

XXV CONGRESSO NAZIONALE

AIRO 2015



Impatto della mutazione BRCA sull'outcome delle pazienti affette da neoplasia mammaria: esperienza della Radioterapia Oncologica dell'Università di Firenze

I. Desideri, M. Baki, L. Di Brina, M. Loi, M. Di Perna, L. Candita, V. Scotti, C. De Luca Cardillo, L. Orzalesi, D. Casella, M. Bernini, L. Sanchez, J. Nori, S. Bianchi, I. Meattini, e L. Livi
Radioterapia Oncologica – Ospedale Universitario Careggi
Firenze

Introduzione

- In pazienti portatrici di mutazioni BRCA il rischio di sviluppare una neoplasia mammaria si attesta tra 40-87% in pazienti BRCA1 mutate e 18-88% in pazienti BRCA2 mutate
- Solitamente viene osservata una maggiore aggressività biologica con grading elevato, maggiore incidenza di negatività recettoriale ormonale e staging avanzato all'esordio
- Il valore prognostico della mutazione del gene BRCA1/BRCA2 nelle paziente affette da neoplosia mammaria è attualmente controverso.

Worse Breast Cancer Prognosis of *BRCA1/BRCA2* Mutation Carriers: What's the Evidence? A Systematic Review with Meta-Analysis

Alexandra J. van den Broek¹, Marjanka K. Schmidt^{1,2*}, Laura J. van 't Veer², Rob A. E. M. Tollenaar³, Flora E. van Leeuwen¹

- Meta-analisi di 66 studi clinici
- Qualità eterogenea dei dati presenti in letteratura
- Ad oggi non presenti dati con alto livello di evidenza che supportino l'idea che la mutazione BRCA conferisca una prognosi peggiore alle pazienti.

Obiettivo dello studio

Identificare le caratteristiche clinico-patologiche di tumori BRCA positivi ed analizzare l'impatto della mutazione BRCA sull'outcome in una coorte di pazienti con diagnosi di neoplasia mammaria in età giovanile o con rischio eredo-familiare elevato.

Materiali e Metodi

- Casistica retrospettiva (1992-2014)
- Pazienti sottoposte determinazione genetica status BRCA in seguito a diagnosi di eteroplasia mammaria
- Trattamenti sistemici e loco-regionali effettuati presso la SODc Radioterapia dell'AOU Careggi.
- Identificati ed analizzati i parametri clinico-patologici e relativi all'outcome delle pazienti in termini di LR-DFS,DM-DFS e OS

Risultati

- Follow-up mediano: 5.8 anni (range 1-30)
- 86 pazienti
- 106 tumori → 20 secondi tumori mammari
- Età media alla prima diagnosi: 45 anni (range 22 –55)
- Mutazioni BRCA: 51 (59%)
 - BRCA1: 35
 - BRCA2: 16

Non differenze significative fra i due gruppi di pazienti
(BRCA mutate vs non mutate analizzati per età ed incidenza di secondi tumori)

Trattamenti effettuati nei primi tumori

	Totale pazienti	BRCA mutate	BRCA wild type
Chirurgia T			
•Conservativa	47	25	22
•Radicale	39	26	13
Chirurgia N			
•Linfonodo Sentinella	42	19	23
•Linfadenectomia	44	32	12
Chemioterapia adiuvante			
• Sì	52	39	13
•No	34	12	22
Terapia Ormonale			
•Sì	46	24	22
•No	40	27	13
Radioterapia adiuvante			
•Sì	58	35	23
•No	28	16	12

Trattamenti effettuati nei secondi tumori

	Totale pazienti	BRCA mutate	BRCA wild type
Chirurgia T			
•Conservativa	11	6	5
•Radicale	9	4	5
Chirurgia N			
•Linfonodo Sentinella	16	9	7
•Linfadenectomia	4	1	3
Chemioterapia adiuvante			
• Sì	12	8	4
•No	8	2	6
Terapia Ormonale			
•Sì	9	1	8
•No	11	9	2
Radioterapia adiuvante			
•Sì	14	4	10
•No	6	6	-

Caratteristiche isto-patologiche principali del totale dei tumori

	Totale	BRCA mutate	BRCA wild type
pT			
•pT1	86	45	41
•pT ≥2	20	16	4
pN			
•pN0	70	37	33
•pN1	29	18	11
•pN2-3	7	6	1
G			
•G1	9	3	6
•G2-G3	97	58	39
ER/PgR			
•Positivo	62	28	34
•Negativo	44	33	11
HER2			
• FISH/IHC +	14	8	6


Mutazione BRCA e fenotipo tumorale

- All'**analisi univariata** è stata riscontrata una correlazione significativa tra la presenza della mutazione BRCA e la dimensione del pT ($p=0.033$), il grado nucleare elevato G2-3 ($p=0.0094$), lo stato recettoriale estrogenico ($p=0.0049$) e progestinico ($p=0.018$) negativo, l'entità del coinvolgimento linfonodale ($p=0.012$)
- Alla **regressione multivariata** lo stato linfonodale ascellare positivo e lo stato ormonale negativo sono i parametri che permangono statisticamente significativi ($p=0.0093$ e $p=0.0092$, rispettivamente)

Outcome dei pazienti

Al momento dell'analisi sono stati registrati:

- 6 decessi
- 12 Recidive locali
- 11 Ricadute metastatiche



E' stato valutato l'impatto sull'outcome nei pazienti dei seguenti fattori: età, status BRCA, stadio di malattia, tipo di chirurgia, grado ,ormonosensibilità, terapie adiuvanti effettuate, incidenza di secondi tumori.

Mutazione BRCA e outcome dei pazienti

- Nessun fattore è risultato significativamente correlato al rischio di recidiva locale
- In termini di rischio di ricaduta a distanza di malattia i seguenti fattori sono risultati statisticamente significativa all'analisi univariata: **status BRCA (p = 0.013), pT (p= 0.022), pN (p = 0.013)**.
- All'analisi multivariata il **coinvolgimento linfonodale** si è confermato come unico fattore significativo. (**p = 0.012**)

Conclusioni

La nostra esperienza conferma le note caratteristiche epidemiologiche e cliniche delle neoplasie mammarie in pazienti con mutazione BRCA , caratterizzati da un profilo aggressivo con staging nodale alla diagnosi avanzato, e negatività recettoriale ormonale.

Nella nostra esperienza l'outcome delle pazienti portatrici di mutazione BRCA è prevalentemente influenzato dallo stadio di malattia, analogamente come la controparte di pazienti non BRCA mutate.