

Salpingektomi ved benign hysterektomi

Forfattere:

Camilla Skovvang Borg, gyn/obst. afd, Viborg Sygehus
Pia Colding , gyn/obst. afd., Aalborg Universitetshospital
Rikke Guldberg, gyn/obst. afd., Kolding – Sygehus Lillebælt
Kasper Ingerslev, gyn/obst. afd., Skejby – Aarhus Universitetshospital
Ann Nygaard Jensen, gyn/obst. afd., Aalborg Universitetshospital
Susanna Djurhuus Johansen, gyn/obst. afd., Esbjerg – Sydvestjysk Sygehus
Janne Kainsbak, gyn/obst. afd, Regionshospitalet Randers
Ole Mogensen, gyn/obst. afd., Odense Universitetshospital
Kristine Nielsen, gyn/obst. afd., Aalborg Universitetshospital og gyn/obst afd., Thisted sygehus
Susanne Poll, gyn/obst. afd., Herlev Hospital
Zara Siddiqi, gyn/obst. afd., Hjørring – Sygehus Vendsyssel
Mogens Vejtorp, gyn/obst. afd., Herlev Hospital

Korrespondance:

Rikke Guldberg
Mail: Rikke.guldberg.sørensen@rsyd.dk

Status:

Første udkast: 10. juni 2014
Diskuteret på Hindsgavl dato: 19. september 2014
Korrigeret udkast dato: 10. oktober 2014
Endelig guideline dato: 2. december 2014
Guideline skal revideres seneste dato: 2017

Indholdsfortegnelse:

Indledning/Baggrund.....	side 2
Resume af kliniske rekommendationer.....	side 3
Definitioner og forkortelser.....	side 4
Litteratur søgningsmetode.....	side 4
Medfører profylaktisk salpingektomi ovariel påvirkning? Er der øget risiko for nedsat ovariefunktion blandt præmenopausale kvinder eller udvikling af ovarie cyste?.....	side 5
Hvilke risici er der for komplikationer ved salpingektomi ved hysterektomi på benign indikation?.....	side 6
Er der risiko for tubapatologi efter hysterektomi?.....	side 7
Præmaligne og maligne forandringer i tuba	
Beskrivelse af den aktuelle viden om salpinx rolle for udvikling.....	side 9
af ovariecancer.....	side 10
Referencer.....	side 13

Indledning:

Baggrund:

Der foretages årligt ca. 4300 hysterektomier på benign indikation i Danmark [1]. Internationalt sættes der i stigende grad fokus på, om indgrevet rutinemæssigt bør kombineres med profylaktisk salpingektomi. Baggrunden for dette er, at forskellige patologiske tilstande kan udvikles i de efterladte tubae. Det drejer sig blandt andet om hydrosalpinx, infektioner og torsion af tubae [2]. Studier tyder på, at kvinder, der har gennemgået hysterektomi på benign indikation, fordobler risikoen for senere operative adnex-indgreb [3].

Risiko for cancer i salpinges og ovarier spiller en stor rolle i diskussionen. Tubacancer er relativ sjælden med ca. 30 tilfælde om året [4]. Vigtigere er det, at nyere forskning har sandsynliggjort, at serøs epithelial ovariecancer udgår fra prækankroser i distale tuba [5,6]. Antagelsen støttes blandt andet af studier, der påviser, at salpingektomi nedsætter risikoen for ovariecancer [7-9].

Ovariecancer er ofte asymptotisk, og diagnosticeres derfor i ca. 70% af tilfældene i stadium III-IV, hvor sygdommen oftest er inkurabel [10]. Der findes aktuelt ingen effektiv screeningsmetode, og derfor er der et ekstra behov for forebyggende foranstaltninger. Her kunne profylaktisk salpingektomi ved benign hysterektomi teoretisk set spille en rolle.

Indførelse af rutinemæssig salpingektomi i forbindelse med hysterektomi indebærer fjernelse af et raskt organ, og samtidig påføres kvinden et lidt større kirurgisk indgreb. Bekymringen er, om dette kan kompromittere den ovarielle blodforsyning, og have negativ indflydelse på ovariefunktionen. Formålet med denne guideline er således at gennemgå den tilgængelige litteratur for at afklare, om gevinsten ved salpingektomi ved benign hysterektomi står mål med eventuelle komplikationer til indgrevet.

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline forholder sig kun til salpingektomi ved benign hysterektomi, og ikke ved andre indgreb som eksempelvis sterilisation ved deling/destruktion af tuba, salpingektomi ved IVF patienter, eller salpingektomi pga. ekstrauterin graviditet.

Følgende emner blyses:

- Komplikationer til salpingektomi, herunder peroperative komplikationer, hormonændringer og cysteudvikling
- Tubapatologi, herunder tubacancer samt benigne forandringer som hydrosalpinges og prolaps af tubae
- Ovariecancer og peritoneal cancer

Resume af kliniske rekommendationer:

Ved hysterektomi på benign indikation (abdominal/laparoskopisk) kan det overvejes samtidig bilateral salpingektomi såfremt det skønnes teknisk muligt, idet det kan udføres uden forøget indlæggelsestid, uden øget risiko for transfusionskrævende blødning, og uden risiko for genindlæggelser samt uden påvirkning af ovariefunktionen op til 6 mdr. postoperativt.	B
Langtidseffekten på ovariefunktionen efter salpingektomi kendes ikke. Det vides ikke om det kan have betydning for tidligere menopause, men at dette findes lidet sandsynligt, da der ikke ses påvirkning af ovariefunktionen i de første måneder efter bilateral salpingektomi.	
Bilateral salpingektomi ved benign hysterektomi nedsætter risikoen for senere operation på grund af tilkomne benigne forandringer i bevarede salpinges (fx hydrosalpinges, infektion eller prolaps af tuba gennem vaginaltoppen). Samtidig salpingektomi kan derfor overvejes, såfremt det skønnes teknisk muligt	B
Udvidet histologisk undersøgelsesteknik ved mikroskopi af tuba efter profylaktisk salpingooophorektomi bør anbefales af hensyn til opfølgningen hos kvinder hvor der findes præmalinge forandringer i form af STIC eller tidlig c. ovarii.	✓
Da profylaktisk salpingektomi ved hysterektomi på benign indikation muligvis kan reducere risikoen for ovariecancer kan det indgå i operatørens overvejelser, og diskuteres med patienten forud for operationen.	✓

Definitioner og forkortelser:

AFC: Antral Follicle Count
AMH: Anti-Müllerisk Hormon
BSO: Bilateral Salpingo-Ooforektomi
EOC: Epithelial Ovarie Cancere
PBS: Profylaktisk Bilateral Salpingektomi
PPC: Primær Peritoneale Carcinomer
STIC: Serøs Tubar Intraepithelialt Carcinom
TAH: Total Abdominal Hysterektomi
TLH: Total Laparoskopisk Hysterektomi
TS: Tuba sterilisation

Litteratur søgningsmetode:

Den primære litteratursøgning afsluttet: Marts 2014.

Litteratursøgningen til 1. revision afsluttet: August 2014.

Databaser: PubMed, Cochrane.

Sprog: engelsk og skandinavisk.

Søgeord: Salpingectomy/Salpingektomi, ovarian reserve, ovarian function, ovarian response, peroperative complications, risk of ovarian cysts, hysterectomy, hydrosalpinx, ovarian cancer/ovariecancer, fallopian tube cancer/neoplasm, tumor suppressor gene, peritoneal cancer. Evidensgrad er anført i teksten i parentes.

Problemstilling:

Medfører profylaktisk salpingektomi ovariel påvirkning? Er der øget risiko for nedsat ovariefunktion blandt præmenopausale kvinder eller udvikling af ovarie cyster?

Resumé af evidens:

Der er kun fundet få og små studier vedrørende ovariernes funktion efter salpingektomi.
Der er ikke fundet studier som undersøger en evt. effekt af salpingektomi, som isoleret indgreb, på ovariefunktionen ved normale salpinges.
Der er ikke fundet studier som undersøger en evt. påvirkning af ovariefunktionen efter salpingektomi på lang sigt, ligesom der ikke er fundet studier som vedrører menopausale symptomer eller "quality of life" efter salpingektomi

Tre studier undersøger en mulig effekt på ovariefunktionen efter hysterektomi med salpingektomi blandt præmenopausale kvinder, med lav risiko for ovariecancer, opereret på benign indikation og med normale adnexae [11-13]. To af disse er små randomiserede studier.

Findley et al. (II)^{*} inkluderede 30 kvinder mellem 18 og 45 år som skulle have foretaget laparoskopisk hysterektomi (LH) med bevarelse af ovarierne [11]. De blev randomiseret til samtidig salpingektomi (n=15) eller LH uden samtidig salpingektomi (n=15). Primær outcome var anti-Müllerian hormone (AMH) ændring som surrogat markør for ovariefunktionen. Denne blev målt præoperativt, 4 og 6 uger postoperativt og igen 6 måneder postoperativt. Der var ingen signifikant forskel præ- og postoperativt eller imellem de 2 randomiserings grupper. Der er dog tale om et lille pilotstudie og der foreligger ingen styrkeberegning.

Et randomiseret studie af Sezik et al. (II)^{*} inkluderede 24 kvinder i 2 grupper [12]. De blev randomiseret til salpingektomi og total abdominal hysterektomi (TAH) (n=12), eller til TAH uden samtidig salpingektomi (n=12). Outcome var ændring i FSH, LH, estradiol, transvaginal UL med vurdering af ovarievolumen og flow i ovariestroma. UL blev gjort 1 og 6 måneder postoperativt og ud fra disse blev tidspunktet for blodprøvetagning vurderet (tidlig follikulær fase). Der var ingen signifikant ændring i FSH, LH og estradiol. Man fandt et signifikant øget flow i ovarie stromaet hos begge grupper postoperativt. Betydningen af dette er usikker. Igen er der dog tale om et ganske lille studie (n=24) og igen foreligger ingen styrkeberegning

I en retrospektiv case-control undersøgelse af Morelli et al (III) fik 79 kvinder foretaget total laparoskopisk hysterektomi (TLH) med salpingektomi (cases) og 79 kun TLH (controls) [13]. Outcome var ændring af AMH, FSH, estradiol, antral follicle count (AFC), mean ovarian diameter og stromal blood flow (PSV måling) hhv. præoperativt samt 1 og 3 måneder efter laparoskopi. Man fandt ingen statistisk signifikant forskel på nogle af de primære outcome.

Repasy et al (IIb) udførte i 2008 et kohortestudie med 82 tidligere hysterektomerede kvinder, som senere fik behov for ny operation [14]. De blev delt i 2 grupper, alt efter hysterektomimetode.

Gruppe 1 havde fået fjernet begge tubae, n=45 og gruppe 2 havde bevaret en eller begge tubae, n=37. I begge grupper opstod der ovariecyster: 56% i gruppe 1 og 43% i gruppe 2. I gruppe 1 gav cysterne anledning til symptomer efter 63 måneder, hvilket var signifikant hurtigere end i gruppe 2, hvor symptomer fra cyster først opstod efter 112 måneder.

^{*}Begge studier er randomiserede studier, men nedgraderes til evidensgrad II pga. lille antal inkluderede kvinder.

Problemstilling:

Hvilke risici er der for komplikationer ved salpingektomi ved hysterektomi på benign indikation?

Resume af evidens:

Komplikations risikoen ved salpingektomi ved hysterektomi sammenlignet med hysterektomi alene, hos raske kvinder er undersøgt i 2 studier. Ghezzi et al udførte et cohorte studie med i alt 282 kvinder (IIb) [2]. Den ene gruppe fik foretaget total laparoskopisk hysterektomi (TLH)+bilateral salpingektomi (n= 137), den anden gruppe fik foretaget TLH alene (n=145). Man fandt ingen signifikante forskelle i operationstid eller blødningsmængde. Man fandt dog at case gruppen havde en signifikant lavere rate af postoperativ infektion (2,2% mod 9,6%, P=0,01) og feber (1,5% mod 6,9% P=0,03). Kvinderne med infektion havde signifikant længere indlæggelses tid. Den øgede hyppighed for postoperativ infektion i gruppen uden salpingektomi formodes at skyldes, at de retinerede tubae, efter hysterektomi, kan blive nidus for infektion.

Et cohorte studie af Morelli et al 2013² (III) undersøgte ligeledes en evt. forskel i komplikationer ved total laparoskopisk hysterektomi med (n=79) eller uden (n=79) samtidig salpingektomi, udført på benign indikation [13]. Effektmålene var operationstid, hæmoglobinfald, indlæggelsestid, komplikationsrate og antal dage til opnåelse af normal aktivitet. Der kunne ikke påvises en signifikant forskel i nogle effektmål mellem de to grupper.

Et retrospektivt cohortestudie baseret på 20.834 kvinder af McAlpine et al. (IIb), der i årene 2008-2011 fik foretaget hysterektomi, sammenligner operationstid og komplikationsrisiko ved samtidig bilateral salpingektomi versus hysterektomi med bevarelse af salpinges og hysterektomi med BSO [8]. Der var ikke øget risiko for blodtransfusion eller genindlæggelse ved hysterektomi med bilateral salpingektomi.

Vorwerk et al. (11b) undersøgte i et retrospektivt cohorte studie komplikationsraten til laparoskopisk assisteret vaginal hysterektomi +/- samtidig salpingektomi, samt risikoen for senere adnexpatologi førende til ny operation [15]. 540 kvinder blev inkluderet. Der blev ikke fundet nogen forskel i operationstid, postoperativ indlæggelsestid, eller komplikationsrate. Hos de ikke salpingektomerede fandt man øget risiko for senere adnex patologi. 26,9% vs 13,9 % (p=0,02). Som følge heraf var der også flere kvinder (12,6%) der fik foretaget ny operation på adnexa i gruppen med retinerede tubae imod kun 4,6% blandt salpingektomerede (p=0,004).

Problemstilling:

Er der risiko for tubapatologi efter hysterektomi?

Afgrænsning af emnet:

I dette afsnit gennemgås risikoen for operation på grund af forandringer i salpinx efterladt efter hysterektomi. Endvidere omhandler afsnittet præmaligne og maligne forandringer i salpinges hos kvinder med BRCA-mutation og med formodet primær kræft i peritoneum og ovarier. Endelig omtales lighedspunkter mellem histologiske forandringer og genmutationer fundet i tubaepithelet, ovarier og peritoneum.

Benigne tubaforandringer efter hysterektomi på benign indikation:

Efter hysterektomi uden salpingektomi kan de blindlukkede tubae give ophav til patologi, med risiko for reoperation. Patologi af benign karakter kan være: Hydrosalpinx, torsion af tuba, prolaps af tuba, infektion/tuboovariel absces eller benigne tumores [16].

Risiko for re-operation efter hysterektomi med retinerede tubae

I et dansk kohorte studie fandt man en signifikant øget risiko for salpingektomi efter hysterektomi i forhold til risikoen hos ikke hysterektomerede kvinder (HR: 2,13, 95% CI 1,88-2,42) (IIb)[3].

I et retrospektivt kohorte studie var den totale risiko for salpingektomi efter hysterektomi 12,8%. I samme studie fandtes en livstidsrisiko for reoperation grundet hydrosalpinx på 7,8% hos patienter der tidligere havde gennemgået sterilisation og efterfølgende hysterektomi med retinerede tubae (IIb) [17].

I et andet retrospektivt kohorte studie af Vorwerk et al. 2014 med 540 kvinder fandt man hos de ikke salpingektomerede en øget risiko for senere adnex patologi 26,9% vs 13,9 % ($p=0,02$)[15]. Som følge heraf var der også flere kvinder (12,6%) der fik foretaget ny operation på adnexa i gruppen med retinerede tubae imod kun 4,6% blandt salpingektomrede ($p=0,004$).

Hydrosalpinges efter hysterektomi

Flere studier indikerer at hysterektomi uden samtidig salpingektomi øger risikoen for hydrosalpinges. Salpinges blindlukkes ved operationen og pga. fortsat sekretion fra tubaepithelet medfører det en risiko for hydrosalpinges. Hyppigheden af hydrosalpinges efter hysterektomi er ikke beskrevet, men er ofte indikation for ny operation efter hysterektomi. Et studie fandt at 36% af alle operationer efter hysterektomi skyldes hydrosalpinx (III)[14].

Morse et al. (III) lavede i 2002 et retrospektiv case-control studie med 160 kvinder, hvor 73 var hysterektomerede og 97 var kontroller uden hysterektomi [18]. Her fandt man, at hydrosalpinx var indikationen for adnexektomi efter hysterektomi i 46% af reoperationerne, hvor størsteparten tidligere havde gennemgået sterilisation (OR:5,07, 95% CI 1,57-28,75) (III).

I 2006 udførte Morse et al. (IIb) et andet kohorte studie, hvor hyppigheden af hydrosalpinges efter forskellige gynækologiske indgreb blev undersøgt hos 335 kvinder [17]. De blev inddelt i 3 grupper: 1. tuba sterilisation (TS), 2. hysterektomi + TS, 3. hysterektomi uden samtidig operation på tuba. Samlet set havde 28% hydrosalpinx. Antallet med hydrosalpinx var ens i gruppe 1 og 2, hvorimod man ikke fandt hydrosalpinx i gruppe 3.

Prolaps af tubae efter hysterektomi

Prolaps af tuba igennem vaginaltoppen er en sjælden komplikation til hysterektomi. Hyppigheden er svær at estimere, da hovedparten af litteraturen består af case reports eller serier af cases. Incidensen er dog i et studie vurderet til ca. 0,1% uanset hysterektomimetode [19], og i en anden undersøgelse 0,5% efter vaginal hysterektomi, og ca. 0,06% efter abdominal hysterektomi (III)[20]. Rapporterede symptomer er: Nedre abdominal smerte, kontaktblødning, markant øget mængde vaginal udflåd og dyspareuni. Op til 28% af prolaberede tubae kan være asymptotiske [21]. Tilstanden erkendes klinisk ved en rød udposning i vaginaltoppen, denne kan mistolkes som granulationsvæv eller en malign læsion i vagina. Diagnosen er histologisk, undtagen i typiske tilfælde, og behandlingen er re-operation [22].

Kliniske rekommendationer på baggrund af ovenstående afsnit:

Ved hysterektomi på benign indikation (abdominal/laparoskopisk) kan det overvejes samtidig bilateral salpingektomi såfremt det skønnes teknisk muligt, idet det kan udføres uden forøget indlæggelsestid, uden øget risiko for transfusionskrævende blødning, og uden risiko for genindlæggelser samt uden påvirkning af ovariefunktionen op til 6 mdr. postoperativt.	B
Langtidseffekten på ovariefunktionen efter salpingektomi kendes ikke. Det vides ikke om det kan have betydning for tidlige menopause, men at dette findes lidet sandsynligt, da der ikke ses påvirkning af ovariefunktionen i de første måneder efter bilateral salpingektomi.	
Bilateral salpingektomi ved benign hysterektomi nedsætter risikoen for senere operation på grund af tilkomne benigne forandringer i bevarede salpinges (fx hydrosalpinges, infektion eller prolaps af tuba gennem vaginaltoppen). Samtidig salpingektomi kan derfor overvejes, såfremt det skønnes teknisk muligt	B

Problemstilling:

Præmaligne og maligne forandringer i tuba

Tubacancer er en sjælden sygdom der udgør ca. 0,5-1,6% af alle gynækologiske cancerer.

Mutation i BRCA1 eller BRCA2 generne øger risikoen for tubakarcinom [23]. Der er ca. 27 tilfælde om året i Danmark [4].

Ved salpingektomi vil primær tubacancer blive forebygget. Primære tubacancere er oftest af epithelial type (>95%) og findes hyppigst i den ampullære del af tuba. Adenokarcinom er langt den hyppigste diagnose. Den epitheliale type udgår pr. definition fra tubas mucosa og kan inddeltes i FIGO stadium I-IV. Stadium I er begrænset til tuba uterina, stadium II er begrænset til pelvis, stadium III har peritoneal spredning udenfor pelvis og stadium IV fjernmetastaser [24].

En effektiv screeningsmetode til påvisning af tidlig ovarie cancer eller forstadier til sygdommen findes ikke. Af denne grund er profylaktisk bilateral salpingo-oophorectomi (BSO) hos kvinder med øget risiko for sygdommen blevet udbredt. Profylaktisk BSO er indført som forebyggelse af ovarie cancer hos kvinder med mutation i tumorsupressorgenerne BRCA1 og 2 eller med øget risiko af anden årsag. Profylaktisk BSO reducerer hos denne gruppe risikoen for kræft i ovarier, tuba og peritoneum med en HR på 0,21 (0,12 - 0,39) [25-27].

Ved mikroskopi af præparater fra kvinder opereret profylaktisk uden forud mistænkte kræftforandringer, viste der sig uventede fund af tidlige kræftforandringer i ovarier samt i tubae og peritoneum. Endvidere har man konstateret, at der i tubae kan være forandringer, som må betragtes som præmaligne. De er lokaliseret til mucosa i fimbriae og ampullære del af tuba, og er af serøs type. Forandringerne kaldes serøs tubar intraepithelial carcinoma (STIC) [28].

Oftest er STIC-forandringer ikke makroskopisk synlige. De er som regel ganske små og multifokale, hvorfor de hyppigt ikke tidligere er blevet påvist. En udvidet undersøgelsesteknik af tuba er beskrevet i 2006. Ved denne metode mikroskopieres fimbriae systematisk, og der efterses tætliggende seriesnit af den ampullære del af tuba samt længdesnit af isthmus [29].

Denne udvidede metode til undersøgelse af tubae er anvendt til kvinder opereret for formodet c. ovarii eller c. peritonei. Blandt 65 opererede påviste man, ved hjælp af den udvidede metode, c. tuba hos de 17. Til sammenligning fandt man kun forandringer hos én af 65 andre patienter som tidligere var blevet opereret og undersøgt med konventionel mikroskopiteknik [30]. Næsten alle forandringerne var lokaliseret til fimbriae eller ampullen. En udvidet teknik ved undersøgelse af tuba er således nødvendig, til påvisning af flertallet af forandringerne.

Der foreligger en række artikler med udvidede undersøgelser af salpinges hos kvinder med BRCA mutationer eller anden disposition til c. ovarii, der har fået foretaget profylaktisk BSO og af kontrolgrupper med kvinder uden kendt øget risiko [31-35]. Relativ risiko for tubaforandringer hos disponerede overfor kontrolgrupperne er 15,1 (95% sikkerhedsinterval 3,7 - 61,6) (Tabel 1).

Tabel 1. Undersøgelse af tubae for serøs tubal intraepithelial neoplasি eller c. tubae efter profylaktisk bilateral salpingooophorektomi hos disponerede og i en kontrolgruppe opereret af andre årsager.

Førsteforfatter, årstal for publikation	STICs / c. tubae hos disponerede	STICs / c. tubae i kontrolgruppe
Piek 2001	11/12	0/13
Carcangiu 2003	4/22	0/49
Medeiros 2006	5/13	0/13
Shaw 2009	15/176	2/64
Mingels 2012	16/226	0/105
I alt	51/411 (12%)	2/244 (0,8%)

Den hyppige forekomst af tubaforandringer ved disposition for c. ovarii er genfundet i en større konsekutiv serie uden kontrolgruppe. Blandt 360 disponerede kvinder som havde fået foretaget profylaktisk BSO fandt man således fire med STIC og yderligere fire med occult c. ovarii [36]. Andre faktorer, der forbinder forandringer i salpinx til maligne ovariantumorer, er arten af de histologiske forandringer og fælles genmutationer bl.a. i genet for tumor suppressor proteinet p53 (TP53).

Omkring 90% af ovariecancere er epitheliale. Efter FIGO-klassifikationen inddeltes de i 5 hovedtyper: "high grade" serøse carcinomer (70%), endometrioide carcinomer (10%), clear-celle carcinomer (10%), mucinøse carcinomer (3%) og "low grade" serøse carcinomer (<5%) [37]. De serøse "high grade" carcinomer ligner histologisk og genetisk mest epithelet i salpinx. De endometrioide og clear-celle carcinomerne har lighedspunkter med endometriet.

Ovariecancer kan desuden inddeltes i en type 1 og en type 2. Type 1, også kaldet "low grade" type, omfatter langsomt voksende, ofte lokaliserede, genetisk stabile tumorer. Til denne gruppe hører endometrioide, mucinøse og "low grade" serøse tumorer samt borderline tumorerne. De er ofte mindre følsomme end type 2 overfor platinbaseret kemoterapi, og har oftere mutationer i generne for KRAS og BRAF [38].

Type 2 omfatter de serøse "high grade" tumorer, som oftest er disseminerede på diagnosetidspunktet, dårligt differentierede og genetisk ustabile [39,40]. De formodes at udgå fra de Müllerske strukturer, og der er holdepunkter for, at de kan opstå fra præmaligne forandringer i tuba og ved exfoliation kan implantere sig på ovariet og i peritoneum. "High grade" serøse carcinomer er karakteriseret ved stor variation i kernestørrelse og mange mitoser. De har hyppigt mutation i TP53 [38,41]. Modsat findes TP53 mutation sjældent i low-grade serøse carcinomer. Emnet er dog kontroversielt, og ikke alle studier har fundet samme forskel [42].

Ud fra ovenstående patogenesemodel, findes der flere teoretiske muligheder til forebyggelse af nogle typer ovariecancere hos kvinder i den generelle befolkning med lav risiko for ovariecancer. Risikoen for c. ovarii er fundet reduceret efter hysterektomi [43], hvilket muligvis kan skyldes at udgangspunktet for nogle af ovariecancerformerne, f. eks. endometroidt adenocarcinom fjernes. Modellen kunne også forklare den reducerede risiko for ovariecancer ved aflukning af tubae [44,45]. Forebyggelse af nogle ovariecancere, især type 2, kunne også tænkes, at være mulig ved samtidig fjernelse af salpinges ved hysterektomi på benign indikation, da udgangspunktet fra tuba fjernes. Ved sterilisation kunne fjernelse af tubae, i stedet for blot aflukning, på samme måde tænkes at reducere risikoen yderligere.

En kontrolleret undersøgelse af om salpingektomi ved hysterektomi reducerer risikoen for ovariecancer og peritonealcancer, eller om sterilisation ved fjernelse af salpinges reducerer risikoen, er ikke foretaget.

Det canadiske selskab for gynækologisk onkologi (GOC) anbefaler på basis af den forhåndenværende viden, at læger diskuterer risiko og gevinst ved bilateralt salpingektomi med kvinder forud for hysterektomeri på benign indikation [46]. De har desuden iværksat en prospektiv undersøgelse af hvordan denne anbefaling påvirker hyppigheden af ovariecancer og den histologiske fordeling heraf [8].

Problemstilling:

Beskrivelse af den aktuelle viden om salpinx rolle for udvikling af ovariecancer

Resumé af evidens:

Salpinx rolle i carcinogenesen for epitheliale ovariecancere (EOC) og primære peritoneale carcinomer (PPC), er endnu ikke fuldstændig afklaret, men der er overbevisende evidens for at en væsentlig del af EOC og PPC opstår fra forstadier på salpinges, tubar intraepithelialt carcinom, (STIC) [47-53] (IIa).

Udover at være direkte ophav for dysplasi, influerer salpinx også på carcinogenesen ved at mediere transport af endometrievæv og carcinogener til bughulen [47,51,53-59] (IIa).

STIC-forandringer findes hos 40-75% af low-risk kvinder med high grade serøse carcinomer [51,52,59] (IIa).

Hvor mange tilfælde af EOC/PPC, der vil kunne forebygges ved profylaktisk bilateral salpingektomi (PBS) er usikkert [60-65] (IV).

Medianalderen for debut af EOC/PPC er 63 år [66]. Et studie af cancerrisikoen hos præmenopausalt salpingektomerede kvinder vil derfor kræve mange års opfølgning, og resultatet af et sådant studie er endnu ikke kendt.

Der foreligger heller ikke undersøgelser af, hvornår det er mest gunstigt at foretage profylaktisk salpingektomi.

Et canadisk forebyggelsesprojekt estimerer en risikoreduktion på 70% for patienter, der har fået foretaget PBS, og man forventer her at kunne reducere incidencen af EOC/PPC med 40% ved at tilbyde PBS ved gynækologiske operationer og ved genetisk udredning af patienter med EOC/PPC. [67] (IV). De canadiske patienter følges i et retrospektivt cohortestudie, men man forventer tidligst at kunne påvise risikoreduktion i EOC/PPC i år 2029 [8] (IV). Canadiernes prognose kritiseres for at være for optimistisk, men faktuel viden herom findes ikke [68,69] (IV).

Ligation af salpinges nedsætter risikoen for EOC. En metaanalyse finder en risikoreduktion for EOC på 34% hos patienter, der har fået foretaget ligation af salpinges. Ikke overraskende ses den største risikoreduktion for endometriode og serøse ovariecancere, mens hyppigheden af mucinøse cancere var uændret [54,58] (IIb).

Et retrospektivt case-control studie (endnu ikke publiceret, men præsenteret på Society of gynecologic oncology's årsmøde 2013) viser at andelen af kvinder med EOC/PPC, der har fået foretaget operation på salpinges (ligation eller excision), er mindre end i kontrolgruppen (OR = 0.56)

[70] (III). Forskellen tydeliggøres yderligere når man ser på hvor mange af kvinderne der har fået foretaget excision af salpinges ($OR = 0,36$). Således konkluderede man at excision af salpinges udgør en større risikoreduktion for EOC og PPC end isoleret ligation af salpinges.

Kliniske rekommendationer på baggrund af ovenstående afsnit:

Udvidet histologisk undersøgelsesteknik ved mikroskopi af tuba efter profylaktisk salpingo-oophorektomi bør anbefales af hensyn til opfølgningen hos kvinder hvor der findes præmaligne forandringer i form af STIC eller tidlig c. ovarii.	✓
Da profylaktisk salpingektomi ved hysterektomi på benign indikation muligvis kan reducere risikoen for ovariecancer kan det indgå i operatørens overvejelser, og diskuteres med patienten forud for operationen.	✓

Referencer:

1. Dansk Hysterektomi og Hysteroskopi Database, årsrapport 2012.
2. Ghezzi F et al. Infectious morbidity after total laparoscopic hysterectomy: does concomitant salpingectomy make a difference? BJOG (2009) 116:589-93.
3. Guldberg R et al. Salpingectomy as standard at hysterectomy? A Danish cohort study, 1977 – 2010. BMJ Open (2013) doi:10.1136/bmjopen-2013-02845
4. Dansk Gynækologisk Cancer Database, årsrapport 2011.
5. Kessler M. The molecular fingerprint of high grade serous ovarian cancer reflects its fallopian tube origin. Int J Mol Sci (2013) 14:6571-96.
6. Kindelberger DW et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol (2007) 31:161-9.
7. Kamran MW et al. Opportunistic and interventional salpingectomy in women at risk: a strategy for preventing pelvic serous cancer (PSC). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. (2013) 170:251-4.
8. McAlpine JN et al. Opportunistic salpingectomy: uptake, risks and complications of a regional initiative for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol (2014) 210;471.e1-471.e11.
9. Morelli M et al. Risk-reducing salpingectomy as a new and safe strategy to prevent ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol (2013) 395-6.
10. Maringe C et al. Stage at diagnosis and ovarian cancer survival: Evidence from the International Cancer Benchmarking Partnership. Gynecol Oncol (2012) 127:75-82.
11. Findley A et al: Short-term effects of salpingectomy during laparoscopic hysterectomy on ovarian reserve: a pilot randomized controlled trial. Fertil Steril (2013) 100:1704-08.
12. Sezik M et al: Total salpingectomy during abdominal hysterectomy: Effects on ovarian reserve and ovarian stromal blood flow. J Obstet Gynaecol Res (2007) 6:863-69.
13. Morelli M et al: Prophylactic salpingectomy in premenopausal low-risk women for ovarian cancer:primum non nocere. Gynecol Oncol. (2013) 129:448-51.
14. Repasy I et al. Effect of the removal of the fallopian tube during hysterectomy on ovarian survival: the orphan ovary syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol (2009) 144:64–7.
15. Vorwerk J et al. Prophylactic bilateral salpingectomy (PBS) to reduce ovarian cancer risk incorporated in standard premenopausal hysterectomy: complications and re-operation rate. J Cancer Res Clin Oncol. (2014) 140:850-65.
16. Diet J et al. The post-reproductive fallopian tube: better removed? Hum Reprod (2011) 26:2918–24.
17. Morse AN et al. The risk of hydrosalpinx formation and adnexitomy following tubal ligation and subsequent hysterectomy: a historical cohort study. Am J Obstet Gynecol (2006) 194:1273–6.
18. Morse AN et al. Does hysterectomy without adnexitomy in patients with prior tubal interruption increase the risk of subsequent hydrosalpinx? Am J Obstet Gynecol (2002) 187:1483–6.
19. Fan QB et al. Fallopian tube prolapse following hysterectomy. Chin Med Sci J (2006) 21:20-3.
20. Moreno A et al. Fallopian tube prolapse following hysterectomy. Female Patient (2007) 32: 51-52.
21. Ramin SM et al. Fallopian tube prolapse after hysterectomy. South Med J (1999) 92:963-966.
22. Ouldamer L et al. Fallopian Tube Prolapse after Hysterectomy: A Systematic Review. PLoS One. (2013) 8(10):e76543.
23. Leeper K et al. Pathologic findings in prophylactic oophorectomy specimens in high-risk women. Gynecol Oncol (2002) 87:52-6.
24. Alvarado-Cabrero I et al. Carcinoma of the fallopian tube: A clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. Gynecol Oncol (1998) 72:367-379.

25. Rebbeck TR et al. for the Prevention and Observation Of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *New Engl J Med* (2003) 346:1616-22.
26. Finch A et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *JAMA* (2006) 296:185-92.
27. Rebbeck TR et al. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingooophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* (2009) 101:80-7.
28. Carlson JW et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer preventon. *J Clin Oncol* (2008) 26:4160-5.
29. Lee Y et al. Advances in the recognition of tubal intraepithelial carcinoma (2006) 13:1-7.
30. Lengyel E et al. Serial sectioning of the fallopian tube allows for improved identification of primary fallopian tube carcinoma. *Gynecol Oncol* (2013) 129:120-3.
31. Piek JM et al. Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* (2001) 195:451-6.
32. Carcangiu ML 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) 23:35-40.
33. Medeiros F et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. *Am J Surg Pathol* (2006) 30:230-6.
34. Shaw PA et al. Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. *Modern Pathology* (2009) 22:1133-8.
35. Mingels MJ et al. Tubal epithelial lesions in salpingo-oophorectomy sepcimens of BRCA-mutation carriers and controls. *Gynecol Oncol* (2012) 127:88-93.
36. Reitsma W et al. Support of the "fallopian tube hypothesis" in a prospective series of risk - reducing salpingo-oophorectomy specimens. *Eur J Cancer* (2013) 49:132-41.
37. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* (2014) 124:1-5.
38. Singer G et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am Surg Pathol* (2005) 29:218-24.
39. Levanon K et al. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *J Clin Oncol* (2008) 26:5284-93.
40. DeLair D, Soslow R. Key features of extrauterine pelvic serous tumours (fallopian tube, ovary and peritoneum). *Histopathology* (2012) 61:329-339.
41. Ahmed AA et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* (2010) 221:49-56.
42. Rechsteiner M et al. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol* (2013) 95:235-41.
43. Jordan SJ et al. Has the association between hysterectomy and ovarian cancer changed over time? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* (2013) 49:3638-47.
44. Kjaer SK et al. Tubal sterilization and risk of ovarian endometrial and cervical cancer. A Danish population-based follow-up study of more than 65 000 sterilized women. *Int J Epidemiol* (2004) 33:596-602.
45. Cibula D et al. Underlying mechanisms of ovarian cancer risk reduction after tubal ligation. *Acta Obstet Gynecol Scand* (2011) 90:559-63.
46. <https://www.g-o-c.org/en/news/positionstatements/salpingectomystmt.aspx>

47. Lee Y et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *J Pathol* (2007) 211:26-35.
48. Li J et al. Ovarian serous carcinoma: Recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol* (2012) 5:8.
49. Crum CP et al. Through the glass darkly: Intraepithelial neoplasia, topdown differentiation, and the road to ovarian cancer *J Pathol* (2013) 231:402-12.
50. O'Shannessy DJ et al. Gene expression analyses support fallopian tube epithelium as the cell of origin of epithelial ovarian cancer *Int J Mol Sci* (2013) 14:13687-13703
51. Kindelberger DW et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship *Am J Surg Pathol* (2007) 31:161-169.
52. Salvador S et al. Chromosomal instability in fallopian tube precursor lesions of serous carcinoma and frequent monoclonality of synchronous ovarian and fallopian tube mucosal serous carcinoma *Gynecologic oncology* (2008) 110:408-417.
53. Seidman JD. The presence of mucosal iron in the fallopian tube supports the "incessant menstruation Hypothesis" for ovarian cancer *International journal of Gynecological Pathology* (2013) 32:454-458.
54. Cibula D et al. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer. *Hum Reprod Update* (2011) 17: 55-67.
55. Erickson BK et al. The role of the fallopian tube in ovarian cancer. *AJOG* (2013) 209:409-414.
56. Dubeau L, Drapkin R. Coming into focus: The nonovarian origins of ovarian cancer *Annals of Oncology* (2013) 24:viii28-viii35.
57. Vercellini P et al. The "incessant menstruation" hypothesis: A mechanistic ovarian cancer model with implications for prevention. *Hum Reprod* (2011) 26:2262-2273.
58. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* (2012) 26:1-12.
59. Gilks CB, Miller D. Opportunistic salpingectomy for woman at low risk for development of ovarian carcinoma: The time has come. *Gynecol Oncol* (2013) 129:443-44.
60. Anderson CK et al. Risk-reducing salpingectomy as preventative strategy for pelvic serous cancer *Int J Gynecol cancer* (2013) 23:417-21.
61. Chene G et al. Surgical implications of the potential new tubal pathway for ovarian carcinogenesis. *J Minim Invasive Gynecol* (2013) 20:153-9.
62. Dietl J. Revisiting the pathogenesis of ovarian cancer: The central role of the fallopian tube *Arch Gynecol Obstet* (2014) 289:241-6.
63. Westgren M. Prevention of ovarian cancer – let's do something. *ACTA Obstet Gynecol Scand* (2012) 91:1009-10.
64. Tanner EJ et al. Prophylactic salpingectomy in premenopausal women at low risk for ovarian cancer: Risk-reducing or risky? *Fertil Steril* (2013) 100:1530-31.
65. Herz TJ & Dinkelspiel HE. Fallopian tube removal: "STIC-ing" it to ovarian cancer: What is the utility of prophylactic tubal removal? *Curr Oncol*, (2013) 20:148-51.
66. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe: Retningslinier for visitation, diagnostik og kontrol af epithelial ovarie-, tuba- og primær peritoneal cancer samt borderlineturmorer (2012).
67. Miller DM et al. Opportunistic salpingectomy: The way forward – Response to Steven Narod *Curr Oncol* (2013) 20:143-4.
68. Narod SA. Salpingectomy to prevent ovarian cancer. *Curr Oncol* (2013) 20:145-147.
69. Foulkes WD. Preventing ovarian cancer by salpingectomy. *Curr Oncol* (2013) 20:139-142.
70. Lessard-Anderson C et al. The impact of tubal sterilization techniques on the risk of serous ovarian and primary peritoneal carcinoma: A Rochester Epidemiology project (REP) study (2013) Link: Obermair.info/assets/uploads/presentations/impact-salpingectomy-ovarian-cancer-risk.pdf