCA2* mutation-positive patients) (Fig. 1).

Overall, 65% (77) of the 119 patients had a complementary hysterectomy, which represents 78% of patients who had their uterus in place at the time of RRSO. Twenty-two patients (18%) retained their uterus, and 20 patients (17%) already had a previous hysterectomy. With regard to the surgical approach, laparoscopically assisted vaginal hysterectomy (LAVH) + RRSO was performed in 38 patients (32%), whereas 39 patients (33%) underwent a total abdominal hysterectomy (TAH) + RRSO. The remaining 42 patients (35%) had a laparoscopically assisted RRSO only.

TABLE 1. Patients' characteristics

Age at RRSO, mean (range), y	49.3 (35–72)
Weight, mean (range), kg	65.5 (42–160)
BMI*, mean (range)	25.2 (15–36)
Postmenopausal status, n (%)	56 (47)
Premenopausal status, n (%)	63 (53)
Parity, mean (range), n	1.63 (0–7)
Previous breast cancer, n (%)	62 (52)

*BMI, Body mass index.

Mean blood loss was similar for LAVH + RRSO and TAH + RRSO (103 mL [range, 20–500 mL] and 117 mL [range, 20–750 mL], respectively) but was significantly less for LRRSO (laparoscopically RRSO; 41 mL [range, 5–300 mL]) ($P < 0.01$). Mean operative time was similar for LRRSO and TAH + RRSO (76 minutes [range, 30–154 minutes] and 78 minutes [range, 40–225 minutes], respectively) but was significantly longer for LAVH + RRSO (102 minutes [range, 84–135 minutes]) ($P < 0.01$). Mean hospital stay was 1 day for RRSO only and 2.4 days for patients undergoing hysterectomy ($P < 0.001$; Table 3).

There were 6 complications (5%), five of which occurred in patients who underwent TAH + RRSO (2 hematomas, 2 cardiac arrhythmias, and 1 iatrogenic cystotomy). Two patients in the laparotomy group required a blood transfusion. The other complication, a hematoma, was in a patient who underwent only laparoscopic RRSO (LRRSO). There was no statistical difference between TAH + RRSO and only LRRSO ($P > 0.5$).

Four women developed breast cancer after RRSO, three of which had already had a breast cancer before RRSO. Of the 57 women (48%) without breast cancer before RRSO, only one patient developed breast cancer (1.8%). A stage II high-grade serous ovarian cancer (0.8%) was discovered at the time of surgery in a 41-year-old woman. Fallopian tube atypias were identified on final pathology in 8 cases (6.7%). The tubal atypias noted on final pathology were not significant enough to consider them tubal intraepithelial carcinomas (TICs). All were followed conservatively and none have recurred. One patient (0.8%) developed a serous peritoneal

TABLE 2. Genetic testing

<i>BRCA1</i> mutation carrier, n (%)	34 (29)
<i>BRCA2</i> mutation carrier, n (%)	42 (35)
Negative genetic test, n (%)	23 (19)
No genetic testing, n (%)	20 (17)
Total, n (%)	119 (100)

carcinoma 5 years after RRSO and died of her disease 2 years later. The patient had negative pelvic cytologic findings. In retrospect, at the time of the recurrence, it was noted that the tubes had not been thoroughly serially sampled. Archival material from the tubes and ovaries were retrospectively serially sampled and immunohistochemistry was performed. No evidence of TICs or precancerous changes was identified.

DISCUSSION

The current report represents, to our knowledge, the largest single-institution study in French Canadian families with high-risk breast and ovarian cancer. We studied 119 patients over a 10-year period. In our study, RRSO was associated with significant protection against *BRCA1*- and *BRCA2*-associated gynecologic cancers.

Forty-three patients (36%) were either not tested or had a negative *BRCA* mutation test result. These patients had a strong family history of breast or ovarian cancer or a personal history of breast cancer and were included for RRSO in our study. The discussion as to whether there is a benefit for RRSO in women without an identified *BRCA1* or *BRCA2* mutation remains unsettled. A study from Memorial Sloan-Kettering Cancer Center to address the role of RRSO in *BRCA*-negative women prospectively evaluated the incidence of breast and ovarian cancer in 165 *BRCA*-negative patients. During the 3.4 years of follow-up, women from these families had a 3-fold increased risk of breast cancer compared with population rates (standardized incidence ratio, 3.13; 95% confidence interval, 1.88–4.89). However, there was no significantly increased risk of ovarian cancer in this cohort (standardized incidence ratio, 3.13; 95% confidence interval, 1.88–4.89).¹⁰ A retrospective study has suggested that RRSO is protective against breast cancer at all levels of risk.¹¹ Further, these women remain potentially at high risk because they could be carriers of other mutations that were either untested or yet undiscovered.¹² Finally, the American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin, *Hereditary Breast and Ovarian Syndrome*, stated that women with a personal or family history who have tested negative for *BRCA* mutation should be managed based on their family history.³

Only one patient (0.8%) developed a peritoneal carcinoma after RRSO. This risk is independent of RRSO. A multicentric cohort with 555 patients who underwent an RRSO showed an incidence of peritoneal carcinoma of 4.3% at 20 years after the surgery.¹³

Although we had 8 patients with fallopian tube atypias, these could not be classified as in situ or invasive carcinoma, which is in disagreement with the literature that reported rates of in situ or invasive fallopian tube occult carcinoma ranging

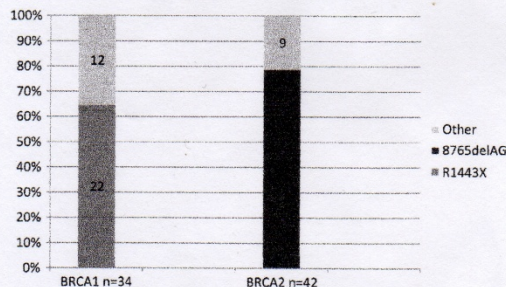
**FIGURE 1.** Mutation distribution.

TABLE 3. Surgery data

	LAVH + RRSO	TAH + RRSO	LRRSO	P
No. patients, %	38 (32)	39 (33)	42 (35)	
Mean blood loss, mL	103 (20–500)	117 (20–750)	41 (5–300)	<0.01
Mean operative time, min	102 (84–135)	78 (40–225)	76 (30–154)	<0.01
Mean hospital stay, d	1.63 (1–4)	3.17 (2–5)	1 (0–3)	<0.01

from 2% to 10% after RRSO.^{14,15} Epithelial carcinomas arising in the tubal mucosa can present in 2 ways: The first is the classically described tumor that is confined largely to the tube and expands outward, with invasion of the muscularis. The second is the more recently described pattern in which the tumor commonly arises in the fimbria and spreads rapidly to the peritoneal and ovarian surfaces, that when restricted to the tubal mucosa is called serous TICs; these tumors are usually p53 positive. Also found, but more unusual, are endometrioid intraepithelial carcinomas. Early carcinomas of the tube are virtually always located in the fimbria or ampulla.¹⁶ Thereby, the distal tube is potentially the origin of high-grade serous tumors and may account for malignancies previously attributed to the ovaries or peritoneum.¹⁷ In 1996, the University of California San Francisco Gynecologic Oncology Program instituted a surgical-pathologic RRSO protocol that was composed of bilateral salpingo-oophorectomy and removal of entire fallopian tube (open or laparoscopic), cytologic examination of peritoneal washings, and serial sectioning of entire fallopian tubes and ovaries at 2-mm intervals and microscopic examination of all sections. The authors concluded that a rigorous operative and pathologic protocol for RRSO increases the detection rate of occult ovarian malignancy in *BRCA* mutation carriers nearly 7-fold.¹⁵ Powell et al,¹⁸ in a report of 111 consecutive *BRCA*-positive women who had RRSO with rigorous surgical protocol with meticulous pathologic review, yielded an overall detection rate of 9.1% for occult gynecological carcinoma in *BRCA* mutation carriers, followed by a multidisciplinary team at a single institution.

We believe the retrospective character of our study limited the detection rate for occult gynecological carcinoma, and it is a probable flaw of our study (although we had 8 fallopian tube atypias, not classified as TICs or invasive carcinomas). As of today, there is little doubt, if any, about the importance of a rigorous surgical protocol with meticulous pathological review for *BRCA*-positive women.

Women with breast cancer who are identified with *BRCA1* or *BRCA2* mutation have a 40% to 50% risk of developing a second breast cancer.¹⁹ A history of breast cancer was present in 62 patients (52%) in our cohort. Four patients developed a new breast cancer during the study period. Of them, 3 patients had a breast cancer recurrence, 2 patients were *BRCA1* mutation carrier, and the other one was not tested. One patient had never had a breast cancer before RRSO, and she was a *BRCA2* mutation carrier. Between the 76 *BRCA1* or *BRCA2* known mutation-positive patients from our study, only three developed a recurrence or a new breast cancer (the other patient was not tested). These results suggest

a protective effect of RRSO, in agreement with the literature, which shows a protective effect with a 40% to 60% reduction of breast cancer risk after RRSO in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers.^{20,21}

In our study, the mean age of RRSO was 49 years. Simard et al¹² found the mean age for ovarian cancer in a French Canadian population with *BRCA1*- and *BRCA2*-positive mutations to be 52.8 years and 56.1 years, respectively. Other studies also found the mean age of ovarian cancer to be approximately 50 years for women with *BRCA1* mutations and 60 years for those with *BRCA2* mutations.^{22,23} The literature suggests that the ideal age for RRSO is approximately 35 to 40 years to prevent breast and ovarian cancer in women who have completed their childbearing.²⁴ However, a high percentage of patients will seek genetic evaluation only after a diagnosis of cancer. In the study of Kauff et al,²⁵ the mean age for RRSO was 47.7 years. The same was observed in the study of Finch et al,¹³ where the mean age of RRSO was 46.4 years. The only way to identify *BRCA* mutation carriers earlier is by a thorough familial history taking. All health professionals should be alerted to the criteria for referral for *BRCA* testing.²⁴

Almost 80% of our patients who had their uterus in place chose to undergo a complementary hysterectomy at the time of RRSO. One explanation for our elevated proportion of hysterectomies could be the high proportion of patients who had been treated for breast cancer and who were taking tamoxifen. There are pros and cons when deciding whether or not a complementary hysterectomy should be performed. In our study, there was no statistical difference in morbidity between patients who underwent TAH + RRSO versus RRSO alone. This result may be in part explained by our low morbidity rate in general (5%). One such explanation for our low rate of complications than would be expected is the large known experience of our center with laparoscopic surgeries and vaginal hysterectomies, which represented altogether 67% (80 patients) of our cohort. In the literature, the morbidity associated with an additional hysterectomy is higher than with RRSO alone, in the range of 10%.²⁶ A possible association with an increase in the risk of uterine serous papillary carcinoma in these women has been suggested.²⁷ Hysterectomy also allows a more complete removal of the fallopian tube, which can be the putative origin of serous ovarian cancer in *BRCA1* or *BRCA2* mutation carriers. However, this is a theoretical risk, once there has never been reported a case in the literature of a cancer in the cornual portion of the fallopian tube.²⁸ In women taking tamoxifen, which is associated with an increased risk of polyps and endometrial cancer, hysterectomy may be appropriate.²⁹ Finally,

patients with concomitant benign conditions, such as menorrhagia, fibroids, or uterine prolapse, could also benefit from a hysterectomy. As of today, routine performance of prophylactic hysterectomy remains discretionary, and the decision should be individualized.³⁰

CONCLUSIONS

Regardless of some limitations inherent to the retrospective and observational study design, our study confirms the high efficacy of RRSO for the prevention of ovarian, fallopian tube, and breast cancer in a high-risk French Canadian population; and the surgical morbidity of the procedure is low.

REFERENCES

- Canadian Cancer Society's Steering Committee. *Canadian Cancer Statistics 2010*. Toronto, Canada: Canadian Cancer Society; 2010.
- Easton DF, Deffenbaugh AM, Pruss D, et al. A systematic genetic assessment of 1433 sequence variants of unknown clinical significance in the *BRCA1* and *BRCA2* breast cancer-predisposition genes. *Am J Hum Genet*. 2007;81:873–883.
- ACOG Practice Bulletin. Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*. 2009;113:6–11.
- Rutter JL, Wacholder S, Cherit A, et al. Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with *BRCA1* and *BRCA2* Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1072–1078.
- Kauff ND, Barakat RR. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in patients with germline mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. *J Clin Oncol*. 2007;25:2921–2927.
- Antoniou A, Pharoah PDP, Narod H, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with *BRCA1* or *BRCA2* mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117–1130.
- Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *N Engl J Med*. 2002;346:1609–1615.
- Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL. Prophylactic oophorectomy in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations. *N Engl J Med*. 2002;346:1616–1622.
- Nathanson KL, Domchek SM. Therapeutic approaches for women predisposed to breast cancer. *Annu Rev Med*. 2011;62:21.1–21.12.
- Kauff ND, Mitra M, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in *BRCA1* and *BRCA2* mutation negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1382–1384.
- Olsen JE, Sallers TA, Iturria SJ, et al. Bilateral oophorectomy and breast risk reduction among women with a family history. *Cancer Detect Prev*. 2004;28:357–360.
- Simard J, Dumont M, Moisan AM, et al. Evaluation of *BRCA1* and *BRCA2* mutation prevalence, risk prediction models and a multistep testing approach in French-Canadian families with high risk of breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2007;44:107–121.
- Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a *BRCA1* or *BRCA2* mutation. *JAMA*. 2006;296:185–192.
- Lu KH, Garber JE, Cramer DH, et al. Occult ovarian tumors in women with *BRCA1* or *BRCA2* mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol*. 2000;18:2728–2732.
- Powell CB, Kenley E, Chen LM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in *BRCA* mutation carriers: role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol*. 2005;23:127–132.
- Mehrad M, Ning G, Chen EY. A pathologist's road map to benign, precancerous, and malignant intraepithelial proliferations in the fallopian tube. *Adv Anat Pathol*. 2010;17:293–302.
- Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, et al. Primary fallopian tube malignancies in *BRCA*-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007;25:3985–3990.
- Powell CB, Chen LM, McLennan J 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;21:846–851.
- Haffty BG, Harrold E, Khan AJ, et al. Outcome of conservatively managed early-onset breast cancer by *BRCA1/2* status. *Lancet*. 2002;359:1471–1477.
- Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:7804–7810.
- Eisen A, Lubinski J, Klijn J, et al. Breast cancer risk following bilateral oophorectomy in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: an international case-control study. *J Clin Oncol*. 2005;23:7491–7496.
- Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2001;68:700–710.
- Boyd J, Sonoda Y, Federici MG, et al. Clinicopathologic features of *BRCA*-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 2000;283:2260–2265.
- ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol*. 2008;111:231–241.
- Kauff ND, Domchek SM, Friebel TM, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy for the prevention of *BRCA1*- and *BRCA2*-associated breast and gynecologic cancer: a multicenter, prospective study. *J Clin Oncol*. 2008;26:1331–1337.
- Garry R, Fountain J, Mason S, et al. The eVALuate Study: two parallel randomised trials, one comparing laparoscopic with abdominal hysterectomy, the other comparing laparoscopic with vaginal surgery. *BMJ*. 2004;328:129.
- Lavie O, Ben-Arie A, Gemer O. Possible association between *BRCA-1* carriers and incidence of uterine papillary serous carcinoma (UPSC). *Int J Gynecol Cancer*. 2008;18:1150.
- Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. *BRCA*-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol*. 2005;106:1327–1334.
- Duffy S, Jackson TL, Lansdown M, et al; ATAC Trialists' Group. The ATAC adjuvant breast-cancer trial: six-year results of the endometrial subprotocol. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30:596–604.
- Levine DA, Lin O, Barakat RR, et al. Risk of endometrial carcinoma associated with *BRCA* Mutation. *Gynecol Oncol*. 2001;80:395–398.

The patients with cancer who are going to die this year cannot wait; nor is it necessary, in order to make great progress in the cure of cancer, for us to have the full solution of all the problems of basic research...the history of Medicine is replete with examples of cures obtained years, decades, and even centuries before the mechanism of action was understood for these cures.

Sidney Farber