

# Cancerul de sân – o perspectivă genetică

## *Breast cancer – a genetic approach*

Dr. ROXANA CHIRU<sup>1</sup>, Dr. MIHAELA BUJOR-MORARU<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Urgență, București

<sup>2</sup>Spitalul Clinic „Nicolae Malaxa”, București

### REZUMAT

Cancerul de sân reprezintă o problemă majoră de sănătate, fiind situat pe primul loc în rândul afecțiunilor oncologice la femeie.

Înțelegerea bazelor moleculare ale cancerului de sân permite creșterea calității managementului acestei afecțiuni – începând de la screening și până la tratamentul propriu-zis. Acest articol propune o completare a protocolului existent prin accentuarea importanței screeningului.

**Cuvinte cheie:** cancer de sân, genetică, screening

### ABSTRACT

Breast cancer represents a major health problem being the most common cancer in women. Understanding of molecular basis of breast cancer allows a better management of this entity – from screening to treatment. This article proposes an addition to the existing protocol by emphasizing the importance of screening.

**Key words:** breast cancer, genetics, screening

Clinic și genetic, cancerul de sân este o afecțiune heterogenă. Marea majoritate a audurilor/studiilor retrospective au arătat că aproximativ 80% dintre cancerurile de sân sunt sporadice (apărând la femei al căror istoric familial nu include această afecțiune), dar 20% dintre cazuri apar în contextul unei predispoziții familiale (5-10% se datorează unor mutații patogene ereditare, iar 10% pot apărea ca și canceruri familiale, ca rezultat al unor factori comuni de mediu, stil de viață, susceptibilitate genetică sau pur și simplu întâmplător). (Levy- Lahad E., 2007, *Br J Cancer*, 96, 11-5).

Conform ultimelor rapoarte (Mitchell G., 2006, *Cancer Res* 66), 40-45% dintre cancerurile de sân ere-

ditare se datorează unor mutații înalt penetrante, cu transmitere autozomal dominantă, apărute la nivelul liniilor germinale BRCA1 sau BRCA2.

BRCA1 (localizată pe brațul lung al cromozomului 17, conține 24 exoni ce incryptează o proteină formată din 1.863 de aminoacizi) și BRCA2 (brațul lung al cromozomului 13, conține 27 exoni ce incryptează o proteină formată din 3.418 aminoacizi) sunt gene de supresie tumorală responsabile de producerea unor proteine al căror principal rol este repararea ADN-ului. (Hall J.M., 1990, *Science* 250, 1684-9).

Mutațiile la nivelul liniilor germinale BRCA1/2 vor determina pierderea funcției acestor gene, rezultând în instabilitate genomică, ceea ce înseamnă o mare susceptibilitate de transformare

Adresă de corespondență:

Dr. Roxana Chiru, Spitalul Clinic de Urgență, Calea Floreasca Nr. 8, București

malignă. Aceleași mutații pot determina și alte tipuri de cancere, singure sau asociate cancerului de sân (BRCA1 – cancer ovarian și de trompe uterine la femei și cancer de sân, cancer testicular, cancer de prostată sau cancer pancreatic la bărbat; BRCA 2 – cancer ovarian, cancer de prostată, cancer pancreatic sau melanom malign).

Se estimează că riscul pentru cancerul de sân sau de ovar este mai mare la purtătorii de mutații BRCA1 decât BRCA2 (Brose M.S., 2002, 1365-72).

Au fost identificate și alte anomalii genetice implicate în dezvoltarea unor tipuri de cancere de sân (TP53, STK 11, PTEN/MMAC1) și de ovar (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), confirmând faptul că avem de-a face cu o patologie complexă, heterogenă, care prezintă încă multe necunoscute.

Cercetarea recentă (Ali R., Dawson S.J., *Breast Cancer Res.* 2011; 13:1-15) a descris două noi căi de abordare, studierea caracterelor celulelor stem canceroase (celule stem diferențiate către progenitori ce poartă mutații) și identificarea subtipurilor tumorale ale sânului.

Subtipurile tumorale cuprind:

luminal A	ER+ and/or progesterone receptor positive [PR+], HER2-
luminal B	ER+ and/or PR+, HER2+
tip bazal	ER-, PR-, HER-, k5/14+, EGFR +
HER2+/ER-	ER-, PR-, and HER2+
Claudin-low	ER-, Claudin -, 3/4/7 low, vimentin+, Zeb1+

Mutațiile la nivelul unora dintre aceste gene generează sindroame tumorale, în care apar asociate mai multe tipuri de tumori (Vasenn H.F., 2005-219-25; Pilarski R., 2004323-6; Aretz S., 2005, 513-9):

– Sindromul cancerului ereditar de sân și de ovar (HBOC) – se asociază cu mutații la nivelul genelor BRCA1 și BRCA2 și se manifestă prin cancer de sân apărut în perioada de pre-menopauză, cancer ovarian, cancer de sân și de ovar la aceeași pacientă, cancer de sân bilateral sau cancer de sân la bărbat;

– Sindromul Li Fraumeni – afecțiune cu transmitere autozomal dominantă, datorată unor mutații la nivelul liniei germinale ale genei TP 53 pe cromozomul 17p (genă implicată în controlul ciclului celular și în apoptoză); tumorile tind să apară în copilărie sau adolescență și de multe ori apar ca tumori primare multiple la același individ (tumori cerebrale, de glande adrenale, leucemie, tumori de țesut moale și cancer de sân în premenopauză);

– Sindromul Cowden – se datorează unor mutații la nivelul genei PTEN și poate determina patologie de sân atât benignă, cât și malignă;

– Sindromul Peutz-Jeghers – afecțiune cu transmitere autozomal dominantă cauzată de

mutații la nivelul genei STK11 (cromozomul 19p13.3).

Scopul acestei prezentări a factorilor genetici implicați în boala neoplazică a sânului este de a sublinia încă o dată importanța abordării corecte a acestei patologii, investigarea minuțioasă, screeningul corect și la timp făcut pentru a evita situațiile încă foarte frecvente în care pacientul se prezintă la medicul specialist într-un stadiu avansat de boală, când terapiile disponibile sunt de multe ori puțin eficiente. Din acest motiv propunem o revizuire a protocoalelor pentru cancerul de sân și ovar, cu accentuarea importanței screeningului, cu stabilirea unor timpi clari, corecți și a unor metode eficiente de investigare, adecvate fiecărui individ. Aici un rol important trebuie să revină medicului de familie și sugerăm ca acesta să fie implicat cât mai mult în realizarea screeningului la populația generală, în urmărirea tratamentului și evoluției pacienților cu boală neoplazică și monitorizarea familiilor în care există membri cu mutații de linie germinale pentru depistarea indivizilor cu factori de risc.

În managementul cancerului de sân și/sau ovar există câteva aspecte care trebuie luate în considerare, în sensul că abordarea diferă în cazurile de boală ereditară/genetică față de cazurile sporadice, inclusiv modificări ale tratamentului chirurgical, radioterapiei și ale tratamentului sistemic.

În cazul în care, în urma screeningului destinat populației generale, o persoană este diagnosticată cu cancer de sân și/sau ovar, trebuie pusă și întrebarea dacă este vorba sau nu despre o boală genetică/ereditară. Poate exista situația în care istoricul familial să sugereze o boală ereditară sau nu. În ambele cazuri pacienților trebuie să li se ofere consiliere genetică (explicarea naturii afecțiunii, modalitatea și posibilitatea transmiterii la descendenți, riscul apariției bolii și la alți membri ai familiei – dependent bineînțeles și de alte variabile de tipul penetranței mutației, vârstei și sexului fiecărui individ etc.). Împreună cu pacientul se va stabili dacă este necesară și se dorește de către pacient o testare genetică a lui și a membrilor familiei.

Tratamentul cancerului de sân ereditar, pe lângă procedurile standard, trebuie să ia în considerare:

– pentru stadiile incipiente de boală pentru care se practică de rutină sectorectomie și radioterapie, în cazul cancerelor genetice (BRCA1, BRCA 2, TP 53) acest tip de abordare terapeutică s-ar putea să nu fie întotdeauna cea mai bună decizie din două considerente, riscul crescut de a dezvolta un al doilea cancer primar pe același sân și potențialul risc de cancer secundar radioterapiei, dată fiind incapacitatea genelor defecte BRCA1/2

de a repara ADN-ul celulelor afectate de radio-terapie; mastectomia ar trebui luată în considerare;

– se pot propune mastectomie profilactică controlaterală +/- reconstrucție de sân bilaterală imediată sau la distanță și anexectomie profilactică (majoritatea studiilor arată că histerectomia profilactică nu este necesară).

Membrii familiei pacienților cu cancer de sân și/sau ovar care la rândul lor sunt purtători ai mutațiilor genetice trebuie să beneficieze de un screening adaptat riscului estimat și de măsuri profilactice corespunzătoare:

– începerea monitorizării la o vârstă mai mică (de obicei cu 10 ani mai devreme decât vârsta cea mai mică la care a apărut boala în familie) și investigații mai frecvente, de exemplu mamografii/RMN (există studii care arată ca RMN-ul are sensibilitate și specificitate mai mare în detectarea precoce a cancerelor de sân cu mutații BRCA1/2) anual, examinare clinică de două ori pe an;

– se poate propune mastectomie profilactică bilaterală +/- reconstrucție de sân imediată sau la distanță;

– screeningul cancerului de ovar, de obicei determinarea CA 125 asociat cu ecografia transvaginală (acuratețe scăzută, nu a fost observat un beneficiu în ceea ce privește detectarea precoce a bolii și creșterea ratei de supraviețuire, motiv pentru care anexectomia profilactică trebuie luată în considerare). Unele studii sugerează

că urmărirea CA 125 în dinamică, observarea creșterii acestui marker tumoral comparativ cu o măsurătoare precedentă la aceeași pacientă ar constitui un factor de predicție mai bun decât o valoare singulară considerată normală/anormală (Skates S.J., Menon U., 2003, *J Clin Oncol*; 206s-210s);

– chimioterapia profilactică (tamoxifen, raloxifen);

– o atenție aparte trebuie acordată bărbaților purtători de gene BRCA cu mutații, din cauza riscului crescut de a dezvolta diferite forme de cancer, inclusiv de sân și prostată (eventual screening pentru cancerul de prostată PSA, tușeu rectal) și, de asemenea, membrilor familiilor în care există aceste mutații, dar care au avut teste genetice negative pentru mutațiile respective.

## CONCLUZII

Cancerul de sân și/sau ovar reprezintă o patologie heterogenă, a cărei abordare este de multe ori dificilă și în care factorul timp este extrem de important. Managementul bolii neoplazice trebuie să ia în calcul toate aspectele posibile ale acestei entități, începând de la bazele moleculare și să individualizeze apoi întreg procesul de profilaxie/diagnosticare/tratament, tinzând spre un management al fiecărui pacient. Un rol major în acest proces îl are screeningul și în această etapă este de dorit o implicare cât mai mare a medicului de familie.

## BIBLIOGRAFIE

- American Cancer Society – Cancer Facts and Figures 2012. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2012
- Colditz G.A., Willett W.C., Hunter D.J., et al. – Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. *JAMA* 270 (3): 338-43, 1993
- Lindor N.M., McMaster M.L., Lindor C.J., et al. – Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes – second edition. *J Natl Cancer Inst Monogr* (38): 1-93, 2008
- Hankinson S., Hunter D. – Breast cancer. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D, eds.: Textbook of Cancer Epidemiology. New York, NY: Oxford University Press, 2002, pp 301-39
- Abbott D.W., Freeman M.L., Holt J.T. – Double-strand break repair deficiency and radiation sensitivity in BRCA2 mutant cancer cells. *J Natl Cancer Inst* 90 (13): 978-85, 1998
- King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., et al. – Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 302 (5645): 643-6, 2003
- Pankow J.S., Vachon C.M., Kuni C.C., et al. – Genetic analysis of mammographic breast density in adult women: evidence of a gene effect. *J Natl Cancer Inst* 89 (8): 549-56, 1997
- Rutter J.L., Wacholder S., Chetrit A., et al. – Gynecologic surgeries and risk of ovarian cancer in women with BRCA1 and BRCA2 Ashkenazi founder mutations: an Israeli population-based case-control study. *J Natl Cancer Inst* 95 (14): 1072-8, 2003
- Amir E., Freedman O.C., Seruga B., et al. – Assessing women at high risk of breast cancer: a review of risk assessment models. *J Natl Cancer Inst* 102 (10): 680-91, 2010
- Antoniou A.C., Pharoah P.P., Smith P., et al. – The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer* 91 (8): 1580-90, 2004
- Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A., et al. – Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94 (18): 1365-72, 2002
- Aretz S., Stienen D., Uhlhaas S., et al. – High proportion of large genomic STK11 deletions in Peutz-Jeghers syndrome. *Hum Mutat* 26 (6): 513-9, 2005
- Lim W., Hearle N., Shah B., et al. – Further observations on LKB1/STK11 status and cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome. *Br J Cancer* 89 (2): 308-13, 2003
- Easton D.F., Bishop D.T., Ford D., et al. – Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 52 (4): 678-701, 1993
- Walsh T., Casadei S., Coats K.H., et al. – Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA* 295 (12): 1379-88, 2006