

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 Broek<sup>1</sup>, Marjanka K. Schmidt<sup>1,2\*</sup>, Laura J. van 't Veer<sup>2</sup>, Rob A. E. M. Tollenaar<sup>3</sup>, Flora E. van Leeuwen<sup>1</sup>

- 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
<b>Chirurgia T</b>			
•Conservativa	47	25	22
•Radicale	39	26	13
<b>Chirurgia N</b>			
•Linfonodo Sentinella	42	19	23
•Linfadenectomia	44	32	12
<b>Chemioterapia adiuvante</b>			
• Sì	52	39	13
•No	34	12	22
<b>Terapia Ormonale</b>			
•Sì	46	24	22
•No	40	27	13
<b>Radioterapia adiuvante</b>			
•Sì	58	35	23
•No	28	16	12

# Trattamenti effettuati nei secondi tumori

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

## Caratteristiche isto-patologiche principali del totale dei tumori

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

# Mutazione BRCA e fenotipo tumorale

- All'**analisi univariata** è stata riscontrata una correlazione significativa tra lo 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.