







Opciones de tratamiento local en mujeres jóvenes con BCRA positivo

Philip Poortmans, MD, PhD

Past-President

President-Elect



EUROPEAN CANCER ORGANISATION



Conflicto de interés: ningún



Opciones de tratamiento local en BCRA +

1. Introducción

2. Del laboratorio al paciente: respuesta tisular normal a la radiación
3. Respuesta de las células tumorales a la radiación y el control tumoral
4. Radioterapia después de la reconstrucción inmediata
5. Estudio prospectivo: irradiación contralateral profiláctica
6. Conclusiones



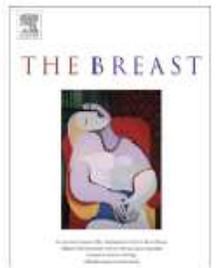
Opciones locales en BCRA +: *Introducción*



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst



Review

Clinical relevance of normal and tumour cell radiosensitivity
in BRCA1/BRCA2 mutation carriers: A review

Jacques Bernier ^{a,*}, Philip Poortmans ^b



Opciones de tratamiento local en BCRA +

1. Introducción

2. Del laboratorio al paciente: respuesta tisular normal a la radiación

3. Respuesta de las células tumorales a la radiación y el control tumoral

4. Radioterapia después de la reconstrucción inmediata

5. Estudio prospectivo: irradiación contralateral profiláctica

6. Conclusiones

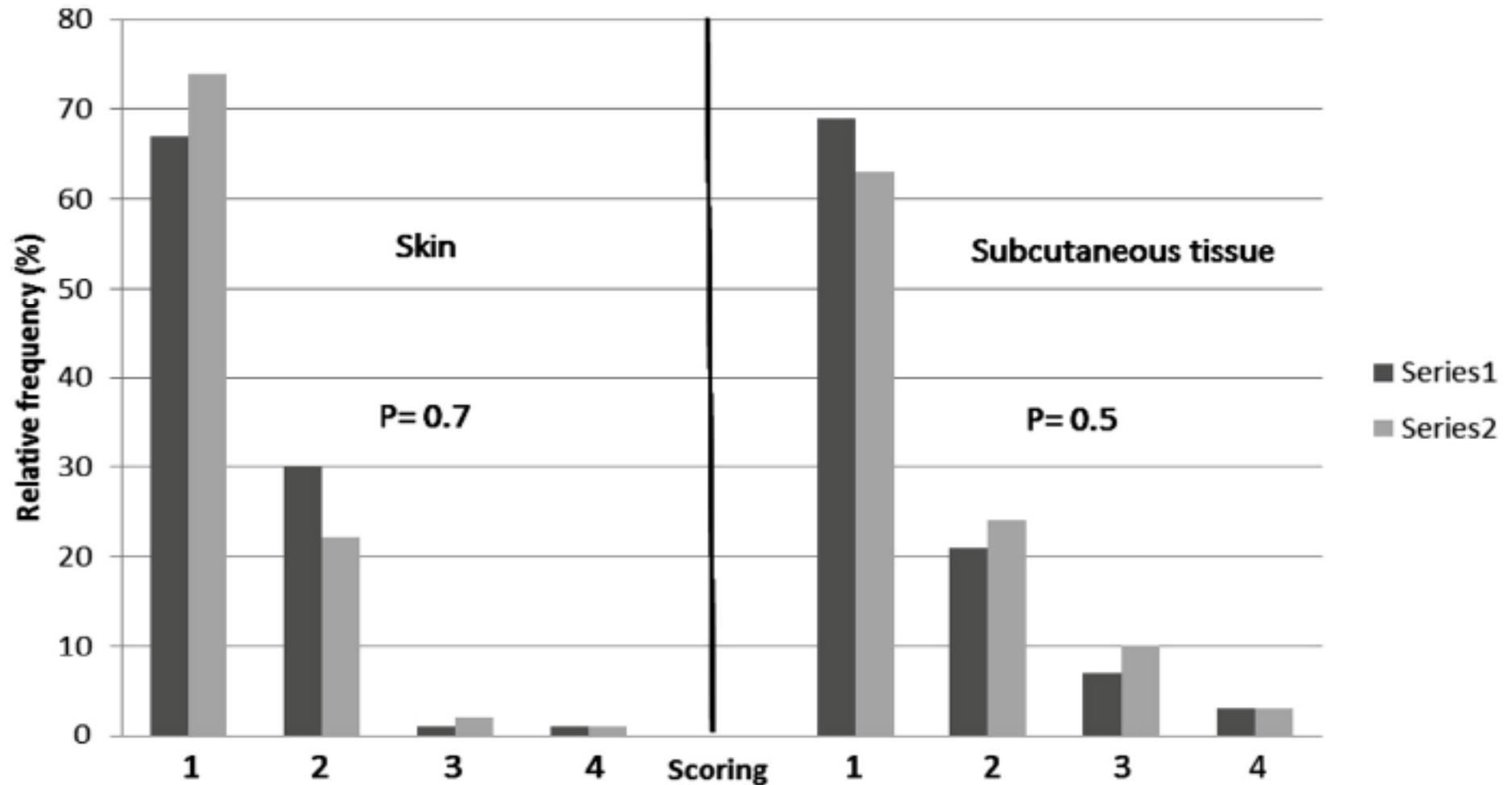


Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tisular normal*

Incidencia de efectos tardíos.

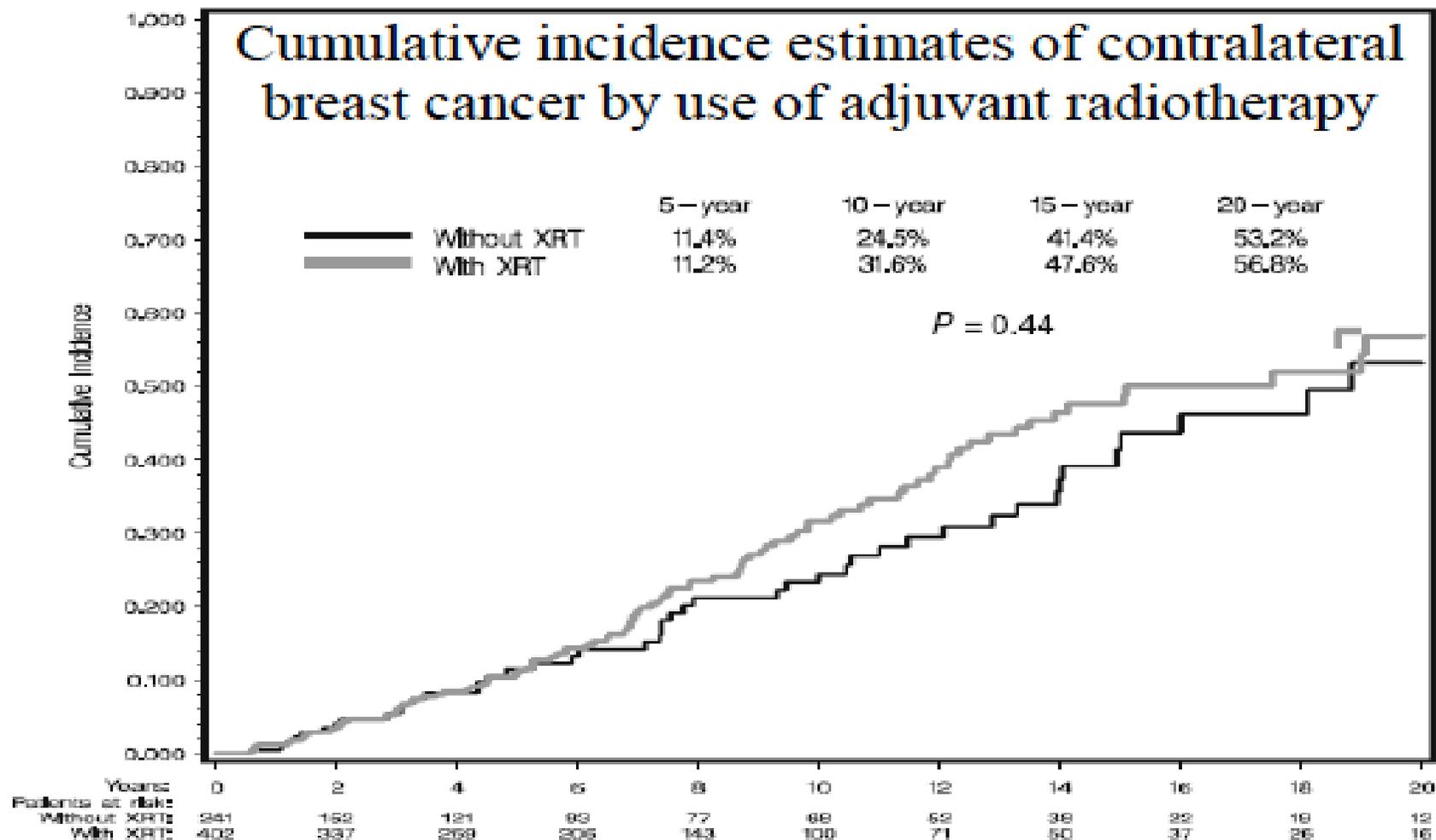
Serie 1: Cohorte genética

Serie 2: Cohorte esporádica



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tisular normal*

No hay mayor riesgo de cáncer CL debido al RT dispersa en los portadores BRCA



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tisular normal*

→ *La presencia de una mutación BRCA1 / 2 no parece aumentar, en el contexto clínico, la sensibilidad celular normal a la radioterapia.*



Opciones de tratamiento local en BCRA +

1. Introducción
2. Del laboratorio al paciente: respuesta tisular normal a la radiación
- 3. Respuesta de las células tumorales a la radiación y el control tumoral**
4. Radioterapia después de la reconstrucción inmediata
5. Estudio prospectivo: irradiación contralateral profiláctica
6. Conclusiones

Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Mama ipsilateral: recidiva o nuevo cáncer



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Tasa de fracaso locoregional después de TC en portadores BRCA comparada con controles.

First author	Nb patients BRCA ½ versus controls	LRF (%) Genetic	LRF (%) Sporadic	P value	Median follow-up (years)	Accrual period	Date of publication
Verhoog [28] (Rotterdam)	18/196 ^c	14	16	0.84	5	1980–1995	1998
Pierce [37] (Collaborative, USA)	71/213 ^c	2	4	0.80	5	1980–1997	2000
Haffty [40] (Yale, New-York)	22/105	49	21	0.007	12.7	1975–1998	2002
Robson [50] (MSKCC, New-York)	56/440	12	8	0.68	9.7	1980–1995	2004
Seynaeve [60] (Rotterdam)	26/174 ^c	21.8	12.2	0.05	6	1980–1995	2004
Kirova [60] (Paris)	29/261 ^c	24	19	0.47	8.8	1981–2000	2005
Pierce [41] (Collaborative, USA)	160/445	9	12 ^a	0.19	7.9	1980–1997	2006
Brekelmans [51] (Rotterdam)	109/410 ^f	17	24 ^b	0.32	4.3	1980–2004	2007
Garcia Etienne [42] (Milan)	54/162	50	55	0.03	4	1994–2007	2009
Kirova [43] (Paris)	29/58 ^c	27	4	0.03	4	1994–2007	2009
		36	33	0.42	13.4	1981–2000	2010

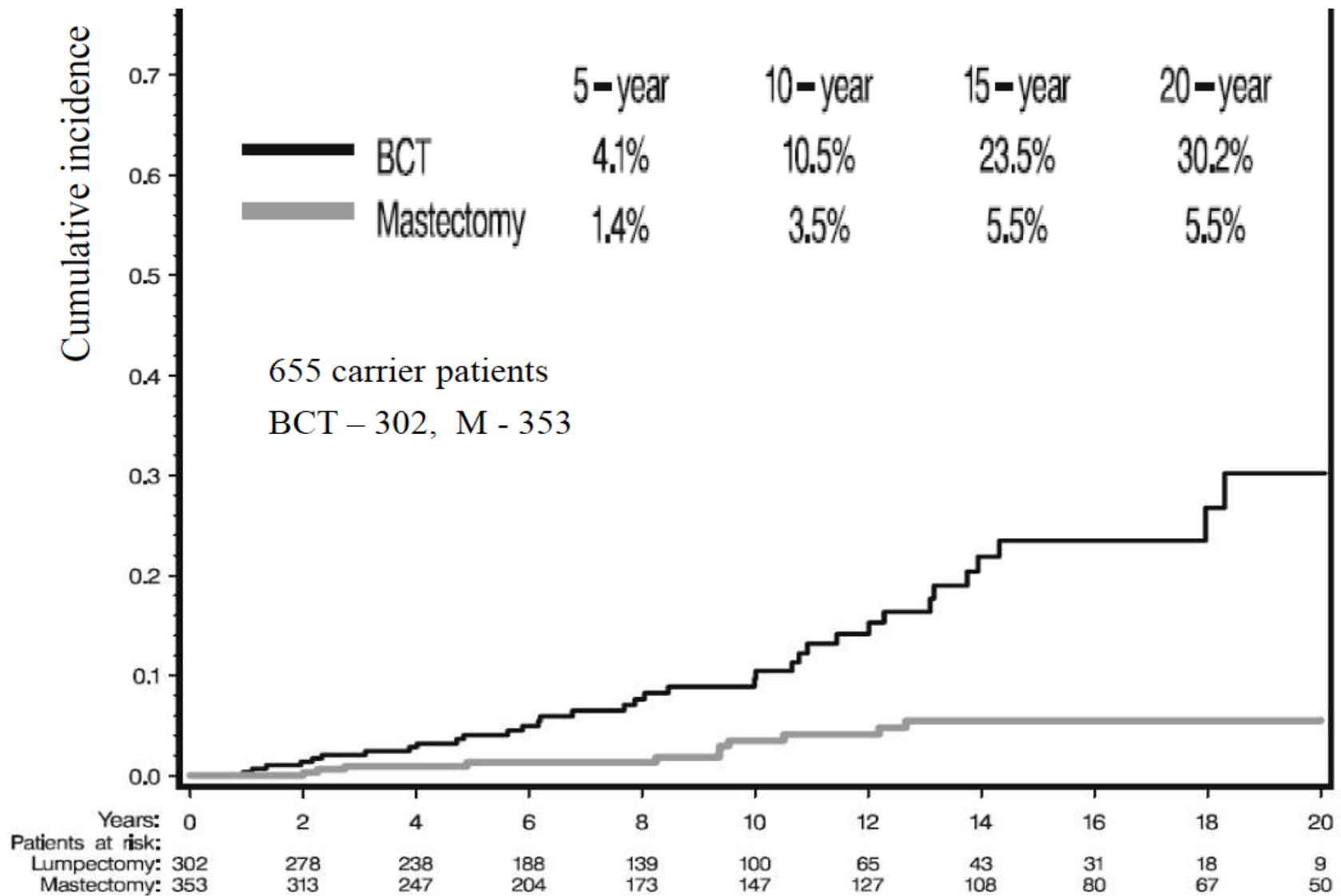
^A Estimación a los 10 años.

^B Estimación a los 15 años.

^c BRCA1/2 portadores emparejados por edad a los controles.

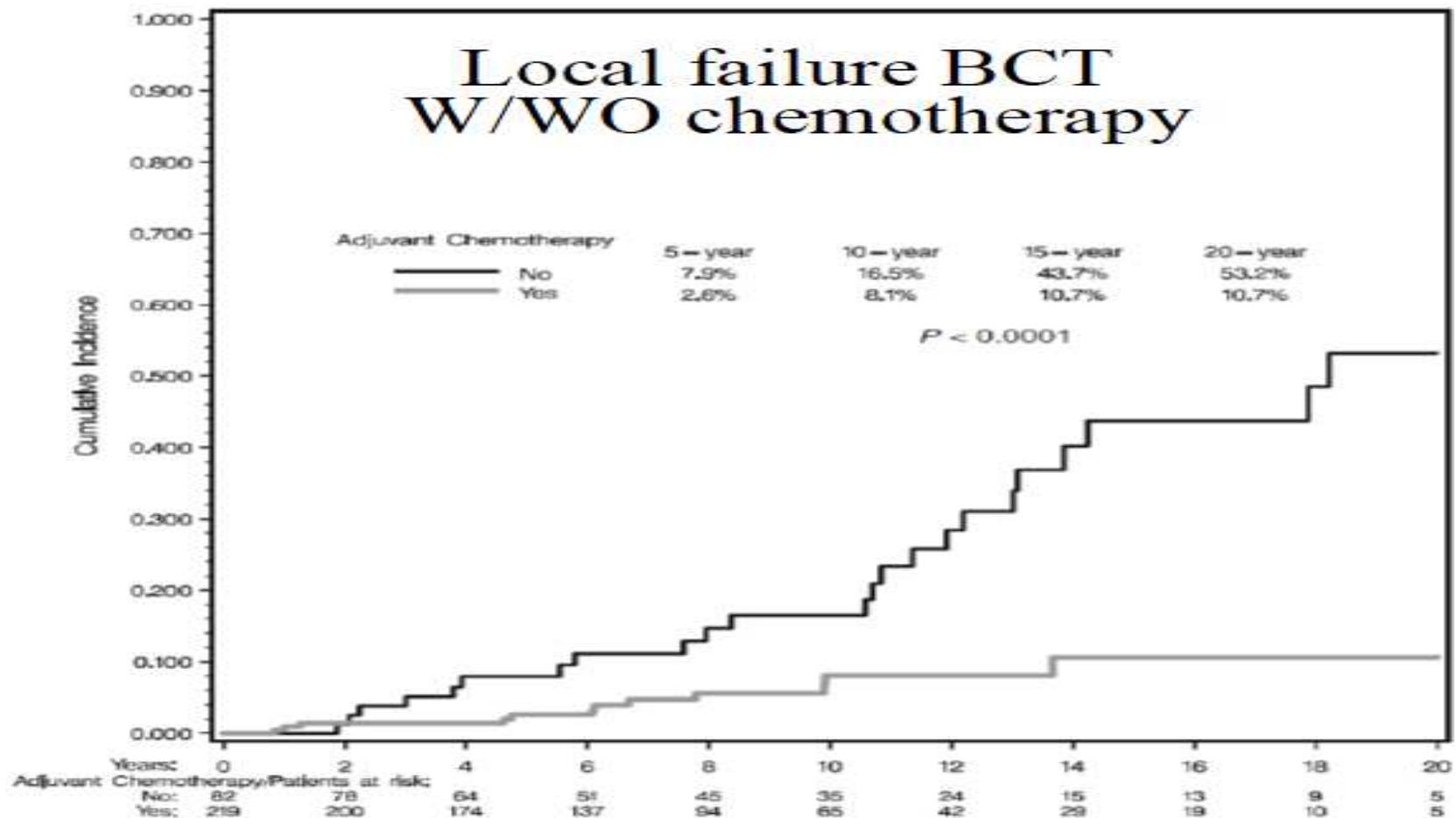


Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*



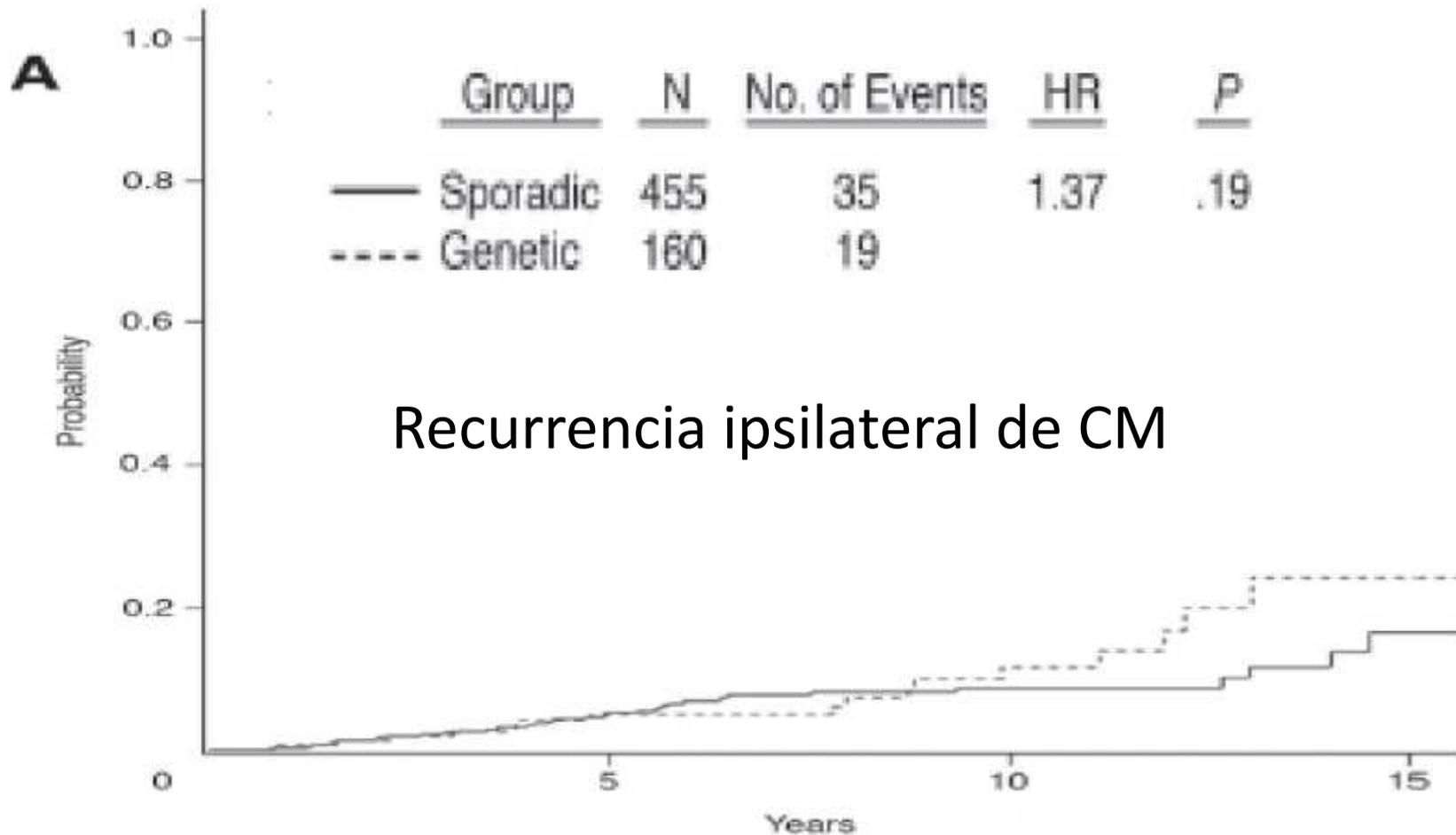
Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

El riesgo de LF en portadores se redujo significativamente por quimioterapia (y por BSO).



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Multicentrico, estadio I-II: resultado similar en la mayoría de los estudios ...



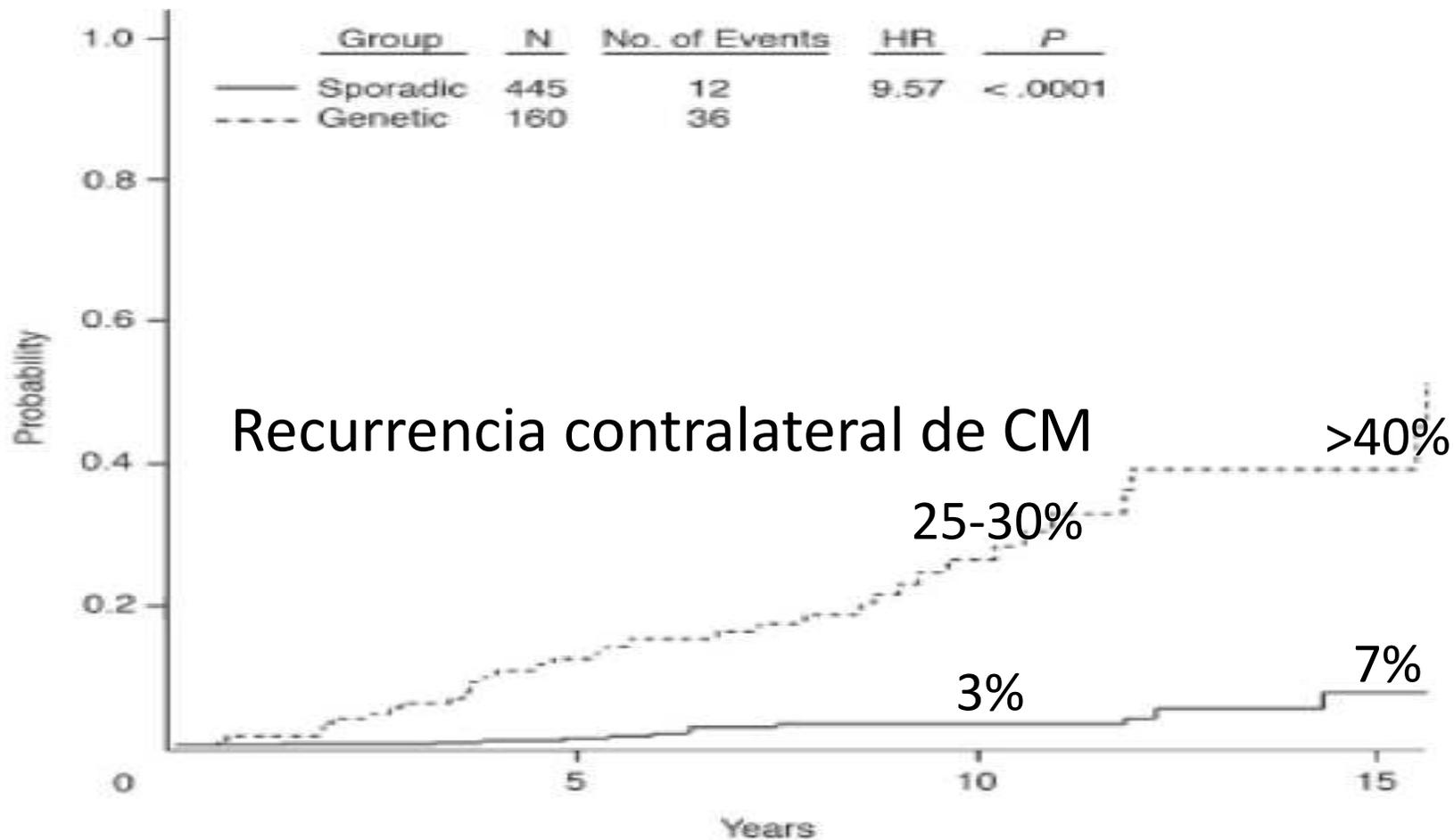
Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Cáncer de mama contralateral (CM-CL)



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

... lo que no se puede decir de las tasas de CM-CL!



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Tasa CM-CL después de TC en portadores BCRA en comparación con controles.

First author	Nb patients BRCA1-2 versus controls	CBC (%) Genetic	CBC (%) Sporadic	P value	Median follow-up (years)	Year of publication
Seynaeve [60] (Rotterdam)	26/174 ^a	14	6	0.06	6	2004
Robson [44] (MSKCC, New-York)	28/277	27	9	0.002	10.3	1999
Pierce [37] (Collaborative, USA)	71/213 ^a	20	2	<0.0001	5	2000
Haffty [40] (Yale, New-York)	22/105	42	9	0.001	12.7	2002
Brekelmans [51] (Rotterdam)	109/410 ^a	20	5	<0.001	4.3	2007
Kirova [61] (Paris)	27/261 ^a	37	7	0.0003	9	2005
Pierce [40] (Yale, New-York)	160/445	39	7	<0.0001	8	2006
Garcia Etienne [42] (Milan)	54/162 ^a	25	1	0.03	4	2009
Kirova [43] (Paris)	29/58 ^a	41	11	0.001	13.4	2010

^a BRCA1 / 2 portadores emparejados por edad con los controles.



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Índices de supervivencia



Opciones locales en BCRA +: *Respuesta tumoral*

Tasas de supervivencia causa específica y global después de TC en BCRA portadores en comparación con los controles.

First author	Nb patients BRCA1-2 versus controls	Overall survival (%) Genetic	Overall survival (%) Sporadic	Cause-specific survival (%) Genetic	Cause-specific survival (%) Sporadic	Median follow-up (years)	Year of publication
Verhoog [28] (Rotterdam)	18/196 ^a	NS	NS	NS	NS	5	1998
Robson [44] (MSKCC, New-York)	28/277	66	81 (P:0.05)	72	87 (P:0.02)	10.3	1999
Pierce [37] (Collaborative, USA)	71/213 ^a	86	91 (P:0.7)	92	91 (p:0.5)	5	2000
Haffty [40] (Yale, New-York)	22/105	NS	NS	NS	NS	12.7	2002
Brekelmans [51] (Rotterdam)	109/410 ^a	50	55 (P:0.32)	62	59 (p:0.17)	4.3	2007
Kirova [43] (Paris)	29/58 ^a	NS	NS	–	–	13.4	2010

^a BRCA1 / 2 portadores emparejados por edad con los controles.



Opciones de tratamiento local en BCRA +

1. Introducción
2. Del laboratorio al paciente: respuesta tisular normal a la radiación
3. Respuesta de las células tumorales a la radiación y el control tumoral

4. Radioterapia después de la reconstrucción inmediata

5. Estudio prospectivo: irradiación contralateral profiláctica
6. Conclusiones





Reconstrucción mamaria y radioterapia desde el punto de vista del radiooncólogo

Espero que estaban allí ayer!

Philip Poortmans, MD, PhD
Past-President

President-Elect



EUROPEAN CANCER ORGANISATION



Opciones de tratamiento local en BCRA +

1. Introducción
2. Del laboratorio al paciente: respuesta tisular normal a la radiación
3. Respuesta de las células tumorales a la radiación y el control tumoral
4. Radioterapia después de la reconstrucción inmediata
- 5. Estudio prospectivo: irradiación contralateral profiláctica**
6. Conclusiones



Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

RT a la mama contralateral para pacientes con una mutación BRCA1 / 2 que reciben terapia conservadora de mama.

Un ensayo clínico multicéntrico Israelí

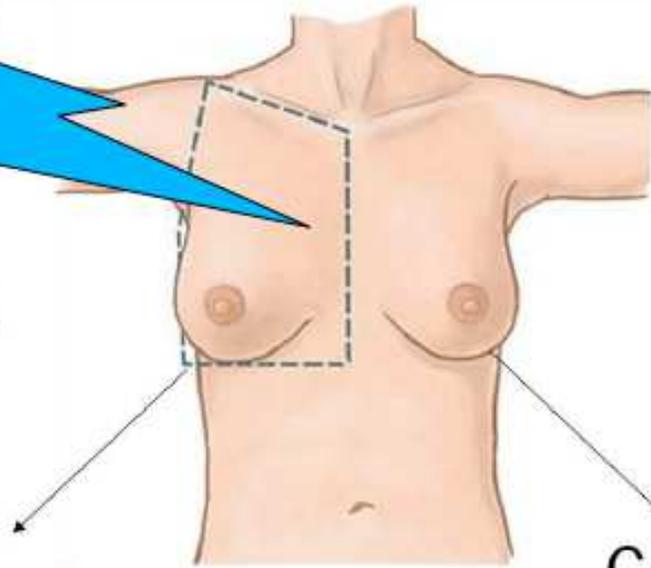
Evron E, Ben David M, Goldberg H, Fried G, Kaufman B, Catane R, Pfeffer MR, Geffen DB, Chernobelsky P, Abdah-Bortnyak R, Inbar M, Corn B, and Kuten A.



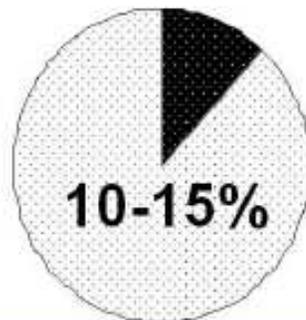
Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

Radiation

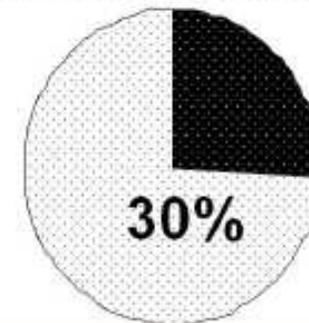
Following a breast conserving treatment:
Lumpectomy and Radiation therapy



Ipsilateral breast cancer



Contralateral breast cancer



Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

¿Cómo reduciría la irradiación mamaria el riesgo de cáncer subsecuente en los portadores de mutación BRCA?

Mecanismos posibles

- Erradicar las células que ya se volvieron malignas
- Reducir la proliferación de las células epiteliales mamarias y disminuir así la acumulación de aberraciones genéticas



Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

VOLUME 25 NUMBER 21 NOVEMBER 1 2007

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

COMMENTS AND CONTROVERSIES

Reducing Second Breast Cancers: A Potential Role for Prophylactic Mammary Irradiation

David J. Brenner and Igor Shuryak, *Center for Radiological Research, Department of Radiation Oncology, Columbia University Medical Center, New York, NY*
Sandra Russo, *Department of Radiation Oncology, Columbia University Medical Center, New York, NY*
Rainer K. Sachs, *Departments of Mathematics and Physics, University of California Berkeley, Berkeley, CA*

OPEN ACCESS  Freely available online

PLOS one December 2013

 PLOS ONE

Potential Reduction of Contralateral Second Breast-Cancer Risks by Prophylactic Mammary Irradiation: Validation in a Breast-Cancer-Prone Mouse Model

Igor Shuryak^{*}, Lubomir B. Smilenov, Norman J. Kleiman, David J. Brenner

^{*} Center for Radiological Research, Columbia University Medical Center, New York, New York, United States of America



Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

Diseño

Ensayo clínico multicéntrico de fase II:

- **Grupo experimental** - portador de BRCA que **elige** irradiación de mama contralateral, además de la terapia conservadora de la mama
- **Grupo de control** - aquellas que reciben tratamiento estándar conservador de la mama



Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

Puntos de evaluación

Primario: Cáncer de mama contralateral

Secundario: Toxicidad a corto y largo plazo



Opciones locales en BCRA +: *RT profiláctica*

Análisis provisional julio de 2015

	Experimental group Breast conservation & Contralateral breast irradiation	Control group Breast conserving treatment
Number of patients	67	62
Median follow-up (months)	30	33
Median age (range)	51 (32-75)	52 (34-74)
Events		
Contralateral breast cancer		2
Ipsilateral breast cancer	1 local 1 regional	1
Bilateral mastectomy	1	4
Systemic disease (died)	5 (2)	2 (1)
Withdrew consent/lost to fu		2

No se informó toxicidad significativa.



Opciones de tratamiento local en BCRA +

1. Introducción
2. Del laboratorio al paciente: respuesta tisular normal a la radiación
3. Respuesta de las células tumorales a la radiación y el control tumoral
4. Radioterapia después de la reconstrucción inmediata
5. Estudio prospectivo: irradiación contralateral profiláctica

6. Conclusiones



Opciones locales en BCRA +: Conclusiones

1. La mayor radiosensibilidad encontrada en el laboratorio \neq mayores tasas de complicaciones en los pacientes.
2. No hay evidencia de mayores riesgos de cánceres inducidos por la RT.
3. BCT = MRM para el control de la enfermedad y la supervivencia, si se administra tratamiento sistémico y / o profiláctico adyuvante.



Opciones locales en BCRA +: Conclusiones

1. La mayor radiosensibilidad encontrada en el laboratorio ≠ mayores tasas de complicaciones en los pacientes.

2. No hay evidencia de mayores riesgos de cánceres inducidos por la RT.

3. BCT = MRM para el control de la enfermedad y la supervivencia, si se administra tratamiento sistémico y / o profiláctico adyuvante.



Opciones locales en BCRA +: Conclusiones

1. La mayor radiosensibilidad encontrada en el laboratorio \neq mayores tasas de complicaciones en los pacientes.
2. No hay evidencia de mayores riesgos de cánceres inducidos por la RT.
3. TC = MRM para el control de la enfermedad y la supervivencia, si se administra tratamiento sistémico y / o profiláctico adyuvante.



Opciones locales en BCRA +: Conclusiones

- ➔ Todos los pacientes con mutaciones BRCA1 / 2 deben recibir información adecuada sobre todos los enfoques teniendo en cuenta la configuración genética y clínica individual.
- ➔ Los resultados respectivos de las posibles estrategias se deben dar sobre la base de datos y no un cree.
- ➔ El asesoramiento genético debe ofrecerse rutinariamente para explicar otros riesgos relacionados y posibles intervenciones



Opciones locales en BCRA +: *Conclusiones*

- Todos los pacientes con mutaciones BRCA1 / 2 deben recibir información adecuada sobre todos los enfoques teniendo en cuenta la configuración genética y clínica individual.
- **Los resultados respectivos de las posibles estrategias se deben ser dado sobre la base de datos y no sobre la base de mitos.**
- El asesoramiento genético debe ofrecerse rutinariamente para explicar otros riesgos relacionados y posibles intervenciones



Opciones locales en BCRA +: *Conclusiones*

- Todos los pacientes con mutaciones BRCA1 / 2 deben recibir información adecuada sobre todos los enfoques teniendo en cuenta la configuración genética y clínica individual.
- Los resultados respectivos de las posibles estrategias se deben dar sobre la base de datos y no un cree.
- El asesoramiento genético debe ofrecerse rutinariamente para explicar otros riesgos relacionados y posibles intervenciones**



Opciones locales en BCRA +: *Agradecimientos*

Merav Ben-David, Tel-Aviv, Israel

Jacques Bernier, Genolier, Switzerland

Abraham Kuten, Haifa, Israel

Lynda Wyld, Sheffield, United Kingdom





