

# Risco de Carcinomatose Peritoneal após Salpingo-ooforectomia Profilática

SteenbeeK et al (2022). J Clin Oncol; 40:17

# Introdução

- Mulheres com **variantes patogénicas *BRCA1/2*** têm **risco aumentado de desenvolver cancro do ovário**, pelo que é recomendada **salpingo-ooforectomia redutora de risco (RRSO) atempadamente**.
  - Vigilância com ecografia e/ou CA 125 é insuficiente, pelo que se recomenda cirurgia redutora de risco aos 35-40 anos se *BRCA1* e aos 40-45 anos se *BRCA2*.
  - Redução de risco de carcinoma epitelial do ovário em até 96%, porém **persiste risco de desenvolvimento de carcinomatose peritoneal (CP)**, estimado em **3.9% se *BRCA1*** e **1.9% se *BRCA2***, aos 20 anos após RRSO.

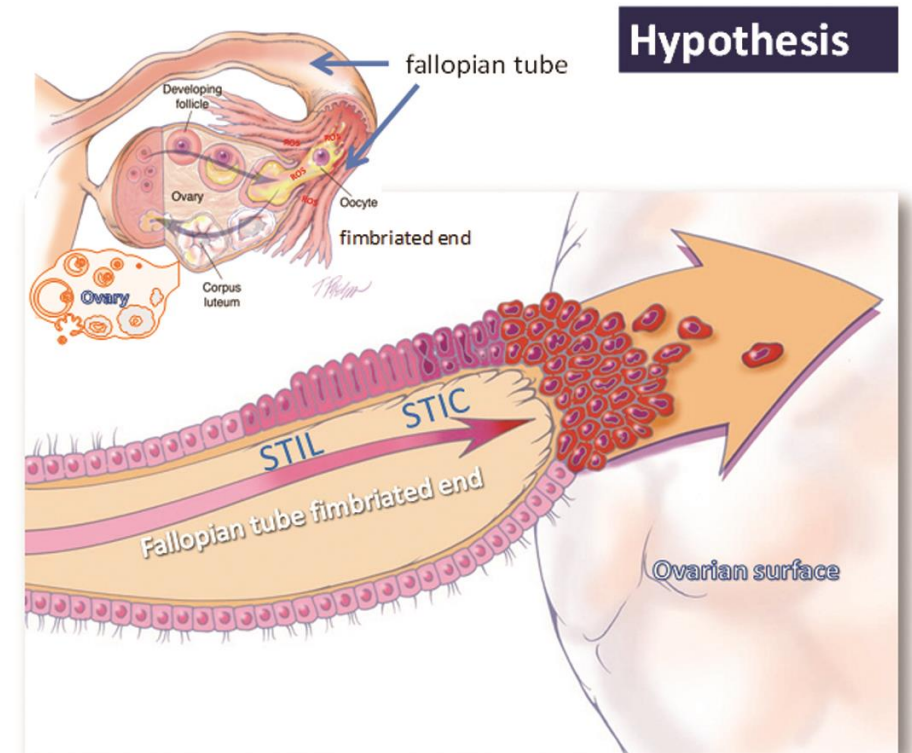


Quais os factores de risco?

Qual a etiologia da carcinomatose peritoneal?

# Introdução

- Tem sido proposto que a CP tem origem em células da trompa de Falópio e não do peritoneu pélvico:
  - O carcinoma intra-epitelial seroso da trompa não invasivo (STIC) pode ser lesão precursora do carcinoma seroso de alto grau do ovário.



**Proposed development of ovarian HGSC by direct shedding and implantation of STIC cells from the fimbria onto the ovarian surface.** CIN: chromosomal instability. ROS: Reactive oxygen species (free radicals).

# Métodos

- **Objectivos:** avaliar o risco de CP em mulheres com mutações *BRCA1/2* submetidas a RRSO com detecção de STIC.
- **Revisão sistemática e meta-análise de dados individuais:**
  - Dados agregados de 15 estudos publicados e 3 estudos ainda não publicados: 4754 mulheres → 122 com presença de STIC na RRSO;
  - Dados individuais: 3121 mulheres → 115 com presença de STIC na RRSO.



Diferenças nos resultados não foram significativas ( $p = 0.678$ ), e a heterogeneidade entre os estudos foi baixa (máximo 20%).

# Resultados

**TABLE 2.** Characteristics of the Women From Whom Individual Patient Data Are Available

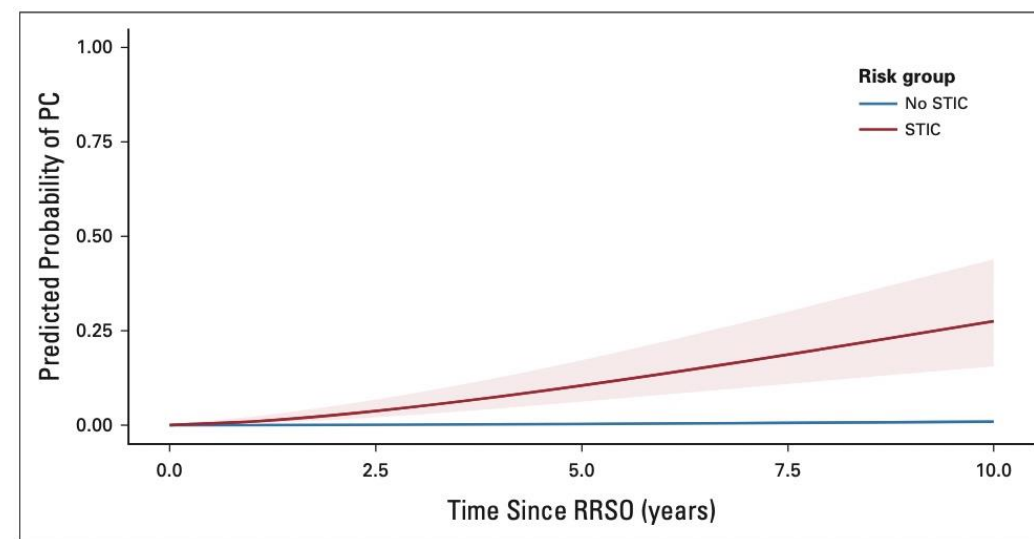
Characteristic	Women With STIC (n = 115)		Women Without STIC or Carcinoma (n = 3,006)		P
	No., Median	%, Range	No., Median	%, Range	
Age at RRSO, years (median/range)	52	36-77	46	24-80	< .001
<i>BRCA</i> -PV type					.003
<i>BRCA1</i>	81	70.4	1,729	57.5	
<i>BRCA2</i>	29	25.2	1,261	41.9	
<i>BRCA1</i> and 2	0	0	16	0.5	
Unknown	5	4.3	0	0	
Menopausal status at RRSO					.001
Premenopausal	19	16.5	684	22.8	
Postmenopausal	35	30.4	496	16.5	
Unknown	61	53.1	1,826	60.8	
Breast cancer in personal history					.726
No	34	29.6	573	19.1	
Yes	26	22.6	371	12.3	
Unknown	55	47.8	2,062	68.9	
Localization					
Fimbriae	56	48.7			
Proximal tube	8	7.0			
Unknown	51	44.4			
Focality					
Unifocal	40	34.8			
Multifocal	12	10.4			
Unknown	63	54.8			
No. of lesions (n = 52)	1	1-6			
Laterality					
Unilateral	54	47.0			
Bilateral	6	5.2			
Unknown	55	47.9			
Size (mm) (n = 28)	1.5	0.1-8.0			

# Resultados

	STIC presente	STIC ausente
Desenvolvimento de PC após RRSO, % (n)	<b>13</b> (15)	0.4 (12)
HR 33.9 (IC 95%, 15.6-73.9; p < 0.001)		
Tempo mediano desde RRSO até CP, meses	<b>48.0</b> (18-118)	50.8 (18-160)
Risco cumulativo de CP aos 5 anos, % (IC 95%)	<b>10.5</b> (6.2-17.2)	0.3 (0.2-0.6)
Risco cumulativo de CP aos 10 anos, % (IC 95%)	<b>27.5</b> (15.6-43.9)	0.9 (0.6-1.4)

Follow-up mediano 52.5 meses em ambos os grupos.

Risco de CP:  
3.9% se BRCA1  
1.9% se BRCA2



**FIG 3.** Predicted probability of PC after RRSO. PC, peritoneal carcinomatosis, RRSO, risk-reducing salpingo-oophorectomy, STIC serous tubal intraepithelial carcinoma.

# Resultados

A **presença de STIC na RRSO** associou-se com:

- Portadores de mutações **BRCA1**
- **Idade** avançada na altura da RRSO
  - Neste caso, quando o **STIC era detectado, a idade avançada já não era factor de risco** para desenvolvimento de CP.

# Resultados

Staging surgery		
Complete	11	9.6
Partial	17	14.8
No staging	75	65.2
Unknown	12	10.4
Chemotherapy		
Yes	11	9.6
No	96	83.5
Unknown	8	7.0

- 28 mulheres submetidas a cirurgia de estadiamento.
- 11 mulheres submetidas a quimioterapia (QT):
  - 1 fez platina em monoterapia;
  - 10 fez combinação de platina e paclitaxel;
  - Mediana de ciclos realizados: 6 (2-6).



**Nenhum caso de CP durante o *follow-up***



# Discussão

- Associação entre o risco de CP em mulheres *BRCA1/2* mutadas e o achado de STIC na RRSO, com **risco cumulativo** de 27.5% aos 10 anos.
- Apesar da idade à data da RRSO não influenciar o risco de desenvolvimento de CP quando o STIC é detectado, a presença deste aumenta com a idade, pelo que se **mantém a recomendação de RRSO em idade jovem** conforme *guidelines* actuais.

# Discussão

- **Nenhuma mulher que foi submetida a cirurgia de estadiamento ou QT após RRSO com detecção de STIC desenvolveu CP, mas os dados são insuficientes para fazer recomendações clínicas.**
- Apesar do HR elevado, **a etiologia desta associação ainda não está esclarecida**, podendo o STIC ser um sinal de um **processo oncogénico mais abrangente** e não a origem neoplásica em si.
  - Parece **pouco provável** que a **CP tenha origem em carcinomas invasivos que não são detectados na RRSO**, também tendo em conta o **tempo** verificado desde a cirurgia ao diagnóstico de CP.

# Conclusão

- Mulheres **portadoras de mutações *BRCA1/2*** têm **risco aumentado de CP caso seja detectado STIC na RRSO**, e este risco aumenta ao longo do **tempo**.
- A **avaliação anatomo-patológica da RRSO deve ser sistematizada** de forma a maximizar a detecção de STIC (protocolo SEE-FIM).
- Caso seja detectado STIC na RRSO, poderá ser **equacionada cirurgia de estadiamento**, mas o **papel da QT ou iPARP não é claro** neste contexto.
- **Investigação futura** deverá tentar esclarecer as características do STIC, a etiologia da CP e a melhor abordagem clínica após diagnóstico do STIC.

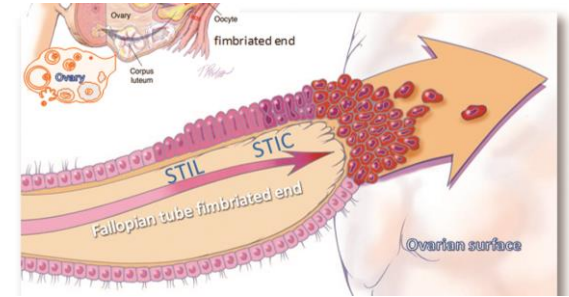
# Cartas ao Editor

- **Limitações do estudo:**
  - **Viés de publicação:** doença rara, apesar da utilização de dados ainda não publicados;
  - **Viés de detecção:** estudo retrospectivo;
  - **Perda para *follow-up*:** doentes com STIC poderiam ter sido monitorizados de forma mais apertada que aqueles sem STIC;
  - **Erro de medição:** alguns doentes podem ter sido submetidos a cirurgia incompleta ou a avaliação patológica não ter sido sistemática.

# Cartas ao Editor

- **Associação de mutações *BRCA1/2* a outras neoplasias:**
  - 22.6% (n = 26) de doentes com STIC tinham história de cancro da mama, mas...
  - Quantas mulheres com STIC e CP tinham história de cancro da mama?
  - Será que há **risco aumentado de CP em mulheres com história de cancro da mama?**
- **Características da carcinomatose peritoneal:**
  - Representa um grupo heterogéneo de neoplasias primárias e secundárias, pelo que o **esclarecimento histológico da CP** poderá guiar a investigação etiológica;
  - O longo intervalo de tempo entre a detecção de STIC e CP é pouco sugestivo da origem da CP ser carcinoma invasivo não identificado pela patologia;
  - Achados de mutações somáticas TP53 no STIC e CP sugere evolução clonal.

# Cartas ao Editor



- **Lesões pré-malignas:**

- A lesão intra-epitelial serosa da trompa é mais precoce que o STIC e deverá ser também pesquisada após RRSO;
- Haverá risco aumentado de CP em doentes *BRCA1/2* mutadas com esta lesão?

- **Aplicabilidade clínica:**

- **Mulheres sem STIC detectado na RRSO têm risco muito baixo de desenvolver CP;**
- Cerca de 3% da população do estudo apresentada STIC, e nestas doentes há **muita incerteza relativamente à melhor abordagem:** deve ser considerado re-estadiamento cirúrgico, mas não se pode recomendar QT adjuvante;
- **RRSO atempada** de acordo com as *guidelines* é importante, devendo o pedido de anatomia patológica realçar o alto risco destas doentes e a avaliação patológica ser realizada de acordo com **protocolo SEE-FIM.**



**Obrigada pela atenção!**

**Carolina Capucho Pereira**  
Grupo de tumores genito-urinários  
*Journal club*, 15 de Setembro de 2022