

Radioterapia nelle pazienti BRCA positive

***Filippo Alongi,
Associate Professor
Chair of Radiation Oncology Department***



Neoplasie della Mammella: dati numerici sulla radioterapia

- » 35.000 nuovi casi l'anno (**1 donna su 20**)
- » 7.000 in età <50 anni
- » La radioterapia è componente fondamentale dell'approccio terapeutico locale e conservativo del tumore della mammella (QUART).
- » 80% delle pazienti sottoponibili a trattamento conservativo (chirurgia non demolitiva+radioterapia)
- » RT su mammella operata <75% rischio di recidiva rispetto alla sola chirurgia
- » 24.000 pazienti/anno che afferiscono ai centri di radioterapia in Italia.



RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Razionale nell'utilizzo della RT:

- 1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA**
 - 2. DOPO MASTECTOMIA**
-

Razionale nell'utilizzo della RT:

1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Anni '60 : massimo trattamento tollerabile

Razionale:

- Difficoltà a controllare la malattia
- Incertezze sulla sua biologia
- Diagnosi spesso tardive



Trattamenti aggressivi:
mastectomia radicale

Razionale nell'utilizzo della RT:

1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Anni '60 : massimo trattamento tollerabile

Conseguenze:

- Pazienti lungo sopravvivenenti.
- Trauma psicologico (no chirurgia ricostruttiva)
- Rifiuto dell'intervento demolitivo e quindi della malattia.



Impatto drammatico sulla qualità
della vita.

Razionale nell'utilizzo della RT:

1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Anni '70 : minimo trattamento efficace

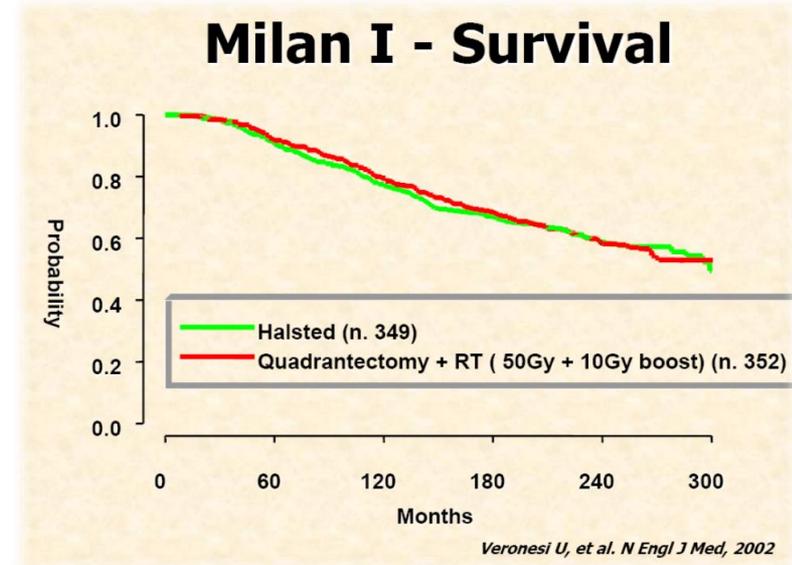
Razionale:

- Migliori conoscenze biologiche
- Maggior precocità diagnostica
- Introduzione della multidisciplinarietà



Terapie conservative:

quadrantectomia + radioterapia



Razionale nell'utilizzo della RT:

1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Quadrantectomia + RT vs MASTECTOMIA

- Sopravvivenza sovrapponibile
- Maggior accettazione della cura.
- Miglior risultato estetico e conseguentemente
 - Migliore qualità della vita.



Razionale nell'utilizzo della RT:

1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Trattamenti locali:

“dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace”

- U. Veronesi. New England Journal Medicine 1981: **“Trial Milano I”** studio prospettico randomizzato con 701 pts, due bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale secondo Halsted e QUART

OS E DFS sovrapponibili nei due bracci. Recidiva locale con QUART del 4,8 %



- B.Fisher. New England Journal Medicine 1985 e 89. **“Studio NSABP”** con 1843 pts, 3 bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale, tumorectomia + RT, tumorectomia senza RT

OS e DFS comparabili nei primi due bracci (uguale tasso di recidive del 12%).

Tasso di recidive alto per la sola tumorectomia (quasi del 50%).



Razionale nell'utilizzo della RT:

1. DOPO CHIRURGIA CONSERVATIVA

Trattamenti locali:

“dal massimo trattamento tollerabile al minimo efficace”

- U. Veronesi. New England Journal Medicine 1981: **“Trial Milano I”** studio prospettico randomizzato con 701 pts, due bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale secondo Halsted e QUART

DATI CONFERMATI A 20 ANNI



- B.Fisher. New England Journal Medicine 1985 e 89. **“Studio NSABP”** con 1843 pts, 3 bracci:

Comparazione tra mastectomia radicale, tumorectomia + RT, tumorectomia senza RT

DATI CONFERMATI A 20 ANNI



Razionale nell'utilizzo della RT:

2. DOPO MASTECTOMIA

Razionale nell'utilizzo della RT:

2. DOPO MASTECTOMIA

RT POST-MASTECTOMIA: QUANDO?

2.2.2 Radioterapia dopo mastectomia totale

L'irradiazione della parete toracica e delle stazioni di drenaggio linfonodale è indicata nei seguenti casi:

- a) Nei T3N+ e nei T4 qualsiasi N (15-17,25-34) (categoria di evidenza 1 del NCCN). Nei T3N0, in base ai fattori di rischio, il trattamento potrebbe essere somministrato sulla sola parete toracica o non essere effettuato
- b) Tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla parete toracica, al muscolo pettorale, alla cute, indipendentemente dallo stato linfonodale (34)
- c) Tumore di dimensioni fino a 5 cm (T1-2) con metastasi ai linfonodi ascellari in numero uguale o superiore a 4 (15,16,29-34) (categoria di evidenza 2A del NCCN)
- d) Presenza di margini positivi, soprattutto in presenza di altri fattori di rischio (15,35), anche se i dati della letteratura non sono conclusivi.



Razionale nell'utilizzo della RT:

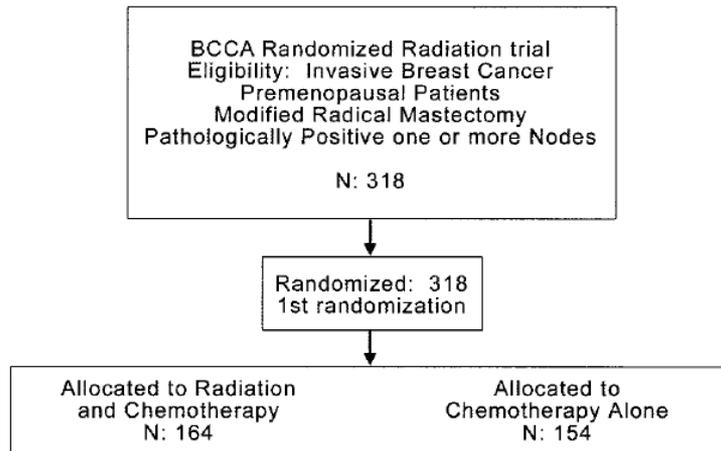
2. DOPO MASTECTOMIA

RT POST-MASTECTOMIA: PERCHE'?

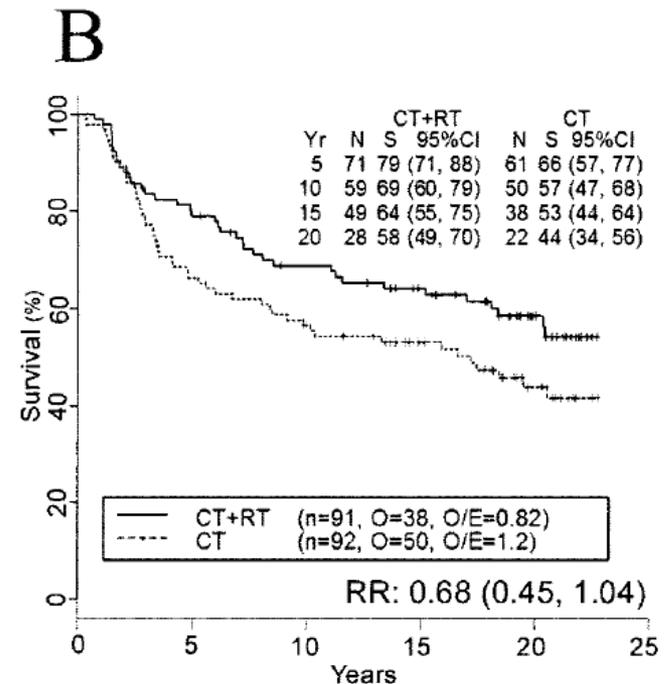
ARTICLES

Locoregional Radiation Therapy in Patients With High-Risk Breast Cancer Receiving Adjuvant Chemotherapy: 20-Year Results of the British Columbia Randomized Trial

Joseph Ragaz, Ivo A. Olivetto, John J. Spinelli, Norman Phillips, Stewart M. Jackson, Kenneth S. Wilson, Margaret A. Knowling, Christopher M. L. Coppin, Lorna Weir, Karen Gelmon, Nhu Le, Ralph Durand, Andrew J. Coldman, Mohamed Manji



J Natl Cancer Inst. 2005 Jan 19;97(2):116-26.



Razionale nell'utilizzo della RT:

2. DOPO MASTECTOMIA

RT POST-MASTECTOMIA: PERCHE'?

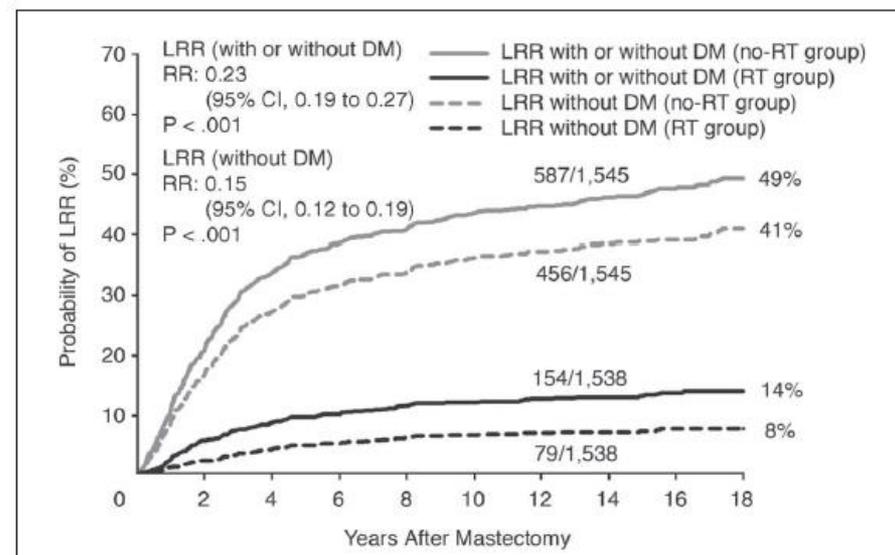
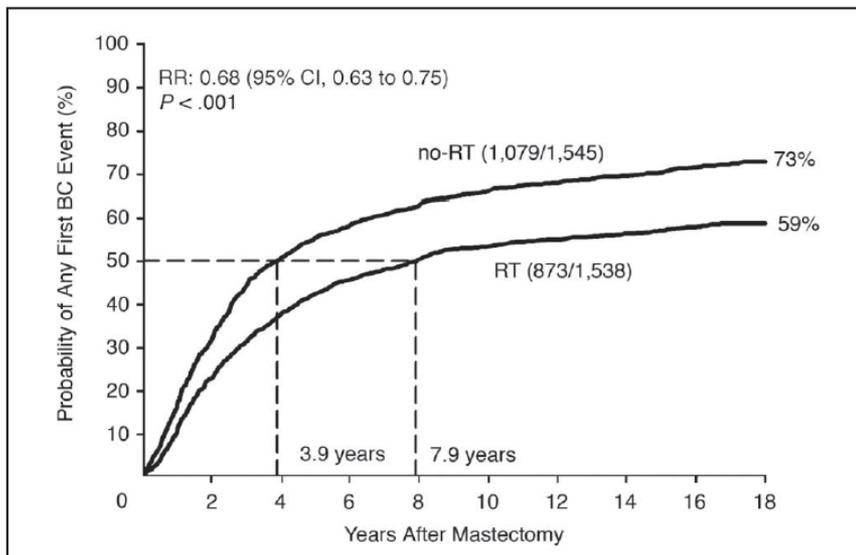
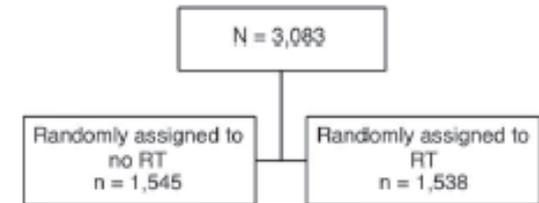
VOLUME 24 · NUMBER 15 · MAY 20 2006

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

Danish Breast Cancer Cooperative Group

Study of Failure Pattern Among High-Risk Breast Cancer Patients With or Without Postmastectomy Radiotherapy in Addition to Adjuvant Systemic Therapy: Long-Term Results From the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c Randomized Studies



Neoplasie della Mammella: BRCA +

-Familiarità ed ereditarietà: anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni: BRCA-1 e BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%⁶ (vedere paragrafo 9.4).

Altri fattori ereditari sono rappresentati da:

- Mutazioni del gene ATM (Ataxia Telangiectasia Mutated)⁷ o del gene CHEK2^{8,9}
- Mutazione del gene PALB2¹⁰
- Sindrome di Li-Fraumeni (mutazione di p53)
- Sindrome di Cowden (mutazione del gene PTEN)
- Atassia-teleangiectasia, sindrome di Peutz-Jeghers.



Neoplasie della Mammella: BRCA +

Tabella 10 - Rischio cumulativo medio di carcinoma mammario e dell'ovaio a 70 anni in donne con mutazione di BRCA 1/2⁷⁸

	Mutazione di BRCA1	Mutazione di BRCA2
Rischio di carcinoma mammario	57% (95% CI, 47% - 66%)	49% (95% CI, 40% - 57%)
Rischio di carcinoma ovarico	40% (95% CI, 35% - 46%)	18% (95% CI, 13% - 23%)

Recentemente uno studio di popolazione condotto su donne Ebreo Ashkenazi BRCA1/2 carriers ha dimostrato un aumentato rischio di tumore ovarico a 80 anni per le donne BRCA2 carriers⁷⁹

Tabella 11. Rischio cumulative medio di tumore della mammella e dell'ovaio in BRCA1/2 carriers

Anni	Rischio di tumore mammario		Rischio di tumore ovarico		Rischio di tumore mammario od ovarico	
	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2	BRCA1	BRCA2
30	0.02 (0.02)	0	-	-	0.03 (0.02)	0
40	0.17 (0.04)	0.04 (0.03)	0	0	0.23 (0.05)	0.04 (0.03)
50	0.35 (0.06)	0.09 (0.05)	0.05 (0.03)	0.03 (0.03)	0.41 (0.06)	0.16 (0.06)
60	0.41 (0.06)	0.26 (0.08)	0.27 (0.07)	0.07 (0.05)	0.60 (0.07)	0.33 (0.09)
70	0.52 (0.08)	0.32 (0.09)	0.47 (0.10)	0.13 (0.07)	0.77 (0.07)	0.47 (0.11)
80	0.60 (0.10)	0.40 (0.11)	0.53 (0.11)	0.62 (0.18)	0.83 (0.07)	0.76 (0.13)



Neoplasie della Mammella: BRCA +

Trattamento Radiante

CHIRURGIA E RADIOTERAPIA

- Ancora dibattuta è l'opzione chirurgica da riservare a pazienti con mutazione *BRCA1/2* e diagnosi di carcinoma mammario: chirurgia conservativa e radioterapia oppure chirurgia radicale.

Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore contro laterale, esso può arrivare fino al 40% a 25 anni, soprattutto nelle donne *BRCA1* carriers¹⁴⁰. Tale rischio è più elevato anche in donne BRCA mutate sottoposte ad annessiectomia¹⁴⁰ e dipende dall'età al momento della diagnosi iniziale¹⁴⁷. A causa di un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore primitivo, molte pazienti portatrici di mutazione scelgono di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario. La scelta di effettuare una mastectomia profilattica bilaterale al momento dell'intervento chirurgico per la prima neoplasia suggerisce la necessità di eseguire un test genetico rapido (entro 4 settimane). Inoltre è ormai dimostrato che l'offerta di una mastectomia bilaterale all'esordio della prima neoplasia è maggiormente accettata rispetto alla proposta di una chirurgia controlaterale ritardata (41,7% vs. 4,7%)¹⁴⁸.



Neoplasie della Mammella: BRCA +

Trattamento Radiante

Malattia primitiva

Future Direction

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Trattamento Radiante

```
graph TD; A[Trattamento Radiante] --- B[Malattia primitiva]; B --- C[Ipsilaterale]; B --- D[Controlaterale];
```

Malattia primitiva

Ipsilaterale

Controlaterale

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: *Ipsilaterale*

Complications of Treatment

Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: A critical review of the literature

Effetto cancerogeno RT-legato per la mammella ipsilaterale.

Carcinogenic effect of adjuvant radiotherapy for primary breast cancer

Adjuvant radiotherapy after breast conserving surgery or mastectomy might be associated with an increased risk of a second primary breast cancer applying to the complete area of healthy breast tissue (ipsilateral and/or contralateral) exposed to (scattering of) ionizing radiation. Quantifying this risk, however, is quite challenging for several reasons.

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: *Ipsilaterale*

Complications of Treatment

Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: A critical review of the literature

Firstly, developing a true ipsilateral *recurrence* after breast cancer treatment is not due to the detrimental effects of adjuvant radiotherapy, but rather caused by failure of the adjuvant radiotherapy. Differentiating between a true recurrence, originating from residual cancer cells, and a second primary breast cancer, arising within residual glandular breast tissue, however, was not easy in times that molecular techniques were not yet available.

Non facile distinguere una recidiva da un secondo tumore

Secondly, it is important to use within studies the most appropriate optimal control group. Investigating the risk of an *ipsilateral* second breast cancer in patients treated with breast conserving therapy including radiotherapy, the comparison should be made with patients undergoing breast conserving surgery *without* adjuvant radiotherapy. This question has been previously investigated by several randomized trials comparing breast conserving surgery with or without radiotherapy, and the results have been studied in

Neoplasie della Mammella: BRCA +

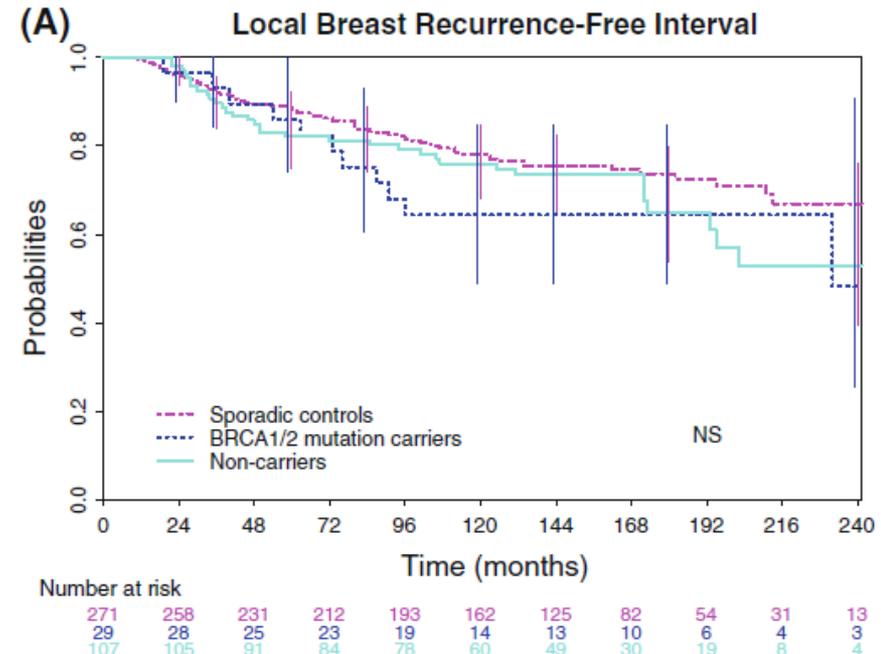
Malattia primitiva: *Ipsilaterale*

Breast Cancer Res Treat (2010) 120:119–126
DOI 10.1007/s10549-009-0685-6

CLINICAL TRIAL

Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in *BRCA1/2* mutation carriers? Long-term results and review of the literature

riers and controls. Overall median follow-up was 161 months. There was no significant difference in ipsilateral tumours between mutation carriers, non-carriers and controls ($P = 0.13$). On multivariate analysis, age was the most significant predictor for ipsilateral recurrence



Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: *Rischio tumore controlaterale*

Vs BRCA -

BRCA +

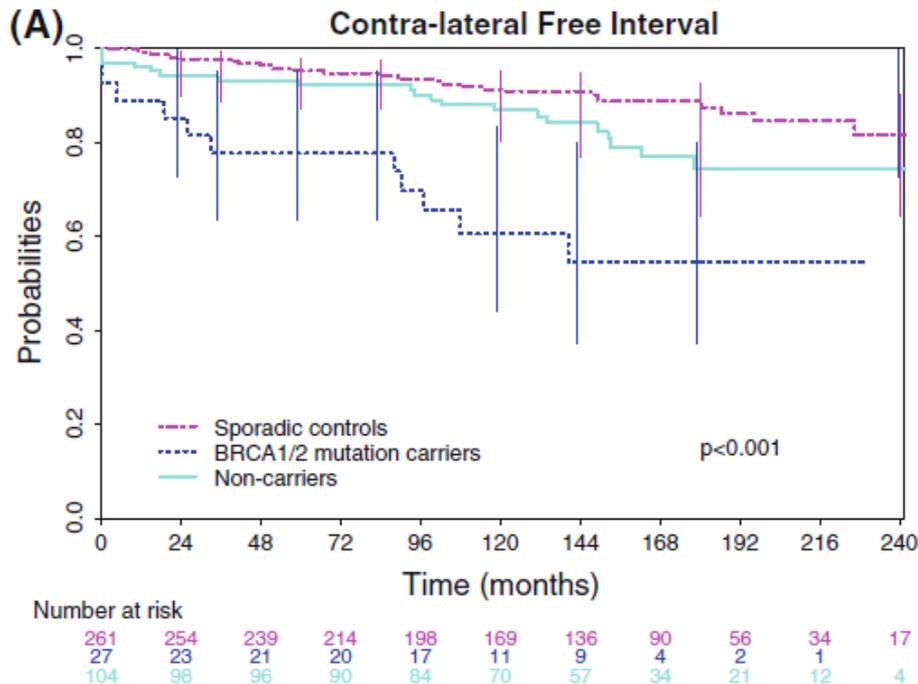
Rischio legato alla RT

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: Rischio tumore *controlaterale*

Is the breast-conserving treatment with radiotherapy appropriate in *BRCA1/2* mutation carriers? Long-term results and review of the literature

Breast Cancer Res Treat (2010) 120:119–126



BRCA + vs. No BRCA +

confirmed the higher risk of contralateral breast cancer in mutation carriers. This calls for risk reduction strategies.

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: Rischio tumore *controlaterale*

RT-relato

Table 4

Radiotherapy for primary breast cancer and risk of contralateral breast cancer in *BRCA1/2* mutation carriers.

First author, year of publication	Study type	Population	Number of patients		Relative risk of CBC by use of adjuvant radiotherapy for primary BC in <i>BRCA1/2</i> mutation carriers
			Total	CBC (%)	
Pierce (2010)	Retrospective cohort study	BC patients with a known <i>BRCA1/2</i> mutation	643	302 BCS + RT 241 Mastectomy 103 Mastectomy+RT	148 (23%) 5-year 0.98 10-year 1.29 15-year 1.15 Overall 1.11 p = 0.56 Age at PBC: <50 yr 1.11 p = 0.56 ≥ 50 yr 0.57 p = 0.35
Metcalfe (2011)	Retrospective cohort study	BC patients from families with known <i>BRCA1/2</i> mutation	810	424 RT 373 no RT 396 BCS ± RT 417 Mastectomy ± RT	149 (18%) Overall 1.4 (0.6–3.3)
Bernstein (2013)	Nested case control study. WECARE	Patients with a <i>BRCA1/2</i> mutation: asynchronous bilateral breast cancer, compared to unilateral breast cancer	158	109 RT 49 no RT	96 Overall 2.18 (1.03–4.62) Age <40 yr 2.77 (0.74–10.39) Age 40–50 yr 1.85 (0.73–4.65) Interval 1–5 yr 1.41 (0.34–5.78) Interval >5 yr 2.51 (1.03–6.10)
Broeks (2007)	Case only study	Women with asynchronous CBC aged <50 years at PBC	247	169 RT 78 no RT	247 Overall 2.18 (1.03–4.62) Age <40 yr 2.77 (0.74–10.39) Age 40–50 yr 1.85 (0.73–4.65) Interval 1–5 yr 1.41 (0.34–5.78) Interval >5 yr 2.51 (1.03–6.10)

Relative risk of the development of contralateral breast recurrence after radiotherapy (irrespective of breast conserving surgery or mastectomy) compared to mastectomy without radiotherapy for primary breast cancer (PBC) within the *BRCA1/2* mutation carrier population. RT: radiotherapy; BCS: breast conserving surgery; BC: breast cancer; WECARE: Women's Environmental, Cancer, and Radiation Epidemiology study; DDRP: DNA damage repair pathway. CBC: contralateral breast cancer.

* No information about type of surgery.

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: Rischio tumore *controlaterale*

RT-relato

Complications of Treatment

Diagnostic and therapeutic ionizing radiation and the risk of a first and second primary breast cancer, with special attention for *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: A critical review of the literature



Contralateral breast cancer

The available studies regarding the risk of CBC in *BRCA1/2* mutation carriers in relation to radiotherapy are reviewed in Table 4 [60,62,63]. These studies did not find an increased risk of CBC in patients treated with adjuvant radiotherapy compared to patients not treated with radiotherapy. The studies of Pierce et al. and Metcalfe et al. were multi-center, retrospective cohort studies of patients attending high-risk clinics, and reported after a median follow-up of 8 years and 11 years, respectively.

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: Rischio tumore *controlaterale*

RT-relato

Contralateral breast cancer after radiotherapy among *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: A WECARE Study Report

Table 2
Effect of radiation exposure on risk of developing contralateral breast cancer by *BRCA1* or *BRCA2* carrier status.

Radiation exposure	No <i>BRCA1/BRCA2</i> mutation				<i>BRCA1</i>					<i>BRCA2</i>					<i>BRCA1</i> or <i>BRCA2</i>				
	Case n (%)	Control n (%)	Rate ratio (RR) ^a	95% confidence interval (CI)	Case n (%)	Control n (%)	RR ^a	95% CI	<i>P</i> ^b	Case n (%)	Control n (%)	RR ^a	95% CI	<i>P</i> ^c	Case n (%)	Control n (%)	RR ^a	95% CI	<i>P</i> ^d
No	261 (51)	229 (50)	1.0		23 (40)	3 (38)	1.0			17 (44)	6 (42)	1.0			40 (42)	9 (41)	1.0		
Yes	246 (49)	908 (50)	1.1	0.9-1.4	34 (60)	34 (62)	0.8	0.2-3.2	0.8	22 (56)	19 (58)	2.2	0.7-7.3	0.2	56 (58)	53 (59)	1.4	0.6-3.3	0.7
<i>Estimated dose to contralateral breast</i>																			
No	261 (52)	229 (50)	1.0		23 (40)	3 (38)	1.0			17 (44)	6 (42)	1.0			40 (42)	9 (41.0)	1.0		
0 < 1.0 Gy	128 (25)	502 (27)	1.0	0.8-1.3	18 (32)	15 (22)	1.1	0.2-4.8		17 (44)	12 (38)	2.9	0.8-10.3		35 (36)	27 (30.0)	1.9	0.7-4.8	
≥ 1.0 Gy	118 (23)	406 (23)	1.2	1.0-1.6	16 (28)	19 (40)	0.6	0.1-2.6	0.5	5 (12)	7 (20)	1.5	0.3-7.0	0.3	21 (22)	26 (29.0)	1.0	0.4-2.8	0.2

^a Rate ratios are adjusted for age at first diagnosis, age at menarche, number of full term pregnancies, age at menopause, family history, treatment (chemotherapy and hormonal therapy), histology and stage of the first primary. Please note that RRs can only be calculated after appropriately adjusting for counter-matching and cannot be calculated based on the raw frequencies alone, the proportions presented are weighted by the counter-matching.¹⁹

Nessun Rischio

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Malattia primitiva: Rischio tumore *controlaterale*

RT-relato

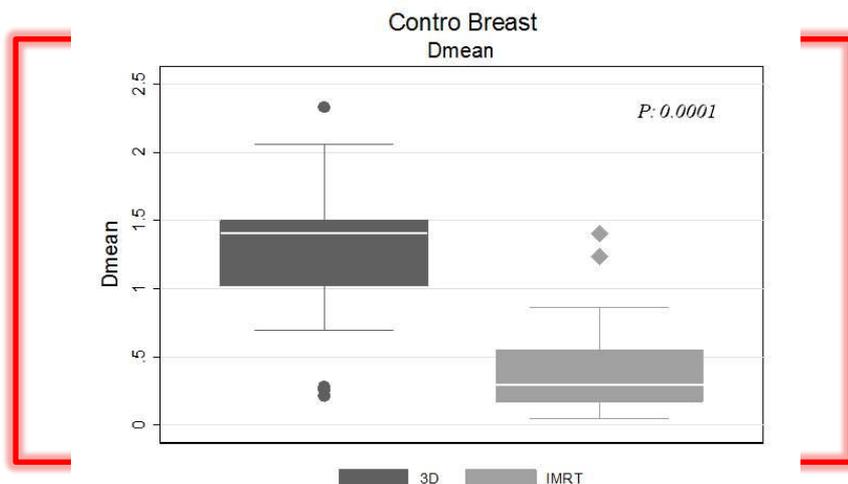
Three-dimensional conformal versus intensity modulated radiotherapy in breast cancer treatment: is necessary a medical reversal?

Alba Fiorentino¹ · Ruggero Ruggieri¹ · Niccolò Gaj-Levra¹ · Gianluisa Sicignano¹ ·
Giacchino Di Paola² · Stefania Naccarato¹ · Sergio Fersino¹ · Rosario Mazzola¹ ·
Umberto Tebano^{1,3} · Francesco Ricchetti¹ · Filippo Alongi¹

OARs: heart, lungs, contra-lateral breast

With regards to the heart, IMRT improved both mean and near-maximum doses (Table 2; Fig. 1). The inter-patients average of the heart D_{mean} was (2.4 ± 1.3) Gy for 3D-CRT, and (1.2 ± 1.0) Gy for IMRT ($p < 0.0001$) plans. In terms of $D_2\%$ and $V_{25\%}$, the average median values were in favor of IMRT plans ($p = 0.01$ and 0.02 , respectively). For the analysis of left BC (Table 3), the inter-patients average of the heart D_{mean} was (3.6 ± 1) Gy for 3D-CRT, and (2.11 ± 0.7) Gy for IMRT plans ($p = 0.0005$).

For the ipsilateral lung, all parameters resulted in favor of IMRT except $V_{5\text{Gy}}$ and $V_{10\text{Gy}}$ in which no differences were observed. The average of mean ipsilateral lung dose for overall patients was 7.8 ± 1.7 Gy with 3D-CRT, and 6.0 ± 1.6 Gy with IMRT ($p < 0.0001$). The $V_{25\text{Gy}}$ value of the ipsilateral lung was also lower with the use of IMRT ($p < 0.0001$).



Neoplasie della Mammella: CONCLUSIONI

TRATTAMENTO DELLE PAZIENTI CON MUTAZIONE BRCA1/2 E DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

CHIRURGIA E RADIOTERAPIA



- Ancora dibattuta è l'opzione chirurgica da riservare a pazienti con mutazione *BRCA1/2* e diagnosi di carcinoma mammario: chirurgia conservativa e radioterapia oppure chirurgia radicale.

Le preoccupazioni iniziali circa il potenziale effetto dannoso della radioterapia in pazienti BRCA mutate non hanno trovato fondamento¹³⁷⁻¹⁴⁰ e numerosi studi supportano la chirurgia conservativa come opzione ragionevole per il trattamento del tumore primitivo in quanto il rischio di recidiva ipsilaterale a 10 anni è stato stimato intorno al 10% -15%, simile a quello osservato in pazienti non portatrici di mutazione¹⁴⁰⁻¹⁴³. Studi con un follow-up più lungo dimostrano un rischio di sviluppare un secondo evento mammario ipsilaterale a 15 anni intorno al 24%, ma nella maggior parte dei casi si tratta di un secondo tumore primitivo (e non di recidiva)¹⁴¹⁻¹⁴³. Una recente metanalisi¹⁴⁴ non ha mostrato aumenti significativi del rischio di sviluppare secondi tumori ipsilaterali conseguenti alla radioterapia. Si ritiene comunque opportuno, in donne affette in età inferiore a 30 anni, offrire un trattamento radicale in assenza di RT alla luce di alcuni studi sull'uso della mammografia diagnostica che sembra aumentare il rischio di prime neoplasie in giovani donne¹⁴⁵⁻¹⁴⁶. Sebbene con risultati diversi attraverso i vari studi, la radioterapia, la chemioterapia, l'ovariectomia e il tamoxifene si associano ad una diminuzione del rischio di eventi omolaterali¹⁴¹⁻¹⁴³, così come avviene nel carcinoma della mammella sporadico. Il rischio di carcinoma mammario controlaterale non sembra variare per donne sottoposte a chirurgia conservativa rispetto a mastectomia unilaterale¹⁴¹. Infine, nessuna differenza in OS a 15 anni è stata osservata tra pazienti BRCA1/BRCA2 mutate che scelgono di sottoporsi a mastectomia rispetto a chirurgia conservativa¹⁴¹.

Neoplasie della Mammella: CONCLUSIONI

Per quanto riguarda il rischio di sviluppare un tumore contro laterale, esso può arrivare fino al 40% a 25 anni, soprattutto nelle donne *BRCA1* carriers¹⁴⁰. Tale rischio è più elevato anche in donne BRCA mutate sottoposte ad annessiectomia¹⁴⁰ e dipende dall'età al momento della diagnosi iniziale¹⁴⁷. A causa di un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore primitivo, molte pazienti portatrici di mutazione scelgono di sottoporsi ad una mastectomia bilaterale al momento della diagnosi di carcinoma mammario. La scelta di effettuare una mastectomia profilattica bilaterale al momento dell'intervento chirurgico per la prima neoplasia suggerisce la necessità di eseguire un test genetico rapido (entro 4 settimane). Inoltre è ormai dimostrato che l'offerta di una mastectomia bilaterale all'esordio della prima neoplasia è maggiormente accettata rispetto alla proposta di una chirurgia controlaterale ritardata (41,7% vs. 4,7%)¹⁴⁸.

Infine alcuni dati suggeriscono che possa migliorare la sopravvivenza libera da malattia e globale¹⁴⁹⁻¹⁵⁴.

Recentemente, uno studio multicentrico ha generato evidenza che la mastectomia profilattica controlaterale in donne con cancro unilaterale e documentata mutazione *BRCA1* o *BRCA2* comporta una diminuzione della mortalità da cancro della mammella (HR =0,52). La riduzione appare più consistente nella secondo decade dall'intervento (HR= 0,20)¹⁵⁵.

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Trattamento Radiante

Future direction

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Future Direction

Per quanto riguarda il trattamento oncologico, sebbene esistano dati che dimostrano un'aumentata chemiosensibilità delle pazienti con carcinoma mammario *BRCA* correlato ai derivati del platino e ai PARP inibitori¹⁷²⁻¹⁷⁴, ad oggi non esistono evidenze definitive che supportino la reale superiorità dei regimi di terapia che utilizzano questi farmaci e la decisione sul tipo di chemioterapia o terapia ormonale dovrebbe basarsi sui fattori prognostici e predittivi consolidati per le forme sporadiche.

E' certo che farmaci PARP-inibitori rivolti a tumori *BRCA*-correlati hanno avuto un rapido sviluppo clinico passando da studi di fase I direttamente a studi fase III, come accaduto per Talazoparibe e Niraparib. Attualmente è attivo uno studio in adiuvante con Olaparib.



Neoplasie della Mammella: BRCA +

Future Direction

Poly ADP-ribose polymerase inhibitors (PARP) is a family of enzymes that utilize beta nicotinamide adenine dinucleotide to covalently add Poly ADP-ribose (PAR) chains onto target proteins. This form of post-translational modification has the ability to alter the function of target proteins and it has been found to be involved in several cellular processes including chromatin modification, transcription regulation and control of cell mitosis [1].

PARP1/2 inhibitors can selectively target tumor cells with defects in BRCA1 or BRCA2 suppressor genes that normally maintain the integrity of the genome by mediating a DNA repair process, known as homologous recombination (HR). In the absence of BRCA genes function and HR, tumor cells is unable to repair DNA lesions with subsequently tumor cells death [2].

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Future Direction

A Phase I Study of Veliparib (ABT-888) in Combination with Low-Dose Fractionated Whole Abdominal Radiation Therapy in Patients with Advanced Solid Malignancies and Peritoneal Carcinomatosis

Clin Cancer Res; 21(1); 68–76. ©2014

Purpose: The combination of low-dose radiotherapy with PARP inhibition has been shown to enhance antitumor efficacy through potentiating DNA damage. We combined low-dose fractionated whole abdominal radiation (LDFWAR) with escalating doses of veliparib (ABT-888), a small-molecule PARP inhibitor, in patients with peritoneal carcinomatosis from advanced solid tumor malignancies.

Experimental Design: Patients were treated with veliparib (80–320 mg daily) for a total of 3 cycles. LDFWAR consisted of 21.6 Gy in 36 fractions, 0.6 Gy twice daily on days 1 and 5 for weeks 1–3 of each cycle. Circulating tumor cells (CTC) were collected and evaluated for γ -H2AX. Quality of life (QoL) was assessed using the EORTC-QLQ-C30 questionnaire.

Results: Twenty-two patients were treated. Treatment-related grade 3 and 4 toxicities included lymphopenia (68%), anemia (9%), thrombocytopenia (14%), neutropenia (4%), leukopenia

(9%), ascites (4%), vomiting (4%), and dyspnea (4%). No objective responses were observed. Disease stabilization (≥ 24 weeks) was observed in 7 patients (33%). Median progression-free survival (mPFS) was 4.47 months and median overall survival (mOS) was 13.04 months. In the subset of 8 ovarian and fallopian cancers, mPFS was 6.77 months and mOS was 17.54 months compared with mPFS 2.71 months and mOS 13.01 months in others. Patients with ovarian and fallopian cancers had better QoL over time than those with other cancers. An increased percentage of γ -H2AX-positive CTCs was observed in a subset of patients (3/6 with > 2 CTCs at baseline).

Conclusions: Combined veliparib and LDFWAR is a well-tolerated regimen that resulted in prolonged disease stability for some patients with advanced solid tumors and carcinomatosis, particularly in the ovarian and fallopian cancer subpopulation.

Clin Cancer Res; 21(1); 68–76. ©2014 AACR.

Neoplasie della Mammella: BRCA +

Future Direction

**Veliparib in combination with whole brain radiation therapy
in patients with brain metastases: results of a phase 1 study**

J Neurooncol (2015) 122:409–417



Fig. 1 Study design

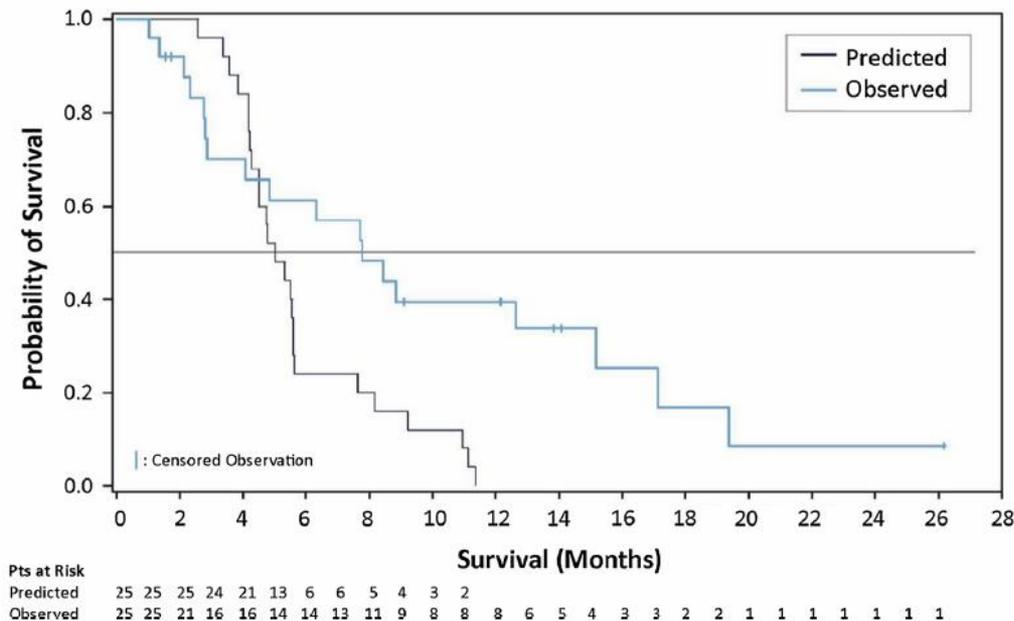
Neoplasie della Mammella: BRCA +

Future Direction

**Veliparib in combination with whole brain radiation therapy
in patients with brain metastases: results of a phase 1 study**

J Neurooncol (2015) 122:409–417

(B) Breast Cancer Subgroup



RT nel Tumore della mammella: ..verso la personalizzazione

La radioterapia rimane una parte cruciale del trattamento del tumore della mammella.

**La personalizzazione del trattamento RT è
un processo ongoing ...**

.....