

REVISIÓN SISTEMÁTICA

1. Doctor en Medicina Clínica, Especialista en Ginecología y Obstetricia, Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela ORCID: 0000-0002-5433-7149

Declaración de responsabilidad del autor

Financiamiento: Certifico que no he recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio

Derecho de publicación del artículo: Declaro que los derechos de publicación del manuscrito serán cedidos en forma exclusiva a la revista en caso de publicación. Y también autorizo la divulgación electrónica del mismo

Conflicto de intereses: Declaro no tener ningún conflicto de intereses

Recibido: 24 agosto 2021

Aceptado: 27 diciembre 2021

Publicación en línea: 22 febrero 2022

Correspondencia:

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil

📍 Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia, Venezuela

☎ 58162605233

✉ sippenbauch@gmail.com

Citar como: Reyna-Villasmil E. Ooforosalingectomía durante la histerectomía en pacientes con patología uterina benigna. Rev Peru Ginecol Obstet. 2022;68(1). DOI: 10.31403/rpgo.v68i2386

Ooforosalingectomía durante la histerectomía en pacientes con patología uterina benigna

Oophorosalingectomy during hysterectomy in patients with benign uterine pathology

Eduardo Reyna-Villasmil¹

DOI: 10.31403/rpgo.v68i2386

RESUMEN

La histerectomía es la intervención quirúrgica más común en la práctica ginecológica. Durante la intervención, los cirujanos enfrentan la decisión de conservar o no las trompas de Falopio y los ovarios. En muchos casos se realiza la ooforosalingectomía en forma simultánea a la histerectomía con el propósito de prevenir la aparición de neoplasias malignas, en especial el carcinoma ovárico seroso de alto grado. Esta decisión es importante ante los beneficios y los riesgos asociados a la resección de los ovarios que pueden conservar alguna actividad hormonal luego de la menopausia natural. El riesgo del desarrollo de neoplasias malignas es bajo en la población general, mientras que los efectos potenciales del cese de la función ovárica incluyen aumento de complicaciones cardiovasculares, psicológicas y óseas. Las pacientes con mutaciones BRCA1 y BRCA2 pueden beneficiarse de la ooforosalingectomía. No obstante, la seguridad de este enfoque está todavía en evaluación y no se recomienda fuera del protocolo actual. El objetivo de esta revisión fue evaluar las controversias sobre la ooforosalingectomía durante la histerectomía en pacientes con patología uterina benigna.

Palabras clave. Histerectomía, Neoplasias ováricas/prevención y control.

ABSTRACT

Hysterectomy is the most common surgical procedure in gynecological practice. During the operation, surgeons are faced with the decision whether or not to preserve the Fallopian tube and ovaries. In many cases, oophorosalingectomy is performed simultaneously with hysterectomy in order to prevent the development of ovarian neoplasms, especially high-grade serous ovarian carcinoma. This decision is important in view of the benefits and risks associated with resection of ovaries that may retain some hormonal activity after natural menopause. The risk of developing malignancies is low in the general population, while potential effects of ovarian cessation include increased cardiovascular, psychological and bone complications. Patients with BRCA1 and BRCA2 mutations may benefit from oophorosalingectomy. However, the oncologic safety of this approach is still under evaluation and is not recommended outside the current protocol. The objective of this review was to evaluate the controversies surrounding oophorosalingectomy during hysterectomy in patients with benign uterine pathology.

Key words: Hysterectomy, Ovarian neoplasms/prevention & control.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los conocimientos adquiridos sobre el tratamiento de enfermedades benignas de los órganos genitales femeninos, la cirugía sigue teniendo un papel fundamental. El avance en el desarrollo de tratamientos conservadores de las patologías genitales y uterinas ha llevado a la disminución del número de histerectomías. No obstante, sigue siendo un procedimiento frecuente. La frecuencia varía desde 10 cirugías / 10,000 pacientes en Dinamarca hasta 55 intervenciones / 10,000 pacientes en Estados Unidos. Los factores relacionados con el aumento de la frecuencia son raza, nivel educativo, estado socioeconómico, práctica médica y habilidad de los médicos tratantes⁽¹⁾.

Las indicaciones más comunes de histerectomía son las patologías benignas, incluidos los tumores benignos, como leiomiomas, hemorragias uterinas anormales severas que no responden al tratamiento farmaco-



lógico o quirúrgico poco invasivos. Otras indicaciones incluyen la hemorragia posmenopáusica, patologías cervicales malignas, endometriosis y prolapso genital^(2,3).

Durante la cirugía, la paciente y los cirujanos afrontan la difícil decisión sobre la conservación o no de los anexos uterinos (ovarios y trompas de Falopio). Hasta hace poco, la edad de la paciente era el factor decisivo. Una gran proporción de mujeres mayores de 40 años sometidas a histerectomía reunían los requisitos para someterse a ooforosalingectomía en forma simultánea⁽²⁾. En la actualidad, esta decisión es tomada luego de un cuidadoso análisis de factores adicionales claves para el futuro de la vida y salud de la mujer. Estos factores incluyen, además de la edad de la paciente, la vía de acceso quirúrgico (transabdominal o transvaginal) y la evaluación macroscópica de los ovarios durante la cirugía^(2,4).

La histerectomía con ooforosalingectomía bilateral es realizada en cerca del 40% de las pacientes de 40 a 44 años, en el 60% de las de 45 a 50 años y en el 78% de los casos mayores de 50 años^(3,4). La decisión de realizar la ooforosalingectomía ha cobrado interés desde que se conocen los efectos de la conservación de los anexos sobre algunas funciones de órganos y sistemas después que las mujeres alcanzan la menopausia. Estas funciones no pueden ser sustituidas por la terapia hormonal de reemplazo. Además, dadas las complicaciones y efectos adversos de este tratamiento, la decisión de conservar o no los ovarios debe tomarse con precaución⁽⁴⁾.

Durante la menopausia, los ovarios continúan siendo glándulas endocrinas activas que producen pequeñas cantidades de estrógenos y andrógenos, que son convertidos a estrona en el tejido adiposo. La estrona es el principal estrógeno de la mujer luego del cese de la función reproductiva⁽⁵⁾. En pacientes sometidas a ooforosalingectomía bilateral, las concentraciones de androstenediona, testosterona y estrona son significativamente menores que en las pacientes con al menos un ovario^(5,6). Los estrógenos exógenos no sustituyen la acción de las hormonas endógenas en su totalidad⁽¹⁾.

El objetivo de esta revisión fue evaluar las controversias sobre la realización de la ooforosalingectomía durante la histerectomía en pacientes con patología uterina benigna.

METODOLOGÍA DE LA BÚSQUEDA DE LA INFORMACIÓN

Entre marzo y julio de 2021 se realizó una búsqueda en bases de datos electrónicas de literatura científica biomédica (UpToDate, OvidSP, ScienceDirect, SciELO y PubMed) para investigar los artículos elegibles en los últimos 30 años (1991 a 2021). Los términos de búsqueda en las bases de datos empleados fueron: "ooforectomía profiláctica", "ooforosalingectomía", "histerectomía", "cáncer de ovario", "menopausia" y "prevención". Se incluyeron estudios de casos y controles, estudios de cohortes y revisiones sistémicas en inglés y en español realizados en humanos. En esta revisión fueron incluidas los potenciales beneficios y riesgos asociados a la decisión de conservar o no los anexos uterinos durante la histerectomía en pacientes con patologías benignas.

BENEFICIOS DE LA OOFOROSALPINGECTOMÍA DURANTE LA HISTERECTOMÍA

Existen varios argumentos a favor de la ooforosalingectomía bilateral durante la histerectomía, que son conocidos desde hace varias décadas y son aceptados por la mayoría de ginecólogos y oncólogos. El principal beneficio comunicado es la disminución del riesgo para desarrollar tumores malignos de ovario a futuro, aunque la posibilidad que esto ocurra generalmente es baja⁽⁷⁾. A pesar de los avances en el tratamiento, el cáncer de ovario sigue ocupando el quinto lugar entre las causas de muerte en las mujeres por neoplasias malignas, sin que exista evidencia de mejoría significativa de la tasa de supervivencia en los últimos 30 años⁽⁸⁾. Cada año mueren entre 14,000 y 16,000 mujeres por esta enfermedad solo en Estados Unidos^(9,10).

Debido a la ausencia de sintomatología en etapas tempranas de la enfermedad, no ha sido posible desarrollar una estrategia de detección suficientemente eficaz. Los métodos de diagnósticos de cáncer de ovario que incluyen cuestionarios clínicos de sintomatología, revisiones ginecológicas periódicas, evaluación ecográfica anual, determinación de marcadores tumorales, así como cualquier combinación de estos métodos, no alcanzan la capacidad diagnóstica y pronóstica eficaz para establecer el riesgo de desarrollar neoplasias malignas de ovario. Por otra parte, tampoco aumentan la tasa de super-



vivencia, que para los casos diagnosticados solo alcanza 42% a 44% a los 5 años, la cual es la más baja de todas las neoplasias malignas ginecológicas⁽¹⁰⁾.

La posibilidad de desarrollar neoplasias malignas ováricas durante la vida de la mujer es solo de 1,4%. Un estudio mostró que, en pacientes con cáncer de ovario, entre 4,5% y 18,2% tenían antecedentes de histerectomía, por lo que, desde el punto de vista oncológico, la ooforosalpingectomía solo protegería a este grupo de pacientes. Por otra parte, algunos investigadores han propuesto que solo 12% de los nuevos casos de cáncer de ovario al año podrían evitarse mediante la ooforosalpingectomía bilateral en mujeres mayores de 40 años⁽⁹⁾. Sin embargo, deben tenerse en cuenta los factores de riesgo que pueden complicar la decisión de la resección de los anexos uterinos. Estos factores asociados con el aumento del riesgo incluyen menarquía precoz, menopausia tardía, nuliparidad, raza blanca, endometriosis, dismenorrea, índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² y/o diagnóstico de síndrome de ovarios poliquísticos⁽¹¹⁾.

La ooforosalpingectomía bilateral también disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama, así como el riesgo global de desarrollar tumores malignos, especialmente en pacientes operadas antes de los 45 años. Pero aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Las causas de esta asociación no son conocidas hasta ahora^(2,9).

Alrededor del 10% de los casos de cáncer de ovario son hereditarios⁽¹²⁾. Las mujeres con mayor riesgo son aquellas con antecedentes familiares o portadoras de las mutaciones BRCA-1 y BRCA-2, las cuales pueden beneficiarse de la ooforosalpingectomía. Este procedimiento es recomendado a este grupo de pacientes, ya que reduce el riesgo de cáncer de ovario en 80% a 98% y de muerte de 10% al 3%. En estos casos, también reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama (50%) y muerte (en caso de BRCA-1, 85%, y BRCA-2, 72%)⁽¹³⁻¹⁵⁾. La evidencia sugiere la necesidad de desarrollar cuestionarios que evalúen el riesgo de cáncer de ovario, mama o colorrectal en pacientes sometidas a histerectomía por causas benignas, lo que facilitaría la decisión en pacientes con riesgo de cáncer⁽¹¹⁾.

Los tumores malignos de trompas de Falopio fueron considerados extremadamente raros

hasta hace poco. En los últimos años han aparecido varios estudios que han cambiado la visión del proceso de carcinogénesis de las trompas. Existen algunas evidencias que indican que, según el tipo histopatológico del cáncer, el proceso maligno primario comenzaría en la porción distal de las trompas de Falopio y no en el tejido ovárico. Esto es clave en el desarrollo del tipo más común de cáncer de ovario: carcinoma seroso de alto grado, así como otros tipos menos comunes como el endometriode y de células claras^(14,15). En vista de lo anterior, la salpingectomía reduciría el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, trompas de Falopio y peritoneo⁽¹⁶⁾.

Existe evidencia que muestra que el riesgo de cáncer de ovario también disminuye luego de la ooforosalpingectomía unilateral, dejando un ovario funcional. Esto permitiría evitar las complicaciones de la menopausia prematura y la caída brusca de la concentración de hormonas ováricas⁽¹⁴⁾. Sin embargo, la decisión de realizar este tipo de procedimiento sigue siendo controversial y son necesarios más estudios para evaluar sus beneficios y seguridad.

La histerectomía también reduce el riesgo de neoplasias malignas de los anexos en 36% y este efecto dura alrededor de 15 años⁽¹⁶⁾. Esto puede deberse a la disminución de la reserva ovárica que acelera el cese de la actividad gonadal, disminuye el número potencial de ovulaciones y el tránsito de potenciales carcinógenos⁽⁹⁾.

La ooforosalpingectomía durante la histerectomía, en la mayoría de los casos no prolonga en forma significativa el tiempo quirúrgico (solo requiere de 10 minutos adicionales independientemente de la vía de abordaje) y no aumenta la tasa de complicaciones quirúrgicas (necesidad de reintervención y transfusión de hemoderivados)^(8,17). Sin embargo, existe evidencia que complementar la histerectomía con resección de los anexos está asociado con aumento en el riesgo de lesión intestinal y de órganos vecinos, así como mayor frecuencia de infección, complicaciones cardíacas / respiratorias, comparado con la conservación de los anexos⁽¹⁰⁾.

En las pacientes con endometriosis, dolor pélvico crónico y antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica, la ooforosalpingectomía puede reducir significativamente la probabilidad de nuevas cirugías, que podría estar asociada



a procedimientos quirúrgicos extensos y complicados, con mayor riesgo de complicaciones perioperatorias. El riesgo general de repetir la cirugía debido a anomalías no tratadas es de 2% a 7% y aumenta en los casos de endometriosis: 13% después de 5 años y 23% después de 7 años de la cirugía^(10,18). En estos casos, la recomendación sería realizar cirugía conservadora solo en pacientes menores de 40 años de edad, aunque cada caso debe ser evaluado de forma individual (figura 1).

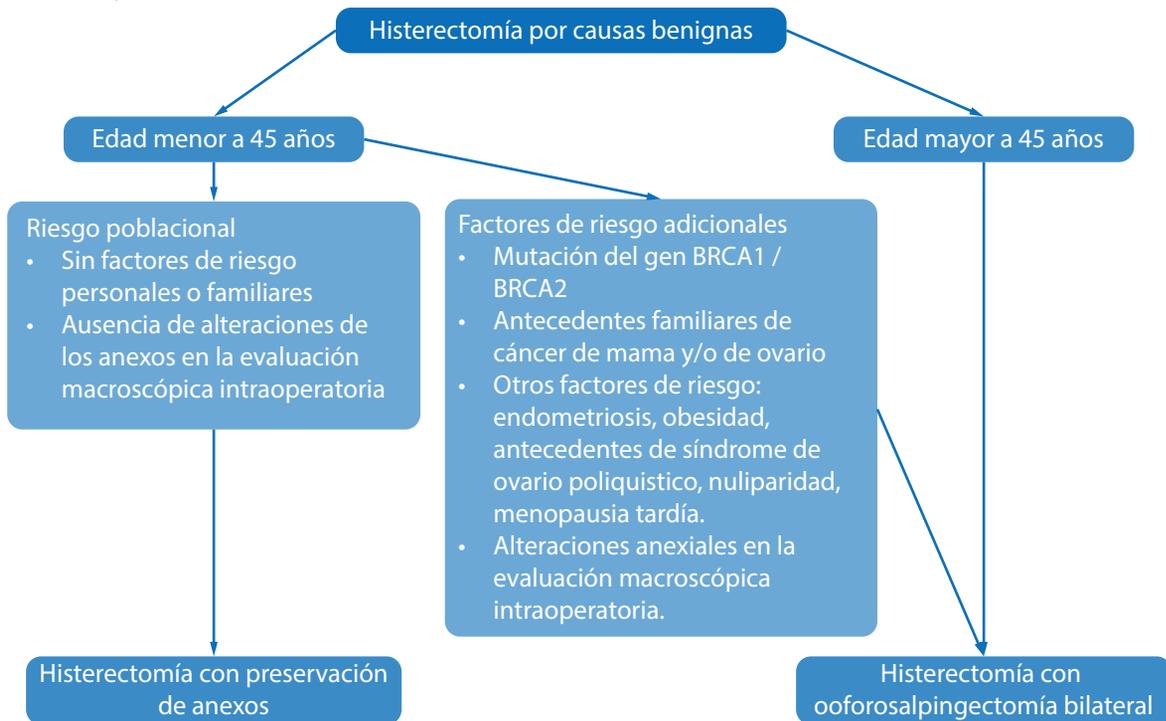
RIESGOS DE LA OOFOROSALPINGECTOMÍA DURANTE LA HISTERECTOMÍA

Los argumentos en contra de la ooforosalingectomía durante la histerectomía están respaldados parcialmente por la evidencia que indica un potencial aumento en la mortalidad general. Este aumento de la mortalidad está asociado a mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, coronaria e infarto del miocardio⁽¹⁹⁾. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en pacientes de edad avanzada y su aparición depende del tiempo transcurrido desde la menopausia. Se ha propuesto que puede ser consecuencia de los trastornos lipídicos secundarios a los cambios endocrinos relacionados al cese de la función ovárica.

Hasta ahora, existe controversia sobre los efectos de la terapia hormonal de reemplazo en la reversión de las consecuencias de la ausencia de las hormonas endógenas. Los resultados de varios estudios han mostrado que la menopausia natural en mujeres mayores de 50 años no aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y síndrome metabólico. El aumento de la incidencia de estas enfermedades está asociado con la castración quirúrgica y el riesgo es inversamente proporcional a la edad en la cual el procedimiento fue realizado⁽¹⁹⁾. La situación es similar en el caso de la ooforosalingectomía en menopáusicas hasta 65 años de edad, ya que existe mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en este grupo de pacientes⁽¹⁹⁻²¹⁾.

El uso de la terapia hormonal de reemplazo en los 5 años siguientes a la cirugía puede reducir o incluso eliminar los efectos adversos de la ooforosalingectomía, independientemente de otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares, incluida la enfermedad arterial coronaria⁽²²⁾. Estos resultados difieren de los obtenidos por otros estudios que encontraron mayor riesgo de hipertensión y enfermedad coronaria en pacientes ooforectomizadas, pero con el mismo número de eventos cardiovasculares. Ese estudio tampoco confirmó el aumento de la frecuencia de fracturas

FIGURA 1. ESQUEMA DEL PROCEDIMIENTO DURANTE LA HISTERECTOMÍA PARA LA DECISIÓN DE TIPO DE PROCEDIMIENTO.





osteoporóticas o mortalidad en el grupo de pacientes con ooforosalingectomía. No obstante, es necesario tener en cuenta que el estudio incluyó pacientes más jóvenes (51 años comparado con 63 años) y que el periodo de seguimiento fue más corto (8 años comparado con 24 años), lo que podría producir sesgos en los resultados⁽³⁾.

Otro efecto no deseado de la ooforosalingectomía durante la histerectomía en premenopáusicas es la sintomatología resultante de la deficiencia abrupta de hormonas ováricas. Los síntomas de la menopausia quirúrgica son más severos, molestos y de mayor duración (8 a 12 años) al compararlas con aquellas mujeres con cese natural de la actividad gonadal. La recomendación en estos casos es terapia hormonal de reemplazo hasta los 51 años para prevenir / disminuir los síntomas⁽²³⁾. Entre los síntomas, además de los vasomotores, están los trastornos cognitivos -demencia, depresión y trastornos de ansiedad-, cuya severidad está relacionada con la edad en la que se realizó la cirugía y pueden no mejorar con el tratamiento hormonal. Estos síntomas pueden empeorar y afectar la calidad de vida durante años, incluso en el caso de la ooforosalingectomía unilateral⁽⁸⁾. La frecuencia de la aparición de estos síntomas en menopáusicas no está bien definida⁽²⁴⁾.

La osteoporosis es otra enfermedad asociada a la menopausia que aumenta el riesgo de fracturas, que conducen a discapacidad severa, alteraciones de la movilidad e incluso la muerte. El riesgo está relacionado con la edad, pero el proceso se acelera en forma significativa después de la menopausia. En las mujeres con cese de la función gonadal precoz o después de la menopausia quirúrgica, la masa ósea a una edad más avanzada es menor comparada con aquellas en las que la menopausia comienza en forma más tardía⁽⁸⁾. Después de la menopausia, la persistencia de la actividad hormonal gonadal (producción de hormonas androgénicas con efectos anabólicos y formadoras óseas) puede reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas, aunque los datos son contradictorios⁽²⁵⁾.

Los datos de los estudios sobre calidad de vida y función sexual de las mujeres sometidas a ooforosalingectomía son limitados. Algunos investigadores indican que la reducción de las concentraciones séricas de testosterona y androstenediona conduce a disminución de la libido. Los andróge-

nos son convertidos periféricamente en estrógenos, lo que repercute en el mantenimiento e hidratación de tejidos urogenitales, atrofia e incidencia de infecciones del tracto urogenital^(6,8). Sin embargo, otros informes no suministran evidencias concluyentes para la asociación entre menopausia quirúrgica y disminución de la calidad de vida / función sexual^(8,26). Algunas mujeres refieren impacto negativo de la frecuencia y calidad de las relaciones sexuales luego de la cirugía⁽⁸⁾. Actualmente, se considera a este grupo de pacientes como candidatas potenciales al tratamiento con testosterona combinada con estrógenos o terapia solo con andrógenos por periodos cortos de tiempo⁽²⁶⁾. No obstante, algunas investigaciones en menopáusicas muestran deterioro de la calidad de la vida sexual como consecuencia de la ooforosalingectomía y que persiste a pesar del tratamiento de reemplazo con estrógenos⁽²⁷⁾.

El efecto más severo en mujeres sometidas a ooforosalingectomía es la enfermedad cardiovascular, que es la causa de muerte más importante en menopáusicas, ya que es responsable de más de 400,000 muertes anuales en los Estados Unidos, comparado con cerca de 15,000 muertes al año causadas por el cáncer de ovario⁽²⁸⁾. También son importantes los efectos neurológicos de la menopausia prematura, como los posibles trastornos de demencia o disminución de la autoestima en este grupo de pacientes.

CONCLUSIONES

En el momento de decidir la realización de la ooforosalingectomía durante la histerectomía es necesario evaluar detenidamente los datos de la paciente y estimar el riesgo de desarrollar cáncer de ovario, así como el potencial riesgo de complicaciones cardiovasculares, neurológicas y óseas en cada caso. Sin embargo, en mujeres menores de 65 años, sin factores de riesgo adicionales, los beneficios de la preservación de los ovarios parecen superar los riesgos asociados al posible desarrollo de neoplasias malignas. Por lo tanto, las mujeres en este grupo etario, sometidas a histerectomía por causas benignas, necesitan evaluación adicional para una posible ooforosalingectomía durante la histerectomía. Esta decisión es controversial y necesita cuidadosa consideración, en particular al discutir con la paciente los riesgos de la conservación ovárica y las posibles consecuencias de la menopausia quirúrgica.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tamhane N, Imudia AN, Mikhail E. Contemporary management of adnexa at the time of benign hysterectomy: a review of the literature. *J Obstet Gynaecol*. 2019;39(7):896-902. doi: 10.1080/01443615.2019.1581747
2. Mahal AS, Rhoads KF, Elliott CS, Sokol ER. Inappropriate oophorectomy at time of benign premenopausal hysterectomy. *Menopause*. 2017;24(8):947-53. doi: 10.1097/GME.0000000000000875
3. Matthews CA. Management strategies for the ovaries at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2016;43(3):539-49. doi: 10.1016/j.ogc.2016.04.011
4. Bossick AS, Katon JG, Gray KE, Ma EW, Callegari LS. Concomitant bilateral salpingo-oophorectomy at hysterectomy: Differences by race and menopausal status in the Veterans Affairs Health Care System, 2007-2014. *J Womens Health (Larchmt)*. 2020;29(12):1513-9. doi: 10.1089/jwh.2020.8503
5. Judd HL, Fournet N. Changes of ovarian hormonal function with aging. *Exp Gerontol*. 1994;29(3-4):285-98. doi: 10.1016/0531-5565(94)90008-6
6. Alidost F, Pakzad R, Dolatian M, Abdi F. Sexual dysfunction among women of reproductive age: A systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed*. 2021;19(5):421-32. doi: 10.18502/ijrm.v19i5.9251
7. Parker WH. Ovarian conservation versus bilateral oophorectomy at the time of hysterectomy for benign disease. *Menopause*. 2014;21(2):192-4. doi: 10.1097/GME.0b013e-31829be0a0
8. Hanley GE, Kwon JS, McAlpine JN, Huntsman DG, Finlayson SJ, Miller D. Examining indicators of early menopause following opportunistic salpingectomy: a cohort study from British Columbia, Canada. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(2):221.e1-221.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.005
9. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, et al. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol*. 2013;121(4):709-16. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182864350
10. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause*. 2013;20(1):110-4. doi: 10.1097/gme.0b013e31825a27ab
11. Vitonis AF, Titus-Ernstoff L, Cramer DW. Assessing ovarian cancer risk when considering elective oophorectomy at the time of hysterectomy. *Obstet Gynecol*. 2011;117(5):1042-50. doi: 10.1097/AOG.0b013e318212fcb7
12. Kaneyasu T, Mori S, Yamauchi H, Ohsumi S, Ohno S, Aoki D, et al. Prevalence of disease-causing genes in Japanese patients with BRCA1/2-wildtype hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *NPJ Breast Cancer*. 2020;6:25. doi: 10.1038/s41523-020-0163-1
13. Choi YH, Terry MB, Daly MB, MacInnis RJ, Hopper JL, Colonna S, et al. Association of risk-reducing salpingo-oophorectomy with breast cancer risk in women with BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):585-92. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.7995
14. Reade CJ, McVey RM, Tone AA, Finlayson SJ, McAlpine JN, Fung-Kee-Fung M, et al. The fallopian tube as the origin of high grade serous ovarian cancer: review of a paradigm shift. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014;36(2):133-40. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30659-9
15. Finch AP, Lubinski J, Møller P, Singer CF, Karlan B, Senter L, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol*. 2014;32(15):1547-53. doi: 10.1200/JCO.2013.53.2820
16. Chan JK, Urban R, Capra AM, Jacoby V, Osann K, Whittemore A, et al. Ovarian cancer rates after hysterectomy with and without salpingo-oophorectomy. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):65-72. doi: 10.1097/AOG.0000000000000061
17. Kotsopoulos J, Narod SA. Prophylactic salpingectomy for the prevention of ovarian cancer: Who should we target? *Int J Cancer*. 2020;147(5):1245-51. doi: 10.1002/ijc.32916
18. Shakiba K, Bena JF, McGill KM, Minger J, Falcone T. Surgical treatment of endometriosis: a 7-year follow-up on the requirement for further surgery. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1285-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181758ec6
19. Goldstein SR. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease: where is the pendulum now? *Climacteric*. 2014;17(6):721-2. doi: 10.3109/13697137.2014.968417
20. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause*. 2018;25(11):1262-74. doi: 10.1097/GME.0000000000001228
21. Newson L. Menopause and cardiovascular disease. *Post Reprod Health*. 2018;24(1):44-9. doi: 10.1177/2053369117749675
22. Poornima IG, Mackey RH, Allison MA, Manson JE, Carr JJ, LaMonte MJ, et al. Coronary artery calcification (CAC) and post-trial cardiovascular events and mortality within the Women's Health Initiative (WHI) Estrogen-Alone Trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(11):e006887. doi: 10.1161/JAHA.117.006887
23. Vearncombe KJ, Pachana NA. Is cognitive functioning detrimentally affected after early, induced menopause? *Menopause*. 2009;16(1):188-98. doi: 10.1097/gme.0b013e3181775eb4
24. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;389(1-2):7-12. doi: 10.1016/j.mce.2014.01.020
25. Huang G, Coviello A, LaValley MP, Ensrud KE, Cauley JA, Cawthon PM, et al. Surgical menopause and frailty risk in community-dwelling older women: Study of osteoporotic fractures. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(11):2172-7. doi: 10.1111/jgs.15505
26. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med*. 2014;11(3):831-9. doi: 10.1111/jsm.12426
27. Lonnée-Hoffmann R, Pinas I. Effects of hysterectomy on sexual function. *Curr Sex Health Rep*. 2014;6(4):244-51. doi: 10.1007/s11930-014-0029-3
28. Rema P. Gynecological cancers-the changing paradigm. *Indian J Surg Oncol*. 2019;10(1):156-61. doi: 10.1007/s13193-018-0842-7