

HOPE

How Oncogenetics Predicts & Educates

2018-1-R001-KA202-049189

Promotori în oncogenetică prin instruire multidisciplinară și conștientizarea pacienților și a familiilor acestora asupra screening-ului de risc de cancer ereditar sau familial



„Gr. T. Popa” Publisher

Iași, 2021

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Hope: oncogenetica prognozează și educă / sub red.: Doina Azoicăi, Mioara Calipsoana

Matei. - Iași : Editura Gr.T. Popa, 2021

ISBN 978-606-544-782-0

I. Azoicăi, Doina (coord.)

II. Matei, Mioara Calipsoana (coord.)

61

Referenți științifici:

Prof. Univ. Dr. EUGEN TÂRCOVEANU

U.M.F. "Grigore T. Popa" Iași

Prof. Univ. Dr. EUSEBIU VLAD GORDUZA

U.M.F. "Grigore T. Popa" Iași

Traducere: Mihaela Constantina Vatavu

Coperta: Marius Atanasiu

Technoredactare computerizată: Pericle Docan

Editura „Gr. T. Popa”

Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

Str. Universității nr.16

Editura "Gr. T. Popa" este acreditată de CNCIS – Consiliul Național al Cercetării Științifice din Învățământul Superior

Toate drepturile acestei lucrări sunt rezervate autorilor și „Gr. T. Popa” Editura Iași. Nici o parte a acestei publicații nu poate fi reprodusă sau transmisă prin orice mijloace, electronice sau mecanice, inclusiv fotocopierea fără permisiunea scrisă a autorilor sau editorului.

Tiparul executat la Tipografia Universității de Medicină și Farmacie

"Grigore T. Popa" Iași

str. Universității nr. 16, cod. 700115, Tel. 0232 301678

CUVÂNT ÎNAINTE

În fiecare zi, la nivel mondial, milioane de oameni duc o luptă împotriva cancerului, urmând terapii devastatoare care au un impact enorm asupra calității vieții lor. În următoarele 2 decenii, se așteaptă creșterea numărului de cazuri noi cu aproximativ 70% (OMS, 2017). Oncogenetica poate contribui la schimbarea acestui scenariu viitor, adresându-se acelor persoane pentru care prevenirea este încă posibilă și debutul bolii poate fi evitat.

Această disciplină medicală, în continuă expansiune, este axată pe înțelegerea și monitorizarea predispozițiilor genetice ale persoanelor care prezintă risc din cauza mutațiilor genetice sau a istoricelor familiale de cancer.

Prin decizii profesionale ghidate, implementarea strategiilor de prevenire bazate pe dovezi va duce la îmbunătățiri considerabile ale deciziei clinice, dar și la îmbunătățirea rezultatelor. Pentru a putea implementa acest sistem predictiv, este esențial să sensibilizăm și să susținem aceste persoane vulnerabile.

Porinind de la această premisă, va fi posibil să se faciliteze o verificare adecvată și o detectare timpurie a prodromilor, precum și modificarea obiceiurilor și comportamentelor dăunătoare.

Proiectul HOPE - How Oncogenetics Predicts & Educates (Promotori în oncogenetică prin instruire multidisciplinară și conștientizarea pacienților și a familiilor acestora asupra screening-ului de risc de cancer ereditar sau familial), finanțat de Programul Erasmus + în domeniul Parteneriatele strategice pentru educație și formare profesională (Ref nr.2018-1-RO01-KA202-049189) se concentrează pe creșterea gradului de conștientizare cu privire la importanța existenței și extinderii oncogeneticii ca disciplină care depinde de progresele în înțelegerea acțiunii genelor asociate cu susceptibilitatea ereditară în cazul afecțiunilor maligne.

Cu scopul de a dezvolta în continuare domeniul oncogeneticii, cartea pe care o introducem reprezintă echivalentul tipărit al *Ghidului de instruire pentru intervenții avansate de înaltă specializare în oncogenetică* care se găsește pe platforma dedicată proiectului HOPE - ONCOGENETICS (<https://hope.projects.umfiasi.ro/open-online-course/>). Folosind diferite medii, ambele materiale oferă instruire legată de evaluarea multidisciplinară a pacienților și a familiilor acestora cu risc de cancer ereditar.

Mai concret, subiectele abordate în carte au fost dezvoltate de 20 de medici de la Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași, toți specialiști din diverse domenii medicale care detectează, diagnostică și monitorizează în mod regulat persoanele cu risc de cancer ereditar. Ediția finală reunește însă contribuții ale specialiștilor din Centrul Jean Perrin, Clermont-Ferrand, Franța - promotorul oncogeneticii în Europa - și universitățile partenere: Universitatea de Medicină Plovdiv, Bulgaria, Universitatea din Szeged, Ungaria și Fundația EuroEd Iași, România. Mulțumirea noastră specială este adresată specialiștilor Centrului Jean Perrin care au garantat validitatea datelor incluse.

Copyright© 2018-2020 Universitatea de Medicina și Farmacie Grigore T. Popa Iași (Romania)
Toate drepturile rezervate.

Universitatea de Medicină și Farmacie Grigore T. Popa Iași (România) este beneficiarul proiectului Erasmus+ How Oncogenetics Predicts & Educates 2018-1-RO01-KA202-049189.

Acest proiect a fost finanțat cu sprijinul Comisiei Europene. Această publicație reflectă doar punctele de vedere ale autorului, iar Comisia nu poate fi trasă la răspundere pentru orice utilizare care ar putea fi făcută informațiilor conținute în aceasta.

Nicio parte a acestui volum nu poate fi copiată sau transmisă prin orice mijloace, electronice sau mecanice, inclusiv fotocopiere, fără permisiunea prealabilă scrisă a parteneriatului de proiect 2018-1-RO01-KA202-049189.

Oncogenetica înseamnă HOPE (SPERANȚĂ) deoarece poate salva vieți!

AUTORI



Doina AZOICĂI, MD PhD

Epidemiolog

Profesor, Departamentul de Sănătate Publică și Epidemiologie

Coordonator al Departamentului de Oncogenetică

Director of Centre d'Enseignement et de Ressources en

Epidémiologie Clinique Iași (CEREC Iași) – RECIF

(Réseau d'Epidémiologie Clinique International Francophone)

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Strada Universității, 16, Iași, 700483, România

Coordonator al Departamentului de prevenire a

infecțiilor asociate asistenței medicale. Institutul de Boli Cardiovasculare Iași

Bdv. Carol I, 50, Iași, 700503, România

doina.azoicai@umfiasi.ro



Raluca BĂLAN, MD PhD

Patolog, MD

Profesor asociat Departamentul de Științe

Morfofuncționale I – Histologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T.

Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Serviciul de patologie anatomică

Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Elena

Doamna” Iași

Strada Elena Doamna 49, Iași, România

raluca.balan@umfiasi.ro



Valeriu Aurelian CHIRICA, Ph MD

Epidemiolog

Profesor asistent, Departamentul de Sănătate Publică și Epidemiologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T.

Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

valeriuchirica@umfiasi.ro



Daniela DRUGUȘ, PhD

Manager economist,
Profesor asociat Departamentul de economie a sănătății
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași
Strada Universității 16, Iași, România
Manager medical Spitalul „Arcadia”,
Strada Cioarei 2, Iași, România
daniela.drugus@umfiasi.ro



Bogdan GAFTON, MD PhD

Oncolog
Profesor asistent Departamentul de Oncologie Medicală
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași
Strada Universității 16, Iași, România
Institutul Regional de Oncologie Iași
Strada General Berthelot 2-4, Iași, România
gaftonbogdan@umfiasi.ro



Cristina GAVRILOVICI, MD PhD

Pediatrie și etică medicală
Profesor, MD, dr. Departamentul „Mamă și copil”
Președinte al Comitetului de Etică al Universității
„Grigore T. Popa”
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași, Strada Universității 16, Iași, România
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii "Sfânta Maria"
Iași
Strada V. Lupu 60, Iași, România
cri.gavrilovici@umfiasi.ro



Eusebiu Vlad GORDUZA, MD PhD

Genetician
Profesor Departamentul Genetica Medicala
Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași
Strada Universității 16, Iași, România
Coordonator al laboratorului de citogenetică prenatală
Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza Vodă”
Iași Strada Cuza Vodă 34, Iași, România
eusebiu.gorduza@umfiasi.ro



Mihaela GRIGORE, MD PhD

Ginecolog

Profesor Departamentul „Mama și copilul”

Coordonator al Departamentului „Mamă și copil”

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T.

Popa”; Strada Universității 16, Iași, România

Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Cuza Vodă”
Iași

Strada Cuza Vodă 34, Iași, România

mihaela.grigore@umfiasi.ro



Corina LUPAȘCU-URSULESCU, MD PhD

Radiolog

Profesor asociat, catedra de chirurgie, disciplină de
radiologie și imagistică medicală

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”

Iași; Strada Universității 16, Iași, România

Spitalul Județean de Urgență „Sf. Spiridon ” Iași

Bld. Independenței 1, Iași, România

corina.ursulescu@umfiasi.ro



Cristian LUPAȘCU, MD PhD

Chirurg general

Profesor, Departamentul de Chirurgie Universitatea de
Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Spitalul Județean de Urgență «Sf. Spiridon » Iași

Bld. Independenței 1, Iași, România

cristian.lupascu@umfiasi.ro



Mihai MARINCA

Oncolog

Asistent Profesor, Departamentul Oncologie Medicală

Lector / consultant senior

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Institutul Regional de Oncologie Iași

Strada Gen. Henri Mathias Berthelot 2-4, Iași, România

mihai.marinca@umfiasi.ro



Mioara Calipsoana MATEI, MD PhD

Epidemiolog

Profesor asociat, Departamentul de Sănătate Publică și Epidemiologie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași; Strada Universității 16, Iași, România

Coordonator al Departamentului de prevenire a infecțiilor asociate asistenței medicale

Spitalul Clinic de Urgență Militară Iași

Strada Berthelot Henri Mathias 7-9, Iași, România

mioara.matei@umfiasi.ro



Cătălina MIHAI, MD PhD

Gastroenterolog

Profesor asociat Medicină internă - Departamentul de gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Spitalul „Sf. Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie și Hepatologie, Iași

Bd. Independenței 1, Iași, România

catalina.mihai@umfiasi.ro



Lucian MIRON MD PhD

Oncolog

Profesor la Departamentul de Oncologie Medicală

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Șef secție oncologie medicală

Institutul Regional Oncologic Iași

Strada General Berthelot 2-4, Iași, România

lucian.miron@umfiasi.ro



Aliona MORARIU, PhD

Biolog

Biolog la Departamentul de Oncogenetică, Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

alionamorariuu@yahoo.co.uk



Lucian NEGURĂ, PhD

Biolog molecular

Profesor asociat, catedra de imunologie

Responsabil de Laboratorul de Oncogenetică Moleculară

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași

Strada Universității 16, Iași, România

lucian.negura@umfiasi.ro



Roxana POSTOLICĂ, PhD

Psiholog clinic, psihoterapeut

Institutul Regional de Oncologie, Iași

Strada G-ral Berthelot 2-4, Iași, România

roxana.postolica@yahoo.com



Cristina PREDA, MD PhD

Endocrinolog

Profesor Departamentul de endocrinologie

Coordonator Secția Endocrinologie UMF Iași

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Spitalul Județean de Urgență „Sf. Spiridon ”Iași

Bld. Independenței 1, Iași, România

cristina.preda@umfiasi.ro



Iulian RADU, MD PhD

Chirurg general

Lector, Departamentul de Chirurgie

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa”
Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Șef al Unității Primare Chirurgicale

Institutul Regional de Oncologie Iași

Strada General Berthelot 2-4, Iași, România

iulian.radu@umfiasi.ro



Gabriela ȘTEFĂNESCU, MD PhD

Gastroenterolog

Profesor asociat Medicină internă - Gastroenterologie,
Catedră Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore
T. Popa” Iași

Strada Universității 16, Iași, România

Spitalul „Sf. Spiridon”, Institutul de Gastroenterologie și
Hepatologie, Iași

Bd. Independenței 1, Iași, România

gabriela.stefanescu@umfiasi.ro

CONTRIBUITORI

ROMÂNIA

Florentina NAE

Gabriela TOADER

Mădălina – Elena ARGĂSEALĂ

Magdalena Maria MICU

Irina GHEORGHIU

Stefan COLIBABA

Doina SPIȚĂ

Maria Elza Floarea GHEORGHIU

FRANȚA

Yves-Jean BIGNON

Mathilde GAY-BELLILE

Mathias CAVAILLE

Marina GILARDEAU

Mathis LEPAGE

BULGARIA

Nonka MATEVA

Ivan NOVAKOV

Radka MASSALDJIEVA

Vili STOYANOVA

Hristo IVANOV

Jana MLADENOVA

UNGARIA

Farkas ANDRÁSNE

Zita BORBÉNYI

Zsuzsanna LÁSZLÓ

Anikó GÁRGYÁN

Zsuzsanna HORVÁTH-GÁRGYÁN

Part I – Elemente generale.....	13
I.1. Epidemiologia descriptivă a cancerelor.	13
I.2. Factori de risc pentru cancer.	22
I.3. Elemente clinice esențiale în cancerul ereditar.	33
I.3.1. Elemente clinice esențiale în cancerul colorectal ereditar.	33
I.3.2. Elemente clinice esențiale în cancerul ereditar de sân și ovarian.....	45
I.3.3. Elemente clinice esențiale pentru cancerule ereditare endocrine.	51
I.4. Bazele geneticii medicale: Genetica mendeliană, genetica populației.....	58
I.5. Baza biologică și moleculară a riscului monogenic și multifactorial în cancerul ereditar.....	75
I.6. Diagnosticul molecular oncogenetic.	79
I.7. Monitorizarea persoanelor cu risc de cancer ereditar.	97
I.8. Aspecte psihologice ale cancerului ereditar - noțiuni generale.	103
I.9. Probleme de etică în cancerule ereditare.....	108
 Parte a II-a – Monitorizarea oncogenetică.....	 121
II.1. Structura și organizarea Departamentului de Oncogenetică.	121
II.2. Includerea pacienților și a familiilor în programul oncogenetic. Cum se utilizează software-ul oncogenetic.	129
II.3. Criterii de selecție. Dificultăți și provocări.	136
II.3.1. Criterii de selecție. Dificultăți și provocări în cancerul colorectal ereditar.	136
II.3.2. Criterii de selecție. Dificultăți și provocări în cancerul de sân și ovarian.	142
II.3.3. Criteriile de selecție. Dificultăți și provocări în tumorile endocrine.	148
II.4. Soluții pentru implementarea diagnosticului molecular în cadrul Departamentului de Oncogenetică.	154
II.5. Interpretarea rezultatelor diagnosticului molecular: de la testul de laborator până la decizia clinică.	
II.6. Monitorizarea persoanelor cu risc crescut pentru cancer: screening, măsuri preventive. Cum se asigură calitatea monitorizării.....	194
II.7. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de sân.....	209
II.7.1. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer mamar și ovarian....	209
II.7.2. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de sân.	214

II.7.3. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de sân	220
II.8. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de colon.....	224
II.8.1. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de colon.....	224
II.8.2. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de colon.....	227
II.9. Bune practici clinice în gestionarea tumorilor și a cancerelor endocrine.....	237
II.10. Bune practici clinice în gestionarea sindroamelor ereditare rare (tip Li Fraumeni).	249
II.11. Șanse oferite de chirurgia profilactică în programul personalizat de monitorizare oncogenetică	263
II.11.1. Șanse oferite de chirurgia profilactică în programul personalizat de monitorizare oncogenetică – Cancer de sân și ovarian.....	263
II.11.2. Șanse oferite de chirurgia profilactică în cadrul programului de monitorizare oncogenetică personalizată - Cancer colorectal.....	268
II.12. Monitorizarea pacienților cu cancer ereditar (adaptarea asistenței medicale - medicină personalizată).....	273
II.12.1. Monitorizarea pacienților diagnosticați cu cancer ereditar și a familiilor acestora.	273
II.12.2. Monitorizarea pacienților cu cancer colorectal ereditar (adaptarea asistenței medicale - medicină personalizată).	290
II.12.3. Monitorizarea pacienților cu cancer ereditar endocrin (adaptarea îngrijirii medicale - medicină personalizată).Tumori endocrine.....	297
II.13. Reglementări internaționale aplicabile în departamentul oncogenetic.....	302
II.14. Consilierea psihologică în monitorizarea oncogenetică.	309

I.1. Epidemiologia descriptivă a cancerelor

Obiective de învățare

- date introductive despre definiția generală a epidemiologiei, epidemiologiei cancerului și metodelor descriptive sau analitice de evaluare pentru înțelegerea fenomenelor epidemiologice;
- prezentarea datelor globale privind morbiditatea și mortalitatea pentru diferite tipuri de cancer;
- distribuirea diferitelor tipuri de cancer în funcție de vârstă, gen, regiune geografică și nivelul de dezvoltare economică a diferitelor țări din întreaga lume;
- starea actuală a ratelor standardizate în funcție de vârstă pentru incidența și mortalitatea cancerelor de sân, ovariene și colorectale în diferite regiuni ale lumii

Introducere

“**Epidemiologia** este studiul distribuției și factorilor determinanți ai stărilor sau evenimentelor legate de sănătate în populații specificate și aplicarea acestui studiu pentru controlul problemelor de sănătate.”

(Last, 1995)

Epidemiologia cancerului reeprezintă studiul distribuției, factorilor determinanți și frecvenței bolii maligne la populații specifice pentru a defini factorii cauzali (inclusiv cauzele care pot fi împiedicate/evitate, precum și susceptibilitatea tumorală moștenită) și pentru a formula strategii preventive pentru controlul bolii.

Evaluarea epidemiologică:

- oferă specialiștilor din medicină o cuantificare a riscului de cancer; - prezintă baza metodelor de screening utilizate pentru grupurile cu risc ridicat; - determină eficacitatea oricărei intervenții preventive.

Sursa: Hennekens CH & Buring JE (1987)

Epidemiologia descriptivă

Describe diferența în ceea ce privește apariția unui anumit cancer la diferite grupuri (vârstă, gen, rasă, țară și perioadă de timp) și **generează** ipoteza epidemiologiei analitice.

Epidemiologia descriptivă:

- incidență;
- prevalență;
- mortalitate.

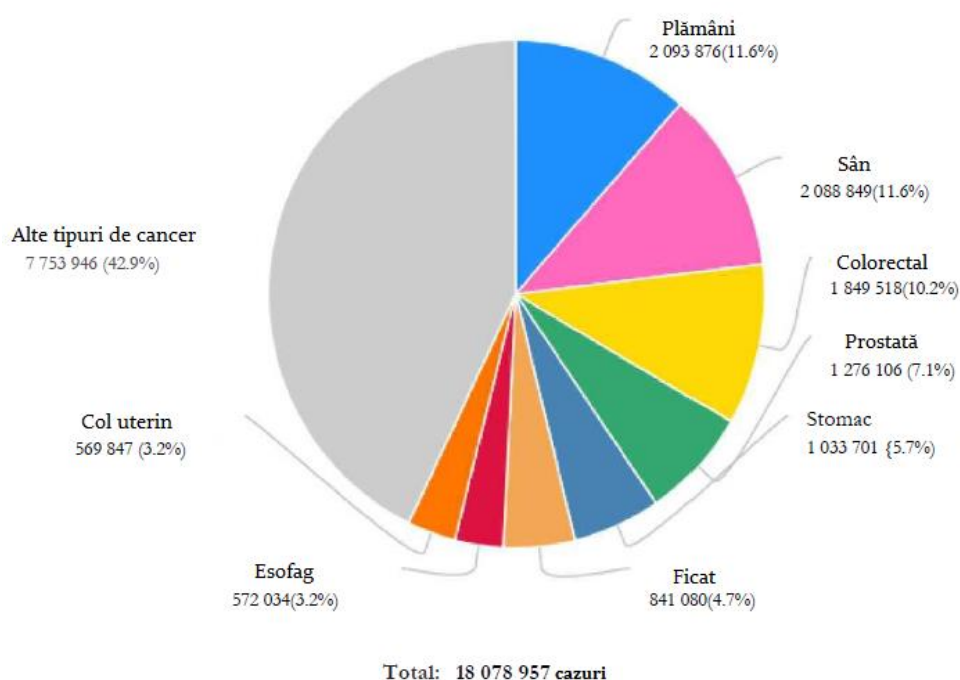
Incidență = numărul de cazuri noi apărute într-o anumită perioadă și populație. Adesea dat ca număr absolut de cazuri pe an sau ca o rată standardizată la 100.000.

Mortalitate = numărul de decese care au avut loc într-o anumită perioadă și populație. Adesea dat ca număr absolut de decese pe an sau ca o rată standardizată la 100.000.

Prevalență = numărul de persoane dintr-o populație definită, diagnosticată într-o perioadă determinată în trecut cu acel tip de cancer și care sunt încă în viață la sfârșitul unui anumit an.

De obicei dat ca număr și proporție la 100.000 de persoane

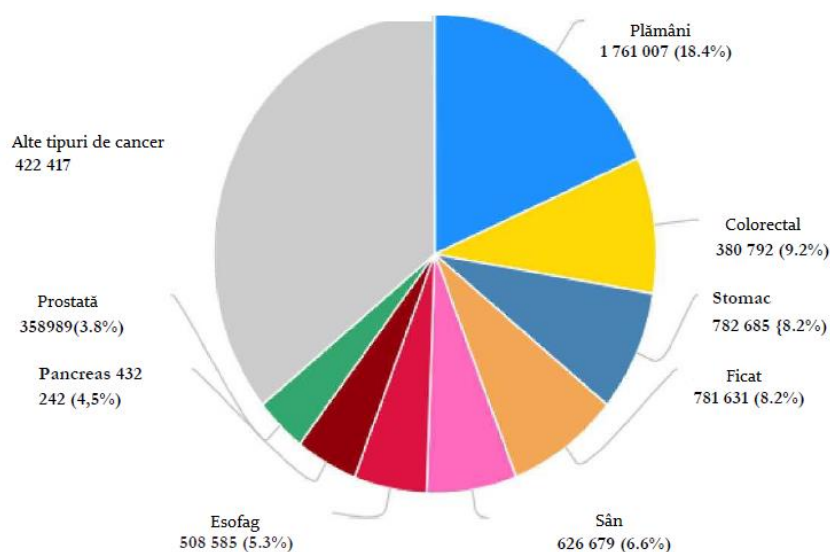
Numărul de noi cazuri de cancer în 2018 (ambele genuri, toate vârstele, la nivel mondial)



Sursa: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018.

Datele arată că în 2018, numărul de cazuri noi de cancer de sân și de colon la ambele genuri și la toate grupele de vârstă a fost printre cele mai ridicate, împreună cu cancerul pulmonar.

Număr de decese în 2018 (ambele genuri, toate vârstele, la nivel mondial)



Sursa: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN (2018)

În 2018, decesele raportate la nivel mondial în populația ambelor genuri și la toate vârstele au fost cele mai mari pentru cancerul pulmonar (18,4%), urmate de cancerul de colon (9,2%). Rata mortalității determinată de cancerul de sân a fost de 6,6% din numărul total de decese cauzate de cancer.

Statistici privind incidența și mortalitatea cancerului la nivel mondial și pe regiuni

După regiune geografică:

- incidența cancerelor la ambele genuri a fost cea mai mare în Asia de Est (5.622.367 cazuri din 18.078.957 cazuri la nivel mondial), în Europa Centrală și de Est ajungând la 1.260.057 cazuri;
- mortalitatea determinată de cancer, înregistrată la ambele genuri, a crescut în Asia de Est (3.456.734 decese dintr-un total de 9.555.027 decese la nivel mondial).

După gradul de dezvoltare a populației:

- cea mai mare incidență a fost în țările foarte dezvoltate (8.054.578 cazuri)
- cel mai înalt nivel de mortalitate a fost înregistrat în țările dezvoltate (2.425.680 decese).

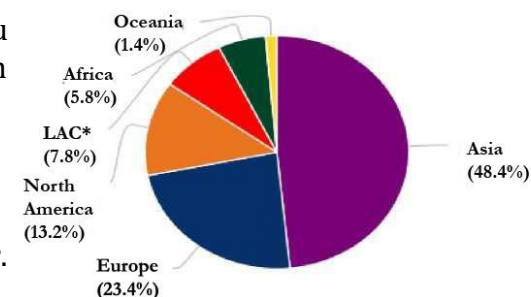
	Incidence						Mortality					
	Both sexes		Males		Females		Both sexes		Males		Females	
	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	New cases	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)	Deaths	Cum. risk 0-74 (%)
Eastern Africa	332 177	13.47	129 476	11.56	202 701	15.20	230 968	10.21	94 731	8.89	136 237	11.40
Middle Africa	95 735	10.86	41 407	10.62	54 328	11.23	68 763	8.30	30 852	8.01	37 911	8.66
Northern Africa	283 219	14.27	134 627	14.69	148 592	13.94	178 754	9.39	96 874	10.64	81 880	8.22
Southern Africa	114 582	19.93	50 814	22.35	63 768	18.54	61 670	11.33	30 106	13.54	31 564	9.84
Western Africa	229 459	11.42	90 232	10.10	139 227	12.72	153 332	8.26	63 968	7.36	89 364	9.14
Caribbean	111 933	20.23	57 728	22.41	54 205	18.28	63 075	10.42	34 354	11.69	28 721	9.29
Central America	256 782	14.70	115 751	14.53	141 031	14.90	119 168	6.86	57 609	6.83	61 559	6.89
South America	1 044 017	20.56	509 014	22.40	535 003	19.12	490 515	9.51	253 762	10.79	236 753	8.43
North America	2 378 785	33.13	1 274 306	36.25	1 104 479	30.31	698 266	9.64	367 738	10.82	330 528	8.58
Eastern Asia	5 622 367	21.54	3 108 655	24.23	2 513 712	18.91	3 456 734	12.88	2 136 217	16.36	1 320 517	9.35
South-Eastern Asia	989 191	15.29	478 093	16.33	511 098	14.52	631 190	10.14	345 482	11.95	285 708	8.57
South-Central Asia	1 739 497	10.26	859 799	10.57	879 698	10.02	1 167 183	7.22	619 488	7.84	547 695	6.62
Western Asia	399 877	17.51	210 004	19.94	189 873	15.55	221 957	10.17	130 276	12.75	91 681	7.81
Central and Eastern Europe	1 240 057	24.95	612 026	29.43	628 031	21.98	699 446	13.84	385 301	18.83	314 145	10.16
Western Europe	1 370 332	31.24	752 802	34.94	617 530	27.73	548 355	10.99	307 423	13.28	240 932	8.82
Southern Europe	933 181	27.55	516 339	31.78	416 842	23.72	422 054	10.60	246 579	13.53	175 475	7.91
Northern Europe	686 092	30.44	366 351	33.07	319 741	28.01	273 623	10.32	146 289	11.58	127 334	9.14
Australia and New Zealand	233 773	41.53	140 821	49.06	92 952	33.28	59 247	9.39	33 374	10.75	25 873	8.07
Melanesia	15 379	20.05	6 840	20.76	8 539	19.78	9 257	13.07	4 375	13.94	4 882	12.48
Polynesia	1 539	23.68	805	26.56	734	21.05	838	13.08	472	15.52	366	10.77
Micronesia	983	18.93	528	21.29	455	16.48	632	11.99	370	14.56	262	9.44
Low HDI	672 218	11.79	270 241	10.52	401 977	13.02	464 569	8.80	196 682	7.92	267 887	9.66
Medium HDI	2 828 475	11.94	1 364 853	12.30	1 463 622	11.67	1 861 723	8.21	984 221	9.08	877 502	7.42
High HDI	6 515 063	19.97	3 476 436	22.24	3 038 627	17.88	4 020 422	12.36	2 425 680	15.46	1 594 742	9.34
Very high HDI	8 054 578	29.05	4 340 394	32.72	3 714 184	25.88	3 204 212	10.52	1 776 814	12.81	1 427 398	8.47
World	18 078 957	20.20	9 456 418	22.41	8 622 539	18.25	9 555 027	10.63	5 385 640	12.71	4 169 387	8.70

Sursa: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018.

Incidența cancerului (ambele genuri)

În 2018, 48,4% din cazurile noi de cancer s-au înregistrat în Asia, urmată de Europa, cu 23,4% din totalul cazurilor la nivel mondial.

Sursa. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018.

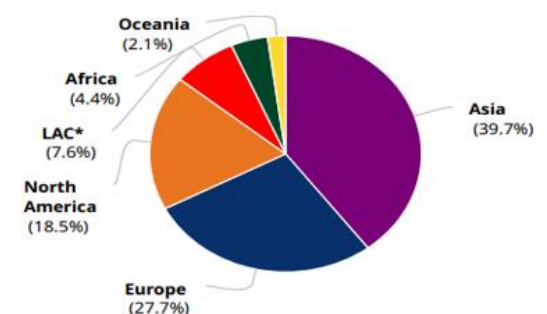


	Population	Number
Asia	8 750 932	8 750 932
Europe	4 229 662	4 229 662
North America	2 378 785	2 378 785
*Latin America and the Caribbean	1 412 732	1 412 732
Africa	1 055 172	1 055 172
Oceania	351 674	351 674
Total	18 078 957	18 078 957

Prevalență pe 5 ani (ambele sexe)

Prevalența cancerelor estimată pe o perioadă de 5 ani a arătat că cele mai mari rate au fost în Asia (39,7% din totalul mondial), iar în Europa a fost de 27,7%, la distanță de America de Nord (18,5%) și alte regiuni (de exemplu, Africa 4,4%).

Chiar dacă în Europa procentul de decese a fost de aproximativ jumătate din cel din Asia, valoarea sa a fost la distanță de alte regiuni, cum ar fi America de Nord și Africa, cu 7,3%, respectiv.

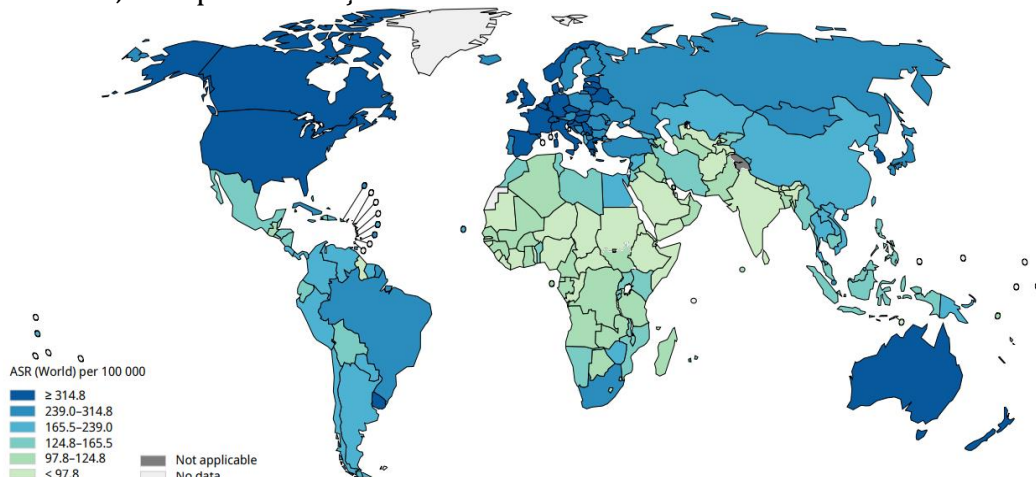


	Population	Number
Asia	17 387 570	17 387 570
Europe	12 132 287	12 132 287
North America	8 132 437	8 132 437
*Latin America and the Caribbean	3 336 468	3 336 468
Africa	1 930 912	1 930 912
Oceania	921 628	921 628
Total	43 841 302	43 841 302

Sursa: International Agency for Research on cancer GLOBOCAN 2018.

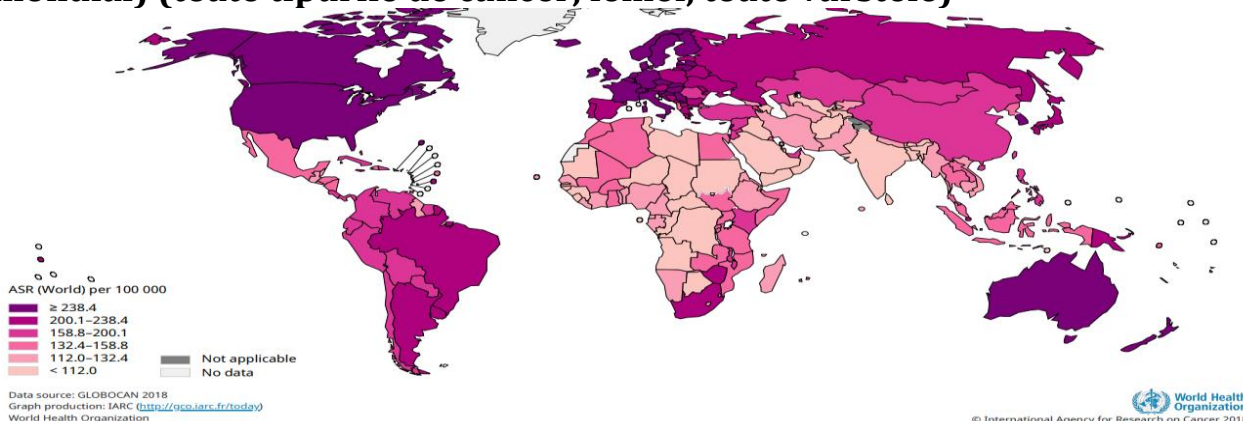
Ratele de incidență standardizate în funcție de vârstă (la nivel mondial) (toate tipurile de cancer, bărbați, toate vârstele)

Ratele standardizate ale incidenței tuturor cazurilor de cancer la bărbați, în funcție de vârstă, înregistrează cele mai mari valori, de peste 314,8 cazuri la 100.000 de locuitori, în America de Nord, Europa de Vest și Australia.



Sursa: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018.

Ratele de incidență standardizate în funcție de vârstă (la nivel mondial) (toate tipurile de cancer, femei, toate vârstele)

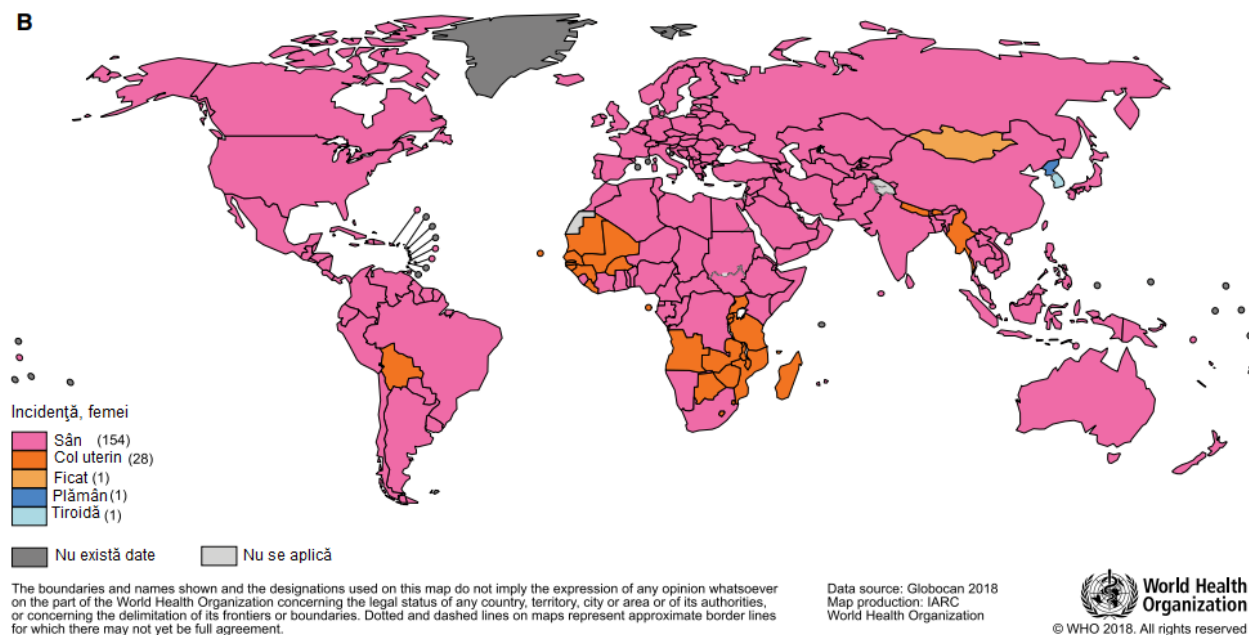


Sursa: International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018.

La femei, situația este similară, deci cele mai mari rate de incidență a cancerului, la toate vârstele (peste 238,4 cazuri la 100.000 de locuitori) au fost înregistrate în America de Nord, Europa de Vest și de Nord, precum și în Australia.

Cele mai frecvente tipuri de incidență a cancerului în 2018, pe țări în rândul femeilor

B



Sursa: Bray F. et al. (2018)

Incidența cancerului de sân este semnificativ crescută pe toate continentele, în comparație cu alte tipuri de cancer.

Incidența, mortalitatea și prevalența după locul cancerului (2018)

Dintre toate tipurile de cancer, datele privind incidența, prevalența și mortalitatea raportate la nivel mondial pentru o perioadă de 5 ani plasează cancerul de sân printre primele locuri, după cancerul pulmonar.

Cancerul colorectal urmează la o mică diferență în ierarhia cancerelor, în funcție de locație.

Deși cancerul ovarian ocupă locul 19 în incidență, acesta se situează pe locul 15 în ceea ce privește mortalitatea dintre toate tipurile de cancer care pot sugera depistarea tardivă, într-un stadiu avansat de evoluție.

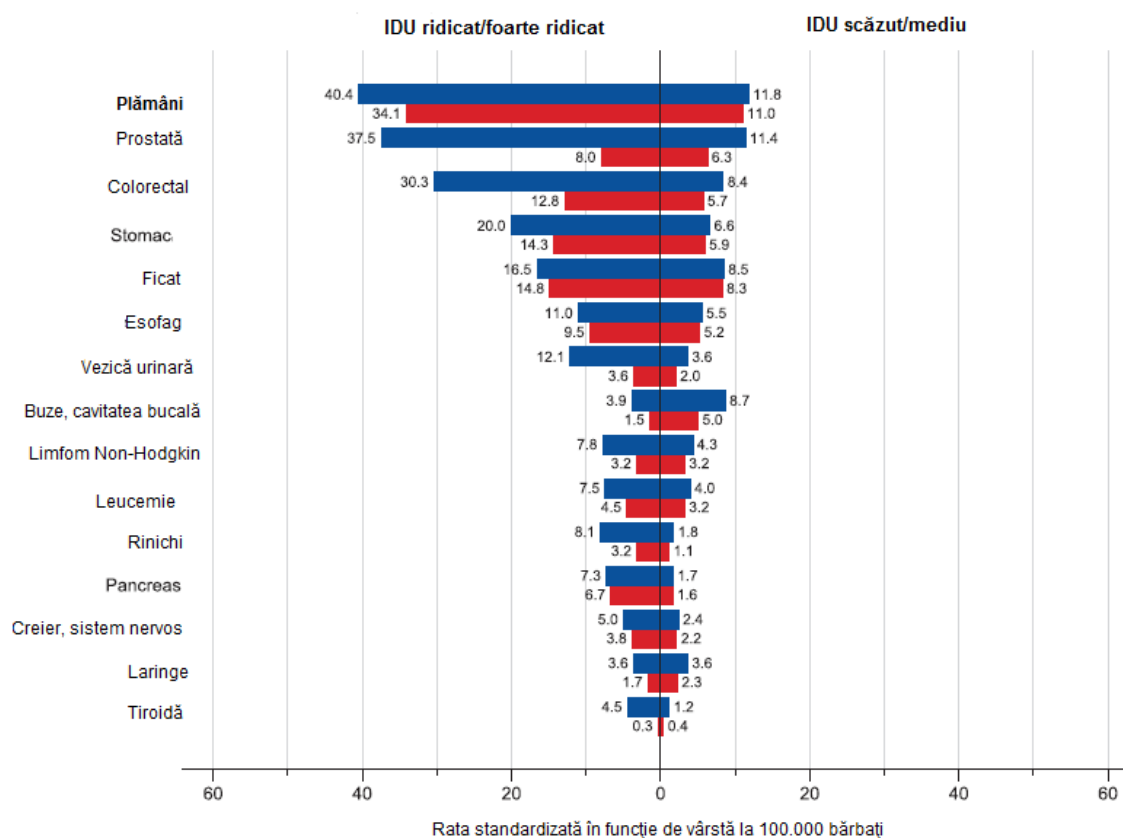
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Lung	2 092 836	1	11.6	5.03	1 761 651	1	10.9	4.80	3 226 964	27.91
Breast	2 088 849	2	11.6	5.03	626 679	4	6.6	1.41	6 075 099	181.29
Prostate	1 276 206	3	7.3	3.11	350 369	6	3.9	0.71	2 274 828	96.73
Colon	1 096 601	4	6.1	1.31	551 269	5	5.8	0.54	2 785 583	36.21
Stomach	1 033 701	5	5.9	1.31	383 436	7	4.3	0.69	1 289 752	20.83
Liver	841 080	6	4.7	1.08	781 631	3	8.2	0.98	675 210	8.85
Rectum	704 376	7	3.9	0.91	310 394	10	3.2	0.35	1 876 453	24.58
Oesophagus	572 034	8	3.2	0.78	508 585	6	5.3	0.67	547 104	7.17
Cervix uteri	569 847	9	3.2	1.36	311 365	9	3.3	0.77	1 474 265	38.98
Thyroid	567 233	10	3.1	0.68	41 071	25	0.43	0.05	1 997 846	26.17
Bladder	549 393	11	3.0	0.65	199 922	14	2.1	0.18	1 648 482	21.60
Non-Hodgkin lymphoma	509 590	12	2.8	0.61	248 724	12	2.6	0.27	1 353 273	17.73
Pancreas	458 918	13	2.5	0.55	432 242	7	4.5	0.50	282 574	3.70
Leukaemia	437 033	14	2.4	0.48	309 006	11	3.2	0.33	1 174 433	15.39
Kidney	403 262	15	2.2	0.52	175 098	17	1.8	0.20	1 025 730	13.44
Corpus uteri	382 069	16	2.1	1.01	89 929	21	0.94	0.21	1 283 348	33.93
Lip, oral cavity	354 864	17	2.0	0.46	177 384	16	1.9	0.23	913 514	11.97
Brain, nervous system	296 851	18	1.6	0.36	241 037	13	2.5	0.30	771 110	10.10
Ovary	239 474	19	1.3	0.72	184 799	15	1.9	0.45	762 669	10.17
Melanoma of skin	287 723	20	1.6	0.35	60 712	23	0.64	0.07	965 623	13.03
Gallbladder	219 420	21	1.2	0.23	165 089	18	1.7	0.18	233 820	3.06
Larynx	177 422	22	0.98	0.25	94 771	20	0.99	0.13	488 900	6.41
Multiple myeloma	159 985	23	0.88	0.20	106 105	19	1.1	0.12	376 005	4.93
Nasopharynx	129 079	24	0.71	0.16	72 987	22	0.76	0.10	362 219	4.75
Oropharynx	92 887	25	0.51	0.13	51 005	24	0.53	0.07	280 508	3.68
Hypopharynx	80 608	26	0.45	0.11	34 984	26	0.37	0.05	119 130	1.56
Hodgkin lymphoma	79 990	27	0.44	0.08	26 167	27	0.27	0.03	275 947	3.62
Testis	71 105	28	0.39	0.14	9 507	34	0.10	0.02	284 073	7.38
Salivary glands	52 799	29	0.29	0.06	22 176	29	0.23	0.03	123 460	1.62
Anus	48 541	30	0.27	0.06	19 129	31	0.20	0.02	127 599	1.67
Vulva	44 235	31	0.24	0.09	15 222	32	0.16	0.03	132 269	3.50
Kaposi sarcoma	41 799	32	0.23	0.04	19 902	30	0.21	0.02	88 379	1.16
Penis	34 475	33	0.19	0.09	15 138	33	0.16	0.04	93 850	2.44
Mesothelioma	30 443	34	0.17	0.04	25 576	28	0.27	0.03	31 250	0.41
Vagina	17 600	35	0.10	0.04	8 062	35	0.08	0.02	43 877	1.16
All cancer sites	18 078 957	-	-	20.20	9 555 027	-	-	10.63	43 841 302	574.38

Sursa: International Agency for Research on Cancer

Ratele de incidență și mortalitate standardizate în funcție de vârstă în regiunile cu indicele de dezvoltare umană (IDU) ridicat/foarte ridicat versus regiunile cu IDU scăzut/mediu în rândul bărbaților (2018)

Pentru cele mai multe tipuri de cancer cu localizări diferite, la bărbați, cel mai înalt nivel de incidență și mortalitate standardizate este raportat în țările cu niveluri foarte ridicate și ridicate de dezvoltare.

Acest aspect ar trebui evidențiat în cazul cancerului de colon, cu o rată de incidență standardizată de 30,3 la 100.000 de bărbați, respectiv de mortalitate de 12,6 la 100.000, în țările cu un nivel foarte ridicat și ridicat de dezvoltare, comparativ cu 8,4 la 5,7 la 100 000 de bărbați, respectiv în țările mediu dezvoltate și sărace.



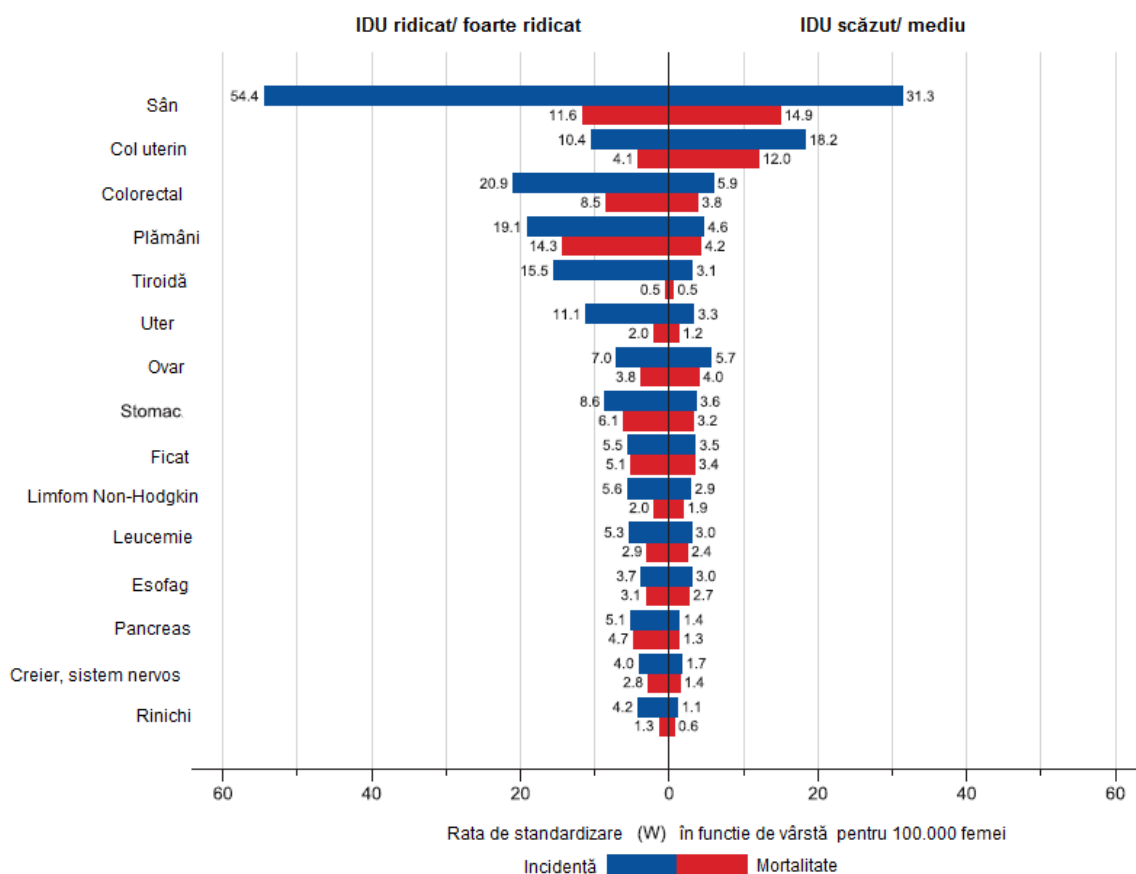
Sursa: Bray F. et al.

Ratele de incidență și mortalitate, standardizate în funcție de vârstă în regiunile cu indicele de dezvoltare umană (IDU) ridicat/foarte ridicat și regiunile cu IDU scăzut/mediu în rândul femeilor (2018)

Pentru cele mai multe tipuri de cancer cu localizări diferite la femei, cel mai ridicat nivel de incidență standardizată este raportat în țările cu niveluri ridicate/foarte ridicate de dezvoltare.

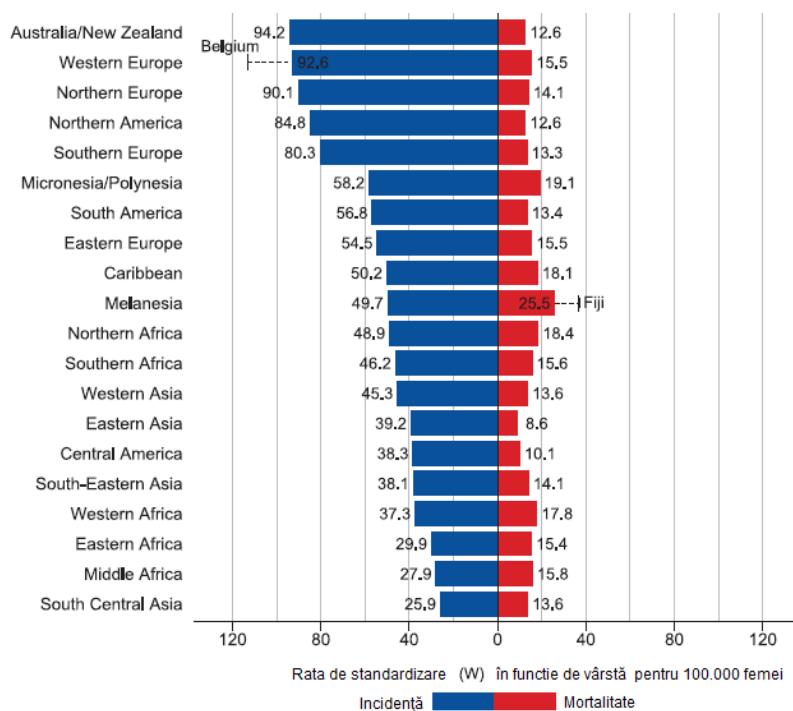
Acest aspect particular este demn de remarcat pentru cancerul de sân, cu o rată de incidență standardizată de 54,4 la 100.000 de femei în țările dezvoltate/foarte dezvoltate, dar cu o rată a mortalității de numai 11,6 la 100.000 de femei.

Fenomenul corelat cu gradul de dezvoltare a zonelor poate fi explicat prin eficiența măsurilor care permit supraviețuirea acestor categorii de pacienți pentru perioade mai lungi de timp.



Sursa: Bray F. et al.

Ratele de incidență și mortalitate specifice regiunii, standardizate în funcție de vârstă pentru cancerul de sân la femei în 2018



Source: Bray F. et al. (2018)

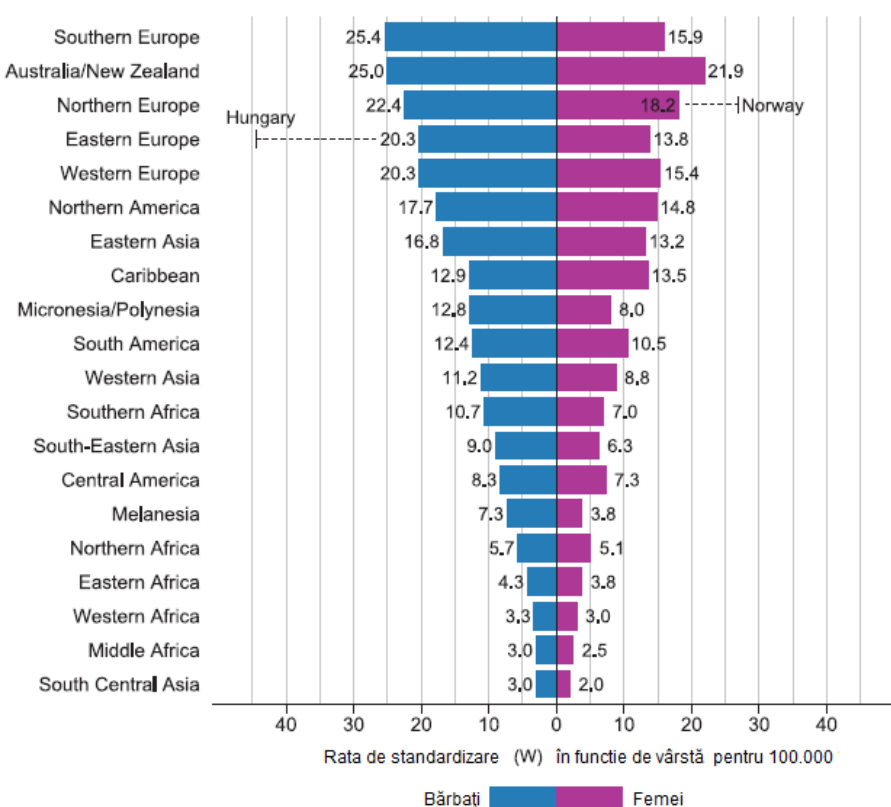
Pe regiuni, cele mai ridicate rate de incidență standardizate pentru cancerul de sân sunt cele raportate în Australia și Noua Zeelandă, urmate de Europa de Vest și de Nord.

Se observă diferențe semnificative pentru ratele de incidență standardizate între diferitele zone ale Europei, respectiv cele din Vest sau Nord și cele din Sud.

Acest gradient nord-sud este observat și pentru alte continente (America, Asia, Africa).

Rate de incidență specifică regiunii, standardizate în funcție de vârstă, în funcție și de gen, pentru cancerul de colon, în 2018

Cancerul de colon are date de incidență mai ridicată, standardizate în funcție de gen, mai mari la bărbați decât la femei, pe primele 4 locuri cu valori ridicate fiind Europa de Sud, Noua Zeelandă, Europa de Nord și Europa de Est.



Sursă: Bray F. et al. (2018)

Mesaj final

1. Epidemiologia oferă informații cu privire la factorii determinanți ai stării de sănătate (incidență, prevalență, mortalitate), utili pentru stabilirea priorităților în strategiile de sănătate la nivelul fiecărei țări și la nivel mondial.
2. Cele mai recente date (2018) pentru raportarea numărului de cazuri și decese cauzate de cancer arată că la ambele sexe și la diferite categorii de vârstă cancerul de sân și cancerul de colon ocupă poziția 2 și respectiv 3 la nivel mondial, ceea ce le plasează printre principalele priorități de sănătate legate de la patologia oncologică.
3. În funcție de regiunea geografică, Asia de Est totalizează cel mai mare număr de cazuri (rate de incidență și prevalență estimate pe o perioadă de 5 ani), precum și decese din toate cauzele cancerului.
4. Incidența standardizată în funcție de vârstă a tuturor tipurilor de cancer, atât la bărbați, cât și la femei are cele mai mari rate pe continente precum America de Nord, Europa de Vest și Australia.
5. Datele globale privind incidența, prevalența și mortalitatea plasează cancerul mamar

printre primele locuri după cancerul pulmonar. Cancerul colorectal urmează la o diferență relativ mică în ierarhia cancerelor după localizare, iar cancerul ovarian, deși este pe locul 19, ocupă, ca incidență de mortalitate locul 15, din cauza particularităților legate de supraviețuirea celor diagnosticați.

6. Pentru cancerul de sân la femei și cancerul de colon la bărbați, se observă diferențe semnificative pentru ratele de incidență standardizate între diferitele zone ale Europei, respectiv cele din Vest sau Nord și cele din Sud. Acest gradient nord-sud este observat și pe alte continente.
7. După nivelul de dezvoltare al regiunilor, în majoritatea cazurilor de cancer la bărbați și femei, cele mai mari rate de incidență și mortalitate se înregistrează în țările cu standarde foarte ridicate și ridicate. La bărbați, cancerul colorectal este pe locul 3 în țările dezvoltate foarte ridicate și înalte, în timp ce la femei, cancerul de sân care ocupă locul 1, are o mortalitate mai mare în țările dezvoltate foarte ridicate și ridicate, dar o incidență crescută în cele sărace și medii dezvoltate.
8. Abordarea fenomenelor epidemiologice din punctul de vedere al analizei factorilor de risc individuali (epidemiologia analitică) dar și a celor care sunt dependenți de factori comportamentali sau de mediu poate oferi explicații cu privire la manifestarea și răspândirea diferitelor tipuri de cancer (epidemiologie descriptivă) în funcție de distribuția pe grupe de vârstă sau pe sexe a populațiilor din diferite zone geografice, cu diferite grade de dezvoltare.

Bibliografie

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018; 0:1—31.doi:10.3322/caac.21492. Available at: https://g8fip1kp1yr33r3krz5b97d1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/09/caac_21492_Final_Embargoed.pdf.
2. dos Santos Silva I. Cancer epidemiology: principles and methods. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France, 1999. Available at: <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/Other-Non-Series-Publications/Cancer-Epidemiology-Principles-And-Methods-1999>.
3. ***International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. <http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

Obiective de învățare

- Factori generali de risc pentru cancer
- Factori de risc pentru cancerele ereditare
- Factori de risc pentru cancerul de sân
- Factori de risc pentru cancerul ovarian
- Factori de risc pentru cancerul colorectal
- Factori de protecție pentru cancer

Introducere

Orice factor care crește probabilitatea apariției unui eveniment - cancerul în situația noastră - se numește **factor de risc**, iar factorii care scad probabilitatea de a dezvolta acest eveniment sunt numiți **factori de protecție**.

De asemenea, unii dintre acești factori de risc pot fi evitați, în timp ce acțiunea altora nu poate fi influențată. Ca urmare, factorii de risc sunt împărțiți în:

- factori de risc modificabili (fumatul, alimentația, numărul nașterilor etc.) și neschimbăți (factori genetici, antecedente familiale, vârstă, sex etc.).

Conform IARC (International Agency for Research on Cancer = Agenția Internațională de Cercetare în Domeniul Cancerului) și World Cancer Research Fund (WCRF = Fondul Mondial de Cercetare a Cancerului)/American Institute for Cancer Research (AICR= Institutul American pentru Cercetarea Cancerului), factorii de risc (RF) sau de protecție (PF) pentru cancer pot fi împărțiți în următoarele categorii, în funcție de tipul de dovezi identificate în literatura de specialitate:

- *factori care cresc riscul* (dovezi suficiente sau convingătoare);
- *factori care ar putea crește riscul* (dovezi limitate sau probabile);
- *factori care reduc riscul* (dovezi suficiente sau convingătoare);
- *factori care ar putea crește riscul* (dovezi limitate sau probabile).

Factori despre care se știe că cresc riscul de cancer:

- fumatul
- infecții
- radiații
- medicamente imunosupresoare
- etc.

Factori care ar putea crește riscul de cancer:

- alimentație
- consumul de alcool
- activitate fizică
- obezitate
- agenți cancerigeni din mediu
- etc.

Factori generali de risc pentru cancer

Tutun

- Tutun fără fum, fumul de țigară din mediul înconjurător

Alcool

Alimentația

- Consum ridicat de grăsimi animale; aflatoxine; deficiențe în vitaminele A și C și beta-caroten

Expuneri profesionale

- Amine aromatice, arsenic, azbest, nichel, pesticide, hidrocarburi policiclice, clorură de vinil, prafuri de lemn, altele

Medicamente

Radiațiile

- Radiații ionizante și ultraviolete, radon și subprodusele acestuia

Infecții

- Bacteriale (*Helicobacter pylori*)
- Paraziți (*Schistosoma haematobium*, *Clonorchis sinensis*)
- Virusi (virusul Epstein-Barr, virusii hepatitei B și C, HIV, HPV, virusul limfotrop T uman 1)

Istoric familial

Predispoziție genetică

SPORADIC 2/3

Sporadice multifactoriale: 70 - 80%

Mod de viață: 66%

Vârstă

Tabagism

Viață reproductivă și hormoni endocrini

Alimentație: 30-60%

Sedentarism/obezitate: 10-30% ?

Mediu: 2% ?

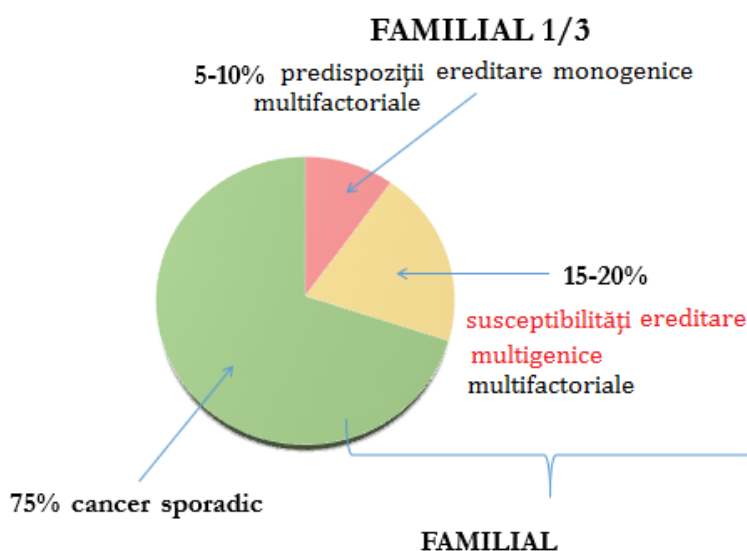
Stres

Radiații ionizante

Toxici chimici (aer, apă, alimentație)

Infecții: 16-25 % (2/3 virus, 1/3 bacterii, paraziți)

Deficiențe imunitare



Factori generali de risc pentru cancer - Tabagism / Fumat

Fumatul este un factor care crește riscul multor tipuri de cancer, și este principala cauză a următoarelor neoplasme: plămân, esofag, cavitate bucală, cancer de vezică urinară, cancer de rinichi, gastric, cancer pancreatic, cancer de col uterin și leucemie mieloidă acută.

Relația dintre fumat și cancerul pulmonar variază în funcție de durata și intensitatea expunerii la fumat, dacă există sau nu renunțarea la fumat, tipul de țigări fumate, tipul histologic de cancer pulmonar și caracteristicile populației.

După 10 ani de abținere, riscul de cancer pulmonar scade cu 30-50% în comparație cu riscul la care se expun cei care continuă să fumeze, iar riscul de cancer oral și esofagian se înjumătățește la 5 ani după renunțarea la fumat.

De asemenea, cei care renunță la fumat își pot reduce riscul de a dezvolta cancer de col uterin, gastric sau al vezicii urinare.

Riscul de cancer colorectal este mai mare atât la fumătorii activi (17-21%), cât și la foștii fumători (17-25%), comparativ cu nefumătorii.

Asocierea este mai puternică la bărbați în comparație cu femeile și este mai importantă

pentru neoplasm rectal comparativ cu cancerul de colon.

Riscul relativ, identificat în literatură pentru asocierea fumatului-cancer colorectal, este de 1,18 (fumători versus nefumători).

IARC clasifică fumatul ca un factor care poate crește riscul de cancer de sân sau ca o cauză probabilă a acestei neoplazii, datorită dovezilor științifice limitate.

Fumătorii actuali au crescut rata de recurență și mortalitate a cancerului de sân cu 41% și, respectiv, 60%.

Literatura evidențiază un risc cu 12% mai mare la fumătorii activi comparativ cu nefumătorii și cu 9% mai mare la foștii fumători, explicat parțial prin faptul că fumatul este asociat cu niveluri ridicate de hormoni sexuali.

Foștii fumători care au fost expuși la 20-34,9 pachet-ani de țigări au avut un risc crescut de 22% de recurență în cancerul de sân.

Sursa: *** PDQ database of National Cancer Institute (2018)

Factori generali de risc pentru cancer - Infecții

Unele virusuri sau bacterii pot crește riscul apariției cancerelor (de obicei în țările în curs de dezvoltare) - Agenții infecțioși provoacă aproximativ 15% din toate cazurile de cancer.

Infecția cu HPV crește riscul de cancer cervical, orofaringian, vaginal, anal și penian, în funcție de tipul de HPV implicat.

HPV 16 și HPV 18 sunt responsabile pentru aproximativ 70% din toate cazurile de cancer de col uterin și aproape 50% din cazurile de cancer vaginal, vulvar și penian.

Sursa: *** PDQ database of National Cancer Institute (2018)

Infecția cu virusuri hepatice B și C virale (VHB și VHC) = factor dovedit în creșterea riscului de cancer hepatic, conform IARC și o cauză probabilă a colangiocarcinomului.

Infecția cu VHB este responsabilă de 50-90% din cazurile de carcinom hepatocelular în zonele cu endemicitate ridicată.

Investigarea relației dintre infecția cu VHB și cancerul hepatic arată că riscul relativ variază între 9,6 și 71, valorile ajungând la 161 în cazul co-infecției cu VHC.

Alte tipuri de asociere agenți patogeni - cancer:

- Virusul Epstein-Barr și limfomul Burkitt
- *Helicobacter pylori* și cancerul gastric

Sursa:

*** IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents.

*** PDQ database of National Cancer Institute. *Cancer Prevention Overview* – November 2019

Factori generali de risc pentru cancer - Radiații

Expunerea la radiații este o cauză bine cunoscută a cancerului. Două tipuri de radiații sunt asociate cu un risc crescut de cancer, și anume:

- radiații ultraviolete solare (principala cauză a cancerelor de piele non-melanom) și
- radiații ionizante, care includ radiații medicale din testele de diagnostic al cancerului (raze X, CT, fluoroscopie sau medicină nucleară) și radon care se găsește în atmosfera casei (concentrație mai mare în case și la parterul blocurilor).

Există o legătură documentată între expunerea la radiații ionizante și riscul crescut de leucemie, cancer tiroidian și mamar, precum și melanom, plămâni, gastric, colon, esofag, vezică și cancer ovarian.

Sursa: *** National Cancer Institute. *Cancer Prevention PDQ Overview*.

Factori generali de risc pentru cancer - Alți factori

Mulți alți factori au fost asociați cu un risc crescut pentru diferite tipuri de cancer:

- *dieta bogată în grăsimi, proteine, calorii și carne roșie* (cancer colorectal);
- *alcool* (cancer oral, esofagian, mamă, colorectal și hepatocelular);
- *obezitate* (asociată cu un risc crescut de a dezvolta cancer de sân postmenopauză, colorectal, endometrial, esofagian, renal și pancreatic);
- *substanțe cancerigene din mediu* (fumatul pasiv, poluarea aerului și expunerea la azbest, care cresc riscul de cancer pulmonar; concentrații crescute de arsenic în apa potabilă, asociate cu un risc crescut de cancer de piele, vezică sau pulmonar);
- *medicamente imunosupresoare*, utilizate frecvent la pacienții cu transplant de organe.

Sursa: *** National Cancer Institute. *Cancer Prevention PDQ Overview*.

Factori de risc pentru cancerere ereditare

Cancere ereditare

	Predispoziții genetice	Cele mai importante gene asociate
1	Sindromul cancerului de sân și ovarian	BRCA1, BRCA2, PALB2 Gene cu penetranță moderată (CHEK2, RAD51C, RAD51D și ATM)
2	Sindromul Lynch	MLH, MSH2, MSH6, PMS2 și EPCAM
3	Adenom hipofizar familial	AIP
4	Sindromul ataxie-telangiectazie	ATM, MRE11A
5	Cancer gastric ereditar difuz	CDH1
6	Carcinom papilar renal ereditar	FH, MET
7	Hiperparatiroidism	CDC73, CASR
8	Sindrom Cowden	PTEN
9	Sindrom Fancony	FANC
10	Sindrom Von Hippel-Lindau	VHL
11	Melanom malign familial	CDKN24, MITF, BAP1, POT1, CDK4
12	Neoplasme endocrine	MEN1, RET, CDKN1B
13	Neurofibromatoza	NF1, NF2, LZTR1, SMARCB1, SPRED1, SMARCE1
14	Feocromocitom ereditar	SDH, TMEM127, MAX, EPAS1
15	Polipoză adenomatoasă familială	APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1
16	Retinoblastom	RB1
17	Sindrom Birt-Hogg-Dubé	FLCN
18	Sindrom Bloom	BLM
19	Sindrom Carney-Stratakis	PRKAR1A
20	Sindrom Gorlin	PTCH1, PTCH2, SUFU
21	Sindrom Li-Fraumeni	TP53
22	Sindrom Peutz-Jeghers	STK11
23	Sindromul de polipoză juvenilă familială	BMPT1A, SMAD4
24	Sindrom Werner	WRN
25	Seroderma Pigmentosum	XP

Sursa: *** National Cancer Institute. *Cancer Genetics PDQ Overview*.

Factori de risc pentru cancerul de sân

Printre factorii de risc pentru **cancerul de sân** se numără:

- *vârsta* (80% dintre cazuri fiind diagnosticate după vârsta de 50 de ani)
- Femeile au un risc pe tot parcursul vieții de a dezvolta cancer de sân, care este de aproximativ 100 de ori mai mare decât riscul pentru bărbați.
- Riscul de cancer mamar pe termen scurt la o femeie de 70 de ani este de aproximativ 10 ori mai mare decât al unei femei de 30 de ani.
- *hormoni endogeni* (niveluri crescute de estradiol, estriol, androsteron și testosteron sau IGF-1 - factor de creștere asemănător insulinei 1)
- *factori de reproducere* (nuliparitate și număr mic de nașteri; vârsta peste 35 de ani la prima naștere; menarhă timpurie - sub 12 ani; menopauză târzie - peste 52 de ani)

Surse:

1. Anothaisintawee T. et al. (2013).
2. *** National Cancer Institute. Breast Cancer Prevention PDQ.
Matei M and Azoicai D. (2015)

Printre factorii de risc pentru **cancerul de sân** se numără:

- utilizarea *contraceptivelor orale combinate* (OC) (estrogen-progestin)
- în rândul femeilor care sunt în prezent sau recent utilizatoare de contracepție hormonală: FR = 1,20 (IC 95%, 1,14-1,26)
- Creșterea FR cu durata de utilizare:
 - FR = 1,09 (IC 95%, 0,96-1,23) pentru mai puțin de 1 an de utilizare
 - FR = 1,38 (IC 95%, 1,26-1,51) pentru utilizare mai mare de 10 ani
- *terapia de substituție hormonală* (TSH)
- în interval de 1-4 ani de utilizare curentă:
 - FR = 1,60 (IC 95%, 1,52-1,69) pentru estrogen - progestagen TSH
 - FR = 1,17 (IC 95%, 1,10-1,26) pentru TSH numai cu estrogen
- în interval de 5-14 ani de utilizare curentă:
 - FR = 2,08 (95% CI, 2,02-2,15) pentru estrogen-progestagen TSH
 - FR = 1,33 (IC 95%, 1,28-1,37) pentru TSH numai cu estrogen

Printre factorii de risc pentru cancerul de sân sunt:

- *antecedente familiale* (joacă un rol major în acest tip de cancer)
- Riscul este dublat dacă este afectată o singură rudă de gradul I.
- Riscul este crescut de cinci ori dacă sunt diagnosticate două rude de gradul I.
- *factori genetici* (BRCA1, BRCA2, ATM, p53, CHEK2, PTEN, CDH1, STK11, PALB2)
- Variante patogene în BRCA1 și BRCA2 - responsabile de boală la 45% dintre familiile cu cazuri multiple de cancer mamar și doar la 90% din familiile cu cancer mamar și ovarian.
- *antecedente personale de cancer* (sân, endometru, limfom Hodgkin, leucemie limfocitară cronică, melanom, adenocarcinom pulmonar)
- Riscul absolut pentru pacienții cu antecedente familiale puternice de cancer = 2,0% (IC 95%, 0,5-3,5%)
- FR pentru depistarea cancerului de sân atunci când există antecedente personale = 1,42 (ÎI 95%, 0,48-4,17) comparativ cu antecedentele familiale.
- FR atunci când au fost prezenți ambii factori de risc comparativ cu cazul în care există doar un istoric familial = 3,04 (IC 95%, 1,05-8,86).

Surse:

1. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*

2017;377:2228-39.

2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394: 1159–1168. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X)

3. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisawan S et al. Risk factors for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25 (5) : 368-387.

4. ***National Cancer Institute. *Breast Cancer Prevention PDQ*. <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq>

5. Matei M, Azoică D. Epidemiologia cancerelor. În: Prisecari V: *Epidemiologie specială*. SA „Tipografia Reclama”, Chișinău, 2015, 369-392. ISBN 978-9975-58-024-3.

Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;202(2):289-292. doi:10.2214/AJR.13.11553

Gene asociate cu susceptibilitatea cancerului de sân și/sau ginecologic

Susceptibilitatea la cancer	Gene cu penetranță moderată	Gene cu penetranță crescută
Cancer de sân	ATM, CHECK2, RAD51D	BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, STK11, TP53
Cancer ovarian	EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, RAD51C, RAD51D	BRCA1, BRCA2
Cancer endometrial		EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN

Surse:

1. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisawan S et al. Risk factors for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25 (5) : 368-387.

2. ***National Cancer Institute. *Breast Cancer Prevention PDQ*. (<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq>)

3. Matei M, Azoică D. Epidemiologia cancerelor. În: Prisecari V: *Epidemiologie specială*. SA „Tipografia Reclama”, Chișinău, 2015, 369-392. ISBN 978-9975-58-024-3.

Printre factorii de risc pentru cancerul de sân se află:

- supraponderalitate și obezitate;
- expunerea la radiații ionizante;
- expunerea la agenți cancerigeni din mediu (de exemplu, oxid de etilenă);
- densitate crescută a sânilor; afecțiuni benigne ale sânilor (de exemplu, hiperplazie atipică);
- dieta bogată în grăsimi;
- consumul de alcool;
- fumatul;
- afecțiuni și tratamente medicale (diabet, tiroidită autoimună, densitate minerală osoasă crescută; tratament cu digoxină sau dietilstilbestrol).

Surse:

1. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisawan S et al. Risk factors for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25 (5) : 368-387.
2. *** National Cancer Institute. *Breast Cancer Prevention PDQ*. (<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq>)
3. Matei M, Azoică D. Epidemiologia cancerelor. În: Prisecari V: *Epidemiologie specială*. SA „Tipografia Reclama”, Chișinău, 2015, 369-392. ISBN 978-9975-58-024-3.

Factori de risc pentru cancerul ovarian

Pentru cancerul ovarian, cercetătorii au identificat următorii factori de risc:

- factori generali (vârstă, rasă/etnie, statut socio-economic);
- factori de reproducere (număr crescut de ovulații/cicluri ovulatorii, vârsta la prima menstruație sub 12 ani, vârsta la menopauză peste 52 de ani, vârsta la prima naștere peste 35 de ani, nuliparitate, infertilitate);
- hormoni exogeni (terapia de substituție hormonală, tratament de fertilizare);
- fumatul
- expunerea profesională la agenți cancerigeni
- radiații ionizante
- supraponderalitate și obezitate
- utilizarea perineală a pudrei de talc
- afecțiuni și tratamente medicale (endometrioză sau diabet)

Surse:

1. ***National Cancer Institute. *Colorectal Cancer Prevention PDQ*. (<https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-prevention-pdq>)
2. ***National Cancer Institute. *Breast Cancer Prevention PDQ*. (<https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq>)
3. Matei M, Azoică D. Epidemiologia cancerelor. În: Prisecari V: *Epidemiologie specială*. SA „Tipografia Reclama”, Chișinău, 2015, 369-392. ISBN 978-9975-58-024-3.
4. ***Cancer Research UK. *Bowel cancer risk factors* – aprilie 2015 (<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bowel/riskfactors/bowel-cancer-risk-factors>)
5. Johnson CM, Wei C, Ensor JE et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24 (6) : 1207-1222.

Pentru cancerul ovarian, cercetătorii au identificat următorii factori de risc:

- antecedente familiale (joacă un rol important în acest tip de neoplasm)

O meta-analiză de mare amploare, cuprinzând 15 studii publicate, a estimat un raport de probabilități de 3,1 pentru riscul de cancer ovarian asociat cu cel puțin o rudă de gradul I cu cancer ovarian.

Localizarea cancerului	Pacienți cu 1 rudă de gradul I				Pacienți cu ≥ 2 rude de gradul I				P-trend
	N	RR	95% CI	Power (%) RR = 1.2	N	RR	95% CI	Power (%) RR = 1.4	
Ovare	467	2.42	2.21-2.66	46.6	20	11.36	7.33 – 17.62	8.2	< 0.0001
Tractul gastrointestinal	239	1.08	0.95-1.23	52.7	4	1.46	0.55-3.90	9.1	0.1887

superior									
Esofag	70	0.94	0.74-1.19	22.8	0	-	-	-	0.6042
Stomac	349	1.08	0.97-1.2	56.4	3	0.57	0.18-1.76	10.5	0.2887
Intestinul subțire	41	1.02	0.75-1.38	16.3	1	4.07	0.57-28.93	37.7	0.7269
Colorect	1009	1.06	1.00-1.13	96.7	58	1.16	0.89-1.50	37.7	0.0377
Colon	659	1.04	0.96-1.13	88.3	28	1.33	0.92-1.92	22.0	0.141
Rect	395	1.07	0.97-1.19	69.7	10	1.48	0.80-2.76	12.3	0.0974
Ficat	277	1.20	1.06-1.35	48.9	4	1.64	0.62-4.38	8.6	0.0024
Pancreas	271	1.14	1.01-1.28	50.4	2	0.70	0.18-2.80	9.1	0.0595
Plămân	655	1.05	0.97-1.14	89.4	27	1.04	0.71-1.52	26.3	0.2382
Sân	1243	1.20	1.14-1.28	99.2	88	1.47	1.20-1.82	43.8	<0.0001
Col uterin	184	1.14	0.98-1.32	45.1	0	-	-	-	0.0862
Endometru	317	1.27	1.14-1.42	54.4	4	1.40	0.53-3.73	9.0	<0.0001
Alte organe genitale feminine	39	0.94	0.69-1.29	15.0	0	-	-	-	0.7144
Prostată	1320	1.02	0.96-1.08	99.6	121	1.14	0.95-1.36	56.2	0.2174
Testicule	35	1.20	0.86-1.68	23.8	1	4.37	0.62-31.03	6.7	0.1904
Alte organe genitale masculine	30	1.74	1.21-2.49	10.4	0	-	-	-	0.0056
Rinichi	276	1.08	0.96-1.22	56.2	3	0.89	0.29-2.75	9.6	0.2458
Vezica urinară	403	0.96	0.87-1.06	75.5	14	1.57	0.93-2.66	13.7	0.8195
Melanom	339	1.12	1.00-1.25	78.4	8	1.02	0.51-2.04	16.1	0.0573
Piele	387	0.98	0.88-1.08	72.4	12	1.20	0.68-2.11	14.8	0.8309
Sistem nervos	279	1.08	0.96-1.22	68.4	2	0.49	0.12-1.97	11.3	0.2972
Glanda tiroidă	75	1.04	0.83-1.31	29.0	0	-	-	-	0.7147
Glande endocrine	148	0.97	0.83-1.14	45.5	1	0.72	0.10-5.10	8.2	0.6948
Țesut conjunctiv	61	1.06	0.83-1.37	21.9	0	-	-	-	0.6436
Limfom Non-Hodgkin	296	1.08	0.96-1.21	63.6	5	1.27	0.53-3.05	10.5	0.1882
Limfom Hodgkin	52	1.28	0.97-1.68	20.0	0	-	-	-	0.0887
Mielom	141	1.07	0.90-1.26	33.6	0	-	-	-	0.4464
Leucemie	250	0.99	0.87-1.12	60.7	2	0.50	0.13-2.01	10.4	0.6704
CUP (Carcinom de sit primar necunoscut)	396	1.25	1.13-1.38	62.4	4	1.08	0.40-2.87	10.0	<0.0001
Toate tipurile de cancer ^a	4553	1.13	1.09-1.18	100.0	2589	1.29	1.23-1.36	100.0	<0.0001

Toate tipurile de cancer ^b	4340	1.10	1.06-1.15	100.0	2315	1.20	1.14-1.27	100.0	<0.001
---------------------------------------	------	-------------	-----------	-------	------	-------------	-----------	-------	--------

Pentru **cancerul ovarian**, cercetările au identificat următorii factori de risc:

- antecedente personale de cancer (sân sau colorectal)
- factori genetici (mutații genetice: BRCA1, BRCA2, p-53, HNPCC, OVCA1, CYP1A1, HER-2/neu, CYP1A2, CHEK2, EMSY, p21, PTEN, SOD2, MPO, NQC1, B7-H4)

Factori de risc pentru cancerul colorectal

Factorii care pot crește riscul de cancer colorectal includ atât factori modificabili, cât și factori nemodificabili.

- *vârsta* (43% din cazuri au peste 75 de ani)
- *gen* (mai frecvent la bărbați)
- *alimentația* (bogată în carne roșie sau procesată; bogată în grăsimi animale; utilizarea zaharurilor dietetice)
- *consumul de alcool*

Factorii care pot crește riscul de cancer colorectal includ atât factori modificabili, cât și factori nemodificabili

- *fumatul*
- *expunere profesională la substanțe cancerigene* (expunere la azbest)
- *radiații ionizante; antecedente de infecții* (cu H. Pylori, HPV)
- *obezitate și supraponderalitate*

Comparativ cu femeile cu un IMC cuprins între 18,5 și 22,9:

- FR = 1,37 (IC 95%, 0,81-2,30) pentru femeile supraponderale (IMC, 25,0-29,9)
- FR = 1,93 (IC 95%, 1,15-3,25) pentru femeile obeze (IMC, 30,0).
- FR pentru fiecare increment de 5 unități în IMC = 1,20 (95% CI, 1,05-1,38; P = 0,01 pentru tendință).
- Asocieri similare au fost observate la femeile fără antecedente familiale de CRC și fără endoscopie inferioară în ultimii 10 ani.

- *consumul de alcool;*
- *fumatul;*
- *expunere profesională la substanțe cancerigene* (expunere la azbest);
- *diverse afecțiuni medicale* (polipi adenomatoși; boală inflamatorie intestinală - boala Crohn, rectocolită ulcero-hemoragică; litiază biliară; diabet; sindrom metabolic);
- *antecedente personale de cancer* (colorectal, esofagian, laringian, pulmonar, prostatic, endometrial sau mamar, de asemenea la cei cu leucemie limfocitară cronică și melanom);
- *istoric familial*
 - la persoanele cu polipoză adenomatoasă familială, riscul de CRC până la vârsta de 40 de ani poate fi de până la 100%;
 - persoanele cu sindrom Lynch pot avea un risc de CRC pe tot parcursul vieții de aproximativ 80%;
 - sindroame genetice (polipoză adenomatoasă familială - PAF; cancer colorectal ereditar non-polipozic).

Factori de protecție împotriva cancerului

Pe lângă factorii de risc, există o categorie de factori care pot influența riscul de apariție a cancerului, factori care abordează strategiile de prevenire, atât la nivel global (de exemplu: „Plan de acțiune global pentru prevenirea și controlul MNT 2013-2020”), precum și la nivel

național (exemplu: „Program pentru prevenirea și controlul bolilor netransmisibile”).

Sursa: *** World Health Organization. *Global Action Plan for the prevention and control of noncommunicable diseases*. WHO Press, Geneva, Switzerland, 2013.

Alimentația. A fost studiată atât ca FR cât și ca FP, fiind dificil de evaluat cu acuratețe doar unul dintre efecte, deoarece dieta unei persoane conține și alimente care cresc riscul de cancer și alimente care reduc acest risc. Unele studii susțin ipoteza că dieta bogată în legume fără amidon și diferite fructe poate oferi protecție împotriva cancerelor orale, esofagiene și gastrice. De asemenea, consumul de fructe poate proteja împotriva cancerului colorectal.

Activitate fizică. Cercetările arată că există o legătură puternică între activitatea fizică și riscul scăzut de cancer colorectal. Există dovezi științifice care susțin faptul că activitatea fizică protejează împotriva cancerului de sân postmenopauză și a cancerului endometrial.

Chimioprevenția constă în administrarea de medicamente care previn apariția cancerelor sau recidivelor: *tamoxifen* sau *raloxifen* (tratamentul administrat timp de 5 ani reduce riscul de cancer mamar cu 50%) sau *finasterida* pentru a reduce probabilitatea de cancer de prostată.

Noi substanțe sunt cercetate în mod constant cu speranța de a identifica preparate eficiente pentru prevenirea diferitelor tipuri de neoplasme. Astfel, inhibitorii COX-2 sunt studiați pentru prevenirea cancerului colorectal și mamar (dar cresc incidența evenimentelor cardiovasculare) și a aspirinei pentru cancerul colorectal.

Factori de protecție pentru cancerul de sân

Printre factorii de protecție pentru **cancerul de sân** sunt:

- alăptarea (riscul scade cu 4% pentru fiecare 12 luni de alăptare)
- activitate fizică
- boala celiacă
- aport regulat de aspirină sau antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
- alimentația (consumul de fructe și legume; fibre; carotenoide; soia; ciuperci; cafea)
- histerectomie cu ovariectomie (efectuată înainte de menopauză reduce riscul cu 24-41%).

Factori de protecție pentru cancerul ovarian

În ceea ce privește **cancerul ovarian**, factorii de reducere a riscului includ:

- multiparitate; alăptarea (scade riscul cu 24%)
- utilizarea OC (reduce riscul cu 25-28%)
- histerectomie (scade riscul cu 27-31%)
- ovariectomie; ligatură tubară (reducere a riscului cu 30%)
- utilizarea statinelor (scade riscul cu 21%)
- prezența lupusului sistemic eritematos (scade riscul cu 34%)
- consumul de legume fără amidon.

Factori de protecție pentru cancerul colorectal

Factorii de protecție pentru **cancerul colorectal** includ:

- activitate fizică; terapia de substituție hormonală (scade riscul cu 16%)
- utilizarea OC (scade riscul cu 14%)
- utilizarea zilnică a aspirinei (o perioadă de 5 ani sau mai mult scade riscul cu 32-49%)
- Boala Parkinson (scade riscul cu 24%)
- dieta (bogată în fibre, usturoi, lapte, calciu) este un factor care este probabil să scadă riscul de cancer colorectal

Mesaj final

- Există mulți factori de risc pentru cancer, care sunt împărțiți în factori de risc modificabili și factori de risc nemodificabili;
- Pentru cancerul ereditar, cei mai importanți factori de risc sunt istoricul familial și mutațiile genetice care cresc susceptibilitatea la boală;
- Prin identificarea factorilor de risc de cancer putem aborda și riscul de cancer pentru membrii familiei;
- Oncogenetica este instrumentul care poate fi utilizat pentru gestionarea cancerelor la pacienți, dar și în rândul familiilor acestora.

Bibliografie

- 1.***International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. (<http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>)
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA CANCER J CLIN* 2018; 0 : 1–31. doi: 10.3322/caac.21492. Available online at: https://g8fip1kplyr33r3krz5b97d1-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/09/caac_21492_Final_Embargoed.pdf.
3. Matei M, Azoicăi D. Epidemiologia cancerelor. În: Prisecari V: *Epidemiologie specială*. SA „Tipografia Reclama”, Chișinău, 2015, 369-392. ISBN 978-9975-58-024-3.
4. *** PDQ database of National Cancer Institute. *Cigarette Smoking: Health Risks and How to Quit* - November 2018 <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco>).
5. *** IARC. Tobacco smoke and involuntary smoking. In: *IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, vol. 83; Lyon, France, 2004. Accessed in January 2018. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/mono83.pdf>).
6. Huxley RR, Ansary-Moghaddam A, Clifton P, et al. The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer* 2009; 125 (1) : 171-180.
- 7.*** National Cancer Institute. *Colorectal Cancer Prevention PDQ*. Accessed in December 2019. <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-prevention-pdq>).
8. *** International Agency for Research on Cancer. *List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans*, Volumes 1 to 112. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>
9. *** Centre d'Expertise Collective de l'Inserm. Cancer de l'ovaire. In: *Cancer et environnement*. Les éditions Inserm, Paris, France, 2008, 511-555. www.inserm.fr/content/download/.../cancer+environnement.pdf
10. *** National Cancer Institute. *Breast Cancer Prevention PDQ*. Accessed in december 2019 <https://www.cancer.gov/types/breast/hp/breast-prevention-pdq>
11. Gaudet MM, Gapstur SM, Sun J et al. Active Smoking and Breast Cancer Risk: Original Cohort Data and Meta-Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105 (8) : 515-525.
12. *** IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological agents. In: (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 100, part B; Lyon, France, 2009. Disponibilă online – accesată în Aprilie 2015. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>
13. *** National Cancer Institute. *Cancer Prevention PDQ Overview*. Accessed in November 2019. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/hp-prevention-overview-pdq#_127_toc.
14. Anothaisintawee T, Wiratkapun C, Lerdsitthichai P, Kasamesup V, Wongwaisawan S

et al. Risk factors for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Public Health* 2013; 25 (5) : 368-387.

15. ***Cancer Research UK. *Bowel cancer risk factors* – aprilie 2015 <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/bowel/riskfactors/bowel-cancer-risk-factors>

16. Johnson CM, Wei C, Ensor JE et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* 2013; 24 (6) : 1207-1222.

17. ***World Health Organization. *Global Action Plan for the prevention and control of noncommunicable diseases*. WHO Press, Geneva, Switzerland, 2013.

18. Macrae FA. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors. *UpToDate* April 2020. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors/print>

19. Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.

20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet* 2019; 394: 1159–1168. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).

21. Schacht DV, Yamaguchi K, Lai J, Kulkarni K, Sennett CA, Abe H. Importance of a personal history of breast cancer as a risk factor for the development of subsequent breast cancer: results from screening breast MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;202(2):289-292. doi:10.2214/AJR.13.11553.

22. Liu P, Wu K, Ng K, et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol.* 2019;5(1):37–44. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4280

I.3.1. Elemente clinice esențiale în cancerul colorectal ereditar

Obiective de învățare

- cunoașterea definiției și clasificării cancerului colorectal ereditar și cunoașterea principalelor mutații genetice legate de fiecare formă de cancer colorectal ereditar;
- cunoașterea principalelor mutații genetice legate de fiecare formă de cancer colorectal ereditar;
- cunoașterea principalelor caracteristici clinice legate de fiecare formă de cancer colorectal ereditar.

Introducere

- Cancerul colorectal (CRC) — a 4-a cauză de mortalitate în lume
- CCR ereditar (HCCR) – spectru de afecțiuni caracterizate printr-o mutație specifică ce predispune la CCR
- Fenotipic împărțit în sindroame nonpolipoză și polipoză
- 3-6% of CRC apar la vârste mici
- Creșteri dramatice ale riscului CRC
- Corelat cu alte tumori, manifestări extracolonic

Criterii de selecție pentru predispoziția la cancerul de colon

- Cancer de colon diagnosticat la <50 de ani
- Prezența tumorilor maligne colonice multiple, fie sincrone, fie metacronice
- Au fost diagnosticate mai multe tipuri de cancer primar, fie colonice, fie extracolonic
- Pe parcursul vieții, ≥ 10 adenoame prezente sau ≥ 2 polipi hamartomatoși evidențiați histologic
- Cancer de colon în > 1 generație din familia persoanei
- Grup de cancere extracolonic la membrii familiei

Clasificarea HCRC

HCRC NON POLIPOZIC (HNPCC) (transmitere autosomal dominantă, 1.7-4.2% of CRC)

Sindrom Lynch

Sindrom de deficiență MMR constituțională

Sindrom de cancer colorectal familial X

Sindrom tip Lynch

TIPURI DE HCRC POLIPOZIC (HPCC) (3-5% din CRC)

Sindroame de polipoză adenomatoasă

- Polipoză adenomatoasă familială (PAF/FAP)
- Polipoză adenomatoasă familială atenuată (AFAP)
- Polipoză asociată mutației genei MUTYH

Sindroame de polipoză serată

Polipoză hamartomatoasă

- Sindrom Peutz – Jeghers
- Sindrom de polipoză juvenilă
- PTEN – Sindrom hamartom (boala Cowden, varianta Bannayan-Riley-Ruvalcaba,

(MAP) - Polipoza asociată corectării polimerazei (PPAP) - Polipoză adenomatoasă asociată cu mutația germinală în NTHL 1	varianta Lhermitte Duclos) Sindrom de polipoză mixtă ereditară
--	--

Sindrom Lynch

- 1-3% din toate CRC
- Răspândirea în rândul populației: 1/279
- Transmitere: autosomal dominantă

Mutații în deficiența de reparare a dezechilibrului ADN (MMR) - MLH1, MSH2, MSH6 sau PMS2 sau molecule de adeziune a celulelor epiteliale (EPCAM), care conduc la instabilitate microsatelitară (MSI)

Caracteristici generale:

- Vârsta medie de debut a CRC: 44 ani
- Fără simptome patognomonice
- Tumori pe partea dreaptă, bogate în mucină, slab diferențiate
- Tumori multiple (sincrone sau metacronice) în 35% din cazuri
- Multiple cancere asociate sindromului Lynch
- Se dezvoltă din adenoame cu următoarele caracteristici: număr scăzut, componentă viloasă, displazie de grad înalt, secvență accelerată de adenom-carcinom (2-3 ani)
- Prognostic bun

Riscul de cancer legat de genotipurile Lynch pe parcursul vieții

Localizare	MLH1		MSH2		MSH6		PMS2†	
	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei	Bărbați	Femei
Orice tip de cancer Lynch	59%	80%	71%	75%	31%	71%	-	-
Colorectal	34 până la 47%	36 până la 45%	37 până la 47%	33 până la 37%	14 până la 22%	10 până la 26%	19 până la 20%	11 până la 15%
Endometrial	NA	18 până la 60%	NA	21 până la 60%	NA	16 până la 71%	NA	13 până la 24%
Ovarian	NA	11 până la 20%	NA	15 până la 24%	NA	0 până la 1%	NA	0%
Gastric	20%	8%	2%	9%	-		-	
De tract urinar	1.2%	3%	8%	10%	0.7%		-	
Tumori craniene (glioame)	1.7%*		2.5%*		-		-	
Biliar/pancreatic	1.9%*		0.02%*		-		-	
Intestin subțire	0.4%*		1.1%*		Intestin subțire	0.4%*		1.1%*

* Nu este raportat separat după sex.

Riscul de cancer pe parcursul vieții pentru mutațiile genelor EPCAM afectate de sindromul Lynch

Riscul de cancer pe parcursul vieții	% (95% CI)
Endometru	57 (22-82)
Stomac	11-19
Ovar	20 (1-66)
Hepatobiliar	2-7
Tract urinar superior	4-5
Pancreas	3-4
Intestin subțire	1-4
CNS (glioblastom)	1-3

Sindrom Lynch - diagnoză

Criteriile Amsterdam: "regula 3-2-1"	
• Cel puțin trei rude cu cancer asociate cu sindromul Lynch: colorectal, endometru, intestin subțire, ureter, renal-pelvis; cel puțin unul dintre ei este rudă de gradul I pentru celelalte două • Cel puțin două generații succesive afectate • Cel puțin o rudă cu cancer asociat cu sindromul Lynch care să fie diagnosticată înainte de vârsta de 50 de ani • Excluderea polipozei adenomatoase familiale • Confirmare histologică	
Receptivitate	22%
Specificitate	98%

Tumorile trebuie testate pentru MSI în următoarele situații

Criteriile Bethesda Revizuite
• CRC diagnosticat la o persoană < 50 years • CCR sincron sau metacronic sau alte tumori din sindromul Lynch indiferent de vârstă • Prezența unor modificări histologice sugestive pentru MSI (infiltrare tumorală cu limfocite, reacție limfocitară Crohn-like, diferențiere mucinoasă/în pecete, pattern de creștere medulară) la o persoană sub 60 de ani • CCR la un pacient cu una sau mai multe rude de gradul I cu cancer asociate sindromului Lynch, cu unul din cancer diagnosticat sub vârsta de 50 de ani

- CCR diagnosticat la un pacient cu două sau mai multe rude de gradul I sau II cu tumori relaționate sindromului Lynch, indiferent de vârstă

Receptivitate	82 %
Specificitate	77%

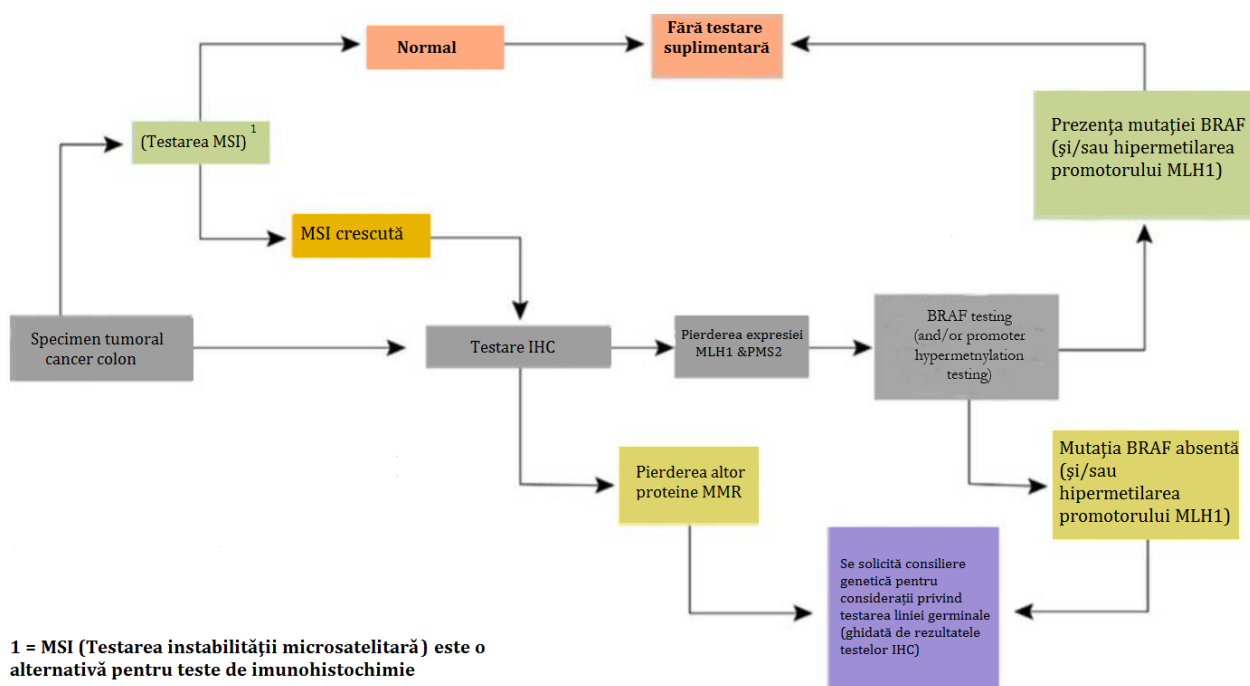
Sindromul Lynch trebuie suspectat în următoarele cazuri:

- pacienți cu cancer colorectal (CRC) sincron sau metacronic
- CRC înainte de vârsta de 50 de ani
- cancere asociate sindromului Lynch multiplu (de exemplu, CRC și endometrial, ovarian, stomac, intestin subțire sau pelvis/ureter renal)
- gruparea familială a cancerelor asociate sindromului Lynch.

Candidații pentru evaluarea genetică:

- toți pacienții nou diagnosticați cu CRC (alternativ, cei diagnosticați <70 de ani);
- cancer endometrial <60 de ani;
- rudă de gradul întâi a celor cu mutație genetică MMR/EPCAM;
- indivizi cu CRC cu > 5% probabilitate de mutație a genei MMR prin modele de predicție;
- istoricul cancerului familial care îndeplinește criteriile Amsterdam sau recomandările Bethesda revizuite.

Sindrom Lynch – diagnostic molecular



Am J Gastroenterol 2014; 109:1159-1179

Guidelines on Genetic Evaluation And Management Of Lynch Syndrome: A Consensus Statement by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer.

Sindromul de deficiență de reparare a dezechilibrului constituțional (CMMRD)

- mutații bialelelice într-una din genele MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2

Malignități	Premalignități și tumori non-maligne	Caracteristici non-neoplazice
• Tumori maligne hematologice (30%) (limfoame non-Hodgkin, leucemii) • Tumori maligne ale creierului și ale sistemului nervos central (50%) (glioame cerebrale, tumori neuroectodermice primitive supratentoriale, meduloblastom) • Cancere asociate sindromului Lynch (40%) (CCR, intestin subțire, endometru, vezică urinară, ureter, bazin renal, ovare) • Altele	• Adenoame/polipi: colon, rect, duoden, stomac • Adenoame hepatice • Neurofibroame • Glioamele optice • Pilomatricomas • Polipi ai corzii vocale	• Pete de „cafea cu lapte” • Zone de hiper/hipo pigmentare a pielii • Alte semne care amintesc de neurofibromatoza 1 • Deficiențe de recombinare a comutatorului de clasă a imunoglobulinei (↓ Ig G2, ↓ Ig G4, ↓ IgA, ↑ IgM) • Ageneză a corpului calos cu și fără heterotopie a substanței cenușii • Hemangiom cerebral cavernos • Hemangiom capilar al pielii • Combinație de malformații congenitale (asplenie, izomerism stâng, defect de sept ventricular) • Lupus eritematos

CMMRD – Recomandări pentru testare a unui pacient cu cancer ≥ 3 puncte

Malignități / premalignități: una este obligatorie; dacă există mai mult de una la pacient, adunați punctele	
Carcinom din spectrul sindromului Lynch (colorectal, endometrial, intestin subțire, ureter, pelvis renal, tract biliar, stomac, vezică) la vârsta <25 ani	3
Adenoame intestinale multiple la vârsta <25 de ani și absența mutațiilor APC/MUTYH sau un singur adenom de displazie de grad înalt la vârsta <25 de ani	3
Gliom de gradul III sau IV WHO la vârsta <25 de ani	2
Limfoamele non-Hodgkin din celule T sau tumorile neuroectodermice primitive supratentoriale la vârsta <18 ani	2
Orice malignitate la vârsta <18 ani	1

Caracteristici suplimentare: opțional; dacă sunt prezente mai multe dintre următoarele, adunați punctele	
Semn clinic de neurofibromatoză1 și/sau ≥ 2 modificări ale pielii hiperpigmentate și/sau hipopigmentate $\varnothing > 1$ cm la pacient	2
Diagnosticul sindromului Lynch la o rudă de gradul I sau II	2
Carcinom din sindromul Lynch înainte de vârsta de 60 de ani la o rudă de gradul I, gradul II și gradul III	1
Un frate sau soră cu carcinom din spectrul sindromului Lynch, gliom de grad înalt, tumori neuroectodermice primare supratentoriale, limfoame non-Hodgkin	2
Un frate sau soră cu orice tip de malignitate în copilărie	1
Pilomatrixom multiplu prezent la pacient	2
Un pilomatrixom prezent la pacient	1
Ageneza corpului calos sau cavernomul indus de terapie la pacient	1
Părinți consanguini	1
Deficiență / niveluri reduse de IgG2 / 4 și / sau IgA	1

Diagnostic:

- analiza instabilității microsateliților (MSI) și/sau colorarea imunohistochimică (IHC) a celor patru proteine MMR

Sindromul X în cancerul colorectal familial

• Îndeplinește criteriile HNPCC (Amsterdam 1), dar are stabilitate microsatelitală (fără mutații germinale delectere în genele MMR, fără instabilitatea microsateliților sau absența colorării histochemice imune a proteinei MMR);

- 2-4% din HNPCC;
- Comparativ cu sindromul Lynch:
 - incidența mai mică a CRC;
 - dezvoltarea CRC la o vârstă mai târzie;
 - frecvență mai mare în colonul distal;
 - diferențiere slabă și mai multe caracteristici mucinoase;
 - caracteristici morfologice distinctive, inclusiv limfocite care se infiltrează în tumori;
 - mai puține tumori multiple.

Sindrom tip Lynch

- prezența deficitului de MMR sau MSI (cu excepția hipermetilării MLH1), dar lipsește o mutație a liniei germinale;
- 60-70% dintre pacienții care îndeplinesc criteriile Amsterdam;
- Comparativ cu sindromul Lynch:
 - majoritatea tind să aibă CRC în colonul drept (93%) comparativ cu cei cu sindrom Lynch (45%);
 - rapoarte de incidență standardizate mai scăzute pentru CRC (2,12 față de 6,04) și cancer noncolectal (1,69 față de 2,81);

- mai puțin probabil să aibă carcinom sincron sau metacronic

Polipoză adenomatoasă familială (FAP)

- incidența între 0,6 și 3 la un milion de locuitori;
- 0,5-1% din CRC;
- Transmitere: autosomal dominant; 20% până la 30% din cazuri prezente ca urmare a unei mutații de novo;
- Penetranța FAP este de 100%; incidența CRC se apropie de 100% până la vârsta de 50 de ani; 7% până la vârsta de 21 de ani și 95% până la vârsta de 50 de ani;
- **mutația liniei germinale în gena APC;**
- **Testarea genetică:**
 - pe o singură colonoscopie se observă peste 10 polipi adenomatoși cumulativi;
 - dacă o persoană are 10 sau mai multe adenoame și un istoric personal al CRC;
 - dacă se constată că o persoană are un total > 20 de polipi adenomatoși în timpul vieții

Corelația genotip-fenotip în FAP

3 fenotipuri majore:

- **polipoză clasică**
 - fenotip agresiv cu debut precoce de polipoză, simptome și deces legat de CRC (în medie cu 10 ani mai devreme decât este descris de obicei);
 - deleții la codonul 1309 și mutații trunchiate la codonii 1250 și 1464.
- **polipoză intermediară**
 - cele mai multe mutații localizate între codonul 157 și codonul 1595.
- **polipoză atenuată (AFAP)**
 - mutația liniei germinale în gena APC se găsește la 10% din AFAP;
 - număr redus de polipi (10—100 polipi), localizați preferențial în colonul drept;
 - vârsta de debut târzie; vârsta de debut a polipilor între 20 și 30 de ani;
 - risc mai mic de CRC; diagnosticul CRC corespunde intervalului 40 până la 50 de ani;
 - asocieri cu cancer gastric, duodenal și tiroidian;
 - unele caracteristici ale AFAP sunt similare cu cele ale polipozei asociate cu MUTYH;

Polipoză adenomatoasă familială

- Peste 100 de polipi de colon (de obicei între 1000 și 5.000);
- Adenoamele pot fi sesile sau pedunculate, cu dimensiuni variabile: „adenoame vilozice extinse” (mici, acoperind întreaga suprafață a intestinului gros) sau moderate (polipi, mai puțin numeroși, mari și de amploare);
 - Distribuită în întregul colon, în principal distal;
 - Vârsta medie de debut: $15,9 \pm 5,4$ ani;
 - Malignitatea apare la 10-15 ani de la debut (83% până la vârsta de 45 de ani, 93% până la vârsta de 50 de ani);
 - Cancere multiple, de obicei sincrone, apar în 50% din cazuri;

Manifestări asociate:

- Polipii tractului gastrointestinal superior - gastric și duodenal;
- Cancere duodenale cu localizare tipică periampulară;
- Adenoame și carcinoame jejunale;
- Adenoame și carcinoame care afectează căile biliare, vezica biliară și pancreasul;
- **Hipertrofia congenitală a epiteliului pigmentar retinian** (leziuni bilaterale multiple, intens pigmentate, rotunde, ovale sau reniforme; se detectează la examenul

biomicroscopic cu slit-lamp și este un marker subclinic al afecțiunii);

- **Tumori desmoide** ale cavității abdominale (tumori benigne formate din fibroblaste mature provenite din structurile musculo-scheletice; cele mai multe apar la 2-3 ani după operație);

- **Malignități extraintestinale:** carcinom tiroidian papilar, hepatoblastom, carcinoame biliare și pancreatice, tumori maligne ale sistemului nervos central, carcinoame suprarenale.

Polipoză asociată mutației MUTYH (MAP)

- mutații ale liniei germinale în alelele genei MUTYH care este implicată în repararea exciziei de bază

- **Testarea genetică pentru MAP:** în cazul polipozei diagnosticate clinic fără o mutație APC identificată

- autosomal recesiv (de obicei, fără antecedente familiale de polipoză)
- 50 x risc crescut de CRC pe viață cu o vârstă medie de diagnostic la 50 de ani
- Riscul CRC de 19% la 50 de ani și 43% la 60 de ani

- **Fenotip:**

- dominat de prezența polipilor adenomatoși colorectali multipli/polipoză adenomatoasă colorectală (cel mai adesea de tip atenuat);

- frecvența ridicată a formelor degenerate la diagnostic în cazurile index (aproximativ 50% din cazuri);

- posibil să implice tractul digestiv superior (polipi adenomatoși sau polipoză duodenală);

- nicio manifestare extra-digestivă (cu excepția leziunilor cutanate: hiperplazii sebacee, adenoame sebacee, carcinoame sebacee)

Polipoza asociată corectării polimerazei

- Două gene cu moștenire autosomal dominantă asociate cu adenoame multiple și CRC cu debut precoce: POLE și POLD1;

- Mutațiile acestor gene au fost legate de diferite fenotipuri care variază de la un fenotip clasic cu implicare gastroduodenală la forme atenuate sau tumori caracteristice ale LS;

- Oligopolipoză: 5- 100 adenoame;

- POLE: asociat cu adenoame, CRC;

- POLD1: Asociat cu adenoame, CRC, cancere endometriale, astrocitom;

Polipoza adenomatoasă asociată cu mutația germinală în NTHL1

- o moștenire autozomală recesivă;

- un risc crescut de cancer endometrial la purtătorii de mutații bialelelice.

Riscul de cancer pe parcursul vieții, legat de sindroamele de polipoză adenomatoasă

Sindrom	Gene	Risc de cancer pe parcursul vieții	% (95% CI)
FAP	APC	Colorectal Duoden/periamпуляр Stomac Pancreas Tiroidă Ficat (hepatoblastom) SNC (meduloblastom)	100 4-12 < 1 2 1-2 1-2 < 1
AFAP	APC	Colorectal Duoden/periamпуляр Tiroidă	70 4-12 1-2
MAP	MUTYH	Colorectal Duoden	80 4

Sindromul polipozei serate

- Polipii serati ai colonului și rectului
- incidență de 1: 100,00,0; prevalență 0,03-0,55%;
- **MSI în 50%; Mutația oncogenă BRAF (diferențiere de sindromul Lynch);**
- **riscul de CRC pe viață: 16-42% (fără alte tumori maligne asociate);**

Criterii de diagnostic (WHO, 2019)

- Criteriul 1: > 5 leziuni/polipi serati, situați proximal de rect, toate > 5 mm, cel puțin 2 > 10 mm;
- Criteriul 2: > 20 de leziuni/polipi serati de orice dimensiune la nivelul colonului și rectului, din care cel puțin 5 sunt situați proximal de rect.
- Tipuri histologice: polip hiperplastic, polip sesilat serat cu sau fără displazie, serat clasic, adenom, adenom serat neclasificat;
- Majoritatea pacienților nu au antecedente familiale.

Abordarea testării genetice în sindroamele de polipoză adenomatoasă

Testarea mutației APC

- Istoricul personal de > 20 adenoame cumulative
- Mutație familială APC patogenă cunoscută
- Luați în considerare în:
 - istoricul personal al tumorilor desmoide
 - hepatoblastom
 - cancer tiroidian papilar
 - CHRPE bilateral multifocal
 - 10-20 adenoame cumulative

Testarea mutației MUTYH

- număr cumulativ de polipi adenomatoși (dovedit histologic) 15 indiferent de vârstă
- număr cumulativ de polipi adenomatoși (dovedit histologic) între 10 și 14 înainte de vârsta de 60 de ani

- număr cumulativ de polipi adenomatosi (dovedit histologic) între 5 și 9 dacă este validat cel puțin unul dintre următoarele criterii suplimentare și dacă analizele somatice nu sunt în favoarea sindromului Lynch: toți acești polipi adenomatoși au apărut înainte de vârsta de 40 de ani; acești polipi adenomatoși sunt asociați cu cancer care a apărut înainte de vârsta de 60 de ani; cel puțin 5 dintre acești polipi adenomatoși sunt de tip „avansat” (dimensiunea 10 mm și / sau de arhitectură tubulovilă sau exclusiv viloză și/sau asociați cu leziuni displazice de înaltă calitate); asocierea cu unul sau mai multe adenoame sau carcinoame sebacee sau leziuni de hiperplazie sebacee multiple și/sau mari înainte de vârsta de 50 de ani; asocierea cu adenoame duodenale

Sindromul Peutz - Jeghers

- **purtători de variante patogene ale genei STK11/LKB1** • incidență 0,9 - 1,2 la un milion de locuitori;
- Riscul pe viață al CRC este de **39%**;
- Polipi gastrointestinali hamartomatoși;
- localizare: intestin subțire, colon, stomac;
- sesil sau pedunculat, polilobat, dimensiuni 0,1 - 3 cm;
- simptome: sângerări rectale, ocluzie intestinală, obstrucție biliară.

Pigmentare mucocutanată:

- multiple pete de melanină maro-negru, cu dimensiuni cuprinse între 1 și 5 mm;
- buze, mucoasă bucală, organe genitale, perianale, față, palme, plante, antebrățe, degete;
- vârsta de debut este de 1 până la 2 ani, devenind din ce în ce mai numeroasă în timp.

Tumori maligne

- ✓ intestinal: stomac (29%), intestin subțire (13%);
- ✓ extraintestinale: sân (54%), ovar (21%), col uterin (9-10%), testicul (1%), pancreas (11-36%), plămân (15%).

Sindromul de polipoză juvenilă

- **purtători de variante patogene SMAD4 și BMPR1A**
- incidență: 1 la 1 milion de locuitori;
- Riscul pe viață al CRC este de 39%;
- Malignități ale stomacului, pancreasului, intestinului subțire 21%;
- Polipi hamartomatoși, care apar la copii cu vârste cuprinse între 4-14 ani;
- Zeci-sute, localizate predominant la nivelul colonului, sesili sau pedunculați, dimensiuni variabile, suprafață roșie netedă, uneori acoperită cu exsudat albicios;
- Simptome: sângerări rectale, prolaps transrectal al polipului, dureri abdominale, diaree, întârziere a creșterii;
- Malformații congenitale: maltație intestinală, diverticul Meckel, hidrocefalie, malformații cardiace, polidactilie, palatoschiză.

Sindrom tumoral PTEN hamartom

- mutație în gena PTEN
- includ sindromul Cowden și sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba;
- CRC: 9-18%

Criterii de diagnostic:

Diagnosticul clinic (oricare dintre următoarele): 3 criterii majore, unul trebuie să fie macrocefalia, boala Lhermitte-Duclos sau hamartomii GI SAU 2 criterii majore și 3 minore.

Diagnosticul clinic într-o familie atunci când o persoană îndeplinește criteriile revizuite ale sindromului tumoral PTEN hamartom sau prezintă o mutație PTEN: oricare 2 criterii majore cu sau fără criterii minore; SAU 1 criteriu major și 2 criterii minore; SAU 3 criterii minore.

Criterii majore: cancer mamar, cancer tiroidian folicular, hamartome GI (include ganglioneuroame, dar exclude polipi hiperplazici; > 3), boala Lhermitte-Duclos (adult), macrocefalie, pigmentare maculară a penisului glandului, leziuni muco-cutanate multiple (oricare dintre următoarele): trichilemoame multiple (> 3, dintre care cel puțin unul este dovedit de biopsie), cheratoza acrală (> 3 fose keratotice palmoplantare și/sau papule hiperkeratotice acrale), neuroame muco-cutanate (> 3), papilomul oral (limba și gingiva), multiplu (> 3) SAU biopsie dovedită SAU diagnosticat dermatologic.

Criterii minore: tulburare de spectru autist, cancer de colon, acantoza glicogenă esofagiană (> 3), lipoame (> 3), dizabilitate intelectuală, carcinom cu celule renale, lipomatoză testiculară, variantă papilară sau foliculară a cancerului tiroidian papilar, leziuni structurale ale tiroidei, adenom și gușă multinodulară), anomalii vasculare (include multiple anomalii venoase de dezvoltare intracraniană).

Criterii de selecție pentru predispoziția testării genetice în cancerul colorectal

I. Suspiciune de sindrom Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)

II. Polipi adenomatoși/polipoză (APC, MUTYH, POLE, POLD1)

III. Polipoză hamartomatoasă (STK11, BMPR1A, SMAD4, PTEN); fenotip clinic pentru sindromul Peutz-Jeghers, polipoza juvenilă, boala Cowden.

Absența polipilor/polipozei adenomatoase multiple

• Indicații bazate pe caracteristici individuale

- Orice tumoră din spectrul Lynch, (inclusiv cutanată) de fenotip MMR;

- Dacă fenotipul tumorii nu este disponibil: orice tumoră din spectrul Lynch

diagnosticată la vârsta <41 de ani; 2 tumori din spectrul Lynch, una diagnosticată la <51 de ani; 3 tumori din spectrul Lynch, indiferent de vârsta la diagnostic

Notă: 1 adenom avansat (> 1 cm și/sau displazie de grad înalt) poate înlocui o singură (și doar una) tumoare în cazul tumorilor cu fenotip primitiv multiplu.

• Indicații bazate pe istoricul familiei

Agregarea familială a cancerelor sindromului Lynch sau a spectrului POL3 care validează criteriile Amsterdam sau cel puțin 2 din cele 3 criterii Amsterdam.

Polipi adenomatoși multipli sau polipoză adenomatoasă

• 15 adenoame colorectale, indiferent de vârstă, caracteristicile adenoamelor („avansate” sau nu) și istoricul familial

• 5 - 14 adenoame colorectale și 2 dintre următoarele criterii secundare:

- ≥ 2 adenoame avansate;

- toate adenoamele au apărut la vârsta <51 ani;

- istoricul personal al CRC diagnosticat la vârsta <61 ani;

- polipoză gastrică glandulocistică abundentă;

- leziuni sebacee multiple;

- consangvinitate;

• Polipoză adenomatoasă gastrică.

Mesaj final

- HCRC produce <10% din cazurile noi de CRC
- Istoricul familial (vârsta tânără la debut, numărul și vârsta rudelor) este foarte important;
- HRCC poate fi non-polipozic (de exemplu, sindromul Lynch, cu mutații ale genelor de reparare a dezechilibrului și instabilitatea microsateiților; criteriile Amsterdam, Bethesda) și polipoză (polipoză adenomatoasă familială, polipoză asociată MUTYH, polipoză adenomatoasă serată etc);
- De obicei, HCRC apare la tineri, poate fi multiplu, se află în colonul drept, poate asocia alte manifestări maligne sau extracolice.

Bibliografie

1. Biller LH, Syngal S, Yurgelun MB. Recent advances in Lynch syndrome. *Fam. Cancer.* 2019; 18(2):211-219
2. Miguel A. Medina Pabon MA, Babiker HM. A Review Of Hereditary Colorectal Cancers. NCBI Bookshelf. A service of the National Library of Medicine, National Institutes of Health, 2019
3. Samadder NJ, Smith KR, Wong J et al. Cancer Risk in Families Fulfilling the Amsterdam Criteria for Lynch Syndrome. *JAMA Oncol* 2017; 3: 1697-1701
4. Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019
5. Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 261-268
6. Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2019;0:1-34. doi:10.1136/gutjnl-2019-319915
7. Bosman F, Carneiro F, Hruban R, Theise N. WHO classification of tumours of the digestive system. Fifth edition 2019
8. Moller P, Seppala T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66:464.
9. Dowty JG, Win AK, Buchanan DD, et al. Cancer risks for MLH1 and MSH2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2013; 34:490.
10. Baglietto L, Lindor NM, Dowty JG, et al. Risks of Lynch syndrome cancers for MSH6 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:193.
11. Senter L, Clendenning M, Sotamaa K, et al. The clinical Phenotype of Lynch syndrome due to germ-line PMS2 mutations. *Gastroenterology* 2008; 135:419.
12. Ten Broeke SW, van der Klift HM, Tops CMJ, et al. Cancer Risks for PMS2-Associated Lynch Syndrome. *J Clin Oncol* 2018; 36:2961.
13. Wells K, Wise P E . Hereditary Colorectal Cancer Syndromes. *Surgical Clinics of North America* 2017; 97(3): 605–625.
14. Wimmer K, Kratz CP, Vasen HFA, Caron O, Colas C, Entz-Werle N, et al. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium « care for CMMRD » (C4CMMRD). *J Med Genet*.juin 2014;51(6):355-65.
15. Chen E, Xu X, Liu T. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. *J Oncol.* 2018;2018:3979135.
16. Kanth P, Grimmett J, Champine M, et al. Hereditary Colorectal Polyposis and Cancer Syndromes: A Primer on Diagnosis and Management. *The American Journal of Gastroenterology* 2017; 112(10):1509–1525.

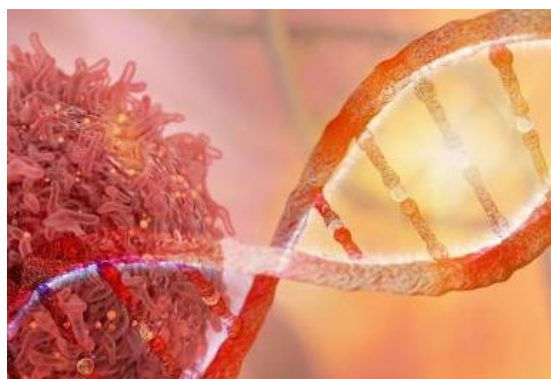
17. Buisine MP, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al. La polypose associée à MUTYH : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) [MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)]. *Bull Cancer*. 2020;107(5):586-600. doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.004

I.3.2. Elemente clinice esențiale în cancerul ereditar de sân și ovarian

Obiective de învățare

- a cunoaște definiția cancerului ereditar de sân și ovarian
- a ști care sunt genele supresoare tumorale
- a cunoaște care sunt diferențele clinice dintre mutațiile genelor BRCA1 și BRCA2
- a cunoaște care sunt liniile directoare de evaluare a riscului de cancer mamar
- a cunoaște care sunt instrumentele mai noi de evaluare a riscurilor

Sindromul ereditar de cancer mamar și ovarian



Cele mai frecvente motive pentru trimiterea pentru consiliere genetică și luarea în considerare a testării genetice.

Sindromul HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer - cancer ereditar de sân și ovarian) se caracterizează printr-o predispoziție moștenită (antecedente familiale puternice) de cancer mamar (BC) și cancer ovarian epitelial (EOC).

Prevalența sindromului HBOC

- Sindromul HBOC poate afecta atât bărbații, cât și femeile și apare la persoane din toate mediile etnice și rasiale
- Prevalența
 - în **populația obișnuită** se estimează a fi undeva între 1 din 200 până la 1 din 800;
 - în **populații specifice** este mai mare (la evreii Așkenazi este de aproximativ 1 din 40 de persoane).

Transmisie

- Sindromul HBOC implică o mutație a liniei germinale (apare în ovocit sau celulă spermatozoidă) și poate fi transmisă de la părinți la copii → transmiterea poate avea loc fie pe linie maternă, fie paternă.
- Variații *de novo* (sporadice) ale genelor *BRCA1* sau *BRCA2* au fost rareori raportate. Modelul de transmisie este autosomal dominant.

Gene implicate în sindromul HBOC

Două gene de supresoare tumorale, separate și distincte, **BRCA1** și **BRCA2**, reprezintă aproximativ 85% din toate cazurile de cancer mamar ereditar și ovarian epitelial (EOC).

Aceste 2 gene reprezintă un procent mai mic de cazuri izolate de cancer de sân familial în absența EOC.

Alte gene (PTEN, CDH1, RAD51C, RAD51D, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, TP53, PAEB2 +/- ATM, CHEK2) reprezintă un număr mai mic de cancere ereditare de sân și ovarian.

- mutațiile monoalelice ale **genei PALB2** (partener și localizator al genei BRCA2) s-au dovedit, de asemenea, a fi responsabile de creșterea riscului de cancer mamar la femei, precum și la bărbați;

- Mutațiile liniei germinale PALB2 par să reprezinte aproximativ 0,7-1,1% din totalul agregării familiale a BC.

Penetranța mutațiilor genelor supresoare tumorale

Penetranța descrie dacă și în ce măsură o variație genică cauzează cancer la o persoană/familie.

- Genele BRCA1 și BRCA2 au o penetranță ridicată;
- RAD51C are o penetranță ridicată în OC;
- ATM/CHEK2 (în BC) și BRIP1, RAD51D, MLH1, MSH2 și MSH6 (în OC) au penetranță moderată.
- Purtătorii de mutații BRCA1 și BRCA2 prezintă un risc cumulativ de BC la vârsta de 70 de ani de aproximativ 57% și respectiv 49%;
- Riscul cumulat de OC este de aproximativ 40% pentru BRCA1 și 18% pentru purtătorii de mutații BRCA2;
- Există alți factori (probabil factori genetici suplimentari sau factori de mediu) care contribuie la dezvoltarea cancerului la persoanele cu mutații ale genelor lor BRCA1 sau BRCA2.

Tipuri de cancer asociate cu mutații BRCA2

- Sân
- Al doilea cancer primar de sân
- Ovarian
- Sânul masculin
- Prostata
- Pancreatic
- Melanom (cutanat și ocular)

Mutația BRCA1 nu a fost asociată cu o creștere semnificativă a cancerelor, altele decât de sân și ovarian.

Caracteristicile familiilor cu HBOC



- Există, de obicei, mai multe cazuri de cancer mamar decât cancer ovarian;
- De departe o vârstă de debut mai timpurie decât se observă în populația obișnuită;
- O probabilitate mai mare de boală bilaterală.

Familii cu HBOC



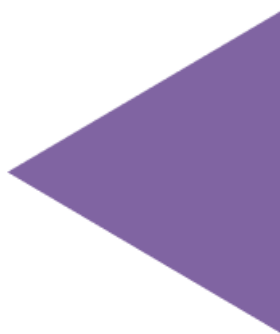
Frecvența semnificativ mai mare a membrilor familiei cu cancer de sân și EOC care apar la aceeași persoană.

Pentru unele mutații genetice, un risc izbitor de mare pentru cancerul de sân la bărbați.

- Mutațiile din BRCA1/2 conferă un risc semnificativ crescut de a dezvolta cancer de sân și EOC.
- Ambele sunt asociate cu un risc de aproximativ 85% - 90% de a dezvolta cancer de sân până la vârsta de 70 de ani.

• Mutațiile BRCA1/2 sunt asociate cu un risc semnificativ crescut de apariție a EOC.

• Mutațiile BRCA1 sunt asociate cu un risc mai mare de a dezvolta EOC decât BRCA2.



Mutația BRCA2 și cancerul de sân masculin



S-a dovedit mutațiile BRCA2 cresc riscul de cancer de sân la bărbați, comparativ cu BRCA1.



În multe cazuri, femeile afectate din descendența paternă sunt fie ignorate, fie nu sunt luate în considerare în mod egal cu membrii afectați din descendența maternă din cauza percepției greșite că HBOC este o boală a femeilor.

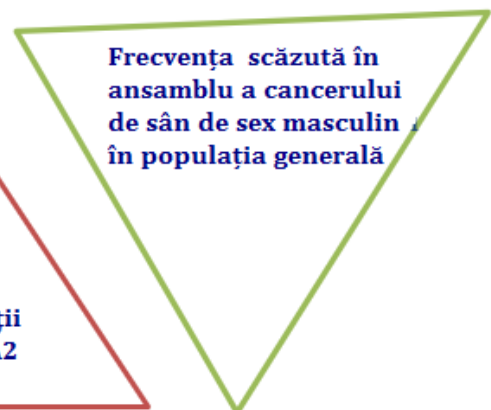
Orice caz de cancer de sân la bărbați, indiferent de vârsta la diagnostic ar trebui să inducă consilierea genetică și luarea în considerare a testării genetice pentru HBOC din cauza:



Mutația BRCA2 și cancerul de sân la bărbați



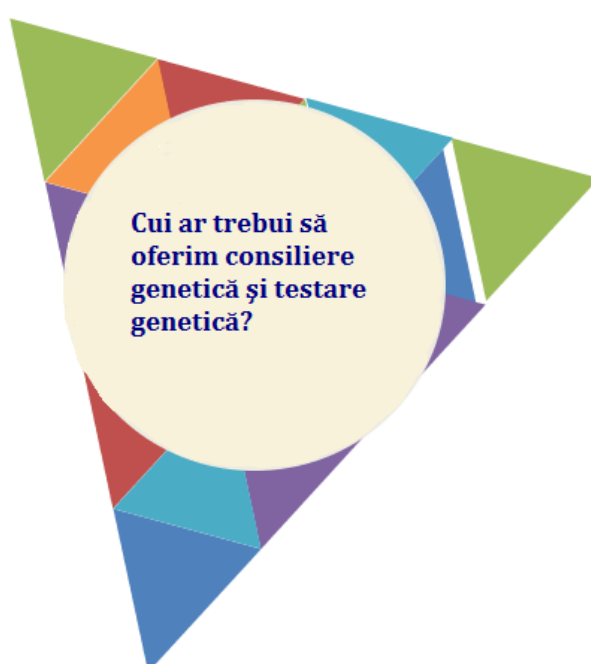
Riscul semnificativ crescut la bărbații cu mutație BRCA2



Frecvența scăzută în ansamblu a cancerului de sân de sex masculin în populația generală

Diferențe clinice între cele 2 mutații genice BRCA 1/2

BRCA 2	BRCA 1
✓ Un risc de aproximativ 100 de ori mai mare pentru cancerul de sân la bărbați în rândul mutației BRCA2. ✓ +/- un risc crescut de debut precoce al cancerului de prostată și pancreatic.	✓ Doar un risc potențial ușor crescut de cancer de sân la bărbați.



Breast cancer risk assessment guidelines



Recomandări
ale USPSTF



Modelul Gail

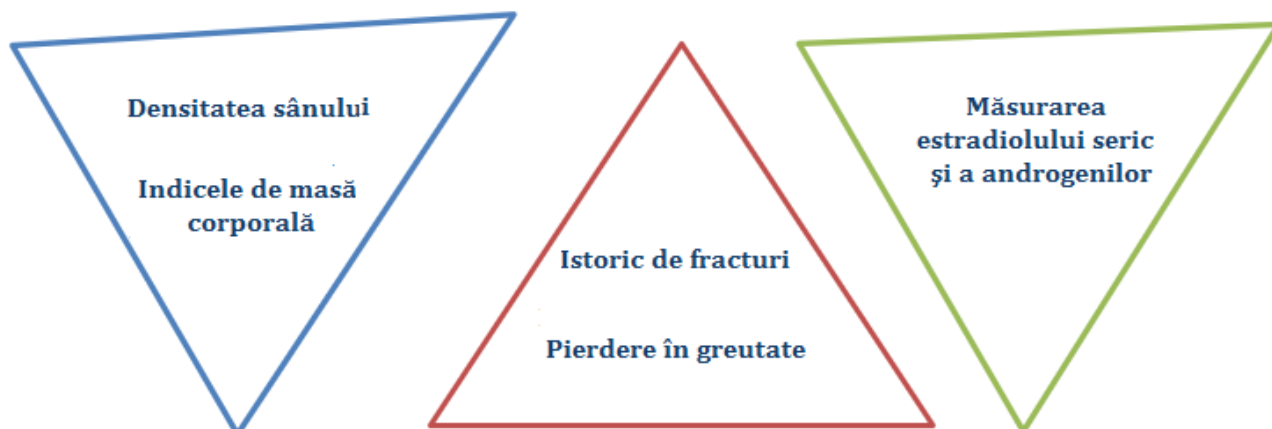
BRCA Pro



Instrumentul de evaluare pentru cancerul de sân

Instrumente mai noi de evaluare a riscurilor

- Includ alți factori decât istoricul personal și familial
- Oferă o evaluare mai precisă a riscului



Recomandările Colegiului American al Obstetricienilor și Ginecologilor și ale Societății Oncologilor Ginecologi

- ✓ Au clarificat necesitatea ca clinicienii să integreze evaluarea riscurilor în practicile lor;
- ✓ Nu promovează un rol mai extins pentru testarea genetică;
- ✓ Cresc gradul de conștientizare a riscului semnificativ crescut de dezvoltare a cancerului la persoanele cu mutații genice supresoare tumorale și la membrii familiei cu anumite afecțiuni maligne.

Criterii clinice pentru testarea genetică

Se bazează pe factorii de risc clinic:

- ✓ vârsta
- ✓ starea receptorului hormonal
- ✓ strămoși cu mutații fondator
- ✓ antecedente personale și familiale de cancer

Indiferent de istoricul familiei:

Femeile cu cancer mamar și ovarian sincron sau metacronic

Cancer de sân ≤ 40 de ani

Cancer de sân bilateral (primul diagnosticat ≤ 50 de ani)

Cancer de sân triplu negativ ≤ 60 de ani

Cancer ovarian epitelial non-mucinos cu grad ridicat (sau de trompă uterină sau cancer peritoneal primar)

Ascendența cu mutații fondator

Mutație somatică BRCA detectată în orice tip de tumoră cu o frecvență alelică $> 30\%$ (dacă este cunoscută)

Pacienții cu cancer mamar metastatic HER2-negativi eligibili să ia în considerare terapia cu inhibitori PARP

2 sau mai multe rude de gradul I, cu orice combinație a următoarelor caracteristici cu risc ridicat:

Cancer de sân bilateral-I-alt cancer de sân < 60 de ani

Cancer de sân < 50 de ani și cancer de prostată sau pancreatic < 60 de ani

Cancer de sân masculin

Cancer de sân și ovarian
Două cazuri de cancer de sân diagnosticat înainte de vârsta de 50 de ani
3 sau mai multe rude directe cu cancer de sân (cel puțin o premenopauză) și / sau cancer ovarian și / sau cancer pancreatic sau cancer de prostată cu scor Gleason ridicat (≥ 7)

Gene recomandate pentru testarea sindromului HBOC

BRCA1 și BRCA2

PTEN

ATM/CHEK2 (în BC)

PMS2, EPCAM

RAD51C, RAD51D, MLH1, MSH2 și MSH6

CDH1, TP53, PALB2

Mesaj final

- ✓ HBOC este cel mai frecvent motiv de recomandare pentru consiliere genetică și luarea în considerare a testării genetice.
- ✓ BRCA1 și BRCA2 reprezintă aproximativ 85% din toate cazurile de cancer mamar ereditar și ovarian epitelial.
- ✓ Există multe linii directe de evaluare a riscului de cancer mamar.
- ✓ O atenție egală trebuie acordată analizării rudelor paterne ale unei persoane care este evaluată pentru o posibilă mutație BRCA1/2.

Bibliografie

Friedman S, Rebecca S, Steligo K. Confronting Hereditary Breast and Ovarian Cancer, JHU Press, 2012

Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol.* 2009;3(2):97-137. doi:10.1016/j.molonc.2009.02.004

Prapa M, Solomons J, Tischkowitz M. The use of panel testing in familial breast and ovarian cancer. *Clin Med (Lond).* 2017;17(6):568-572. doi:10.7861/clinmedicine.17-6-568

Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723. doi:10.1155/2015/341723

Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329-33.

Gonzalez-Santiago, S., Ramon y Cajal, T., Aguirre, E., Ales-Martinez, J. E., Andres, R., Balmana, J., Grana, B., Herrero, A., Llort, G., González-del-Alba, A., & the SEOM Hereditary Cancer Working Group. (2020).

SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clinical and Translational Oncology*, 22(2), 193-200. <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02262-0>

Inuzuka, M., & Nakamura, S. (2019). Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome. *Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy*, 46(7), 1109-1113. <https://doi.org/10.3109/9780203997352.121>

Llort, G., Chirivella, I., Morales, R., Serrano, R., Sanchez, A. B., Teule, A., Lastra, E., Brunet, J., Balmana, J., & Grana, B. (2015). SEOM clinical guidelines in Hereditary Breast and ovarian cancer. *Clinical and Translational.*

1.3.3 Elemente clinice esențiale pentru cancerul ereditar endocrin

Obiective de învățare

1. Abilitatea de a clasifica cea mai importantă formă de cancer endocrin ereditar, neoplazia endocrină multiplă (MEN).
2. Abilitatea de a recunoaște cele mai importante semne clinice ale tipurilor MEN 1 și MEN2.
3. Înțelegerea relației dintre glanda/hormonul implicat și semnele și/sau simptomele clinice.

Introducere

1. Tumorile endocrine ereditare sunt un grup important de boli cu mare eterogenitate.
2. Sindroamele tumorale sunt descrise pentru toate glandele endocrine majore și, ca și alte tipuri de cancer, au fost legate de mutațiile activatoare ale oncogenelor sau mutațiile inactivante ale genelor supresoare tumorale.
3. Cele mai bine descrise exemple sunt activarea mutațiilor proto-oncogenei RET în neoplazia endocrină multiplă 2 (MEN2) și mutațiile inactivatoare ale genei supresoare tumorale MEN1 în MEN1

Clasificarea neoplaziei endocrine multiple

Tumorile care alcătuiesc MEN provin din celulele neuroendocrine ale sistemului APUD (captarea și decarboxilarea precursorului aminei).

TIPURI DE MEN	TUMORI (penetranță estimată)
MEN1A	1. Hiperparatiroidism (90%): adenom, carcinom. 2. Tumori enteropancreatice (30-70%): sindrom Zollinger-Ellison, insulinoame, glucagonome, VIPome. 3. Tumori hipofizare (30-40%): GH, ACTH, PRL producătoare sau nefuncționale. Tumori asociate: angiofibroame (88%), colagenome (72%), tumori adrenocorticale (35%), lipoame (33%), tumori carcinoide și sindrom carcinoid (10%), meningioame (10%).
MEN2A	1. Carcinom tiroidian medular (95%) 2. Feocromocitom (50%) 3. Hiperparatiroidism (20-30%) Variante: MEN2A + amiloidoză cutanată, MEN2A + boala Hirschsprung, carcinom medular familial
MEN2B	1. Carcinom tiroidian medular (100%) 2. Feocromocitom (50%) Patologii asociate: neuroame mucoase, habitus marfanoid, megacolon.

MEN1 - date generale

1. MEN1 este cauzat de o mutație inactivantă a genei MEN1 situată pe brațul lung al cromozomului 11 (11q13). Transmiterea este autosomal dominantă, dar pot exista cazuri sporadice.

2. Incidența este de 0,25% (în studiile post-mortem), iar prevalența estimată este cuprinsă între 0,02 și 0,2 %.
3. 95% dintre pacienți prezintă semne clinice cel mai frecvent după vârsta de 50 de ani.
4. Semnele clinice depind de tipul tumorii (paratiroidă, entero-pancreatică și hipofizară).
5. Cea mai frecventă manifestare clinică inițială este cauzată de hiperparatiroidism.
6. Pentru o lungă perioadă de timp, aceste tumori pot fi asimptomatice, fiind descoperite fie în timpul testelor biologice, fie din cauza examinărilor conexe (oftalmologice, radiologice etc.).

MEN1 - semne clinice cauzate de hiperparatiroidism

Caracteristici generale	Manifestări clinice
1. Hiperparatiroidismul în cazul MEN1 poate avea o evoluție asimptomatică lungă și este de obicei detectat incidental prin creșterea dozei de PTH sub hipercalcemie. 2. Semnele clinice sunt o consecință a hipercalcemiei, a hipercalciuriei și a creșterii fluctuației osoase datorită hipersecreției PTH.	1. Poliurie, polidipsie, constipație, astenie generalizată, depresie, anorexie, greață, durere epigastrică, piroză. 2. Dureri lombare cronice sau colicoase datorate nefrolitiazii. Dureri osoase, fracturi de fragilitate, tumori osoase (osteită fibrochistică). 3. Manifestările clinice depind de mărimea tumorilor și de tipul de hormon produs.

MEN1 - semne clinice cauzate de tumorile enteropancreatice (TNE)

Caracteristici generale	Manifestări clinice
• Datorită dimensiunilor lor extrem de mici, nu prezintă niciun simptom pentru o lungă perioadă de timp („cancer în mișcare lentă”). • De obicei, fac metastaze înainte de a deveni simptomatice. • Simptomele sunt nespecifice și pot imita alte tulburări digestive, astfel încât starea să rămână nediagnosticată.	• Bufeuri • Diaree • Steatoree • Sindrom dispeptic • Dureri epigastrice • Sângerări gastro-intestinale superioare • Icter mecanic • Episoade hipoglicemice

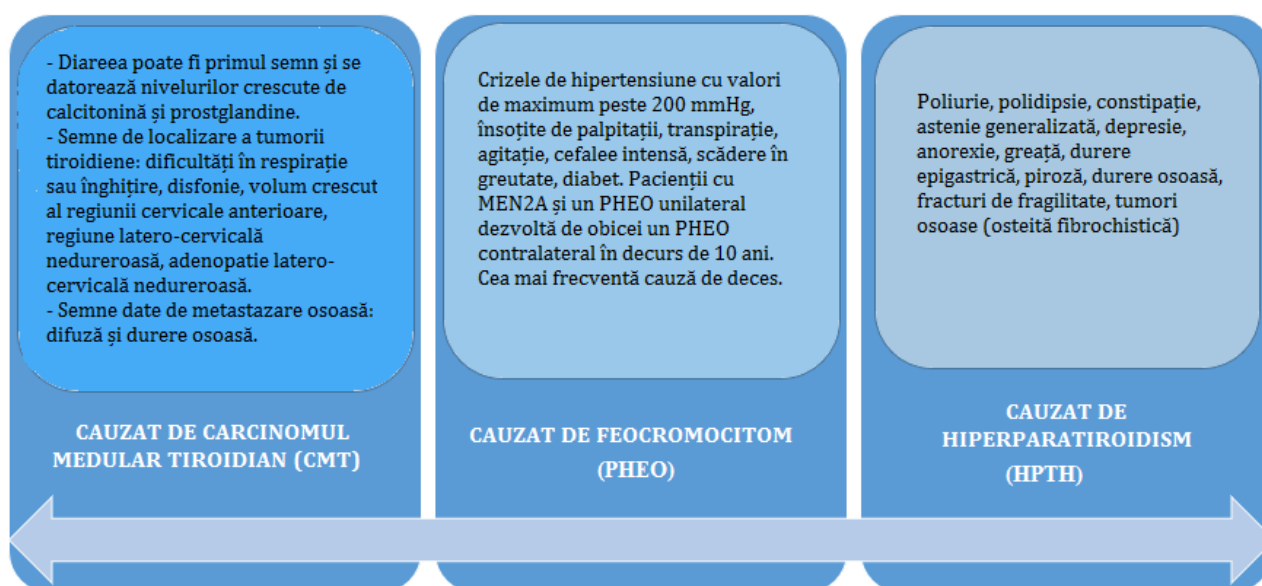
TUMORĂ	INCIDENȚĂ	MANIFESTARE CLINICĂ	SECREȚIE HORMONALĂ
GASTRINOM Sindrom Zollinger-Ellison (ZES)	Până la 60% dintre pacienții cu MEN1 au ZES	boala de reflux gastroesofagian (BRGE) și boala ulcerului peptic (PUD), care sunt adesea refractare, cu sau fără diaree	GASTRINĂ

INSULINOMUL	10-30% din TNE-urile din MEN1	hipoglicemie severă; apare în principal la pacienții cu vârstă sub 40 de ani, multe dintre aceste tumori apărând la pacienții cu vârstă sub 20 de ani	INSULINĂ
GLUCAGONOMUL	<3% din pacienții MEN1	erupție cutanată (eritem necrolitic migrator), scădere în greutate, anemie și stomatită	GLUCAGON
VIP-omul	Foarte rar	diaree apoasă, hipokaliemie și aclorhidrie	VIP

MEN2 - date generale

- MEN2 este cauzat de mutația activatoare a unui proto-oncogen RET, localizat în regiunea centromerică a cromozomului 10 (10q11-2) și este transmis autosomal în mod dominant.
- MEN2B este mai puțin frecvent decât MEN2A, reprezentând doar 5% din cazurile de MEN2;
 - Carcinomul medular tiroidian este prezent în toate formele de MEN2 și este de obicei primul semn al bolii.
 - MEN2A este clasificat în 4 variante:
 1. formă clasică;
 2. asociat cu lichen amiloid - amiloidoză cutanată (CLA);
 3. asociat cu boala Hirschsprung (HD);
 4. Cancerul tiroidian medular familial (FMTC).
- La 5% –9% dintre pacienții cu MEN2A și marea majoritate a pacienților cu MEN2B, mutația RET apare de novo și aproape întotdeauna din alela paternă.
- Nu există indicații pentru evaluarea tumorilor tiroidiene la pacienții cu MTC sporadică pentru prezența mutațiilor somatice HRAS, KRAS sau NRAS sau a mutației codonului RET M918T
- MEN2A clasic este cea mai frecventă variantă MEN2A și la 95% dintre pacienți mutațiile RET ale liniei germinale apar în codonii 609, 611, 618 sau 620 din exonul 10 sau codonul 634 din exonul 11. Practic toți pacienții dezvoltă MTC și un număr mai mic dezvoltă PHEO sau HPTH, frecvența fiecăruia depinzând de mutația specifică RET.
 - Mutațiile codonului RET 634 sunt asociate cu o penetranță ridicată a PHEO, care, conform unor studii, a crescut odată cu vârsta, fiind de 25% până la vârsta de 30 de ani, 52% până la vârsta de 50 de ani și 88% până la vârsta de 77 de ani.
 - Există o penetrare mult mai scăzută a PHEO la pacienții cu mutații ale exonului 10 din codonul RET (609 [4% –26%], 611 [10% –25%], 618 [12% - 23%] și 620 [13%] –24%]).
- O mutație a codonului RET 634 este asociată cu o penetrare moderată a HPTH (până la 30%), iar mutațiile RET la codonii 609, 611, 618 și 620 sunt asociate cu o penetranță între 2% și 12%.

MEN 2a: manifestări clinice



Caracteristicile clinice și relația dintre genotip și fenotip la pacienții cu CMT sporadic

- Apare de obicei între 40 și 60 de ani. Metastazele ganglionare ale compartimentului central și lateral sunt prezente la 14% și respectiv 11% dintre pacienții cu tumori T1 și la 86% și 93% dintre pacienții cu tumori T4.

Comportamentul clinic este reprezentat de faptul că metastazele la distanță pot trăi timp de câțiva ani.

HPTH

- HPTH la pacienții cu MEN2A clasic este de obicei ușor și asociat cu puține simptome, dacă există. Una până la patru glande paratiroide pot fi mărite.
- O mutație a codonului RET 634 este asociată cu o penetranță moderată a HPTH (până la 30%), iar mutațiile RET la codonii 609, 611, 618 și 620 sunt asociați cu o penetranță între 2% și 12%.
- Din motive practice, screening-ul pentru HPTH trebuie efectuat concomitent cu screening-ul pentru PHEO.
- Este mai puțin frecvent înainte de pubertate, apare la 90% din persoanele MEN1 cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani, deși hiperparatiroidismul ușor până la moderat apare adesea în timpul adolescenței, cu hipercalcemie ușoară. Toți indivizii sunt afectați până la vârsta de 50 de ani. Progresia este de obicei treptată, dar semnificativă, hipercalcemia este ocazional evidentă la începutul adolescenței.
- În general, este o boală multiglandulară, iar glandele paratiroide pot deveni hiperplazice sau pot dezvolta adenoame.
- Creșterea glandelor este asincronă și asimetrică, deoarece fiecare glandă este considerată o leziune monoclonală în care mutația liniei germinale din gena MEN1 conferă țesutului paratiroidian o susceptibilitate ridicată pentru dezvoltarea unei tumori după a doua mutație somatică.
- Din punct de vedere morfologic, glandele paratiroide din MEN1 pot apărea macroscopic normal, de asemenea, deoarece pot diferi în ceea ce privește volumul, greutatea și dimensiunea.
- Adenoamele paratiroidiene din MEN1 pot fi ectopice, adesea localizate în timus, rareori

în glanda tiroidă, în mediastinul anterior, în pericard sau înconjurând traheea, esofagul și artera carotidă.

- Glandele supranumerare se întâlnesc frecvent la până la 20% dintre pacienții MEN1.

MEN2A și CLA (Amiloidoza cutanată -lichen amiloid)

- CLA în MEN2A se caracterizează prin leziuni dermatologice care sunt deosebit de evidente în regiunea scapulară a spatelui, corespunzătoare dermatomilor T2 — T6.

- Simptomul clasic al CLA este pruritul intens care se îmbunătățește odată cu expunerea la soare și se agravează în perioadele de stres. Leziunile hiperpigmentate se dezvoltă mai târziu, aparent în urma zgârieturilor. Leziunea de incitare pare a fi notalgia parestetică, o neuropatie senzorială care implică nervii spinali dorsali.

- CLA poate fi prezent la o vârstă fragedă și înainte de apariția CMT evident clinic, servind astfel ca un precursor al sindromului.

- CLA la pacienții cu MEN2A apare aproape exclusiv la pacienții cu mutația codon 634 RET. PHEO și HPTH apar în această variantă cu aceeași frecvență ca în MEN2A clasic.

MEN2A și HD

- Mutațiile germinale RET sunt prezente la 50% dintre pacienții cu HD ereditar și la 15% - 20% dintre pacienții cu HD sporadică. Peste 100 de mutații RET au fost descrise în HD, incluzând microdeleții și inserții, mutații fără sens sau cu sens greșit.

- Mutațiile RET la pacienții cu MEN2A și HD sunt mutații punctiforme care implică codoni în exonul 10: 609 (15%), 611 (5%), 618 (30%) și 620 (50%) (70,71).

- HD apare la aproximativ 7% dintre pacienții cu MEN2A.

- HD este aproape exclus la scurt timp după naștere; cu toate acestea, este important să se excludă HD la pacienții vârstnici.

MEN2B - manifestări clinice

1. Apare la vârste mai mici decât MEN2A (sugari și copii mici).

2. Are o mortalitate mai mare decât MEN2A.

Aproximativ 75% din cazurile MEN2B sunt sporadice și pacienții afectați au mutații RET de novo, în timp ce 25% din cazuri apar în familii cu manifestări anterioare sau actuale ale MEN2B.

Aproximativ 95% dintre pacienții cu MEN2B au mutații ale liniei germinale RET în exonul 16 (codonul M918T) și mai puțin de 5% au mutații ale liniei germinale RET în exonul 15 (codonul A883F).

MEN2B

Aspect fizic unic:	Simptome abdominale:
➤ anomalii oftalmologice (incapacitate de a produce lacrimi la copil, pleoape îngroșate și răsfrânte, ptoză ușoară și nervi corneeni proeminenți) ➤ malformații scheletice (habitus marfanoid al corpului, facies lung și îngust, pectus excavatum, palat arcuit înalt, scolioză, ganglioneuromatoză, pes cavus)	➤ balonare; ➤ constipație intermitentă; ➤ diaree; ➤ ocluzie intestinală.

MEN2B – manifestări clinice



pes cavus



neurom care afectează conjunctiva



palat înalt arcuit



buze îngroșate și neuroame care afectează limba



ptoză și pleoape superioare răsfrânte



habitus marfanoid al corpului

Endocrine-Related
Cancer

F Castinetti et al.

Multiple endocrine neoplasia
type 2B

25:2

T29-T39

HPTH în MEN2B

- HPTH apare în principal la pacienții cu mutații ale codonului RET exon 11, cel mai adesea la cei cu mutații codon RET 634 și mai rar la pacienții cu mutații codon RET exon 10.
- Spre deosebire de cel care apare la familiile cu MEN1, HPTH este ușor și adesea asimptomatic.
- Glandele paratiroide mărite se găsesc ocazional la momentul tiroidectomiei pentru MTC la pacienții care sunt normocalcemici preoperator.

MEN2B atipic

- Un grup rar de pacienți au MEN2B atipic care se dezvoltă în jurul vârstei de 20 până la 30 de ani.
- Pacienții au mutații germinale RET duble care apar în tandem pe aceeași alelă și implică codonul RET V804M și codonul RET Y806C, S904C, E805K sau Q781R.
- Evaluarea mutațiilor tandem prin analiza *in vitro* și *in silico* oferă informații despre capacitatea lor de transformare (scoruri de predicție). Folosind această metodologie, fiecare dintre cele patru mutații RET duble raportate au avut o capacitate mare de transformare în comparație cu mutațiile unice ale perechilor, susținând prezența unui CMT mai agresiv.

Relația mutațiilor comune RET cu riscul de CMT agresiv în MEN2A și MEN2B și cu incidența PHEO, HPTH, CLA și HD în MEN2A

Mutație RET	Exon	Nivelul de risc pentru CMT ^a	Incidența PHEO ^b	Incidența HPTH ^b	CLA ^c	HD ^c
G533C	8	MOD	+	+	N	N
C609F/G/R/S/Y	10	MOD	+ / ++	+	N	Y
C611F/G/S/Y/W	10	MOD	+ / ++	+	N	Y
C618F/R/S	10	MOD	+ / ++	+	N	Y
CF20F/R/S	10	MOD	+ / ++	+	N	Y
C630R/Y	11	MOD	+ / ++	+	N	Y
D631Y	11	MOD	+++	-	N	N

C634F/G/R/S/W/Y	11	H	+++	++	Y	N
K666E	11	MOD	+	-	N	N
E768D	13	MOD	+	-	N	N
L790F	13	MOD	+	-	N	N
V804L	14	MOD	+	+	N	N
V804M	14	MOF	+	+	Y	N
A883E	15	H	+++	-	N	N
S891A	15	MOD	+	+	N	N
R912P	16	MOD	-	-	N	N
M918T	16	HST	+++	-	N	N

Sursa: Wells SA Jr. (2018)

Mesaj final

1. Neoplaziile endocrine multiple sunt tulburări extrem de rare.
2. Boli precum tumorile hipofizare, hiperparatiroidismul sau feocromocitomul prezente la pacienții tineri trebuie să ridice întotdeauna problema unui posibil MEN.
3. Cercetarea atentă a istoricului medical familial este primul și cel mai important pas în stabilirea suspiciunii MEN.

Bibliografie

1. Accardo G, Conzo G, Esposito D, Gambardella C, Mazzella M, Castaldo F, Di Donna C, Polistena A, Avenia N, Colantuoni V, Giugliano D, Pasquali D. Genetics of medullary thyroid cancer: An overview. *Int J Surg.* 2017 May;41 Suppl 1:S2-S6. doi: 10.1016/j.ijsu.2017.02.064.
2. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetics of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinoma. *Hum Mutat.* 2017 Dec;38(12):1621-1648. doi: 10.1002/humu.23337.
3. Carrera S, Sancho A, Azkona E, Azkuna J, Lopez-Vivanco G. Hereditary pancreatic cancer: related syndromes and clinical perspective. *Hered Cancer Clin Pract.* 2017 Jun 28;15:9. doi: 10.1186/s13053-017-0069-6
4. Cives M, Simone V, Rizzo FM, Silvestris F. NETs: organ-related epigenetic derangements and potential clinical applications. *Oncotarget.* 2016 Aug 30;7(35):57414-57429. doi: 10.18632/oncotarget.10598
5. Koopman K, Gaal J, de Krijger RR. Pheochromocytomas and Paragangliomas: New Developments with Regard to Classification, Genetics, and Cell of Origin. *Cancers* 2019, 11, 1070
6. Li Y, Simonds WF. Endocrine neoplasms in familial syndromes of hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer.* 2016 Jun;23(6):R229-47. doi: 10.1530/ERC-16-0059
7. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015;25(6):567-610. doi:10.1089/thy.2014.0335
8. Giusti F, Tonelli F, Brandi ML. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1: when to perform surgery?. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67 Suppl 1(Suppl 1):141-144. doi:10.6061/clinics/2012(sup01)23
9. Kamilaris CDC and Stratakis CA, Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1): An Update and the Significance of Early Genetic and Clinical Diagnosis. *Front. Endocrinol.* 2019; doi: 10.3389/fendo.2019.00339
10. Wells SA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(2):T1-T13. doi:10.1530/ERC-17-0325

I.4. Bazele geneticii medicale: Genetica mendeliană, genetica populației

Obiective de învățare

- Înțelegerea structurii materialului genetic;
- Cunoașterea și înțelegerea mecanismelor variabilității;
- Înțelegerea legilor eredității;
- Înțelegerea bazei geneticii populației și a factorilor care modifică echilibrul populației.

Cuprins

- ADN - Baza moleculară a eredității
- Variabilitate
- Testarea genetică
- Genetica Mendeliană
- Genetica populațiilor
- Concluzii
- Bibliografie

Introducere

- Genetica este știința eredității și variabilității;
- Substratul molecular al geneticii este acidul deoxiribonucleic;
- Variabilitatea este permisă de recombinării genetice și mutații;
- Mutațiile ar putea fi identificate folosind teste genomice sau genice;
- Trăsăturile monogene pot fi normale sau anormale, iar transmiterea lor genealogică se face după legile lui Mendel;
- La populații mari, frecvențele genei sunt în echilibru (echilibru Hardy-Weinberg);
- Factorii care ar putea modifica echilibrul genei sunt mutațiile genetice, deriva genetică, fluxul genetic și selecția naturală.

Baza moleculară a eredității:

acid dezoxiribonucleic (ADN)

3 funcții majore

- **Conservă** informația ereditară
- **Exprimă** informația ereditară
- **Transmite** informația ereditară



ADN **conservă** informația ereditară

- Macropolimer cu lanț dublu format din **nucleotide**
- Informații codificate - unitate de cod:
CODON (3 nucleotide contigue) ↔ **AMINO ACID**
- **GENOMUL** = totalitatea informațiilor din ADN
- **GENA** = unitatea informației ereditare
„o genă → un caracter fenotipic”
- **MUTAȚIA** (schimbarea structurii genice) → varianta genei normale sau anormale
- Mutații = **cauze majore** ale bolii sau predispoziție la boli

ADN + proteine → **cromozomi** (fibre de cromatină)

- **cromozomi** – substratul morfologic al eredității
 - celule somatice → **46 de cromozomi** (**2n** = set diploid)
 - celule sexuale → **23 cromozomi** (**n** = set haploid)
- cromozom = **sucesiunea** caracteristică a **genelor**

Transcriere + Traducere

- **Transcriere** - **copie** a informațiilor genetice → moleculă de **ARNm** (mesager):
- **Traducere** – **decodarea** informațiilor genetice ale moleculei de **ARNm** → **secvența peptidică**

Replicarea ADN + diviziunea celulară

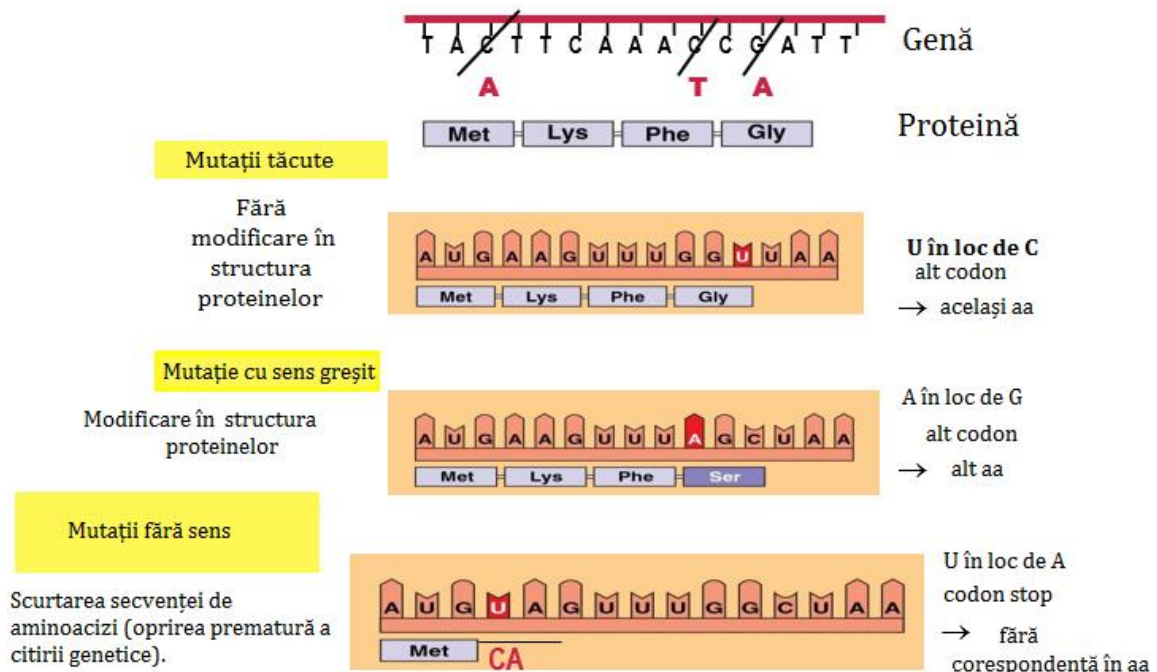
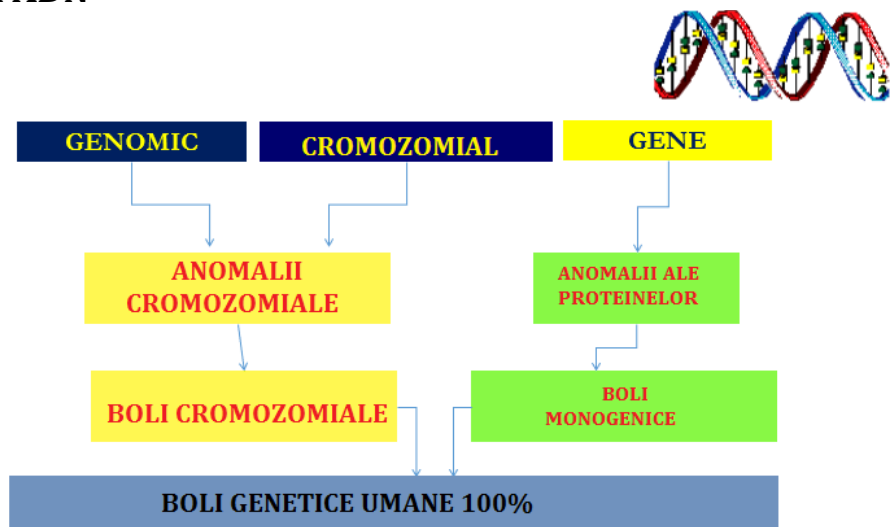
- **Replicarea ADN** - **copie** a informațiilor genetice ale tuturor moleculelor ADN → dublarea cantității de ADN
- **Diviziunea celulară** - formarea a două celule fiice
 - **Mitoză** - celule somatice - transmisie fără modificări;
 - **Meioză** – celule germinale –transmisie cu modificări genetice + **fertilizare**

Mutații

modificări în secvența
sau
ordinea nucleotidelor din ADN

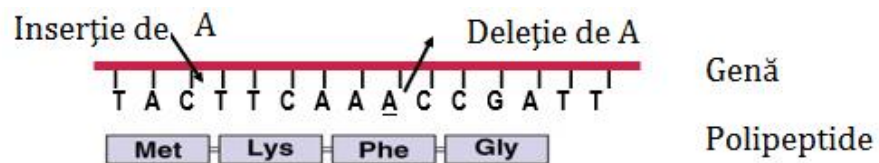
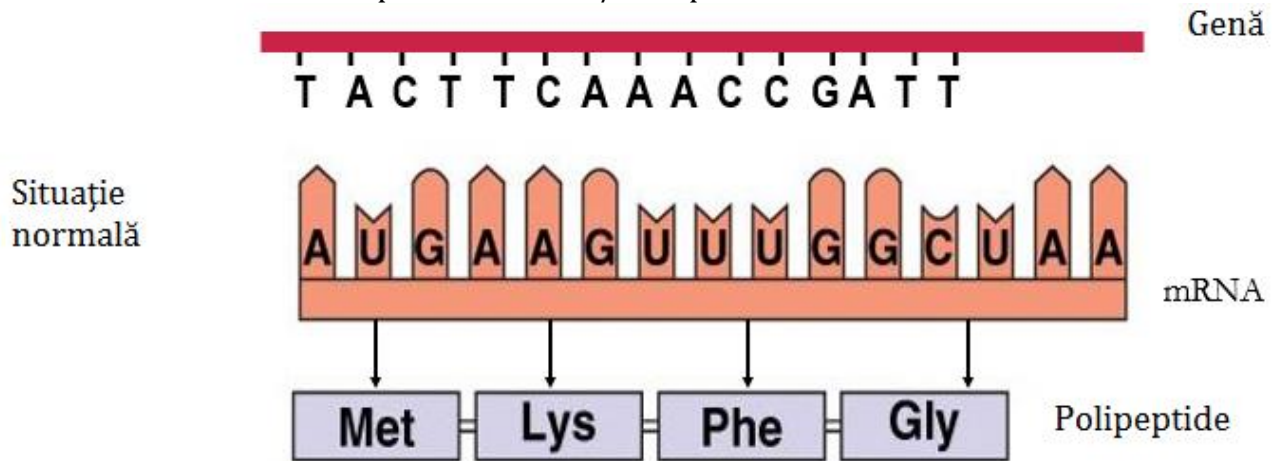
- accidentală, permanentă ($\pm$), ereditară
- Consecințe:
 - neutru
 - variații normale fenotipice
 - Boală
 - Efecte benefice

Mutații ADN



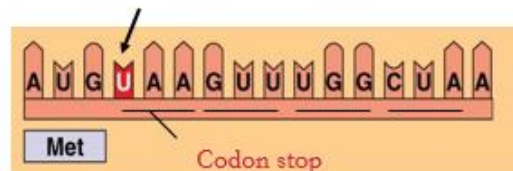
Insertii și deleții

1. Adaugă sau șterg una sau mai multe nucleotide dintr-o genă.
2. Modificări ale ARNm și proteine codificate de genă.
3. Generează o mutație de cadrul de citire, cu consecințe diferite în corelație cu numărul de nucleotide afectate: multiplu de 3 sau non/multiplu de 3



Mutația cadrului de citire

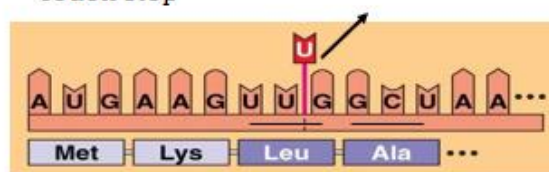
Codon stop la nivelul inserției → stoparea citirii mesajului genetic



Insertia lui U → citirea codonilor mutați cu o nucleotidă → primul codon de după inserție devine codon stop

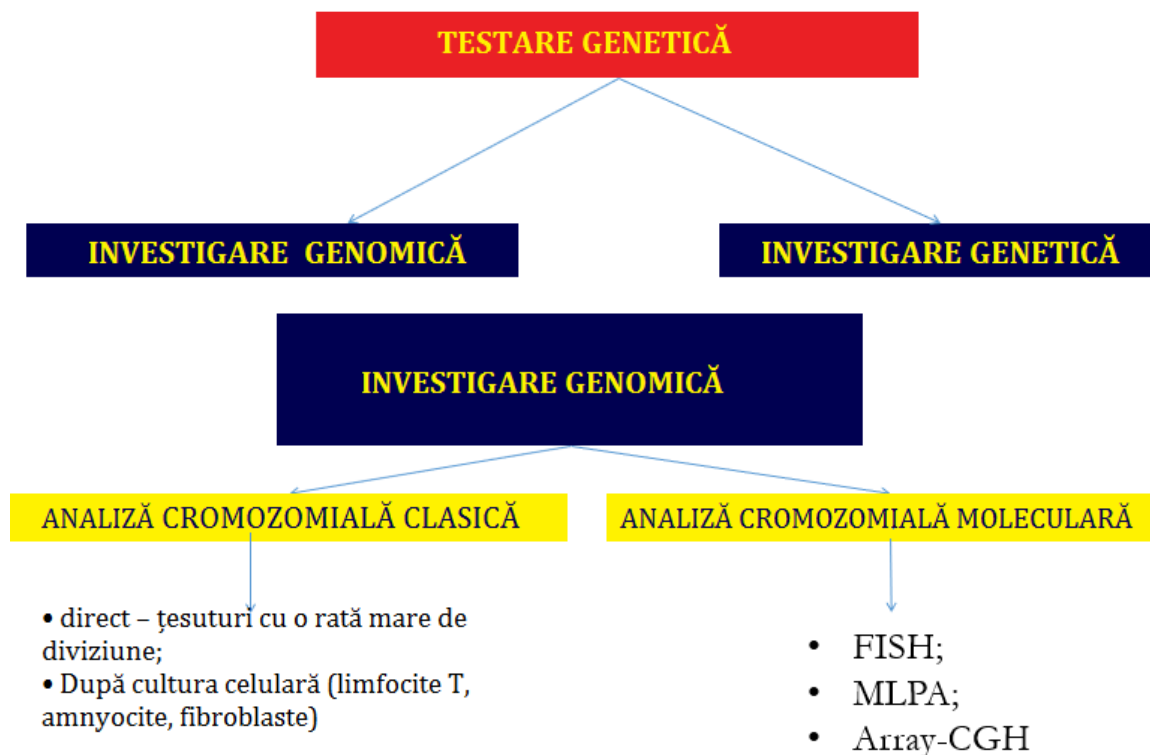
Mutația cadrului de citire

Schimbarea secvenței aa de la locul mutației la capătul proteinei



Deleția lui U → citirea codonilor mutați cu o nucleotidă → toți codonii de la nivelul deleției până la capătul genei codifică aa anormal

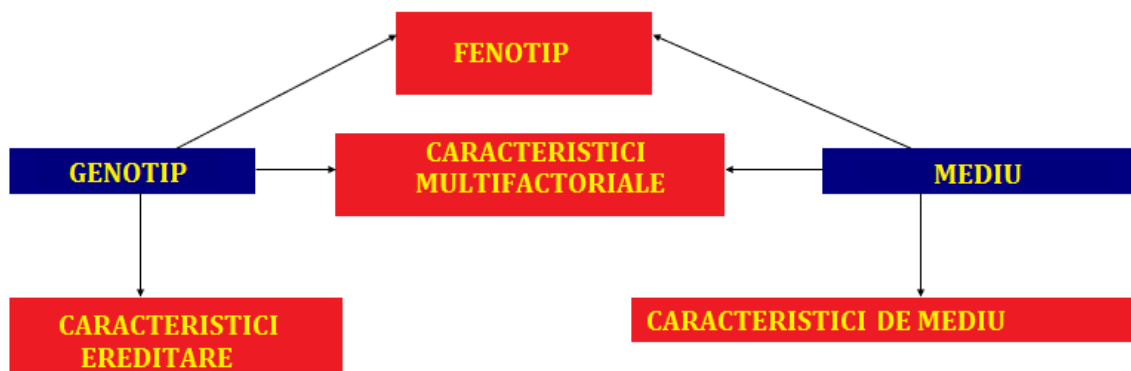
Campbell (3^{ed.}) — Figure 17.25 : 358



Etiologia caracteristicilor fenotipurilor

Caracteristici fenotipice:

- ereditare (factori genetici)
- multifactoriale (factori genetici + mediu);
- mediu (factori de mediu).



CARACTERISTICI EREDITARE

Generate 100% de **genotip**;

- Ar putea fi:
 - Caracteristicile speciilor - numai ereditare;
ex. **numărul particular de cromozomi** → barieră reproductivă;
 - ereditare normale;
 - ereditare anormale.

BOLI MONOGENICE. BOLI MENDELIENE

Boli monogenice

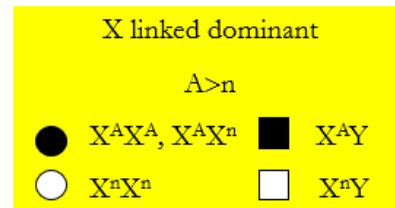
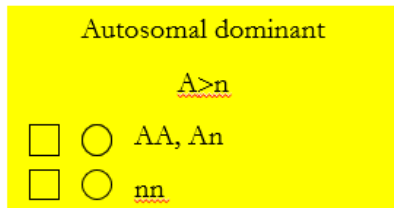
Bolile monogenice sunt produse de **mutații** care afectează o **singură pereche de alele**. Bolile monogenice prezintă fenotipuri anormale, generate de factori ereditari.

Ele reprezintă o parte importantă a tulburărilor genetice și sunt numeroase (> **9.500** de boli).

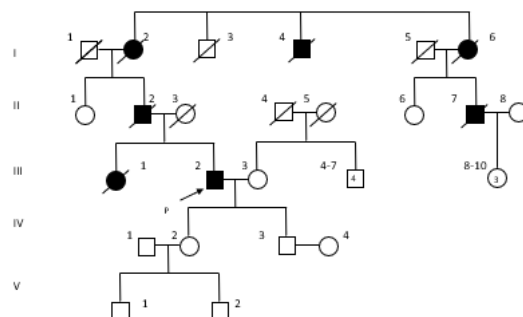
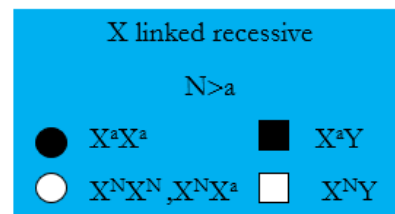
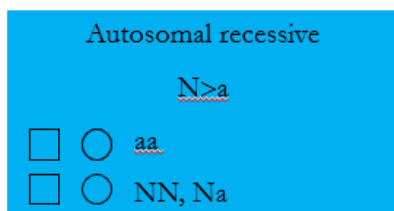
La nivel global, acestea sunt frecvente - **1-2%** dintre nou-născuți au o boală monogenică.

Transmiterea ereditară a acestor boli este în concordanță cu **legile lui Mendel**.

Identificarea tiparului ereditar de transmitere în tulburările monogene necesită **istoricul familial** și trasarea **genealogiei**.



BOLI MONOGENICE



TIPUL DE TRANSMISIE

AUTOSOMAL
DOMINANT

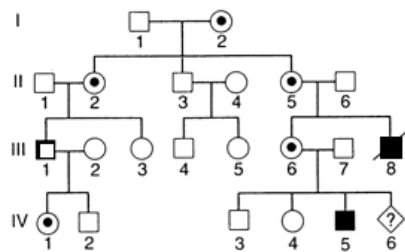
$A > n$

DOMINANT

1. Frecvență ridicată
2. Transmitere verticală (părinte la copil)
3. Consanguinitate absentă
4. $H + H \rightarrow H$

AUTOSOMAL

1. Transmitere tată - fiu
2. Tată afectat $\rightarrow$ fiice afectate + fiice sănătoase
3. Mama sănătoasă $\rightarrow$ fii sănătoși + fii afectați



TIPUL DE TRANSMISIE?

RECESIV X-LINKAT

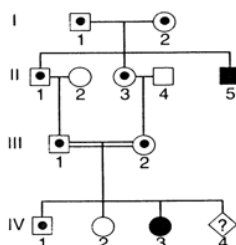
$N > a$

RECESIV

1. Frecvență mică
2. Transmitere orizontală
3. Consanguinitatea este adesea prezentă
4. $H + H \rightarrow H + A$

AUTOSOMAL

1. Părinți sănătoși $\rightarrow$ copii afectați numai băieți
2. Tată sănătos $\rightarrow$ toate fiicele sănătoase



TIPUL DE TRANSMISIE?

AUTOSOMAL RECESIV

$N > a$

RECESIV

1. Frecvență mică
2. Transmitere orizontală
3. Consanguinitatea este adesea prezentă
4. $H + H \rightarrow H + A$

AUTOSOMAL

1. Părinți sănătoși $\rightarrow$ fiice anormale
2. Tată sănătos $\rightarrow$ fiice afectate + fiice sănătoase

Boli monogenice

Transmisie monogenă = ușor de recunoscut pe pedigree dacă este o transmisie obișnuită.

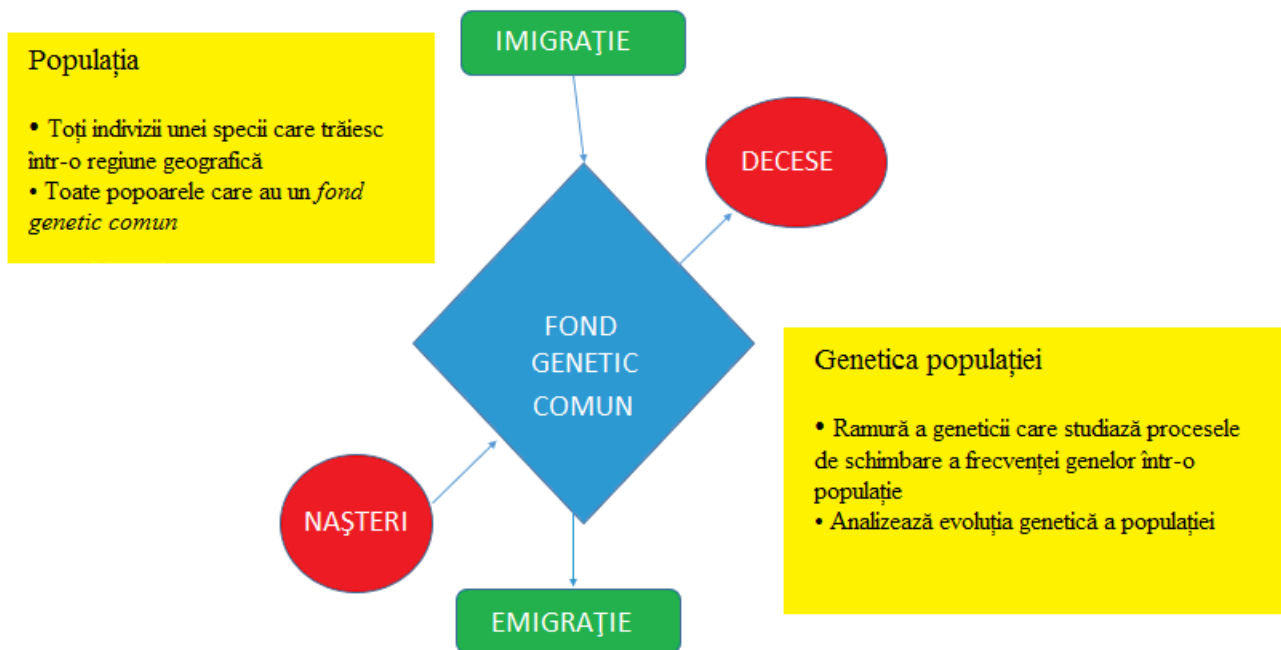
În practică, multe **difficultăți de diagnostic și evaluare** a riscului de recurență $\leftarrow$ variabilitatea expresiei fenotipice în activitatea genelor (relația genică și influența mediului):

- Penetrare incompletă
- Expresivitate variabilă
- Pleiotropie
- Eterogenitatea genetică
- Specificitatea organului
- Consanguinitate.

GENETICA POPULAȚIEI

Populație - grup de indivizi care au un fond genetic comun, trăiesc în același habitat și au o reproducere aleatorie (panmictică), fără o selecție de parteneri.

Populația biologică este o unitate de reproducere panmictică și o unitate de evoluție.



Fondul genetic comun și Legea Hardy-Weinberg

- Fondul genetic comun - toate alelele dintr-o populație

Legea Hardy-Weinberg

- Într-o populație panmictică în echilibru, fără influențe de migrație, selecție sau mutație, pentru un locus care ar putea fi ocupat de două alele X și Y:
- Frecvențele alelelor X și Y, notate p și q, sunt constante în succesiunea de generații.

		X	♀	Y
	X	XX p^2	XY pq	
♂	Y	XY pq	YY q^2	

Frecvența alelelor (în gameți):

Frecvență (X) = p

Frecvență (Y) = q

$$\Rightarrow p + q = 1$$

		X	♀	Y
	X	XX p^2	XY pq	
♂	Y	XY pq	YY q^2	

Frecvența genotipurilor (în zigoți):

XX XY YY

Frecvență (XX) = $p_X \times p_X = p_X^2$

Frecvență (XY) = $(p_X \times q_Y) + (q_X \times p_Y) = 2p_Xq_Y$

Frecvență (YY) = $q_Y \times q_Y = q_Y^2$

$$\Rightarrow p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Estimarea frecvenței alelelor:

Genotipuri : XX XY YY

Frecvență : p^2 $2pq$ q^2

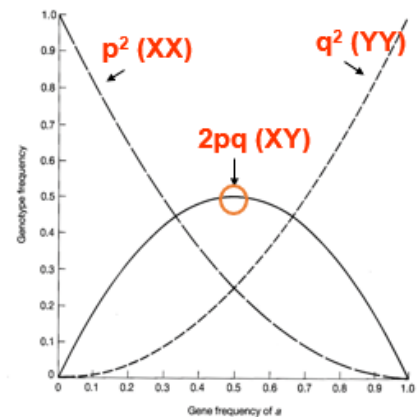
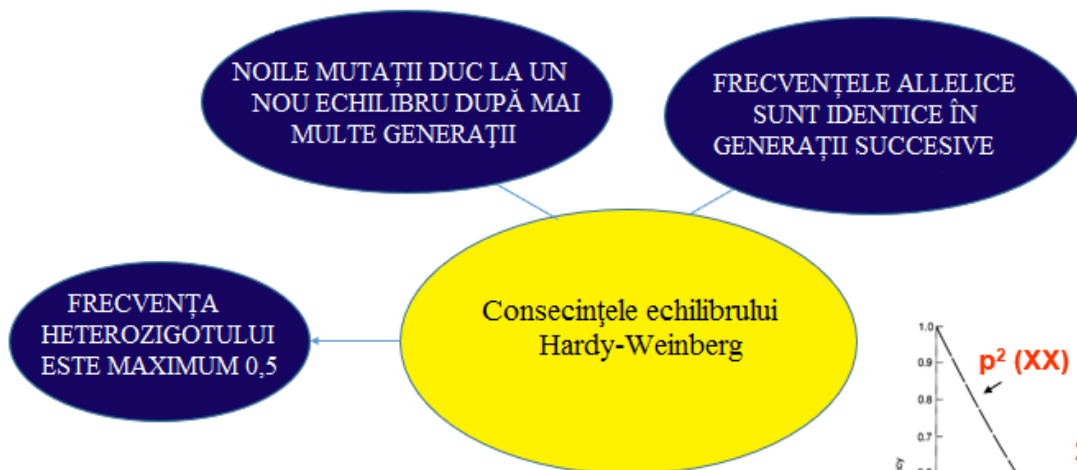
		X	♀	Y
	X	XX p^2	XY pq	
♂	Y	XY pq	YY q^2	

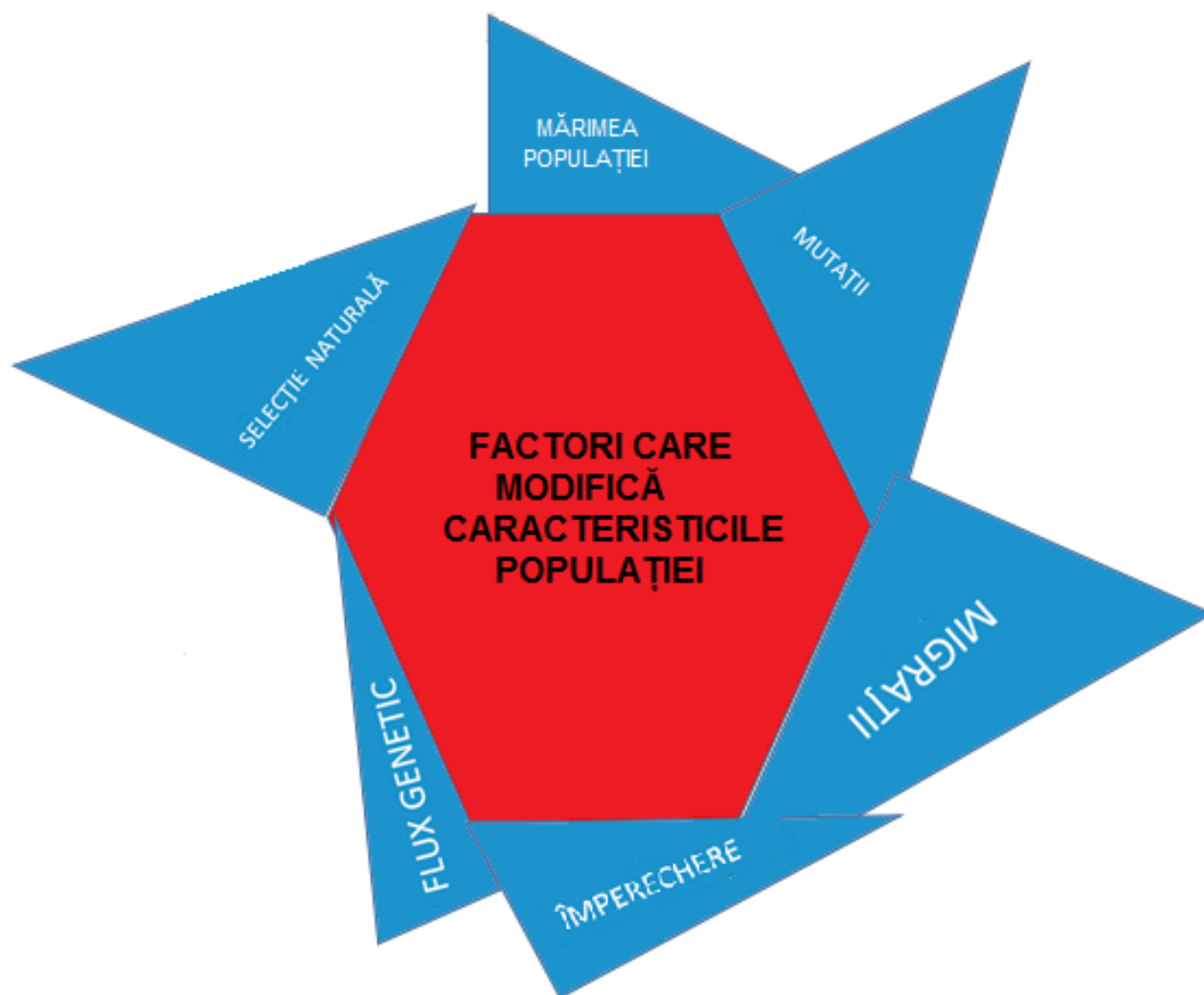
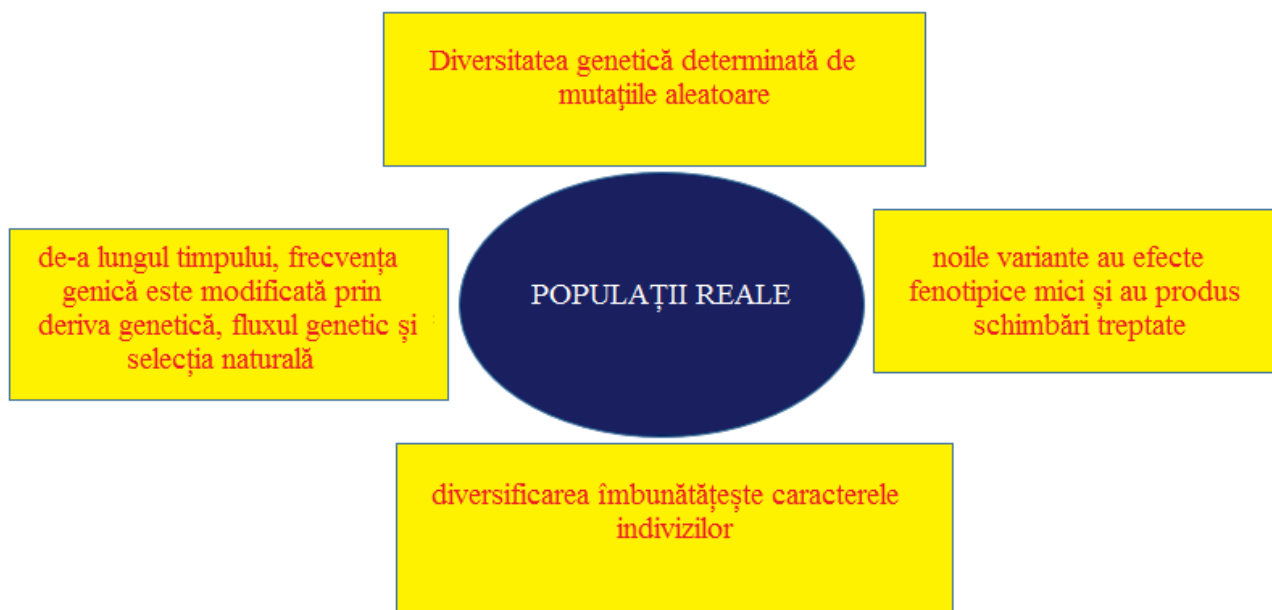
⇒ Frecvența alelei X:

$$p = p^2 + \frac{1}{2} (2pq) = p^2 + pq$$

⇒ Frecvența alelei Y:

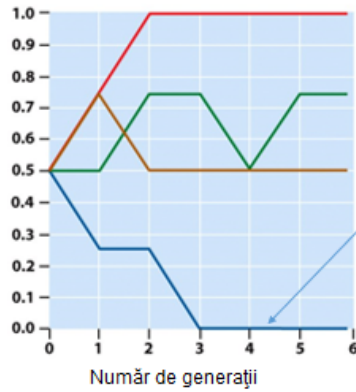
$$q = q^2 + \frac{1}{2} (2pq) = q^2 + pq$$



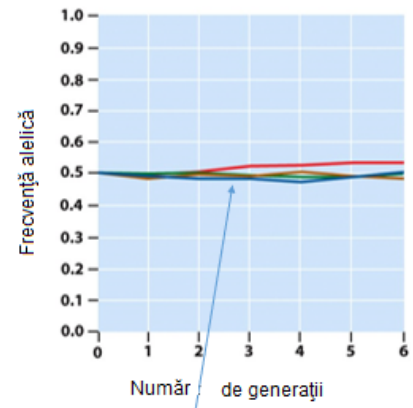


MĂRIMEA POPULAȚIEI

POPULAȚIE MICĂ



Anumite dispariții de alele



Mentținerea relativ constantă a frecvenței alelelor

POPULAȚIE MARE

Evenimente catastrofale care reduc dimensiunea populației

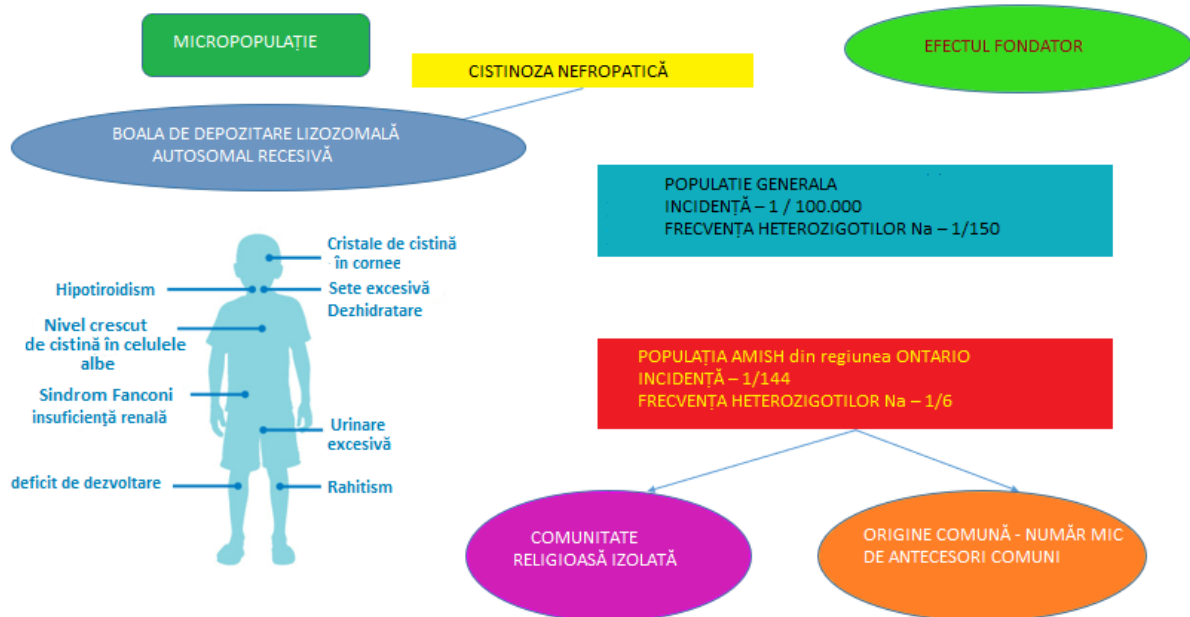
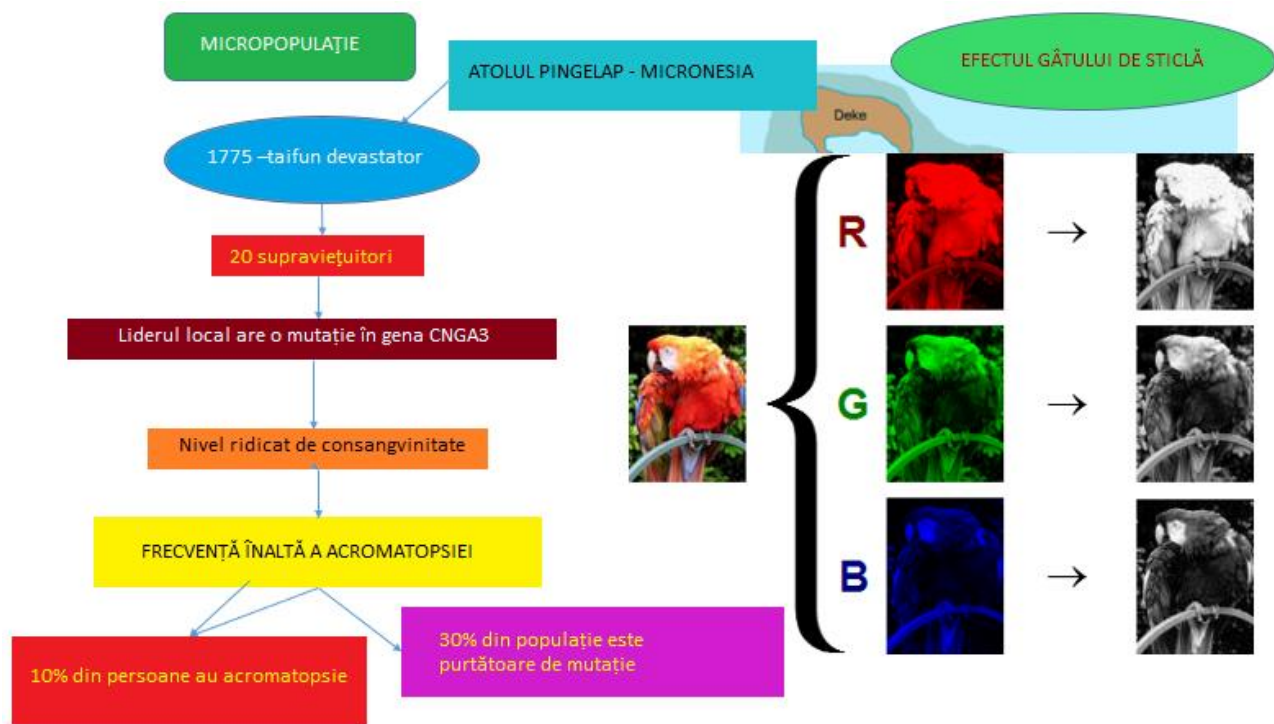
EFECTUL GÂTULUI DE STICLĂ

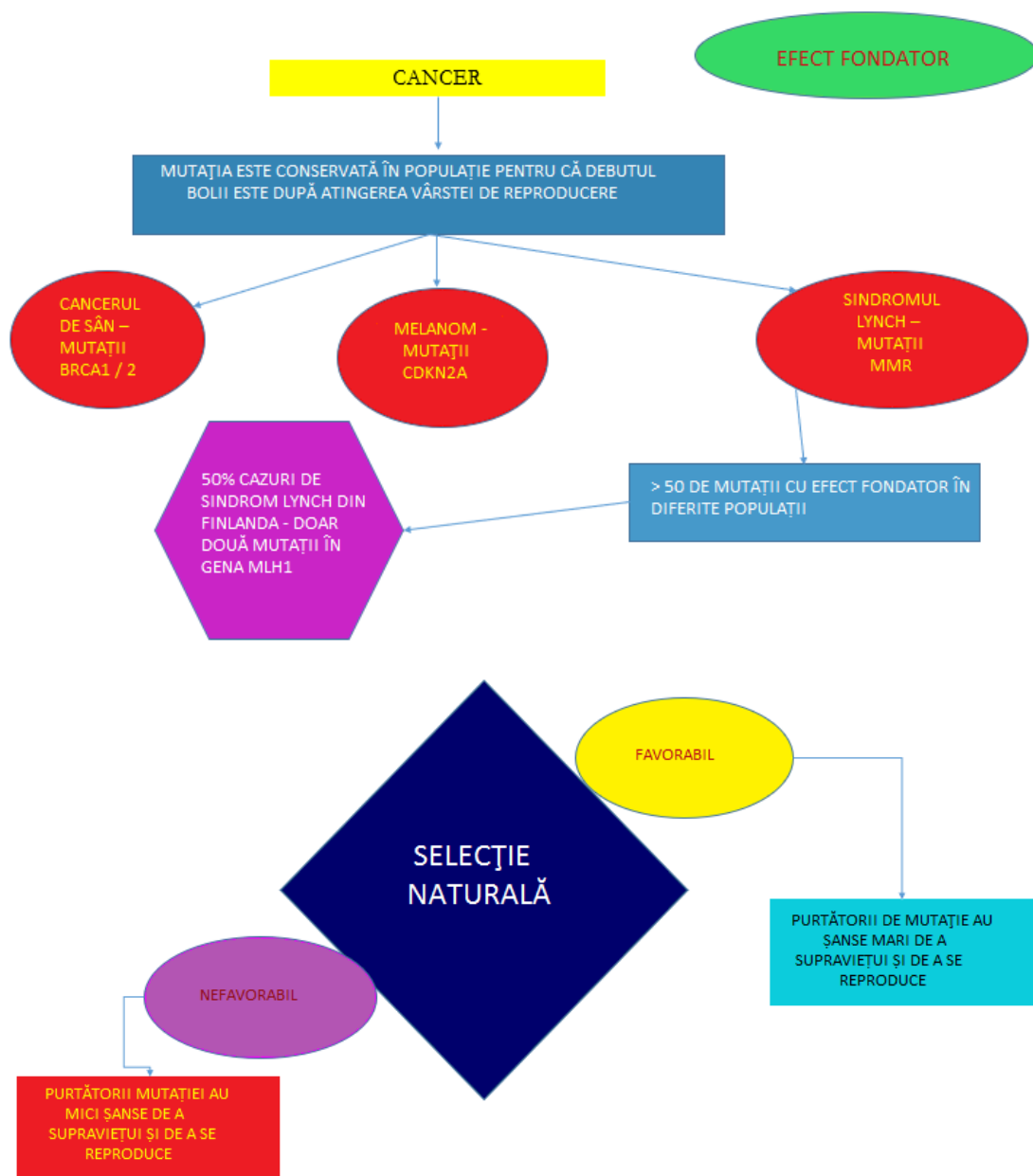
Fondul genetic comun inițial - frecvența alelelor egală (sfere galbene, verzi, roșii și albastre)

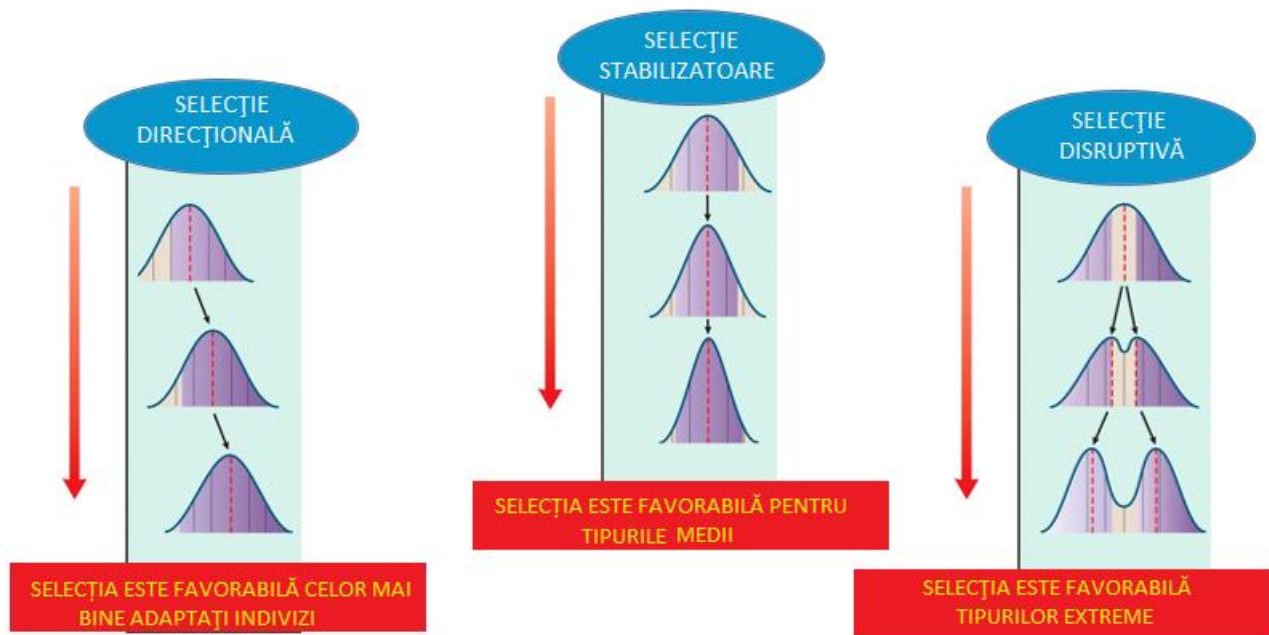


Noul fond genetic comun, cu o alelă predominantă

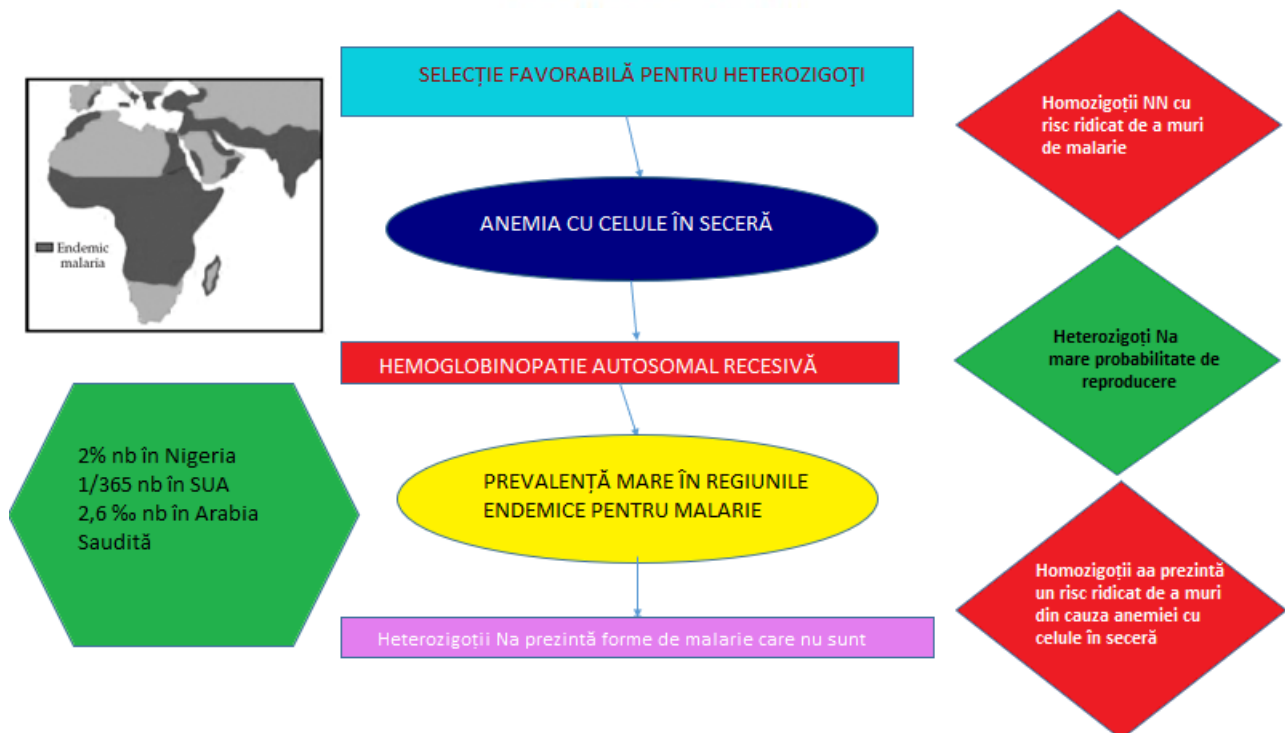
Schimbarea frecvenței alelice - fondul genetic comun cu o alelă frecventă (sferă albastră) și o alelă rară (sferă galbenă)







TIPURI DE SELECȚIE



Modificarea efectului mutației prin modificarea condițiilor de mediu

85% din pacienții cu **hemocromatoză ereditară (HE)** din Europa au aceeași mutație (în codonul 282 din gena *HFE*) legată de alela *HLA A3*

Mutație relativ nouă (<10.000 de ani)

Avantaj selectiv pentru heterozigoti Na - risc scăzut de anemie

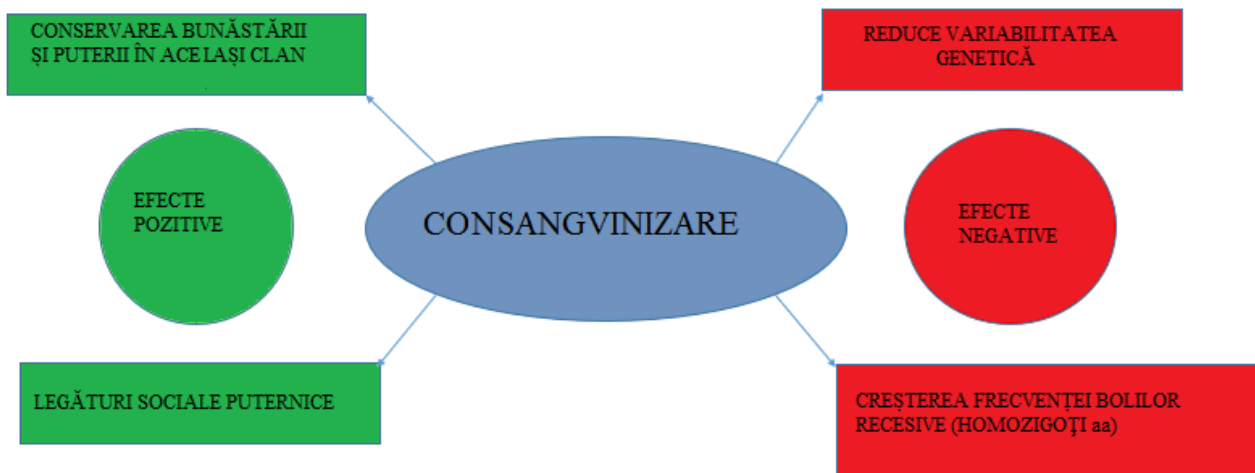
Efect limitat al bolii în regiunile geografice cu deficit de fier în alimentație

Cazuri severe la homozigoti aa după suplimentarea cu fier a făinii

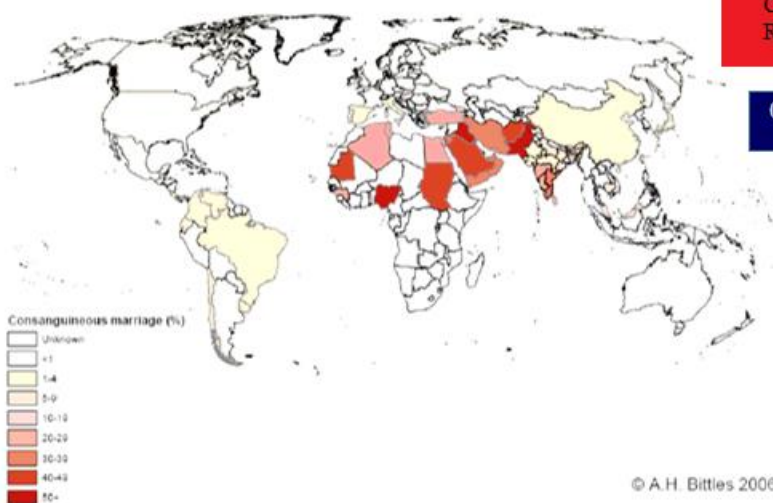
Hemocromatoza ereditară

- Boala ereditară (RA) frecventă în Europa de Vest, 1: 400.
- Absorbția intestinală ridicată a fierului produce acumularea de fier în ficat (ciroză), inimă (insuficiență cardiacă), pancreas (diabet), piele (pigmentare de bronz), glande endocrine.
- Gena *HFE* este localizată pe cromozomul 6 (6p) legat de gena *HLA A*.

Împerecherea asortativă



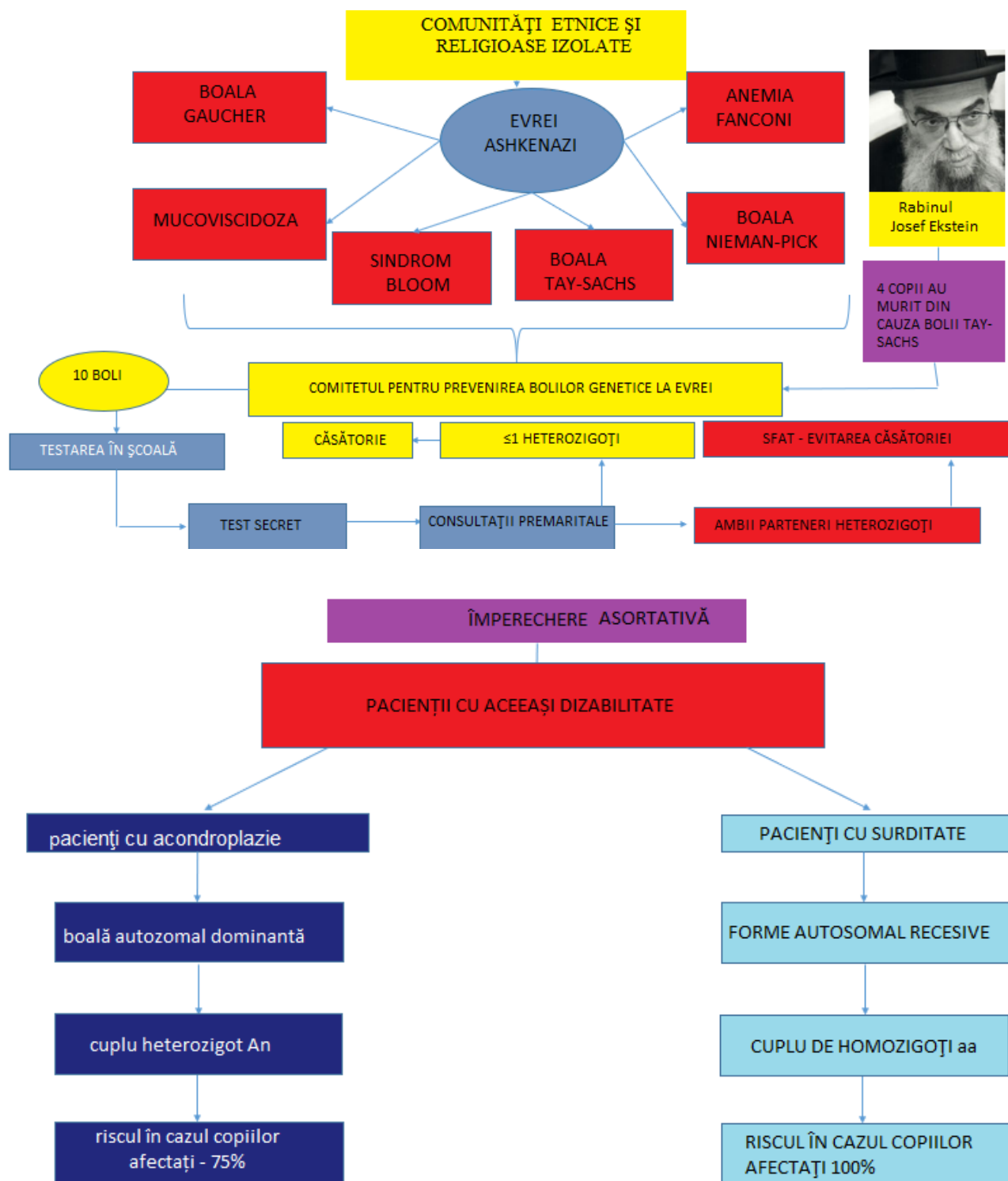
Consangvinizarea în lume



CONSANGVINIZARE - CĂSĂTORIA ÎNTRE RUDE (PÂNĂ LA VERI DE GRADUL II)

0,4% DIN CUPLURILE DIN LUME SUNT CONSANGVINE

REDUCEREA CĂSĂTORIILOR CONSANGVINE PRIN GLOBALIZARE



Concluzii

- ADN este un substrat molecular al eredității;
- ADN are 3 funcții: stocarea, exprimarea și transmiterea informațiilor ereditare;
- Informațiile genetice sunt conservate sub formă codificată, unitatea codului este codon sau triplet (trei nucleotide adiacente);
- Exprimarea informațiilor genetice se face prin două procese succesive: transcriere și traducere;
- Transmiterea informațiilor ereditare solicită replicarea ADN, diviziunea celulară și fertilizarea;
- Variabilitatea este ansamblul de evenimente care generează diferențe între indivizi,

între populație și între specii;

- Variabilitatea este permisă de recombinării genetice, mutații genetice și migrații populaționale
- Mutațiile sunt împărțite în: mutații genetice, mutații cromozomiale și mutații genomice;
- Cele mai frecvente mutații sunt mutațiile genetice;
- Mutațiile genetice sunt împărțite în: substituții de nucleotide și mutații de schimbare a cadrelor (deleții și inserții);
- Testarea bolilor genetice necesită metode de testare genomică și genetică;
- Testarea genomică este permisă de analiza cromozomială clasică și analiza cromozomială moleculară (FISH, MLP A, array-CGH);
- Testarea genelor este permisă de PCR, secvențierea Sanger și NGS;
- Caracterele fenotipice sunt împărțite în: ereditare, multifactoriale și medii;
- Caracterele fenotipice ereditare (normale sau anormale) se transmit monogenic, în concordanță cu legile lui Mendel;
- Mendel a formulat două legi universale: legea segregării și legea sortimentului independent.
- Caracterele ereditare monogene anormale sunt reprezentate de boli monogenice: dominante sau recesive, autozomale sau legate de X.
- Populația este o unitate de reproducere panmictică care are un fond de gene comun.
- În condiții ideale, fondul de gene comun al populației este în echilibru.
- Legea Hardy-Weinberg - când un locus ar putea fi ocupat de două alele, frecvențele genetice și frecvențele genotipurilor sunt constante, dacă dimensiunea populației este mare, căsătoriile sunt aleatorii, fluxul de gene este absent, selecția naturală este de asemenea absentă și nu sunt produse mutații noi.
- În realitate, pentru populațiile mici, echilibrul Hardy-Weinberg este modificat de efectul de blocaj și de efectul fondator;
- Selecția naturală poate fi favorabilă sau nefavorabilă pentru un anumit genotip și prezintă modificări pe parcursul evoluției speciilor;
- Împerecherea asortativă este reprezentată de căsătorii consanguine, căsătorii între indivizi care aparțin aceluiași grup social, căsătorii între indivizi care aparțin aceluiași grup de populație (în comunități izolate geografic și religioase) și de căsătorii între indivizi cu aceeași dizabilitate;
- Căsătoriile consanguine cresc riscul copiilor pentru a fi homozigoți pentru o mutație recesivă și au o incidență ridicată în comunitățile izolate;
- Împerecherea asortativă între indivizi cu aceeași dizabilitate este asociată cu un risc ridicat de copii anormali care au aceleași boli ca și părinții lor.

Mesaj final

- Genetica este știința eredității și variabilității;
- Substratul molecular al geneticii este ADN-ul;
- Modificările structurii ADN permit variabilitate;
- La populațiile mari, frecvența alelelor pentru un anumit locus este în echilibru.

Bibliografie

Gorduza E.V., *Compendiu de genetică umană și medicală*, Ed. Tehnopress, Iași 2007
Alberts B, Johnson A., Lewis J, Morgan D, Raff M, Roberts K, Walter P, *Molecular Biology of the Cell*. Sixth Edition, Garland Science: New York and Abingdon, UK. 2014, ISBN: 978-0815344643
Urry L.A., Wasserman S.A., *Campbell Biology*, 11th Edition, Pearson 2016
Tobias E.S., Connor M., Ferguson-Smith M., *Medical Genetics*, 6th Ed., Blackwell Science, Oxford, 2011, ISBN: 978-1-405-16974-5

- Covic M., Ștefănescu D., Sandovici I., Gorduza E.V., *Genetică medicală*, ediția a IV-a, Ed. Polirom, Iași, 2017
- Clarke A., *Harper's Practical Genetic Counseling*, 8th Ed., CRC Press, 2019
- Jorde L.B., Carey J.C., Bamshad M.J., *Medical Genetics*, 5th Ed., Elsevier, 2015
- Turnpenny P., Ellard S., *Emery's Elements of Medical Genetics*, 15th Ed., Elsevier, 2017
- Nussbaums R.L., McInnes R.R., Willard H.F. (eds.), *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 8th Edition, Elsevier, 2015
- Rimoin D., Pyeritz R., Korf B., *Emery's Principles and Practice of Medical Genetics*, 6th Ed., Academic Press, 2013
- Strachan T., Read A.P., *Human Molecular Genetics*, 5th Ed., Garland Science, 2018
- Veltman JA, Schoenmakers EF, Eussen BH, et al. High-throughput analysis of subtelomeric chromosome rearrangements by use of arraybased comparative genomic hybridization. *Am J Hum Genet* 2002;70:1269– 76.
- Simon R., Roychowdhury S., Implementing personalized cancer genomic in clinical trials, *Nature Rev Drug Discovery*, 2013, 12:358-369
- Robin S. Waples, Testing for Hardy–Weinberg Proportions: Have We Lost the Plot?, *J Hered*, 2015, 106(1): 1–19, <https://doi.org/10.1093/jhered/esu062>
- Chen J.J., The Hardy-Weinberg principle and its applications in modern population genetics, *Front Biol*, 2010, 5(4): 348-353
- Bouzat J.L., Conservation genetics of population bottlenecks: the role of chance, selection, and history, *Conserv. Genet.*, 2010, 11(2): 463-478
- Hassall M.M., Barnard A.R., MacLaren R.E., Gene Therapy for Color Blindness, *Yale J Biol Med*. 2017, 90(4): 543–551.
- Payne M., Rupar A., Siu G.M., Siu V.M., Amish, Mennonite, and Hutterite Genetic Disorder Database, *Paediatr Child Health*. 2011; 16(3): e23–e24, doi: 10.1093/pch/16.3.e23
- Luzzatto L., Sick Cell Anaemia and Malaria, *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2012; 4(1): e2012065. Published online 2012 Oct 3. doi: 10.4084/MJHID.2012.065
- Aygun B., Odame I., A Global Perspective on Sick Cell Disease, *Pediatr Blood Cancer*, 2012, 59 (2): 386-390
- Olsson K.S., Ritter B., Raha-Chowdhury R., HLA-A3-B14 and the origin of the haemochromatosis C282Y mutation: founder effects and recombination events during 12 generations in a Scandinavian family with major iron overload, *Eur J Haematol*, 2009, 84: 145–153
- Bittles A.H., Black M.L., Consanguinity, human evolution, and complex diseases, *PNAS*, 2010, 107, suppl. 1, 1779-1786
- Hamamy H., Consanguineous marriages, *J Community Genet.*, 2012, 3(3): 185-192
- Baskovich B, Hiraki S, Upadhyay K, et al. Expanded genetic screening panel for the Ashkenazi Jewish population. *Genet Med*. 2016;18(5):522–528. doi:10.1038/gim.2015.123
- Ostrer H., Skorecki K., The population genetics of the Jewish people, *Hum Genet.*, 2013, 132 (2): 119-127
- <http://www.mun.ca/biology/scarr/Gr12-18.html>
- <http://universe-review.ca/R11-16-DNAsequencing.html>

I.5 Baza biologică și moleculară a riscului monogenic și multifactorial în cancerul ereditar

Obiective de învățare

- ✓ Modelul eredității monogenice
- ✓ Modelul eredității multifactoriale

Introducere

✓ Predispoziția genetică la cancer se împarte în **predispoziție monogenică și poligenică, completată de factori de mediu.**

✓ Bolile monogenice sunt generate de mutații constituționale ale genelor unice, cu o moștenire mendeliană, ceea ce duce la o susceptibilitate crescută la diferite tipuri de cancer.

✓ În **bolile poligenice** este prezentă o agregare familială a indivizilor afectați fără un tip specific de moștenire; în aceste cazuri sunt prezentate mutații în gene cu „risc moderat” sau unele polimorfisme ADN care interacționează cu factori de mediu și cresc riscul de dezvoltare a cancerului la persoanele cu aceste modificări.

Modele de ereditate monogenică și multifactorială în predispoziția cancerului

Model de ereditate monogenică

- tipare clasice de moștenire mendeliană;

Model de ereditate multifactorială

- gene multiple, adesea împreună cu factori de mediu.

Model de ereditate monogenică

Cele mai multe boli monogenice - cauzate de mutații care reduc funcționalitatea/stabilitatea unei singure proteine prin modificarea structurii sale tridimensionale, cum ar fi:

- **mutații punctiforme** (de exemplu, modificări ale nucleotidelor unice care modifică secvența de aminoacizi)
- inserții/deleții în secvența ADN care codifică proteina
- modificări ale ADN-ului necodat, care interferează cu splicingul genetic

Model de moștenire multifactorială

Caracteristici complexe ale **modelului multifactorial**:

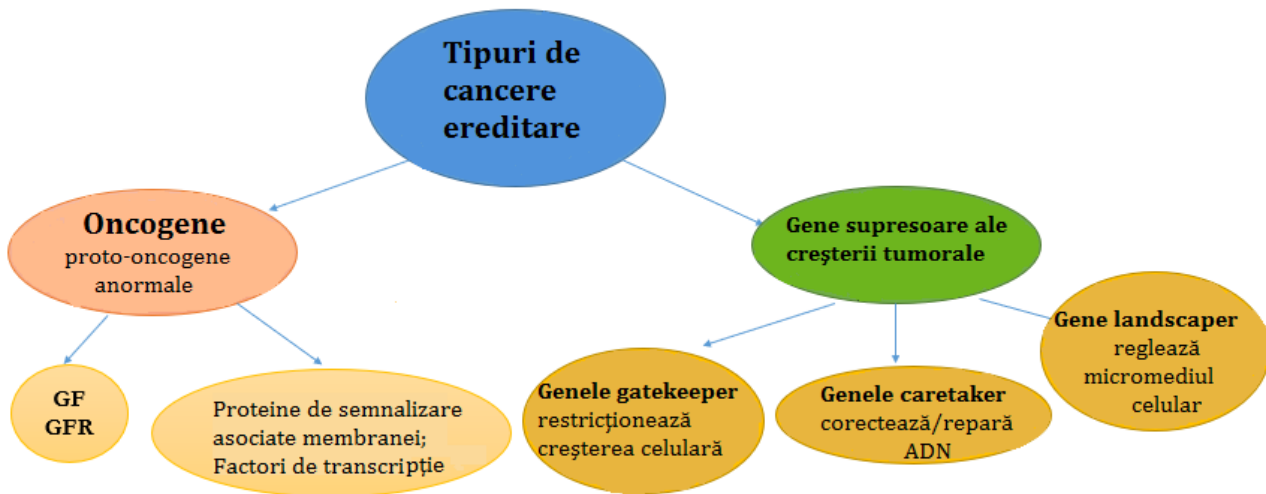
- variația mai multor gene și interacțiunea acestora cu factorii comportamentali și de mediu;
- nu urmează cu ușurință tiparele ereditare previzibile.

Distincția între trăsăturile **monogenice** și **complexe**:

- caracteristicile monogenice pot fi influențate de variația genelor multiple - „gene modificatoare”
- trăsăturile complexe pot fi influențate predominant de variația unei singure gene

Predispoziția monogenică pentru cancer

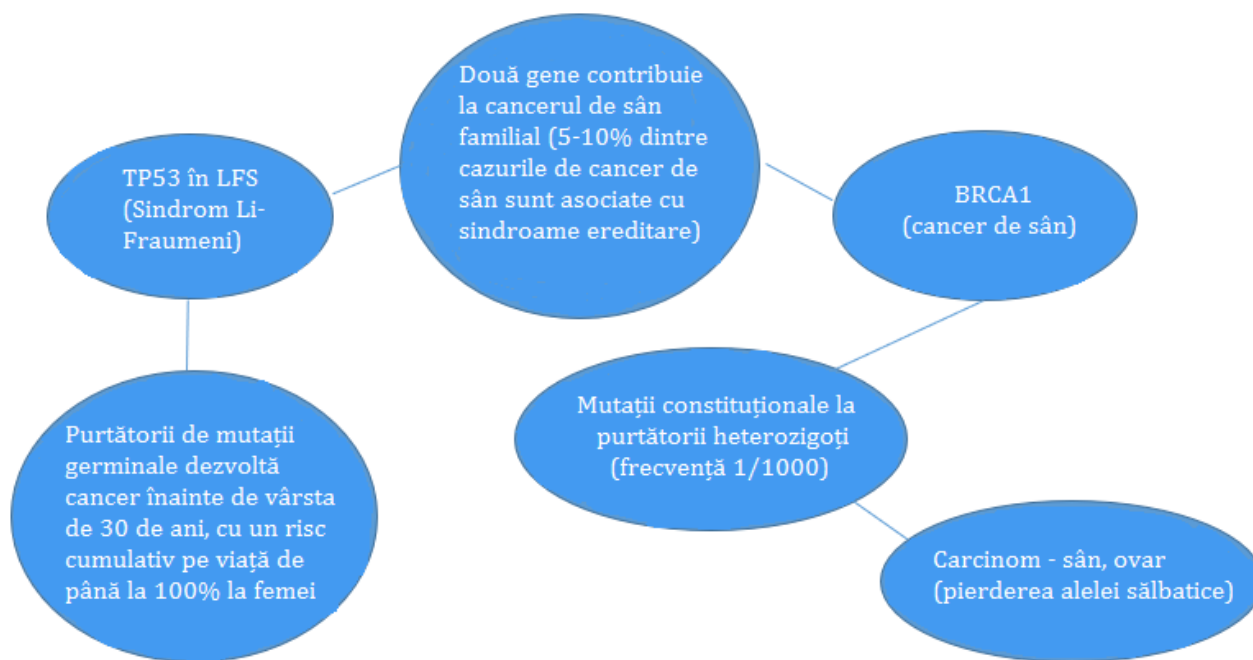
- ✓ boli cauzate de **mutații constituționale ale unei singure gene**



Teoria Knudson a carcinogenezei ereditare

- tumori ereditare - o combinație de mutație moștenită în linia germinală cu o mutație dobândită a celulelor somatice
- mutații somatice - mecanismul cheie - gene „țintă” - situri critice ale mutațiilor în carcinogenează:
 - oncogene - *ras*, *myc*
 - gene supresoare tumorale/antioncogene - gene recesive (retinoblastom, polipoză coli familială și cancer de colon, cancer mamar familial) - cele mai frecvent modificate gene în cancerele umane - predispoziție puternică pentru heterozigoitate pentru mutațiile germinale
- „ipoteză cu două lovituri”** - pierderea a două alele ale unei gene suprepresive tumorale/ antioncogene.
- Ipoteza mutațională somatică pentru originea cancerului implică:
 - (1) mutațiile spontane produc un „mediu” ireductibil al cancerului;
 - (2) acest mediu poate fi intensificat de agenți mutageni care pot modifica genomul gazdei prin adăugarea sau ștergerea materialului genetic;
 - (3) mutațiile spontane sau induse ar trebui să stabilească riscul crescut de cancer;
 - (4) mutația inițiatoare moștenită trebuie considerată că e susceptibilă la cancer.

Cancerul de sân familial



Predispoziție monogenică la cancer

✓ Pedigree ale bolilor monogenice cu **moștenire autosomală dominantă** - apariția tulburării la toate generațiile (transmisie verticală), la bărbați și femei, la aproape 50% dintre rude, cu excepția:

1. **Mutații germinale „de novo”** - boală absentă în rândul strămoșilor și fraților probandului (indivizi cu consiliere genetică); generațiile ulterioare pot fi afectate;

2. **mutația în mozaic** - prezentă doar în unele țesuturi, apare la făt „de novo” în timpul sarcinii; persoanele singure din familie sunt afectate; mutația poate fi moștenită numai dacă este prezentă în celulele sexuale;

3. **Mutații de „penetranță scăzută”** (penetranța reprezintă proporția purtătorilor de mutație care dezvoltă cancer) - sunt afectați numai indivizi singuri;

4. **mutații predispozante la boli care apar doar la un singur sex** - de ex. numai femeile cu mutație genică BRCA1 vor dezvolta cancer ovarian. Bărbații pot transmite mutația descendenților lor.

5. **famiile mici, cu puține rude.**

Evaluarea genealogiei și a datelor clinice ale familiilor cu agregări de cancer ar trebui să excludă fenocopiile (malignitate accidentală care nu are legătură cu mutația responsabilă de agregarea tumorii maligne).

Predispoziție poligenică la cancer

- **ereditatea poligenică** - de obicei, indivizii singuri sunt afectați în familie;

- **panouri de mutații ADN/polimorfisme**

- identificate în cazurile de cancer mamar, cancer colorectal, melanoame maligne, cancer ovarian și de prostată;

- asocieri de mutații genetice cu „risc moderat”, polimorfisme și influența factorilor de mediu - cresc semnificativ riscul de dezvoltare a cancerului la indivizii cu aceste modificări.

Clasificarea propusă a bolilor genetice combinând modelul “gene-centric” cu modelul “pathway-centric”

Mecanismele și denumirea propusă a bolilor genetice

Mecanismul	Denumirea propusă
o singură mutație genică asociată cu un singur fenotip de cale modificată	Boală monogenică - monogrică
o singură mutație genică cu o cascadă patogenetică de căi alteratoare	Boală monogenică poligrifică
anomalii cromozomiale care alterează mai multe căi	Boli cromozomiale oligogricice
rearanjarea unui locus cromozomial care conține mai multe gene, dintre care două modifică două căi	Boli cromozomiale digricice
mutații în diferite gene implicate într-o singură cale	Boli monogenice homeogricice
modificări ale căilor partajate datorită interacțiunii complexe dintre factorii genetici și de mediu	Boli homeogricice poligenice/multifactoriale
modificarea unei căi specifice, din cauza unei varietăți de mutații monogenice, anomalii cromozomiale și interacțiuni genetice-de mediu	Boli monogricice poligenice/multifactoriale

griphos (greacă) = cale (în contextul biologiei moleculare)

Mesaj final

- Majoritatea cancerelor au o etiologie multifactorială, datorită unei combinații de diferiți factori genetici și de mediu.
- Foarte puține tipuri de cancer frecvente au o puternică susceptibilitate moștenită.
- Există o minoritate de cancer monogenic cu moștenire mendeliană care conferă o gamă largă de cancere.
- Mutațiile genelor supresoare tumorale / antioncogenelor reprezintă cea mai influentă modificare genetică care duce la cancer
- Există o susceptibilitate a indivizilor heterozigoți pentru deficiențele de reparare a ADN-ului.

Bibliografie

- Iourov IY, Vorsanova SG, Yurov YB. Pathway-based classification of genetic diseases. *Molecular Cytogenetics*. 2019; 12:4.
- Debniaik T, Lubinski J. Principles of genetic predisposition to malignancies. *Hereditary Cancer in Clinical Practice*. 2008; 6(2): 69-72.
- Korf BR. Introduction to Human Genetics in Clinical and Translational Science, Second Edition, 2017. • Turnbull C, Hodgson S. Genetic predisposition to cancer. *Clinical Medicine*. 2005; 5(5): 491-498.
- Hodgson Shirley. Mechanisms of inherited cancer susceptibility. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9(1):1-4.
- Knudson AG Jr. Hereditary Cancer, Oncogenes, and Antioncogenes. *Cancer Research*. 1985; 45:1437-1443.
- Knudson AG. Antioncogenes and human cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993; 90:10914-10921. • Comings DE. A general theory of carcinogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1973; 70(12):3324-3328.
- Nandikolla AG, Venugopal S, Anampa J. Breast cancer in patients with Li-Fraumeni syndrome — a case-series study and review of literature. *Breast Cancer:Targets and Therapy*.

Obiective de învățare

La finalul acestei prezentări, cursanții vor putea:

- să definească domeniul de aplicare, beneficiile și limitele diagnosticului oncogenetic molecular;
- să descrie metodele de laborator cele mai frecvent utilizate, avantajele și dezavantajele acestora;
- să evalueze criteriile individuale de risc și să identifice principalele grupuri țintă ale populației;
- să înțeleagă complexitatea și costul/eficacitatea diagnosticului oncogenetic molecular;
- să evalueze consecințele rezultatelor pentru pacienți și pentru familiile acestora.

DIAGNOSTIC ONCOGENETIC MOLECULAR - COMPLEXITATE ȘI RESPONSABILITATE

- De ce este atât de scump?
- De ce durează atât de mult timp?
- Care este riscul de erori?
- De ce este atât de importantă responsabilitatea umană?

Introducere - Cancerul în rândul populației generale

- Cancer de sân - cel mai frecvent cancer la femei și a doua cauză de mortalitate (din cauza cancerului)
- Cancer ovarian - a patra cauză de mortalitate (din cauza cancerului) la femei
- Cancerul colorectal - al treilea cel mai frecvent cancer la nivel mondial
- Cancer ereditar (sân/ovarian, colorectal)
 - 5 - 10% din toate cazurile de cancer;
 - 25% din cazuri diagnosticate înainte de vârsta de 30 de ani;
- Proporție mică, dar grup țintă important: intervenția timpurie poate salva vieți!
- Accent pe:
 - ✓ Detectarea timpurie
 - ✓ Prevenirea
 - ✓ Profilaxie

Introducere – Factori de risc pentru cancer

POLIMORFISME

Sporadice multifactoriale: 60 - 85%
Stil de viață: 66%
Vârsta
Tabagism
Viață reproductivă și hormoni endocrini
Alimentație: 30-60%
Sedentarism: 10-30%
Obezitate
Mediu: 2%
Stres
Radiații ionizante
Substanțe chimice toxice (apă, aer, alimente)
Infecții: 16-25% (2/3 viruși, 1/3 bacterii, câțiva paraziți)
Deficiențe imunitare



MUTAȚII

5-10% predispoziții ereditare
monogenice multifactoriale

ereditare

10-30% susceptibilități poligenice
multifactoriale

FAMILIALE

Deși toate cancerurile sunt GENETICE (produse de mutații genetice),
doar o mică parte sunt EREDITARE.

Oncogenetica

Sensibilitate monogenică ereditară la cancer
Mutația genetică moștenită = Risc important de cancer pe viață

Cele mai frecvente sindroame care prezintă un risc ereditar:

- **HBOC** (cancer ereditar de sân și ovarian):
Principalele gene implicate: **BRCA1, BRCA2**
Alte gene posibile: **CHEK2, PALB2, ATM, PTEN, RAD51C, CDH1, STK1 etc.**
- **HNPCC** (Cancer colorectal non-polipozic ereditar):
Principalele gene implicate: **MMR** (gene de reparare a erorilor de împerechere a ADN-ului)
(**MSH2- 35%, MLH1- 25%, MSH6- 15%, PMS2, EPCAM**)
- **FAP** (polipoză adenomatoasă familială):
Principalele gene implicate: **APC**

Cancer de sân ereditar (5-10%)

~ 1/3 din cazuri cauzate de 2 gene: BRCA1 (17q21) și BRCA2 (13q12.3)

PREDISPOZIȚIE EREDITARĂ = MUTAȚIA LINIEI GERMINALE *BRCA*

Genele BRCA sunt responsabile de până la 90% din cancerul ereditar de sân și ovarian (HBOC)

Mii de mutații deletere deja raportate în baza de date de referință:

- NCBI ClinVar
- Baza de date a mutației despre cancerul de sân
- Baza de date a Universității din Maryland (UMD)
- Baza de date Leiden Open Variation (LOVD)

Oncogenetica

ONCOGENETICA - monitorizarea din punct de vedere medical și al diagnosticului a pacienților și familiilor acestora, care prezintă un risc monogen ereditar de cancer.

Factorul de risc ereditar: valoare predictivă pozitivă și negativă.

Oncogenetica și-a demonstrat eficiența în lumea occidentală acum mai bine de 20 de ani, în ceea ce privește incidența și prognosticul cancerului de sân/ovarian/colorectal.

Prevenirea - beneficiu economic major pentru sistemele de sănătate.

Oncogenetica poate salva vieți!

Cuvinte cheie:

- Departamentul de Oncogenetică
- Program oncogenetic de urmărire personalizată (medicină personalizată)
- Echipa de consultanță interdisciplinară
- Prevenirea
- Detectare timpurie
- Profilaxie

Cine trebuie să participe la un consult oncogenetic?

SITUAȚII COMUNE - risc autosomal dominant

- 3 sau mai multe cazuri de cancer în cadrul aceleiași linii familiale;
- 2 sau mai multe cazuri de cancer într-o familie mică sau pentru un cancer rar;
- 1 sau 2 cazuri de cancer la tineri (debut precoce);
- Mai multe tipuri de cancer la același pacient;

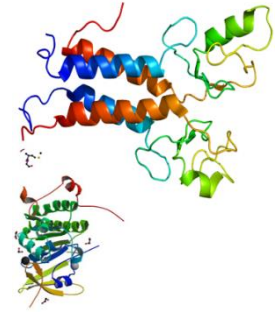
INDICAȚII PENTRU CONSULTAȚII - situații simple

- Cancer ovarian la o femeie <70 de ani;
- Cancer colorectal la un pacient <40 de ani;
- Cancer de sân la o femeie <35 de ani;
- Cancer de sân la bărbați;
- Cancer de sân medular sau bazal/triplu negativ;
- Polipoză digestivă;
- Cancere multiple;
- Cancer la un geamăn monozigot;

Genele BRCA: HBOC

BRCA1 (17q21): 5592 codifică bp, > 100 kb ADN genomic, 1863 aminoacizi (220 kDa) Supresor tumoral, Activator transcripțional, repararea DSB pe ADN, reglarea ciclului celular, menținerea integrității genomului (îngrijitor)

BRCA2 (13q12.3): 10257 codifică bp, > 70 kb ADN genomic, 3418 aminoacizi (380 kDa) Asemănări funcționale cu BRCA1, repararea DSB pe ADN, reglarea ciclului celular, menținerea integrității genomului (îngrijitor)



Genele MMR: HNPCC

MSH2 (2p21): 3145 codifică bp, > 80 kb ADN genomic, 934 aminoacizi (105 kDa)

Leziunile la repararea erorilor de împerechere a ADN, în cadrul unei proteine complexe
Reparare nepotrivire (MMR), Complex MutS cu MSH3 și MSH6, Complex MutL cu MLH1;

MLH1 (3p22.2): 2524 codifică bp, ADN genomic de ~ 60 kb, 756 aminoacizi (85 kDa);

Repararea leziunilor de nepotrivire pe ADN, în cadrul unei proteine complexe de reparare a nepotrivirii (MMR). Complex MutL cu MSH1;

MSH6 (2p16.3): 4330 codificând bp, ~ 25 kb ADN genomic, 1360 aminoacizi (160 kDa);

Repararea leziunilor nepotrivate pe ADN, în cadrul unei proteine complexe de reparare a nepotrivirii. Complex MutS cu MSH2 și MSH3;

PMS2 (7p22.1): 5093 codificând bp, ~ 45 kb ADN genomic, 862 aminoacizi (96 kDa), partener al MLH1;

EPCAM (2p21): 1547 codificând bp, ~ 17 kb ADN genomic 314 aminoacizi (35 kDa) - situat în amonte de MSH2; mecanism mutațional nou care provoacă sindromul Lynch prin inactivarea epigenetică a

... Pentru FAP, există gena APC (5q21-q22), 8538 care codifică bp, > 108 kb ADN genomic, 2844 aminoacizi (310 kDa), supresor tumoral, activator transcripțional, stabilizare microtubuli;

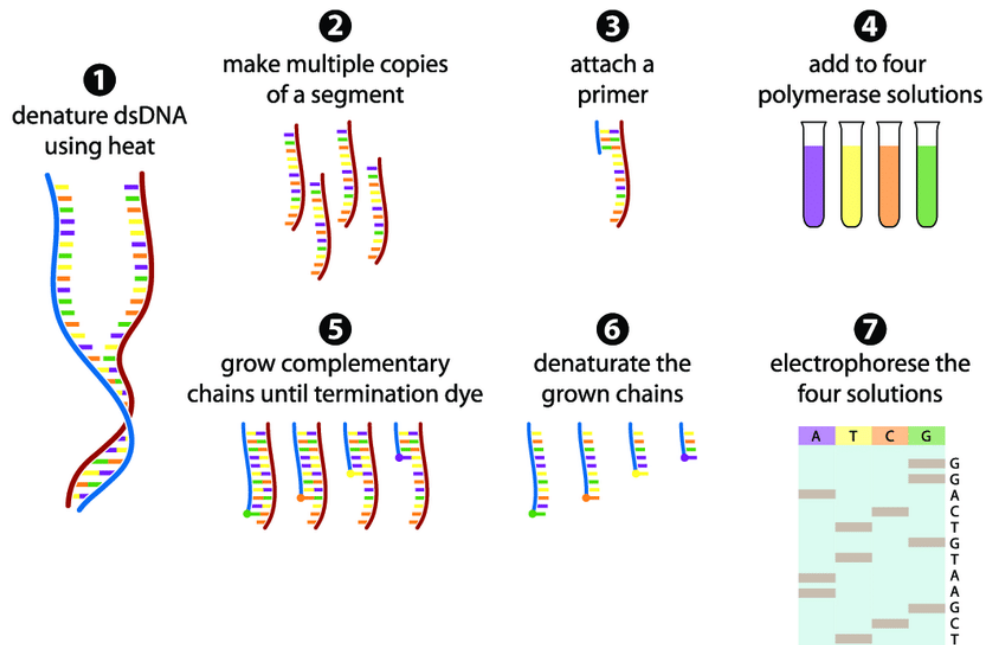
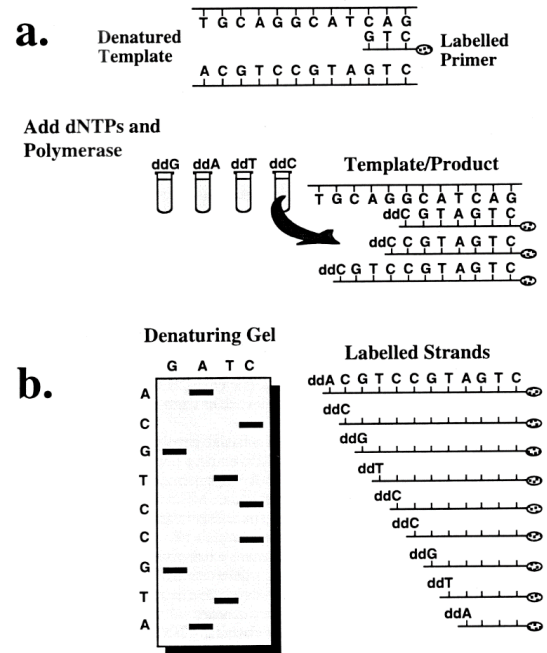
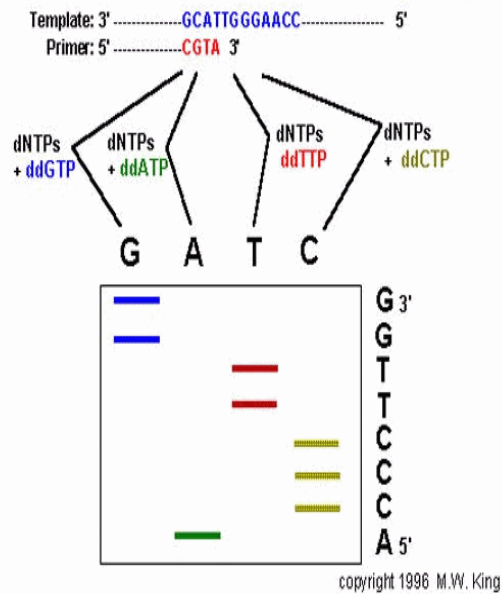
Diagnostic oncogenetic molecular

- 1. EXTRAȚIA ADN-ului**
- 2. MUTATII PRE-SCREENING**
- 3. AMPLIFICAREA PCR (REGIUNI DE INTERES)**
- 4. PURIFICAREA PRODUSELOR PCR**
- 5. SECVENȚIEREA AMPLICONELOR**
- 6. PURIFICAREA PRODUSELOR DE SECVENȚIERE**
- 7. ELECTROFOREZE CAPILARE**
- 8. INTERPRETAREA REZULTATELOR (cea mai importantă !!!)**

Oncogenetica - cum să detectăm o mutație?

SECVENȚIA COMPLETĂ DE GENE este metoda corectă și exactă pentru diagnostic.

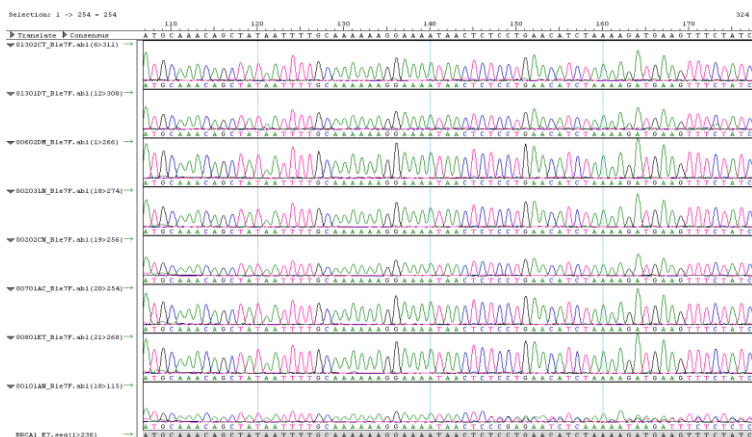
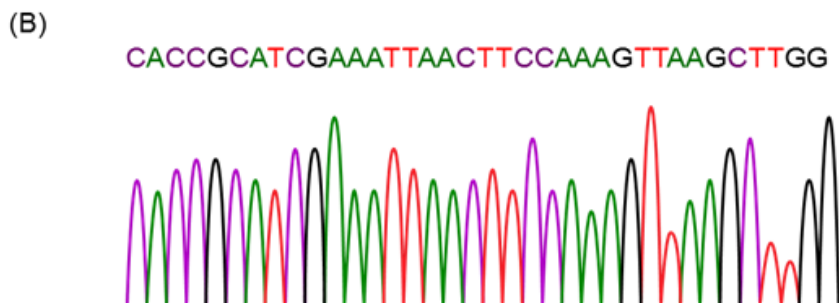
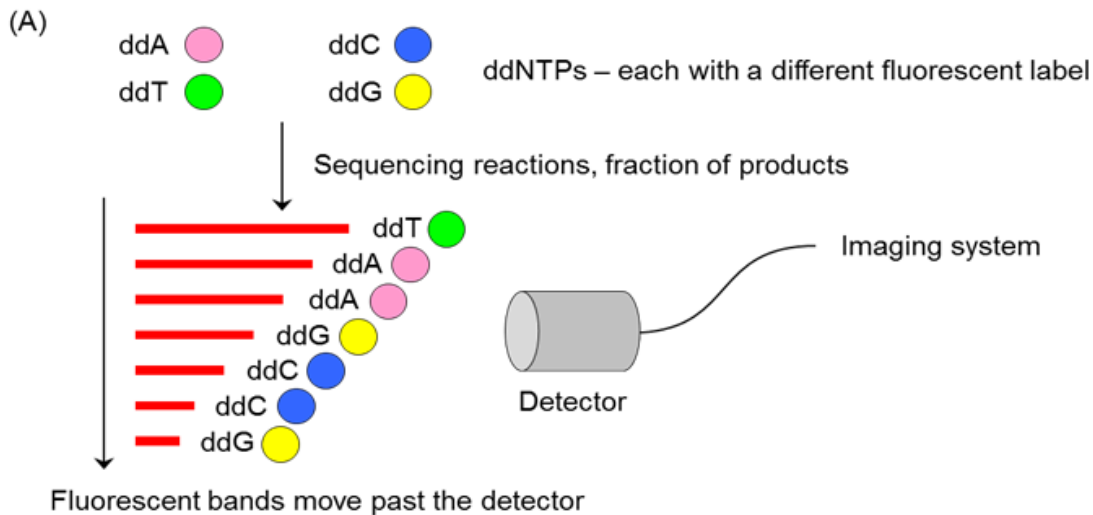
Sanger ddNTP Chain Termination Sequencing



Secvențierea SANGER

Secvențierea SANGER în 2000

Automated DNA sequencing with fluorescently labeled dideoxynucleotides



Secvențierea NGS în anii 2020

Secvențierea de generație următoare (NGS), cunoscută și sub numele de secvențializare de mare viteză, este termenul general folosit pentru a descrie o serie de tehnologii moderne de secvențiere. Aceste tehnologii permit secvențierea ADN-ului și ARN-ului mult mai rapid și mai ieftin decât secvențierea Sanger folosită anterior și, ca atare, a revoluționat studiul genomicii și biologiei moleculare. Astfel de tehnologii includ:

Secvențierea Illumina (Solexa)

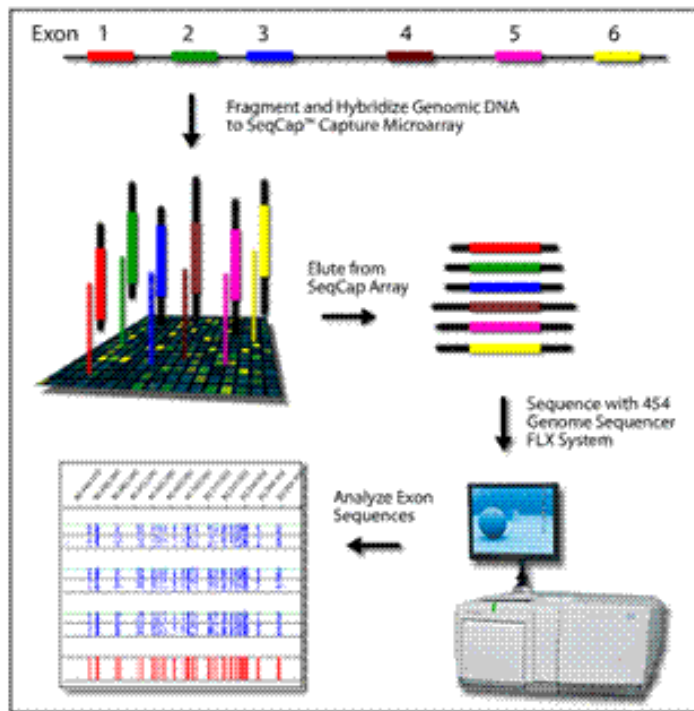
Secvențierea Illumina funcționează identificând simultan bazele ADN, deoarece fiecare bază emite un semnal fluorescent unic și le adaugă la un lanț de acid nucleic.

Secvențierea Roche 454

Această metodă se bazează pe piro-secvențiere, o tehnică care detectează eliberarea pirofosfatului, din nou folosind fluorescență, după ce nucleotidele sunt încorporate de polimerază într-un nou fir de ADN.

Ion Torrent: secvențierea Proton/ PGM

Secvențierea Ion Torrent măsoară eliberarea directă a H⁺ (protoni) de la încorporarea bazelor individuale de către ADN polimeraza și, prin urmare, diferă de cele două metode anterioare, deoarece nu măsoară lumina.



NGS este deja referința la nivel mondial pentru diagnostic molecular oncogenetic.

Implementarea NGS este din ce în ce mai importantă în toate UE și va fi foarte curând standardul de aur.



WGS vs. WES

Secvențierea întregului genom (WGS) încearcă să secvențeze întregul genom. Datorită dificultății în secvențierea regiunilor provocatoare din punct de vedere tehnic ale genomului cu platforme de secvențiere actuale (conținut ridicat de GC, regiuni mari de repetare, centromeri, telomeri etc.), în realitate, WGS acoperă doar 95% până la 98% din genom. Secvențierea exomului, uneori numită „secvențierea exomului întreg” (WES), se concentrează în schimb doar pe secvențele care codifică proteinele.

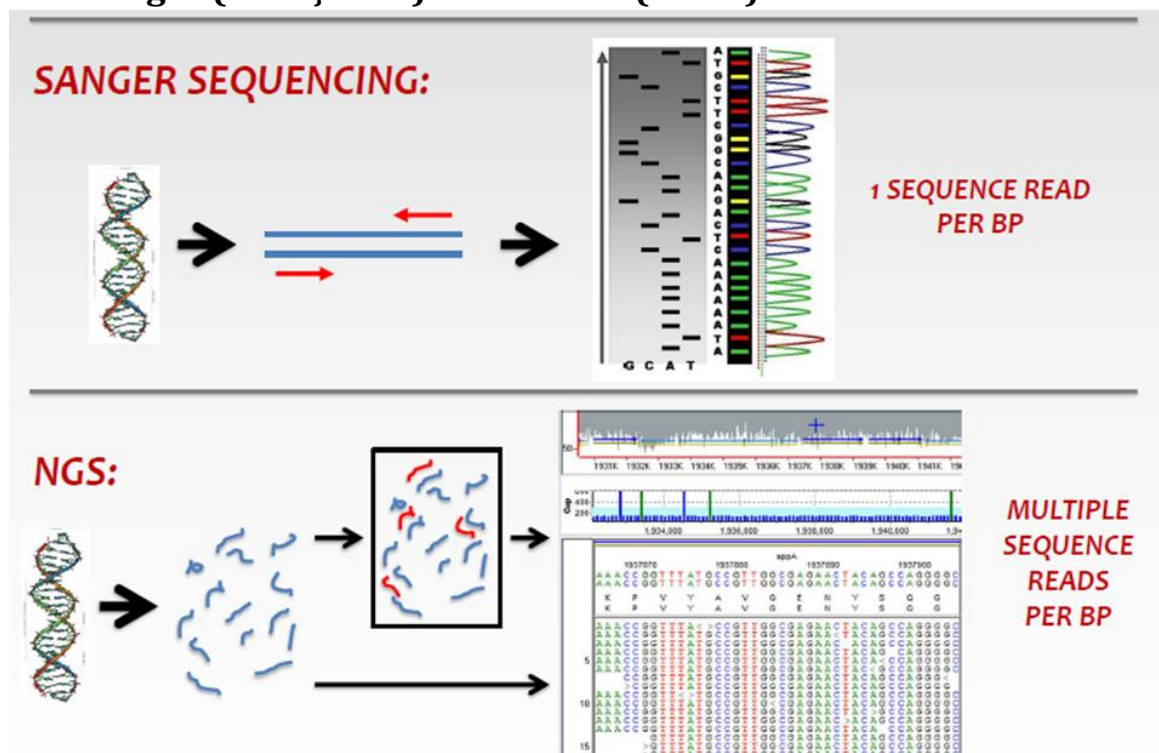
Avantajele WES - **economisiți bani și timp**. Chiar dacă eşantioanele WES sunt de

obicei secvențiate la o adâncime mai mare (100X vs 30X), citirile se concentrează pe doar ~ 2% din genom, deci este necesară o secvență globală mai mică (= costuri mai mici). Acest lucru se realizează printr-un proces de îmbogățire/derulare în care prinderea în capcană a ADN sau ARN („baits”) sunt utilizate pentru a hibridiza porțiunea genomului care codifică proteinele, izolându-l de porțiunea necodificatoare. Cantitatea de secvență necesară pentru un eșantion de exom 100X este de ~ 5-6Gb, substanțial mai mică decât ~ 90Gb necesară pentru WGS ^ **costuri mai mici de stocare a datelor + analiză a datelor mai rapidă, mai ieftină și mai ușoară**. Deoarece regiunea de codificare a genomului a fost caracterizată într-un grad substanțial mai ridicat, susținătorii WES consideră că există șanse mai mari de a interpreta variantele într-un mod semnificativ.

Avantaje WGS - Pașii de îmbogățire implicați în WES duc la o acoperire neuniformă, generând atât „puncte fierbinți” (hot spots) cu o acoperire prea mare (o risipă de putere de secvențiere), cât și regiuni cu o acoperire prea mică (ducând la apeluri variante pierdute). De exemplu, o regiune densă cu SNP-uri poate interfera cu procesul de captură, deoarece momelile de îmbogățire pot să nu hibridizeze la fel de eficient. Deoarece WGS nu necesită o etapă de îmbogățire inițială, **generează o acoperire mult mai uniformă a genomului + avantajul de citiri mai lungi**. Majoritatea exonilor umani au o valoare <200b, orice mai lung de 2x100 citiri pereche pentru WES va fi în esență irosit. Citirile mai lungi disponibile pentru secvențierea întregului genom permit o mai bună determinare a variațiilor numărului de copii, rearanjări și alte variații structurale (foarte importante în studiile de cancer).

Illumina a dat o nouă viață dezbaterii odată cu lansarea platformei lor de secvențiere HiSeq X Ten și reducerea substanțială a costurilor pentru generarea datelor de secvențiere a genomului întreg pe care le aduce. Cu prețuri reale ale secvențierii întregului genom care variază între 1500 \$ și 2000 \$ pe piața AllSeq, WES nu mai are un avantaj atât de puternic. Acest lucru duce la o creștere a popularității WGS. Odată ce Illumina ridică restricțiile cu privire la ce eșantioane și aplicații pot fi rulate pe HiSeq X Ten (nu există încă un calendar furnizat), poate că opinia publică se va întoarce în favoarea WES.

Sanger (tradițional) versus NGS (viitor)



NGS (viitor)

Secvențiere paralelă masivă (permite secvențierea mai multor fragmente simultan), NGS cuprinde mai multe tipuri diferite de tehnologii de secvențiere:

- Secvențierea ION Torrent
- Secvențierea SOLiD
- Illumina
- ChIP-Seq
- ARN Seq

Caracteristici	Sanger	NGS
Generația	Prima	2nd_jrd
Anul	Sfârșitul anilor 1990-Începutul anilor 2000	2006-Prezent
Probe de secvențiere	Clonare, PCR	Biblioteci ADN
Etapele de pregătire	Simple	Complexe
Colectarea datelor	96-384 plăci de microtitrare	1-16 slides
Date	1 citire/probă	103-106 citiri/probă
Efort / cost al genomului întreg	Sute de oameni de știință 3 miliarde de dolari/ 10 ani Mașini mari	1-2 oameni de știință 1000 \$ / oră Mașină de blat

NGS - fluxul de lucru

1. **Pregătirea bibliotecii:** tehnologia determină tipul secvențierii

Ne-direcționat: Secvențierea întregului genom (30x-60x)

Direcționate: secvențierea panoului Exome și Gene (> 100x)

* Multiplexare: adaptoare cu coduri de bare pentru a secvența mai multe eșantioane într-o singură rundă

2. Amplificare cluster

3. Secvențierea:

Single-End: furnizează doar secvența directă

* **Paired-End:** oferă secvență înainte

și inversă

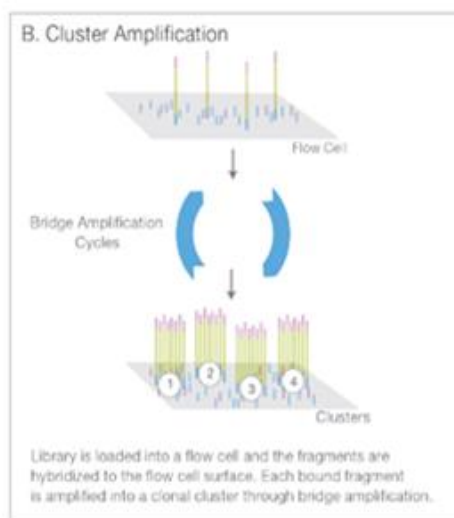
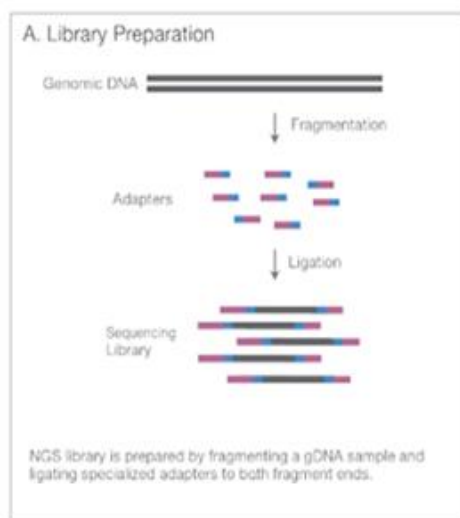
Analiză primară: fișier FASTQ

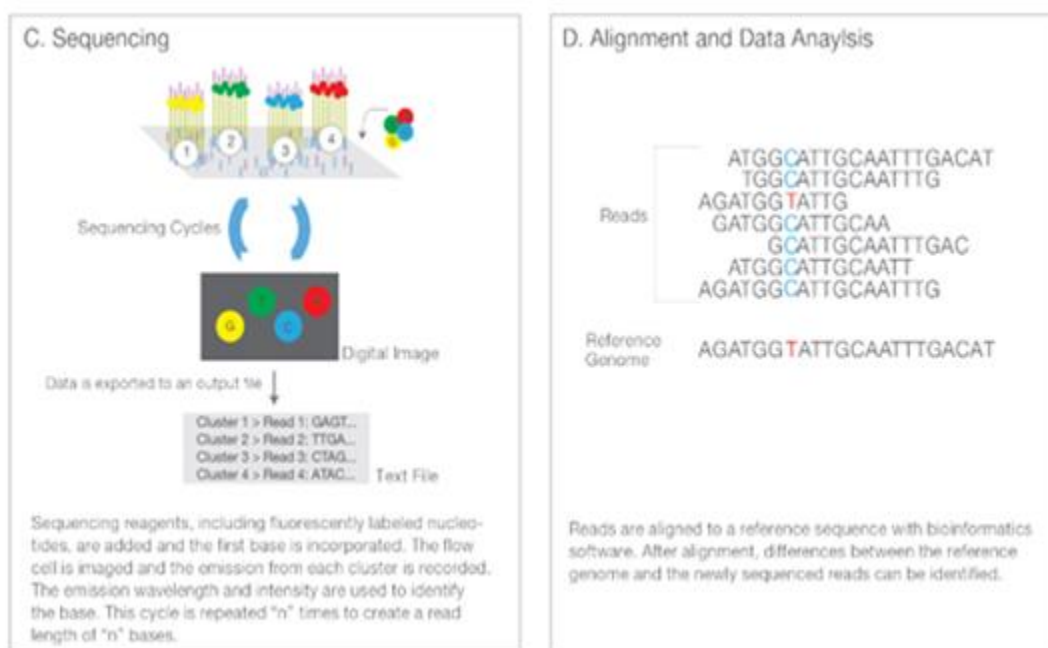
4. **Alinierea și analiza datelor:** pot fi realizate de diferite platforme bioinformatic

Analiza secundară: fișiere BAM - VCF

Curățarea datelor, apelarea variantelor, unele variante de interpretare

* **Îmbunătățirea scalabilității**





Sistemele NGS

Sistem de secvențiere ^a	Cost estimat al sistemului	Costul consumabil pe fiecare rundă single-end (rundă pair-end)	Lungimea citirii pentru single- end run (paired-end)	Fragmente secvențiate pe single- end run (paired-end)	Timpul de analiză pe single-end run (paired-end)	Precizie brută
454 Genome Sequencer FLX	\$500,000 ^b	n/a ^c	250-300 bp (2 X 110 bp) ^d	0.1 Gb ^e (0.1 Gb)	7.5 hours (7.5 hours)	99.5%
Illumina Genome Analyzer	- \$400,000	\$3000 (n/a) ^f	36 bp ^g (2 X 36 bp)	1.5 Gb (3.0 Gb)	2.5 days (5 days)	>98.5%
ABI SOLID™ System	\$525,000	\$3390 ⁿ (\$4390)	35 bp (2 X 25 bp) [']	3 Gb ¹ (4 Gb)	5-7 days ^k (10 days)	99.94%
Helicos Heliscope	n/a	n/a	25-35 bp ¹	7.5-10 Gb	3-7 days	>99%

+ "Third"-Generation Sequencing Technologies
 Pacific Biosciences
 Oxford Nanopore
 Ion Torrent
 Altele...

Panouri multi-gene (NGS)

Sanger: o genă; NGS: 2 până la > 500 de gene

- Testele genetice pentru a analiza zeci de gene legate de cancer;
- Costuri similare și timp de expunere ca testarea specifică genei;
- Risc mai mare de rezultate incerte.

Exemplu: Sân NGS: Walsh et. al. 2013 (Prezentarea platformei ASHG)

- 800 de familii cu test BRCA1/2 negativ
- 206 au dat rezultate pozitive cu panoul NGS BROCA (26%)
- Din cei 26% cu rezultate pozitive noi
 - 39% (80/206) au avut mutații BRCA1/2
 - 37% au avut mutații în CHEK2, PALB2 sau TP53
 - 20% au avut mutații în 10 gene mai puțin definite

Table 1 Genes Included in Next-Generation Sequencing Multigene Cancer Panels

Cancer type	No. of genes	Gene list*
Breast cancer	17	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, NF1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, TP53, PALB2
Colorectal cancer	17	APC, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
Paragangliomas/Pheochromocytomas	12	FH, MAX, MEN1, NF1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL
Renal cancer	19	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, TP53, VHL, EPCAM, FLCN, TSC2, TSC1, SDHB, MET, MITF, SDHC, SDHD, SDHA, FH, BAP1
Pancreatic cancer	13	APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, TP53, PALB2
Ovarian cancer/uterine cancer	24	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, PALB2, SMARCA4

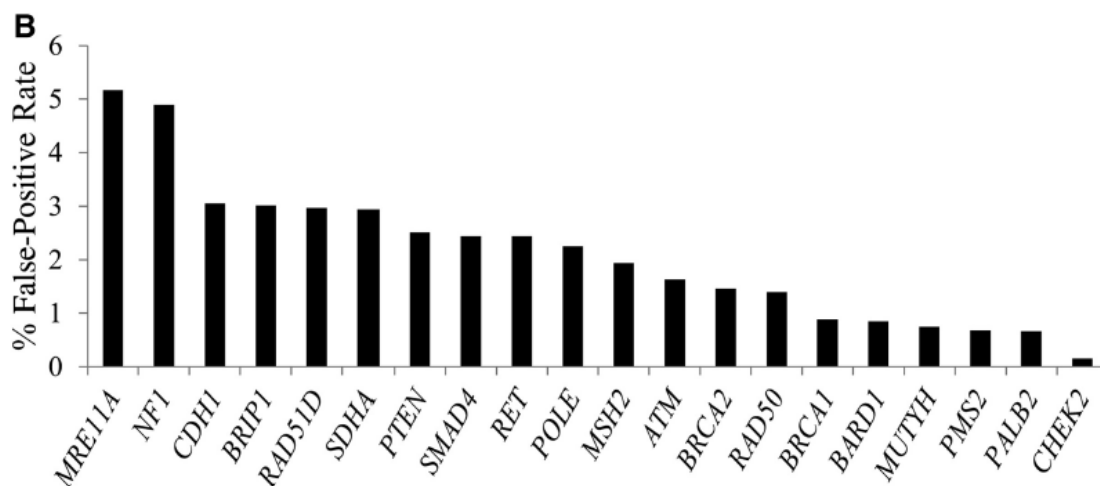


Analytica Chimica Acta
Volume 1046, 10 January 2019, Pages 154–162



A multi-gene panel beyond *BRCA1/BRCA2* to identify new breast cancer-predisposing mutations by a picodroplet PCR followed by a next-generation sequencing strategy: a pilot study

Marcella Nunziato ^{a, b, 1}, Maria Valeria Esposito ^{a, b, 1}, Flavio Starnone ^{a, b}, Maria Angela Diroma ^a, Alessandra Calabrese ^{a, c}, Valentina Del Monaco ^a, Pasqualina Buono ^{a, d}, Giuseppe Frasci ^c, Gerardo Botti ^c, Massimiliano D'Aiuto ^c, Francesco Salvatore ^{a, b}, Valeria D'Argenio ^{a, b}





Sanger Confirmation Is Required to Achieve Optimal Sensitivity and Specificity in Next-Generation Sequencing Panel Testing

Wenbo Mu, Hsiao-Mei Lu, Jefferey Chen, Shuwei Li, and Aaron M. Elliott

From Ambry Genetics, Aliso Viejo, California



SECVENȚIEREA GENETICĂ COMPLETĂ SANGER Materialul genetic care trebuie decriptat

HBOC:

BRCA1> 2000 mutații ale liniei germinale identificate.

Mai multe mutații recurente / fondatoare.

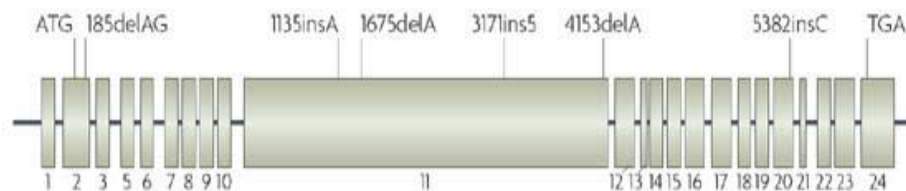
Distribuție între toți cei **22 de exoni. 32 ampliconi**

BRCA2> 2000 mutații ale liniei germinale identificate.

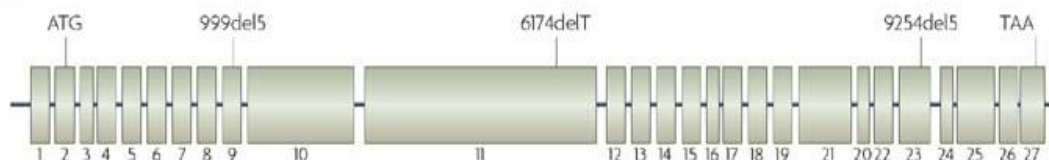
Puține mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei **26 de exoni. 44 ampliconi**

BRCA1



BRCA2



HNPCC:

MSH2:> 300 mutații ale liniei germinale identificate. Nu există mutații recurente/ fondatoare.

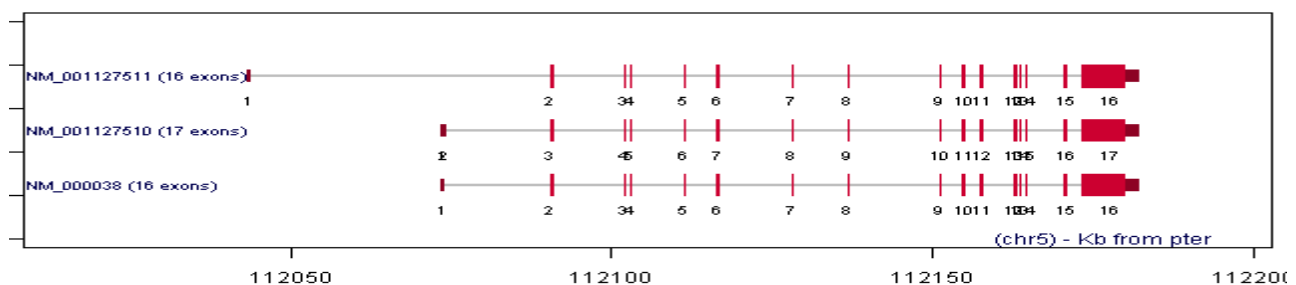
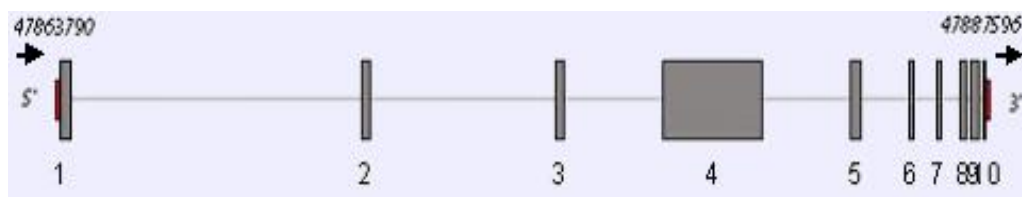
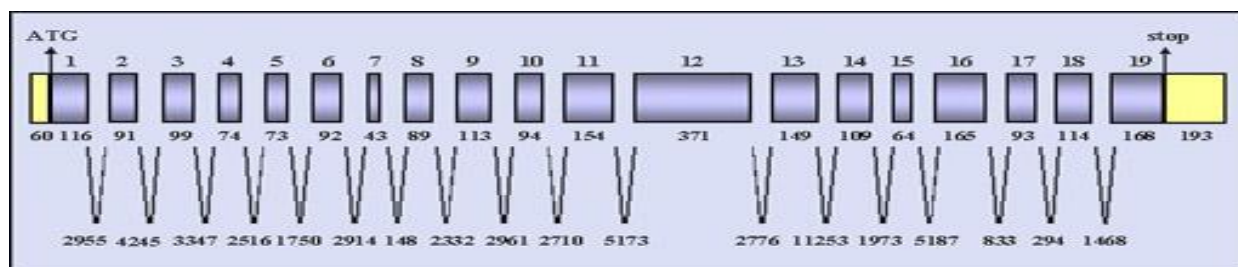
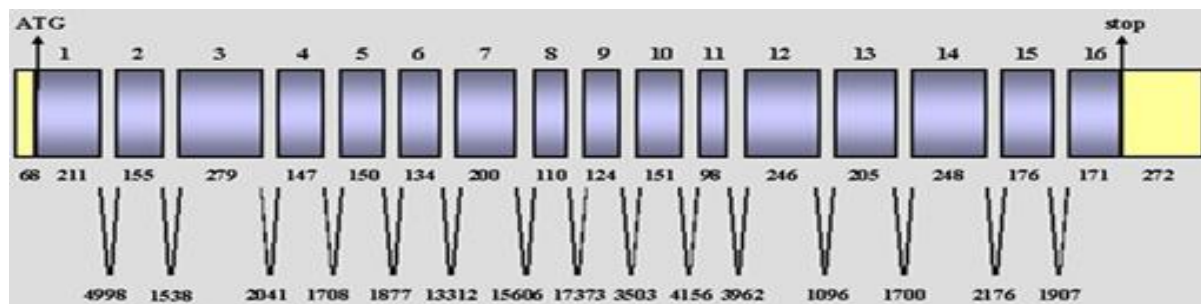
Distribuție între toți cei **16 exoni. 16 ampliconi**

MLH1:> 300 mutații ale liniei germinale identificate. Puține mutații recurente/fondatoare.

Distribuție între toți cei **19 exoni. 19 ampliconi**

MSH6: puține mutații ale liniei germinale identificate. Nu există mutații recurente/ fondatoare.

Distribuție între toți cei **10 exoni. 15 ampliconi**



FAP:

APC:> 300 mutații ale liniei germinale identificate.

Nu există mutații recurente/fondatoare.

Distribuție între toți cei **16 exoni. 36 ampliconi**

Complexitate și probleme

PROBLEMĂ:

- Secvențierea în direcția forward + reverse a regiunilor de codare + limitele exon/intron
- Exonii lungi sunt subdivizați în ampliconi mici (de exemplu, 15 fragmente pentru B2-e11)
- Genele sunt foarte foarte lungi! (kb)

- Orice variație identificată trebuie verificată pe un al doilea eșantion independent
DE FAPT: Materialul genetic care urmează să fie decriptat:

HBOC: 15849 nucleotide = 76 ampliconi = 48 exoni

HNPCC: 9999 nucleotide = 50 ampliconi = 45 exoni

FAP: 8538 nucleotide = 36 ampliconi = 16 exoni

Secvențierea în direcția forward + reverse = efort dublu! (presupune 100% succes / eficiență (reală) = 60-70%)

SECVENȚAREA GENETICĂ COMPLETĂ SANGER Complexitate și probleme

PROBLEMĂ:

Secvențierea în direcția forward + reverse a regiunilor de codare + limitele exon/intron

- Exonii lungi sunt subdivizați în ampliconi mici (de exemplu, 15 fragmente pentru B2-e11)
- Genele sunt foarte foarte lungi !!! (kb)
- Orice variație identificată trebuie verificată pe un al doilea eșantion independent

DE FAPT: Materialul genetic care urmează să fie decriptat:

HBOC: 15849 nucleotide = 76 ampliconi = 48 exoni

HNPCC: 9999 nucleotide = 50 ampliconi = 45 exoni

FAP: 8538 nucleotide = 36 ampliconi = 16 exoni

**Secvențierea în direcția forward + reverse = efort dublu!!!!
(presupune 100% succes / eficiență (reală) = 60-70%)**

1. Gene foarte lungi (mii de nucleotide), numeroși exoni;
2. Mii de mutații diferite deja identificate;
3. Aproximativ 100.000 de nucleotide de „citit” pentru un test BRCA „simplu”;
4. Numeroase polimorfisme comune benigne prezente în acele gene;
5. Aproximativ 50% din variantele de secvență identificate nu sunt patogene clare (variante neclasificate);
6. Pericolul continuu al falsului pozitiv / falsului negativ.

- Responsabilul de diagnosticare - foarte specializat + responsabilitate;
- Cost mare;
- Mult timp pentru interpretare;
- Organizarea coerentă a fluxului de lucru.

Diagnosticul oncogeneticii moleculare

Interpretarea rezultatelor: Analiza in-silico

1. Simularea efectelor variantei secvenței asupra proteinelor / metabolismului
- Efect deleter: codoni STOP sau frameshift = proteină secționată sau deviată
 - Efect deleter probabil: deleții/inserții

- Efect deleter posibil: modificarea aminoacizilor esențiali, modificarea siturilor de splicing
- Efect dificil de prezis: SUBSTITUȚII MONONUCLEOTIDICE
- Efect neutru: mutații silențioase și SNP

Clasificarea variantelor de secvență în funcție de semnificația biologică

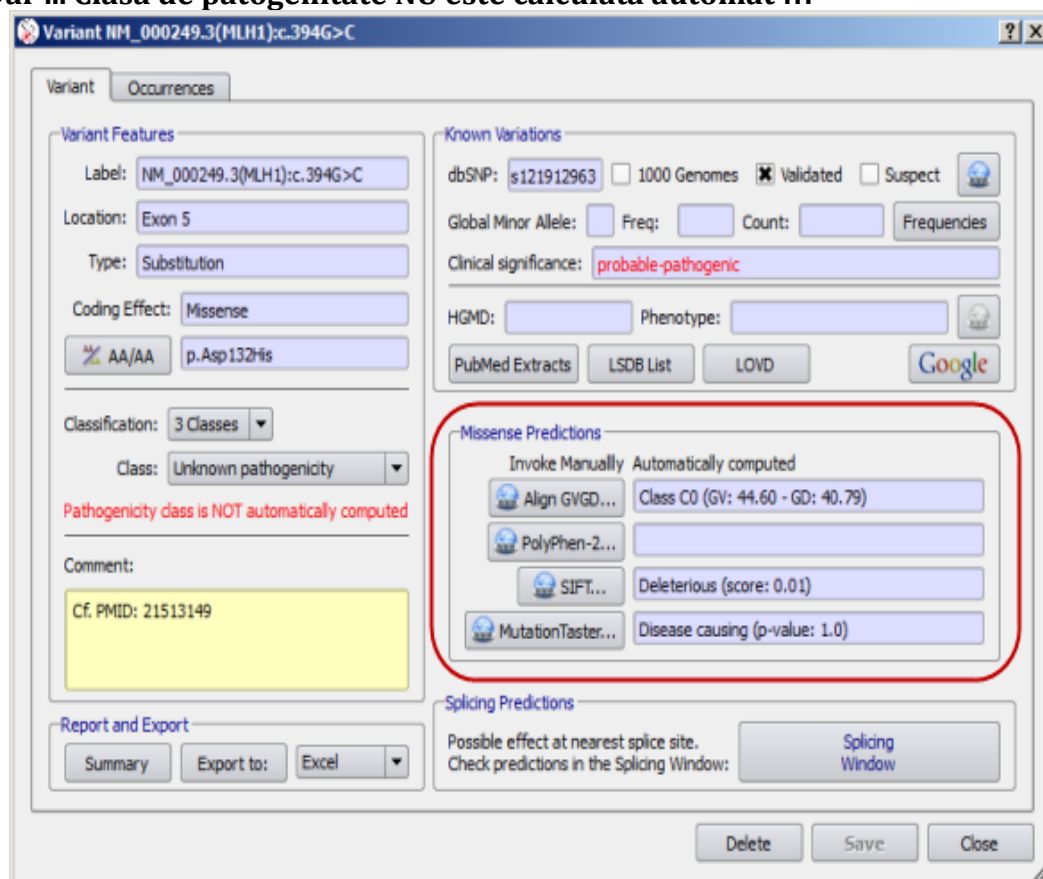
Clasa	Semnificație	Probabilitatea patogenă
5	Sigur Patogen	> 0,99
4	Probabil patogen	0,95 - 0,99
3	Nesigur	0,05 - 0,949
2	Probabil nepatogen sau de mică semnificație clinică	0,001 - 0,0049
1	Nu este patogen sau nu are nicio semnificație clinică	< 0,001

Pot fi identificate diferite tipuri de variante de secvență

1. **Mutații deletere** - efect patogen clar (terminare prematură a sintezei proteice, frameshift, modificarea aminoacizilor esențiali, modificarea situsurilor de splicing etc ...)
2. **Variante neclasificate (UV)** - efect necunoscut *a priori* (terminații premature la situsurile terminale, modificarea aminoacizilor neesențiali, modificarea siturilor de splicing, delins, substituții etc ~ **40% din variantele identificate de secvență BRCA sunt UV-uri!**)
3. **Polimorfisme comune (SNP) (substituții)** - pot fi modificatori de risc?

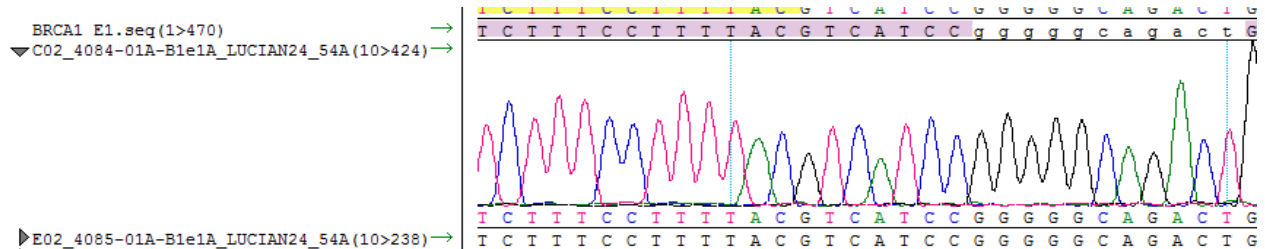
Analiza informatizată a variantelor de secvență - ALAMUT, Grantham, GVG, PolyPhen, SIFT, ESE finder, MAXENTSCAN, NNSPLICE, GENESPLICER etc.

Dar ... Clasa de patogenitate NU este calculată automat !!!

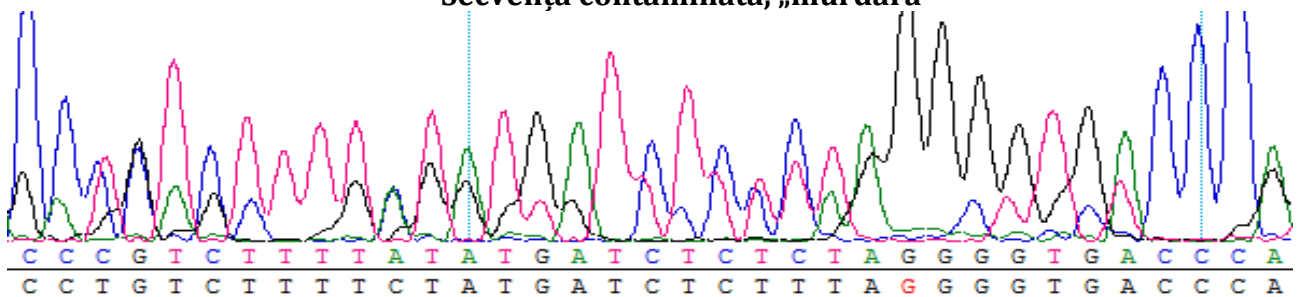


ALAMUT

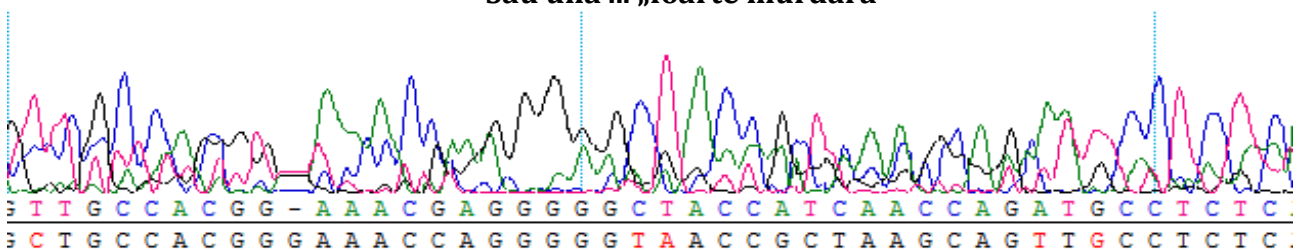
Adevărata „față” a mutațiilor. Ce ne așteptăm să vedem? Secvență normală, „curată”



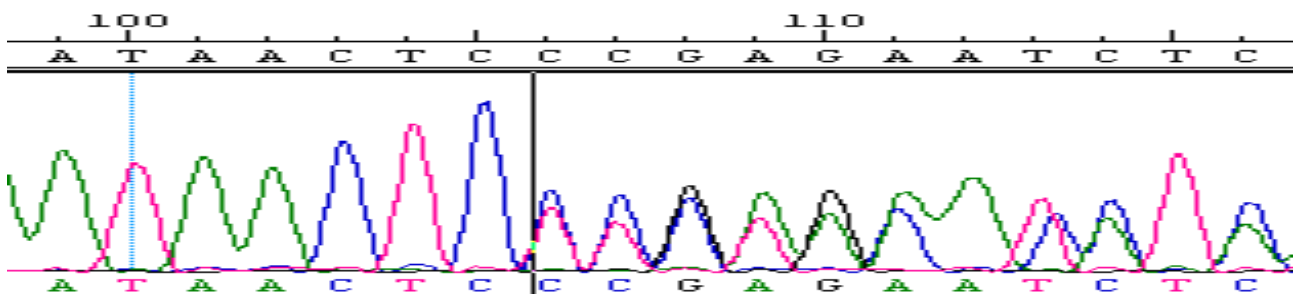
Secvență contaminată, „murdară”



Sau una ... „foarte murdară”



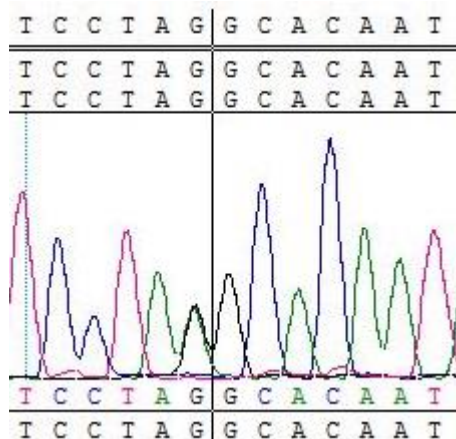
Secvență dublată (caz de deleții/insertii/frameshift)



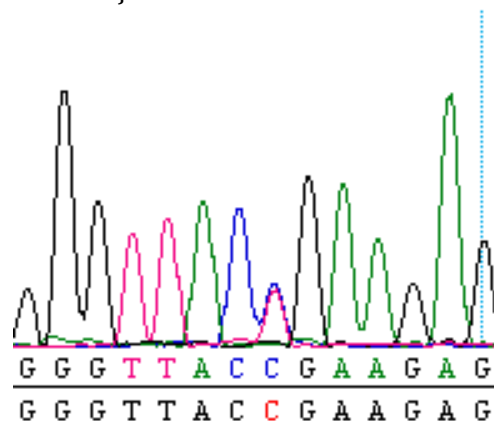
Ref : TTTTGCAAAAAAGGAAAATAACTCTCTGAACATCTAAAAGATGAA
Alela 2 : TTTTGCAAAAAAGGAAAATAACTC--CTGAACATCTAAAAGATGAA

BRCA1 c.342_343delTC (p.pro115Stop)

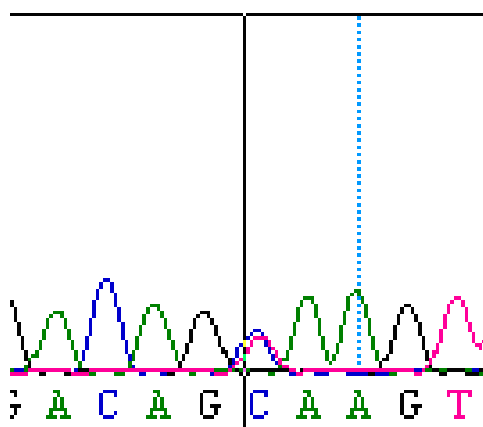
Dar, din păcate, cel mai adesea mutațiile sunt SNP-uri



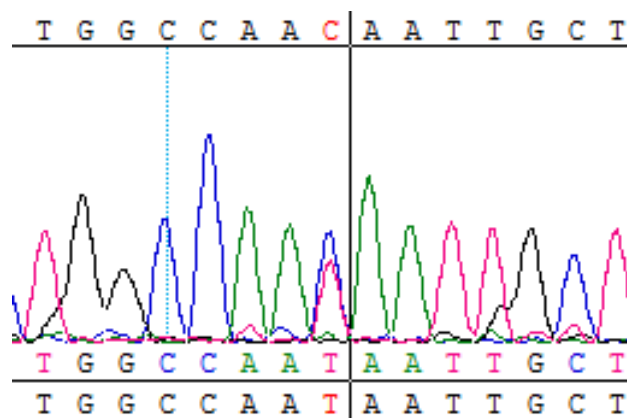
BRCA2 c.6938-1G>A



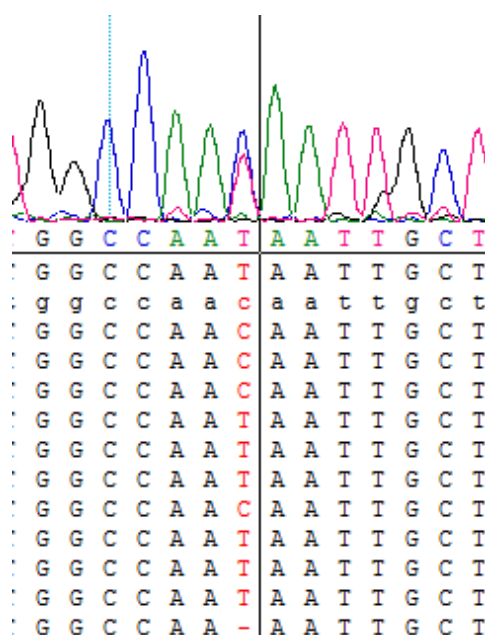
BRCA1 c.3607C>T (R1203X)



BRCA2 c.8680C>T (E2894X)



BRCA1 IVS7-34C/T



POLIMORFISM!

Alinierea secvențelor de la mai mulți
pacienți poate fi utilă pentru
identificarea
SNP-uri benigne, dar analiza *in-silico*
este **obligatorie** !!!

Pot apărea erori de diagnostic oncogenetică moleculară

1. **Din cauza manipulărilor (mai puțin frecvent)** - contaminare
- amestecarea / inversarea probelor - erori de codare
2. **Fals pozitive (foarte rare)**
- identificarea unei mutații care nu există - „supraevaluarea” unui UV
3. **False negative (destul de des!)**
- neidentificarea unei mutații care există - „subevaluarea” unui UV

Unde se poate întâmpla asta?

- Colectarea probelor (sânge, țesut, tampon bucal ...) - Transportul probelor;
- Extragerea ADN-ului (manual vs automat);
- Diluarea, prelevarea de probe și codificarea probelor de ADN;
- Introducerea datelor în baza de date ADN;
- Redactarea planificării/protocoalelor de lucru;
- Pregătirea și distribuția amestecurilor de reacție;
- Verificarea produselor PCR prin electroforeză pe gel;
- Purificarea produselor PCR;
- Purificarea produselor de secvențiere;
- Transferul reacțiilor de la placă la placă (manual vs automat);
- Programarea și pregătirea secvențierului;
- Pre-analiza datelor;
- Export/import de date în software specializat.

Angelina Jolie

Mai 2013: dublă mastectomie
Martie 2015: anexectomie bilaterală

„Am trecut prin ceea ce îmi imaginez că au simțit alte mii de femei. Mi-am spus să rămân calmă, să fiu puternică și că nu am niciun motiv să cred că nu voi trăi pentru a-mi vedea copiii crescând și pentru a-mi întâlni nepoții ... ”



Concluzii

- Diagnosticul oncogenetic molecular se adresează populației vizate din familii cu risc ridicat;
- Mutațiile liniei germinale sunt identificate prin secvențierea ADN a genelor de predispoziție;
- Pașii principali în diagnosticul molecular sunt extracția ADN, PCR, secvențierea ampliconurilor și electroforeza capilară, dar cea mai importantă este interpretarea datelor!
- Fiecare variantă de secvență identificată trebuie interpretată la nivel de bază de date, biochimie, biologie moleculară și bioinformatică;
- Cele mai importante cauze de eroare care trebuie evitate sunt fals pozitiv și fals negativ.

Mesaj final

- Activitatea de laborator în laboratorul de oncogenetică moleculară este logică și complexă, de rutină, dar interesantă;
- Diagnosticul oncogenetic molecular se bazează pe partea de manipulare a ADN-ului (extracție, PCR, secvențiere) și partea de interpretare (mult mai dificilă !!!);
- Analiza in-silico ajută responsabilul cu activitatea de diagnostic, dar decizia finală este bazată pe om !!!;
- Toți pașii au posibilități de eroare - diagnosticul necesită o atenție ridicată, expertiză și responsabilitate;
- Rezultatele diagnosticului oncogenetic molecular deschid întotdeauna o cale spre cercetare, dar rezultatele cercetării ar trebui să fie puse în aplicare și în diagnosticarea ulterioară.

Bibliografie

Ransohoff D.F., Rules of evidence for cancer molecular-marker discovery and validation. Nat Rev Canc. 2004 Apr;4(4):309-14.

Pineda M., Gonzalez S., Lazaro C., Blanco I., Capella G., Detection of genetic alterations in hereditary colorectal cancer screening. Mutat Res 2010 Nov;693(1-2):19-31.

King M.C., Marks J.H., Mandell J.B., for The New York Breast Cancer Study Group., Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. Science 2003 Oct 24;302(5645):643-646.

Easton D.F., Hopper J.L., Thomas D.C., Antoniou A., Pharoah P.D.P., Whittemore A. and Haile R.W., Breast cancer risks for BRCA1/2 carriers. Science 2004 Dec 24;306(5705):2187-2191. Walsh T., Casadei S., Coats K.H., Swisher E., Stray S.M., Higgins J., et al., Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA, 2006 Mar 22;295(12):1379-1388.

Negură A., Matei M., Negură L., Carasevici E., Uhrhammer N., Bignon Y.-J., Azoică D., Ethical implications in communicating molecular tests results to hereditary cancer predisposition families. Romanian Journal of Bioethics 2010 Dec;8(4):74-83.

Plon S.E., Eccles D.M., Easton D., Foulkes W.D., Genuardi M., Greenblatt M.S., et al., IARC Unclassified Genetic Variants Working Group, Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. Hum Mutat 2008 Nov; 29(11):1261-4.

Mardis E.R., Genome sequencing and cancer. Curr Opin Genet Dev 2012 Jun;22(3):245-50.

Michils G, Hollants S, Dehaspe L, Van Houdt J, Bidet Y, Uhrhammer N, Bignon YJ, Vermeesch JR, Cuppens H, Matthijs G, Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. J Mol Diagn. 2012 Nov;14(6):623-30.

Bignon Y.-J. (1997). Oncogenetique vers une medecine de presumption-prediction pref. de Henry Lynch. Paris Cachan, Tec et doc Ed. medicales internationales.

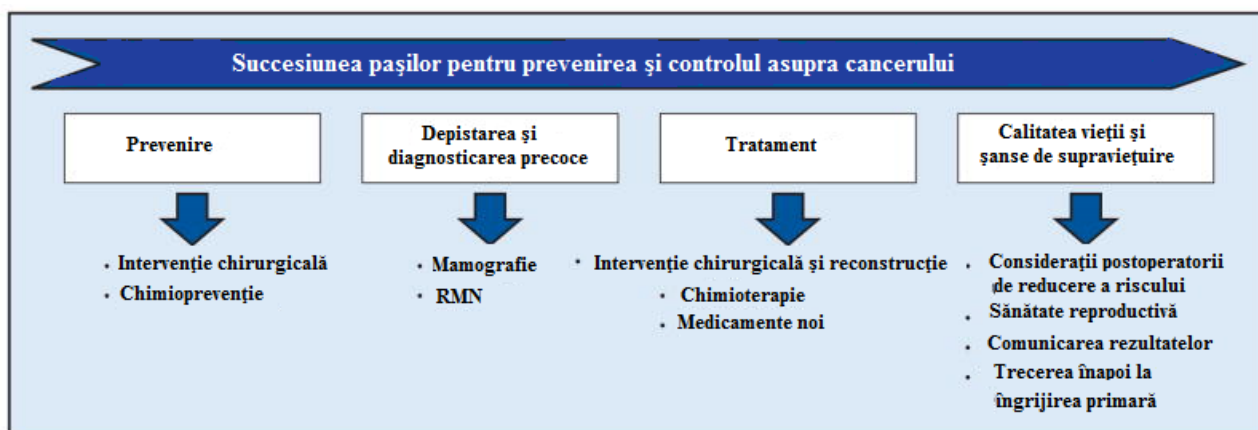
1.7. Monitorizarea persoanelor cu risc de cancer ereditar

Obiective de învățare

- Conceptul de moștenire a susceptibilității;
- Variante genetice;
- Monitorizarea persoanelor cu sindrom de cancer mamar/ovarian;
- Monitorizarea persoanelor cu sindrom de cancer colorectal.

Introducere

- Cancerul este cauzat de deteriorarea ADN-ului.
- Fiecare persoană are riscul de a dezvolta cancer întâmplător (expunere la factori de risc).
 - 90-95% își au rădăcinile în mediul și stilul de viață (Preetha Anand - Cancerul este o boală care poate fi prevenită și care necesită modificări majore ale stilului de viață)
- Unele gene pot genera un risc ridicat de a dezvolta anumite tipuri de cancer (predispus genetic).
 - Până la 10% din tipurile de cancer apar prin mutația moștenită a unui grup de gene numite gene de predispoziție pentru cancer (Qing Wang - gene de predispoziție pentru cancer: mecanisme moleculare și impact clinic asupra îngrijirii personalizate a cancerului: exemple de sindroame Lynch și HBOC)
- Testarea este o alegere personală, dar:
 - Screeningul genetic are capacitatea de a diagnostica persoanele înainte de apariția cancerului.
 - Poate furniza date vitale pentru a ajuta la prezicerea probabilității apariției unei boli, precum și pentru a oferi timp pentru planificarea îngrijirii.



Model de prevenire a cancerului la persoanele cu risc genetic

Tuya Pal - Evaluări ale riscurilor genetice la persoanele cu risc crescut de cancer de sân moștenit în cadrul îngrijirii oncologice mamare

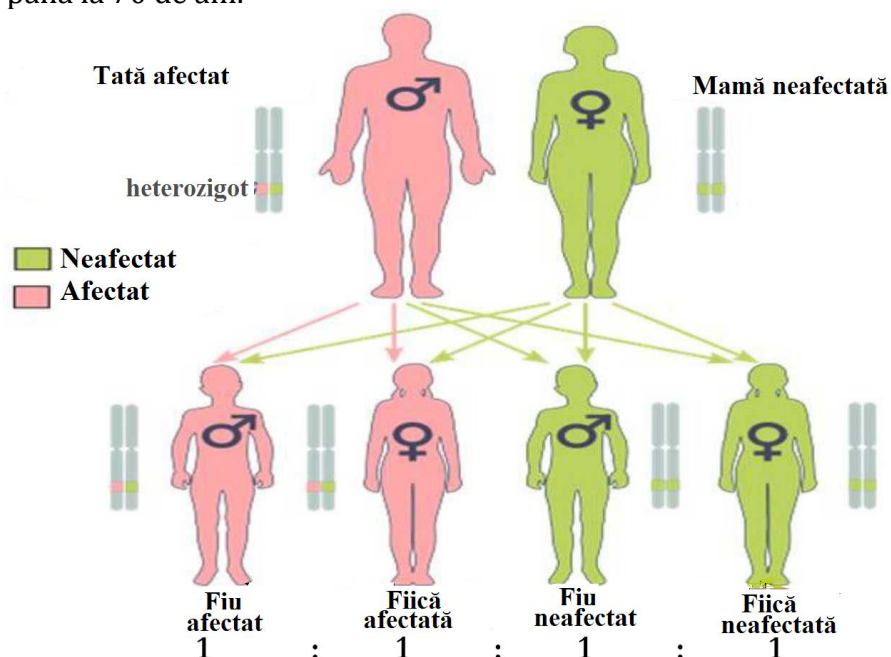
Cei care moștenesc susceptibilitatea la cancer au întotdeauna cancer?

- Penetranța variantelor;
- Variația expresivității;
- Factori de risc de mediu.

Exemplu: mutații BRCA 1 și 2

NU

- 50% riscă să moștenească mutația dacă un părinte are mutația;
- Mutație BRCA 1 > 50 - 85% cancer mamar (până la 70 de ani) și 40-60% cancer ovarian (până la 85 de ani); 25-30% risc pentru al doilea cancer;
- Mutația BRCA 2 > 40 - 57% cancer mamar până la vârsta de 70 de ani și 13-23% cancer ovarian până la 70 de ani.



Model autosomal dominant

Variante genetice

- Testele genetice nu sunt 100% sensibile. Nu există niciun test care să poată identifica toate mutațiile BRCA.

Variante

- **Mutații patogene:** modificările au un risc semnificativ de cancer.
- **Mutații cu patogenitate suspectată:** Deși nu sunt prezentate, variantele sunt suspectate ca fiind dăunătoare.
- **Variante cu semnificație necunoscută (VUS):** Nu este clar dacă schimbarea are semnificație clinică.
- **Varianta în favoarea polimorfismului:** Deși nu este clar, se consideră că varianta nu este patogenică.
- **Polimorfism benign:** Modificarea este clasificată ca dăunătoare.
- Cancerele de sân și de ovar pot apărea fără predispoziție.

Ce este important de evaluat?

ASSESSMENT

Patient needs and concerns:

- Knowledge of genetic testing for cancer risk, including benefits, risks, and limitations
- Goals for cancer family risk assessment

Detailed family history:

- Expanded pedigree, particularly around individuals with a diagnosis of cancer, to include a three-generational pedigree (See BR/OV-B)
- Types of cancer, bilaterality, age at diagnosis
- History of chemoprevention and/or risk-reducing surgery
- Medical record documentation as needed, particularly prior genetic testing results for patients and their family members and pathology reports of primary cancers

Detailed medical and surgical history:

- Any personal cancer history (eg, age, histology, laterality)
- Carcinogen exposure (eg, history of radiation therapy)
- Reproductive history
- Hormone or oral contraceptive use
- Previous breast biopsies and pathology results
- History of salpingo-oophorectomy

Focused physical exam (conducted by qualified clinician):

- Cowden syndrome/PTEN hamartoma tumor syndrome (PHTS) specific:
 - ▶ Dermatologic,¹ including oral mucosa
 - ▶ Head circumference
 - ▶ Thyroid (enlarged or nodular on palpation)

GENE TESTING^k

See Targeted Testing Criteria for
[BRCA-Related Breast/Ovarian Cancer Syndrome \(BRCA-1\)](#)
[Li-Fraumeni Syndrome \(LIFR-1\)](#)
[Cowden Syndrome/PHTS \(COWD-1\)](#)

See Multi-Gene Testing (GENE-1)

Cine trebuie testat?

BRCA1/2 TESTING CRITERIA^{a,b}

Meeting one or more of these criteria warrants further personalized risk assessment, genetic counseling, and often genetic testing and management. Testing of an individual without a cancer diagnosis should only be considered when an appropriate affected family member is unavailable for testing.

- Individual from a family with a known *BRCA1/2* pathogenic/likely pathogenic variant, including such variants found on research testing^b
- Personal history of breast cancer^c + one or more of the following:
 - ▶ Diagnosed ≤45 y
 - ▶ Diagnosed 46-50 y with:
 - ◊ An additional breast cancer primary at any age^d
 - ◊ ≥1 close blood relative^e with breast cancer at any age
 - ◊ ≥1 close blood relative^e with high-grade (Gleason score ≥7) prostate cancer
 - ◊ An unknown or limited family history^a
 - ▶ Diagnosed ≤60 y with:
 - ◊ Triple-negative breast cancer
 - ▶ Diagnosed at any age with:
 - ◊ ≥1 close blood relative^e with:
 - breast cancer diagnosed ≤50 y; or
 - ovarian carcinoma;¹ or
 - male breast cancer; or
 - metastatic prostate cancer;⁹ or
 - pancreatic cancer
 - ◊ ≥2 additional diagnoses^d of breast cancer at any age in patient and/or in close blood relatives
 - ▶ Ashkenazi Jewish ancestry^h
- Personal history of ovarian carcinoma^f

- Personal history of male breast cancer
- Personal history of pancreatic cancer¹
- Personal history of metastatic prostate cancer⁹
- Personal history of high-grade prostate cancer (Gleason score ≥7) at any age with:
 - ▶ ≥1 close blood relatives^e with ovarian carcinoma, pancreatic cancer, or metastatic prostate cancer⁹ at any age or breast cancer <50 y; or
 - ▶ ≥2 close blood relatives^e with breast, or prostate cancer (any grade) at any age; or
 - ▶ Ashkenazi Jewish ancestry^h
- *BRCA1/2* pathogenic/likely pathogenic variant detected by tumor profiling on any tumor type in the absence of germline pathogenic/likely pathogenic variant analysis
- Regardless of family history, some individuals with an *BRCA*-related cancer may benefit from genetic testing to determine eligibility for targeted treatment¹
- An individual who does not meet the other criteria but with ≥1 first- or second-degree blood relative^k meeting any of the above criteria. The significant limitations of interpreting test results for an unaffected individual should be discussed.

BRCA testing criteria met

If BRCA testing criteria not met, consider testing for other hereditary syndromes

CRITERIA FOR THE EVALUATION OF LYNCH SYNDROME

- Known LS pathogenic variant in the family
- Personal history of colorectal, endometrial, or other Lynch syndrome-associated cancer
 - ▶ An individual with colorectal or endometrial cancer at any age with tumor showing evidence of mismatch repair (MMR) deficiency, either by microsatellite instability (MSI) or loss of MMR protein expression^k
 - ▶ An individual with colorectal or endometrial cancer and any of the following:
 - ◊ Diagnosed <50 y
 - ◊ Another synchronous or metachronous LS-related cancer^d
 - ◊ ≥1 first-degree or second-degree relative with LS-related cancer^d diagnosed <50 y
 - ◊ ≥2 first-degree or second-degree relatives with LS-related cancers^d regardless of age
 - ▶ An individual with a colorectal tumor with MSI-high (MSI-H) histology (ie, presence of tumor-infiltrating lymphocytes, Crohn's-like lymphocytic reaction, mucinous/signet ring differentiation, or medullary growth pattern)
- Family history of any of the following:
 - ▶ ≥1 first-degree relative with colorectal or endometrial cancer diagnosed <50 y
 - ▶ ≥1 first-degree relative with colorectal or endometrial cancer and another synchronous or metachronous LS-related cancer^d
 - ▶ ≥2 first-degree or second-degree relatives with LS-related cancer,^d including ≥1 diagnosed <50 y
 - ▶ ≥3 first-degree or second-degree relatives with LS-related cancers,^d regardless of age
- Increased model-predicted risk for Lynch syndrome
 - ▶ An individual with a ≥5% risk^l of having an MMR gene pathogenic variant based on predictive models (ie, PREMM5, MMRpro, MMRpredict)

Recomandări ale experților pentru screeningul purtătorilor de mutație BRCA pentru cancerul de sân. CBE: examen clinic de sân

Organizația	RMN anual	Mamografie anuală	Screening Ecografie	Altele
NCCN [18] 2018 (U.S.)	Vârsta 25-75	(cu luarea în considerare tomosintezei) Vârsta 30-75 Vârsta 25-75 dacă RMN nu este posibilă	Nu este recomandată	Autoexaminarea sânilor la vârsta peste 18 ani Examen clinic mamar semestrial la vârsta peste 25 de ani
NICE [17] 2017 (U.K.)	Vârsta 30-49 Vârsta 50-69 Numai dacă sânii sunt denși la mamografie	Vârsta 40-69	Vârsta 30-49 dacă nu e posibil RMN	Autoexaminarea sânilor
ESMO [19] 2016 (Europe)	Vârsta 25+	Vârsta 30+	Vârsta 25+ dacă nu e posibil RMN	Autoexaminarea sânilor Examen clinic mamar semestrial la vârsta peste 25 de ani
CCO [20] 2018 (Canada)	Vârsta 30-69	Vârsta 30+	Vârsta 30-69 dacă nu e posibil RMN	Autoexaminarea sânilor

Sursa: Ellen Warner - Depistarea purtătorilor de mutație BRCA1 și BRCA2 pentru cancerul de sân

BRCA patogen/probabil patogen

- Screening
 - 25 de ani - examen clinic de sân la fiecare 6-12 luni
 - 25-29 de ani - RMN anual de sân
 - 30-75 ani - mamografie anuală/RMN
- Prevenirea
 - Mastectomia de reducere a riscului
 - Salpingo-ovariectomia de reducere a riscului
 - Agenți de reducere a riscurilor (chimioprevenție)

Monitorizare și intervenții terapeutice



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 3.2019

BRCA-Related Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

BRCA PATHOGENIC/LIKELY PATHOGENIC VARIANT-POSITIVE MANAGEMENT

MEN⁸

- Breast self-exam training and education starting at age 35 y
- Clinical breast exam, every 12 mo, starting at age 35 y
- Starting at age 45 y: ([See Guidelines for Prostate Cancer Early Detection](#))
 - Recommend prostate cancer screening for *BRCA2* carriers
 - Consider prostate cancer screening for *BRCA1* carriers

MEN AND WOMEN

- Education regarding signs and symptoms of cancer(s), especially those associated with *BRCA* gene pathogenic/likely pathogenic variants.
- No specific screening guidelines exist for pancreatic cancer and melanoma, but screening may be individualized based on cancers observed in the family.⁹

RISK TO RELATIVES

- Advise about possible inherited cancer risk to relatives, options for risk assessment, and management.
- Recommend genetic counseling and consideration of genetic testing for at-risk relatives.

Sindromul Lynch. Screening

Colonoscopie

- anual, începând cu vârsta de 20-25 ani sau cu zece ani mai devreme decât cea mai timpurie vârstă de diagnostic din familie, oricare ar fi prima.
- Cu 2 până la 5 ani înainte de cea mai timpurie vârstă de diagnostic în familie, dacă este sub vârsta de 25 de ani și se repetă la fiecare 1-2 ani.

Eșantionarea endometrială

- începând între 30-35 de ani
- nu există dovezi științifice actuale - prelevarea de probe endometriale anuale poate fi utilă la pacienți selectați

Ecografie transvaginală

- vârste începând cu 30-35 de ani/la discreția clinicianului/probleme de sensibilitate/specificitate

CA 125

- datele nu acceptă screening-ul ovarian de rutină pentru Sindrom Lynch

Analiza urinei

- Anual, începând cu vârsta de 25-35 de ani + persoane selectate (MSH2)

Gastroscopie

- Nu există date clare. Persoane selectate (antecedente familiale de cancer gastric / intestinului subțire)
- EGD cu duodenoscopie extinsă (la duoden distal sau în jejun) și polipectomie la fiecare 3-4 ani începând cu vârsta de 40 de ani.

Altele

- Examen dermatologic
- Endoscopie capsulară
- Examen neurologic

Sindromul Lynch. Prevenirea

- Colectomia abdominală totală cu anastomoză ileorectală în cazul adenoamelor care nu sunt susceptibile de resecție endoscopică
- Colectomia subtotală
- Histerectomie
 - Reducerea mortalității?
 - Reducerea incidenței cancerului
- Salpingo-ovariectomia de reducere a riscului
- Chimioprevenție
 - Luați în considerare aspirina (nu există date clare)
 - Contraceptive orale
- Modificări ale stilului de viață

Probleme importante

- Când apare cancerul?
- Efecte asupra fertilității și sarcinii
- Sincronizare

- Metode disponibile
- Preferințele pacientului
- Considerații privind stilul de viață

Mesaj final

- A fi testat este o alegere personală. Orice decizie trebuie respectată.
- Testele genetice nu sunt 100% sensibile.
- Variantele genetice trebuie înțelese, iar rezultatele trebuie să fie explicate de un genetician.
- Monitorizarea și intervențiile terapeutice pot reduce considerabil riscul de deces.
- Definiția riscului
- Identificați consecințele
- Interpretarea rezultatelor
- Adaptarea strategiei
- Extinderea testelor la membrii familiei
- Adaptarea tratamentului atunci când apare cancerul

Bibliografie

NCCN Guidelines at

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf

Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, Gambol PJ, Culver JO, Blazer KR, Palomares MR, Lowstuter KJ, MacDonald DJ (2007). "Limited Family Structure and *BRCA* Gene Mutation Status in Single Cases of Breast Cancer". *Journal of the American Medical Association*. **297** (23): 2587–2595.

Yoshida K, Miki Y; Miki (November 2004). "Role of *BRCA1* and *BRCA2* as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage" (PDF). *Cancer Science*. **95** (11): 866–71. doi:10.1111/j.1349-7006.2004.tb02195.x. PMID 15546503.

Cui, J; Antoniou, AC; Dite, GS; Southey, MC; Venter, DJ; Easton, DF; Giles, GG; McCredie, MR; Hopper, JL (February 2001). "After *BRCA1* and *BRCA2*-what next? Multifactorial segregation analyses of three-generation, population-based Australian families affected by female breast cancer". *Am J Hum Genet*. **68** (2): 420–31. doi:10.1086/318187. PMC 1235275. PMID 11133358.

Pagon, RA.; Adam, MP.; Ardinger, HH.; Bird, TD.; Dolan, CR.; Fong, CT.; Smith, RJH.; Stephens, K.; Petrucelli, N.; Smith, R. J. H.; Stephens, K (1993). *BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Encyclopedia of Cancer*. pp. 381–385. doi:10.1016/b0-12-227555-1/00090-3. ISBN 9780122275555. PMID 20301425.

Rosenberg, Shoshana M.; Ruddy, Kathryn J.; Tamimi, Rulla M.; Gelber, Shari; Schapira, Lidia; Come, Steven; Borges, Virginia F.; Larsen, Bryce; Garber, Judy E. (11 February 2016). "BRCA1 and BRCA2 Mutation Testing in Young Women With Breast Cancer". *JAMA Oncology*. **2** (6): 730.

Veronesi, A.; De Giacomi, C. D.; Magri, M. D.; Lombardi, D.; Zanetti, M.; Scuderi, C.; Dolcetti, R.; Viel, A.; Crivellari, D.; Bidoli, E.; Boiocchi, M. (2005). "Familial breast cancer: Characteristics and outcome of BRCA 1–2 positive and negative cases". *BMC Cancer*. **5**: 70. doi:10.1186/1471-2407-5-70. PMC 1184063. PMID 15996267.

Budroni, M.; Cesaraccio, R.; Coviello, V.; Sechi, O.; Pirino, D.; Cossu, A.; Tanda, F.; Pisano, M.; Palomba, G.; Palmieri, G. (2009). "Role of *BRCA2* mutation status on overall survival among breast cancer patients from Sardinia". *BMC Cancer*. **9**: 62. doi:10.1186/1471-2407-9-62. PMC 2653541. PMID 19232099.

Preetha Anand - Cancer is a Preventable Disease that Requires Major Lifestyle Changes - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2515569>

Qing Wang - Cancer predisposition genes: molecular mechanisms and clinical impact on

personalized cancer care: examples of Lynch and HBOC syndromes -
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753377>

1.8. Aspecte psihologice ale cancerului ereditar - noțiuni generale

Obiective de învățare

- înțelegerea rolului psiho-oncologiei în abordarea bio-psiho-socială a malignității
- înțelegerea necesității asistenței psiho-sociale în prevenirea și tratamentul cancerului
- cunoașterea implicațiilor psiho-sociale ale cancerului ereditar

Introducere

Deși metodele de detectare timpurie și noile tratamente pentru cancer conduc la o rată de supraviețuire crescută, prevalența și impactul simptomelor asociate bolii sunt în creștere, ceea ce poate afecta foarte mult calitatea vieții și poate chiar limita utilizarea procedurilor cu potențial profilactic sau curativ.

Pacienții oncologici și membrii familiei lor se confruntă cu preocupări practice, psiho-sociale și spirituale semnificative, cu impact asupra calității vieții lor.

În literatura științifică există numeroase studii privind relația dintre mediul social și adaptarea psihologică la boală.

Psiho-oncologie - disciplină necesară în abordarea holistică a bolii oncologice

- necesitatea de a educa oamenii din comunitate pentru a depista din vreme primele simptome ale bolii
- necesitatea de a adopta comportamente preventive care pot contribui la reducerea riscului de boală sau recurență
- necesitatea de a îmbunătăți calitatea vieții pacientului oncologic, de a reduce reactivitatea emoțională și de a mobiliza resursele individuale în lupta cu boala
- nevoia de colaborare între specialiști în științe biomedicale și psiho-sociale

Oncologie psiho-socială = specializată în îngrijirea dedicată a cancerului
înțelegerea și gestionarea următoarelor aspecte legate de boala oncologică:

- psihologic
- socio - emoțional
- spiritual
- calitatea vieții și aspecte funcționale

având o abordare a persoanei în ansamblu (o abordare holistică) și acoperind o serie de nevoi umane (Sackett și colab., 1996).

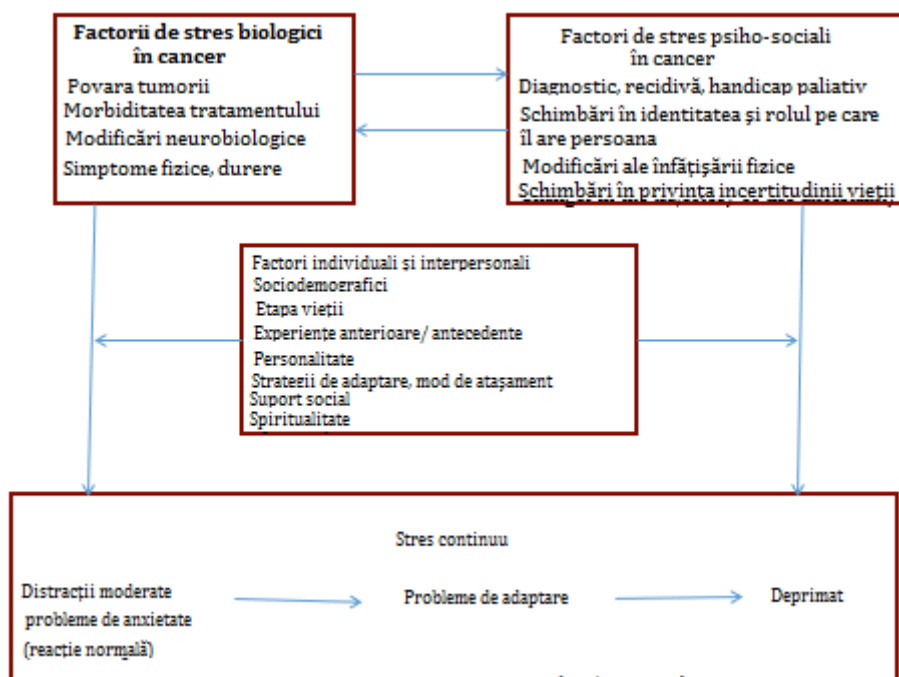
Unul dintre **obiectivele psiho-oncologiei** este identificarea mecanismelor psiho-neuroimunologice pentru reglarea procesului decizional și pentru adoptarea comportamentelor sanogene, la nivel de motivație, credințe, atitudini cu impact asupra controlului cancerului.

Nevoia de asistență psiho-socială în prevenirea și tratamentul cancerului

- Asistența psiho-socială în oncologie se concentrează în special asupra stresului emoțional legat de cancer, recunoscut la nivel internațional ca al șaselea semn vital în îngrijirea cancerului, precum și gestionarea problemelor complexe ale bolilor.

Dovezi evidente sugerează că modificările cauzate de stres la nivelurile neuroendocrine,

neuroimune și neurotransmițătoare pot contribui la un grup de modificări comportamentale numite „comportament legat de boală”.



Modelul stresului tumoral după Zimmermann et al. (2007); Lo et al. (2008)

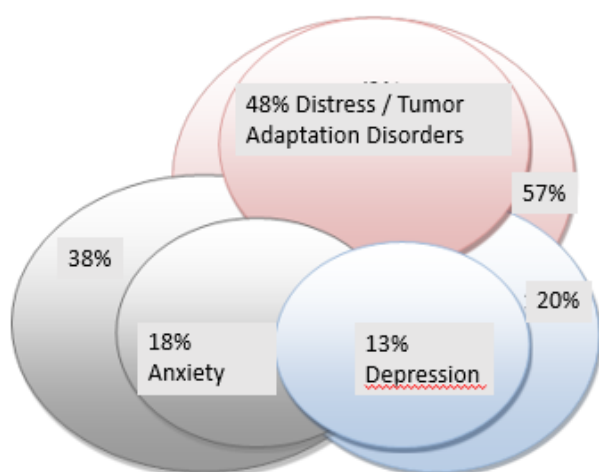
➤ Se estimează că există, de fapt, un continuum de stres derivat din frica și tristețea normală, îngrijorare, ducând la simptome mai severe, identificate printre criteriile de diagnostic ale tulburărilor psihiatrice mai grave, cum ar fi depresia sau anxietatea.

➤ Conform standardelor de oncologie psiho-socială publicate de Asociația canadiană de oncologie psihosocială, asistența psiho-socială în oncologie oferă sprijin persoanelor cu cancer care întâmpină dificultăți de adaptare la boli, stres emoțional, schimbări în relațiile familiale și sociale, dificultăți în planificarea etapei următoare a vieții.

➤ serviciile de sănătate psiho-socială în oncologie se adresează persoanelor cu risc, pacienților diagnosticați, supraviețuitorilor de cancer, pacienților care au nevoie de îngrijiri paliative, familiilor;

➤ studii și rapoarte evidențiază impactul și povara emoțională sau psiho-socială a pacientului și a familiilor acestora;

➤ Peste 35% dintre pacienții cu cancer suferă de stres și necesită intervenții psiho-sociale, în special oncologie sau intervenții de susținere, în vederea gestionării poverii bolii sau a îmbunătățirii calității vieții.



Ratele de stres, anxietate și depresie prin interviu (cerc interior) și auto-raportare (cerc exterior) bazat pe cercetarea metaanalizei, conform lui Krebber și colab. (2014)

✓ Depresia și anxietatea reprezintă pentru pacienții oncologici nu doar o povară psihologică, care poate avea, de asemenea, efecte negative asupra sănătății și implicațiilor comportamentale, cum ar fi respectarea redusă a tratamentului/recomandărilor medicale, calitatea vieții, rate gânduri de suicid sau sinucideri, mortalitate.

✓ Pacienții oncologici și membrii familiei acestora au probleme semnificative de ordin practic, psiho-social și spiritual, cu impact asupra calității vieții.

✓ În literatura științifică există numeroase studii privind relația dintre mediul social și adaptarea psihologică la boală.

✓ Mediul social poate avea efecte benefice și dăunătoare.

✓ Persoanele cu risc mai mare de a dezvolta cancer decât populația generală și populația generală în sine au dreptul la îngrijiri psihosociale și de susținere necesare pentru a gestiona preocupările și temerile cu privire la riscul de a avea cancer sau preocupările legate de screening;

✓ Sunt, de asemenea, îndreptățiți să primească informații care îi pot ajuta în urmărirea programelor de prevenire primară, secundară sau terțiară, în schimbarea comportamentului și a stilului de viață spre sanogeneză și orice provocări percepute legate de cancer, prevenire sau screening.

✓ Conform standardelor de asistență psiho-socială în oncologie, persoanele cu risc ereditar au dreptul de a primi consiliere genetică și teste genetice care integrează pe deplin îngrijirea psiho-socială și de susținere pentru a facilita luarea deciziilor în cunoștință de cauză cu privire la opțiunile de reducere a riscurilor (chirurgie profilactică, chimioterapie preventivă de ex.).

Implicații psiho-sociale ale cancerului ereditar

✓ Oamenii nu lucrează izolat, împărtășesc problemele de sănătate și convingerile cu membrii familiei și mediul social din care fac parte, atunci când sănătatea lor este amenințată.

✓ Pe lângă convingeri, interacțiunile familiale influențează și mecanismele de adaptare psihologică și adaptare la boli sau la amenințarea pentru sănătate.

✓ Există studii care evidențiază impactul bolilor cronice asupra familiei pe tot parcursul ciclului de viață și asupra dinamicii familiei în raport cu comportamentul față de boală, aderența și evoluția bolii.

✓ Daly (2015), în studiul *Un model centrat pe familie pentru partajarea riscului genetic*, face o paralelă între utilizarea modelului centrat pe familie în contextul oncologic și în contextul riscului genetic al cancerului, considerând că pentru a înțelege problemele cu care se confruntă familiile în contextul informațiilor privind riscul genetic, este necesară o abordare sistemică;

✓ Această abordare ar trebui să includă natura relațiilor de familie, dimensiunea temporală, etapa ciclului de viață, modelele de comunicare, credințele culturale și rețelele sociale.

✓ Experiențele anterioare de cancer în familie afectează adaptarea psihologică pentru testarea genetică

✓ Experiențele cu rude afectate sau decedate pot afecta în mod direct adaptarea, dar pot influența și indirect reprezentările bolii și modul de a face față, de a se adapta la boală sau la amenințarea sănătății.

✓ Zakowskiet și colab. (1997), Erblich și colab. (2000) susțin că femeile cu antecedente familiale de cancer mamar au raportat un nivel mai ridicat de stres privind cancerul mamar dacă și-au pierdut mama sau părinții din cauza cancerului.

✓ Poate exista o relație directă între suferința psihologică și numărul de experiențe de cancer cu rude apropiate, părinți sau pierderile suferite în timpul copilăriei sau adolescenței din cauza bolii; în acest context, modelul sistemului familial - boala genetică (FSGI), fiind un model longitudinal, poate ajuta la o mai bună gestionare și previziune a bolilor cu risc genetic.

✓ Conform studiului realizat de Kaphingst și colab. (2009) pe un eșantion reprezentativ al populației generale (N = 5813), persoanele care consideră că au un istoric familial sau genetic de cancer, ca factor care ar putea reduce riscul de cancer, caută semnificativ mai multe informații despre cancer. Aproximativ 80% dintre respondenți cred, de asemenea, că istoricul familiei lor de cancer

✓ În două studii prospective efectuate pe subiecți supuși testării genetice pentru BRCA1 și BRCA2 sau mutații genetice responsabile de HNPCC, au fost identificați predictorii pentru suferința emoțională generată de cancerul ereditar.

✓ Când subiecții au fost evaluați înainte de testarea genetică și retestate timp de până la 6 luni după raportarea rezultatelor testului (van Oostrom și colab., 2007b), suferința emoțională înainte de testare, lipsa de speranță, numărul de rude de gradul I afectate de cancer și puternice reprezentări emoționale ale bolii sunt factori predictivi pentru suferința emoțională generată de cancerul ereditar.

✓ Studiul a 7172 adulți de Kowalkowski și colab. (2012), subliniază faptul că există o asocierie semnificativă între istoricul cancerului și percepțiile despre cancer; persoanele cu antecedente familiale de cancer sunt mai îngrijorate de faptul că vor dezvolta boala în viitor, comparativ cu persoanele fără antecedente de cancer.

✓ În ceea ce privește istoricul familial al mutațiilor genetice ale cancerului, Bradbury și colab. (2009), în studiul calitativ, retrospectiv, asupra a 22 de descendenți adulți cu părinți care au mutații BRCA1 și BRCA2, concluzionează că

✓ Majoritatea descendenților (77%) consideră că dezvăluirea istoriei mutațiilor genetice nu a avut un impact semnificativ asupra stării emoționale, pentru unii generând chiar o schimbare de comportament pentru sănătate.

Mesaj final

✓ Oncologia psiho-socială este o specialitate în îngrijirea cancerului dedicată înțelegerii și gestionării următoarelor aspecte legate de bolile oncologice: aspecte psihologice, emoționale, sociale, spirituale, de calitate a vieții și funcționale, utilizând o abordare holistică și acoperind o serie de nevoi.

✓ Dintre pacienții oncologici, peste 35% suferă de stres și necesită intervenții psiho-sociale specifice oncologiei sau intervenții de susținere pentru a gestiona cât mai bine povara bolii și pentru a îmbunătăți calitatea vieții.

✓ Cancerul ereditar, fiind o problemă familială, poate afecta direct sau indirect toți membrii săi în ceea ce privește reprezentările individuale despre boală, strategiile de adaptare și adaptare psihologică la boală sau la amenințarea pentru propria sănătate.

Bibliografie

- Leventhal H, Benyamini Y, Brownlee S et al. Illness representations: theoretical foundations. *Perceptions of health and illness* 1997, 2, 19-46.
- Leventhal H, Brissette I, Leventhal EA. The common-sense model of self-regulation of health and illness. *The self-regulation of health and illness behavior* 2003, 1, 42-65. Leventhal H, Kelly K, Leventhal E A. Population risk, actual risk, perceived risk, and cancer control: a discussion. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999, 25, 81-5.
- Leventhal H, Leventhal E A, Contrada RJ. Self-regulation, health, and behavior: A perceptual-cognitive approach. *Psychology and Health* 1998, 15(4), 717-733.
- Rolland JS, Williams JK. Toward a biopsychosocial model for 21st-century genetics. *Family process* 2005, 44 (1), 3-24. • Rolland JS. Cancer and the family: an integrative model. *Cancer* 2005, 104(S11), 2584-2595.
- Rolland JS. Chronic illness and the life cycle: A conceptual framework. *Family process* 1987, 26(2), 203-221.
- Rolland JS. In sickness and in health: the impact of illness on couples' relationships. *Journal of Marital and Family Therapy* 1994, 20(4), 327-347. Rolland JS. Parental illness and disability: a family systems framework. *Journal of Family Therapy* 1999, 21(3), 242-266.
- van Oostrom I, Meijers-Heijboer H, Duivenvoorden HJ et al. Comparison of individuals opting for BRCA1/2 or HNPCC genetic susceptibility testing with regard to coping, illness perceptions, illness experiences, family system characteristics and hereditary cancer distress. *Patient education and counseling* 2007a, 65(1), 58-68. DOI:10.1016/j.pec.2006.05.006.
- Watson M. Psychosocial issues in cancer. *Current Science — Bagalore* 2001, 81 (5), 566-570.
- Zimmermann T, Heinrichs N, Baucom DH. "Does one size fit all?" moderators in psychosocial interventions for breast cancer patients: A meta-analysis. *Annals of Behavioral Medicine* 2007, 54(3), 225-239.
- Carlson LE, Angen M, Cullum J et al. High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients. *British journal of cancer* 2004, 90(12), 2297-2304.
- Carlson LE, Bultz BD, Specia M, St-Pierre M. Partners of cancer patients: Part II. Current psychosocial interventions and suggestions for improvements. *Journal of Psychosocial Oncology* 2000, 18(3), 33 - 43.
- Carlson LE, Bultz BD. Benefits of psychosocial oncology care: Improved quality of life and medical cost offset. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003, 1(1), 8. Carlson LE, Bultz BD. Cancer distress screening: needs, models, and methods. *Journal of psychosomatic research* 2003, 55(5), 403-409.
- Daly MB. A Family-Centered Model for Sharing Genetic Risk. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2015, 43(f), 545-551.
- Grassi L, Riba M. *Clinicalpsycho-oncology: an internationalperspective*. John Wiley & Sons 2012, 223-236.
- Holland JC. *Psycho-oncology*. Oxford University Press 2010, 637- 642.
- Kissane DW, Maj M, Sartorius N. (Eds.). *Depression and cancer* (Vol. 19). John Wiley & Sons 2011, 77-140.
- Kowalkowski MA, Hart SL, Du XL et al. Cancer perceptions: Implications from the 2007 health information national trends survey. *Journal of Cancer Survivorship* 2012; 5(3), 287-295, DOI 10.1007/s11764-012-0217-y.
- www.capo.ca, 2017 www.genetests.org, 2015 www.hhs.gov/ocr/privacy, 2016
www.ipos-society.org, 2016 www.ipos-society.org, 2017
www.nbcc.org.au, 2017

Obiective de învățare

După terminarea cursului, studenții ar trebui să poată să:

- identifice problemele de etică ce derivă din situație clinică particulară (ex.: testarea genetică)
- integreze în mod critic perspectivele etice într-un argument coerent în domeniul oncogeneticii
- decidă când este justificat, din punct de vedere moral, să respecte confidențialitatea și când este permis, din punct de vedere moral, să dezvăluie informații despre un pacient unei terțe părți
- prezinte avantajele testării genetice, precum și consecințele negative ale acesteia.

Introducere

1. Teorii și principii etice
2. Consimțământul informat și confidențialitatea în testarea genetică
3. Probleme de etică privind testarea genetică
4. Concluzii

Teorii etice

- Ați făcut recent vreo alegere dificilă ?
- Când mergeți la doctor, luați deciziile de unul singur sau discutând cu alți membri ai familiei?
- Care sunt limitele unei alegeri personale ? (dacă există)



Etica

- se referă la principii care definesc comportamentul **corect, bun și adecvat** + transformarea principiilor în acțiuni
- aceste principii nu produc întotdeauna o rezoluție morală unică, ci mai curând formează o modalitate de evaluare și de alegere între opțiuni controversate

Bioetica

- ia în considerare problemele legate de viață, inclusiv procesul de creare a vieții și procesul morții, prin prisma principiilor etice

Domeniul eticii medicale include:

- recunoașterea dilemelor etice
- promovarea practicii etice
- elaborarea de coduri și orientări etice
- rezolvarea conflictelor etice

Teorii etice

1. Principialism
2. Deontologie
3. Utilitarism
4. Etica îngrijirii
5. Etica virtuții

Principialism

1. Respect pentru autonomie
2. Non vătămarea (a nu face rău)
3. Datoria de a face bine
4. Dreptatea și echitatea

Principialism = un cadru de analiză morală

Aceste patru principii:

- produc un cadru de analiză prin care noi vom identifica și reflecta asupra problemelor morale
- reprezintă un punct de plecare pentru deliberarea morală și evaluarea unei politici

1. Respect pentru autonomie

Autonomia este:

- temelia demnității umane
- procesul de dezvoltare a identității de sine
- o persoană autonomă trebuie să-și dezvolte abilitățile pentru a alege/crea un plan
- agenții raționali sunt implicați în luarea deciziilor informate și voluntare.
- premisă: pacientul are capacitatea de a acționa intenționat, cu înțelegere și fără a controla influențele
 - acest principiu stă la baza practicii „consimțământului informat” în „tranzacția” medic/pacient privind îngrijirea sănătății.

autonomie = libertate + rațiune

Autonomia nu „explodează” în timpul vieții!

Este dobândită printr-o practică atentă.

Autonomia nu este doar acceptarea unei alegeri aleatorii (a face “ceea ce vreau”)

CI

responsabilitatea totală față de un set de valori auto-alese



Autonomia se bazează pe **responsabilitatea morală**, angajamentul și preocuparea față de alte ființe umane.

Un sistem medical care prețuiește autonomia pacientului

1. Pacienții ar trebui să dorească să ia decizii
2. Pacienții ar trebui să dorească să primească informații
3. Medicii ar trebui să fie capabili și dispuși să ofere informațiile
4. Pacienții ar trebui să înțeleagă informațiile și să le țină minte
5. Pacienții ar trebui să analizeze în mod adecvat problemele medicale

„În aceste vremuri nu știu ce vreau; poate nu vreau ceea ce știu și vreau ceea ce nu știu”
(Marsilio Ficino)

Când ar trebui restricționată autonomia?

- Pentru a opri o persoană să nu o rănească pe alta
- Pentru a împiedica o persoană să se rănească
- Pentru a acționa în interesul superior al acelei persoane, promovând în același timp beneficiul societății

2. Nu face rău - Principiul non-maleficienței

= obligația principală a oricărui medic, uneori mai importantă decât respectarea autonomiei pacientului

- De asemenea, înseamnă să nu rănești o persoană care nu ar putea obiecta sau chiar accepta să fie vătămată.

- A nu face rău = o datorie constantă
- A face bine = o datorie limitată

“Primum non nocere”

Nu prejudiciem sau rănim intenționat pacientul, fie prin acte de implicare sau de omisiune.

3. Datoria de a face bine - Principiul Beneficienței

Respectarea autonomiei + abținerea de a face rău +
o contribuție activă la bunăstarea individului.

• datoria furnizorilor de servicii medicale de a preveni și de a îndepărta daunele cauzate de măsurile pozitive pentru pacient

„Cu puritate, sfințenie și binefacere îmi voi trece viața și-mi voi practica arta”
(Jurământul lui Hippocrate)

3. Dreptate și echitate

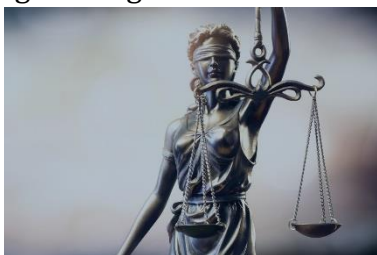
„Cei egali ar trebui tratați în mod egal și cei inegali ar trebui tratați inegal” (Aristotel)

Dreptate:

- se referă la ceea ce este potrivit, demn și corect.
- Este un principiu valoros numai atunci când sunt îndeplinite anumite standarde (politice, sociale sau culturale).

Echitate:

- prezumția că toți cetățenii au aceleași drepturi politice, acces egal și sunt tratați în mod egal de lege.



Declarația Universală a Drepturilor Omului

Articolul 1

- „Toate ființele umane se nasc libere și egale în demnitate și drepturi.”

- Ce este corect pentru unul ar trebui să fie corect pentru

toți.

- Tratarea oamenilor în mod egal nu poate însemna tratarea lor în același mod.

Deontologie

- moralitatea unei acțiuni ar trebui să se bazeze pe
 - caracterul corect sau incorect al unei acțiuni
 - modul în care îți faci datoria
- mai degrabă decât pe baza consecințelor acțiunii.

Utilitarismul

„A ignora consecințele înseamnă a lăsa o poveste etică pe jumătate nespusă.”

Sen A. Despre etică și economie. Oxford: 1987

- ceea ce este moral acceptabil - ceea ce produce **cea mai mare cantitate de bine pentru cel mai mare număr de oameni** - utilitate socială
- caracterul moral al unei acțiuni este determinat de contribuția acesteia la utilitatea generală.

Alternative la teoriile etice clasice: etica îngrijirii

Etica grijii față de alții

- Teorie care pune accentul pe valorile care caracterizează relațiile interumane: simpatie, compasiune, fidelitate, respect, dragoste
- Giligan: există două moduri de gândire morală: etica grijii față de alții și etica drepturilor/dreptății
- Implică o formă de empatie - o valoare ignorată în teoriile bazate pe drepturi
- Femeile - predispuse la o etică a grijii față de alții, spre deosebire de bărbați - care sunt mai degrabă atașați de o etică a drepturilor și obligațiilor



Etica virtuții

- Aristotel și Platon: cultivarea virtuților - trăsături centrale ale vieții morale
 - ROLUL structurii motivaționale a caracterului persoanei
 - Încearcă să dezvolte caracterul individual
- De exemplu: terapeuții care își îndeplinesc responsabilitățile doar din teama de a nu intra într-o dispută - virtuți precum compasiunea, conștiințiozitatea, devotamentul sunt excluse
- Presupune că persoanele bune vor lua decizii bune
 - o persoană cu virtuți și motivații morale este mai capabilă să finalizeze o acțiune cu un ideal moral, decât o persoană incorectă moral sau indiferentă.
 - Facem judecăți intelectuale bazate pe cunoștințe și abilități și judecăți morale bazate pe ceea ce simțim că este corect sau greșit.

Dreptul la informare și consimțământul informat

O persoană adecvată cu capacitate decizională (COMPETENȚĂ) dă informațiile solicitate într-un mod inteligibil și, fără constrângere (VOLUNTARITATE) și ia o decizie de a aproba cursul acțiunii.



Scopurile consimțământului informat (CI)

1. respectă individualitatea, autodeterminarea și autonomia

- Promovarea autonomiei
- Integritate corporală
- Preferințele și prioritățile individuale

2. modelează relația cu pacientul

- Aflați preferințele/așteptările pacientului
- Dezvoltarea încrederii/respectului reciproc

3. îmbunătățește rezultatul

- Așteptări realiste

Îmbunătățește capacitatea pacientului de a coopera și de a participa la îngrijire:

- Conformitate
- Identificarea erorilor de tratament
- Înțelegerea efectelor secundare semnificative și a ceea ce trebuie făcut

Componenta informativă

O descriere, într-un limbaj pe care pacientul, în mod rezonabil, ar fi de așteptat să o înțeleagă:

1. diagnostic;
2. natura și riscurile intervenției/tratamentului propus;
3. rezultatele anticipate ale intervenției/tratamentului propus;
4. recunoașterea posibilelor forme alternative de tratament;
5. Ceea ce trebuie să recunoască:
 - riscuri posibile grave
 - complicații
 - beneficiile anticipate implicate în tratament
 - posibile forme alternative de tratament, inclusiv lipsa de prognostic al bolii

dacă nu se aplică tratamentului

6. Decizia dacă doresc să fie informați în continuare, în cazul în care informațiile prezentate de medic i-ar cauza suferință.

7. Opțiunea de a nu fi informat (despre test și/sau despre rezultate) și de a alege o altă persoană care să fie informată în locul său.

8. Dreptul de a cere și a obține o altă opinie medicală.

9. Pacientul are acces la datele medicale personale.

Elemente suplimentare:

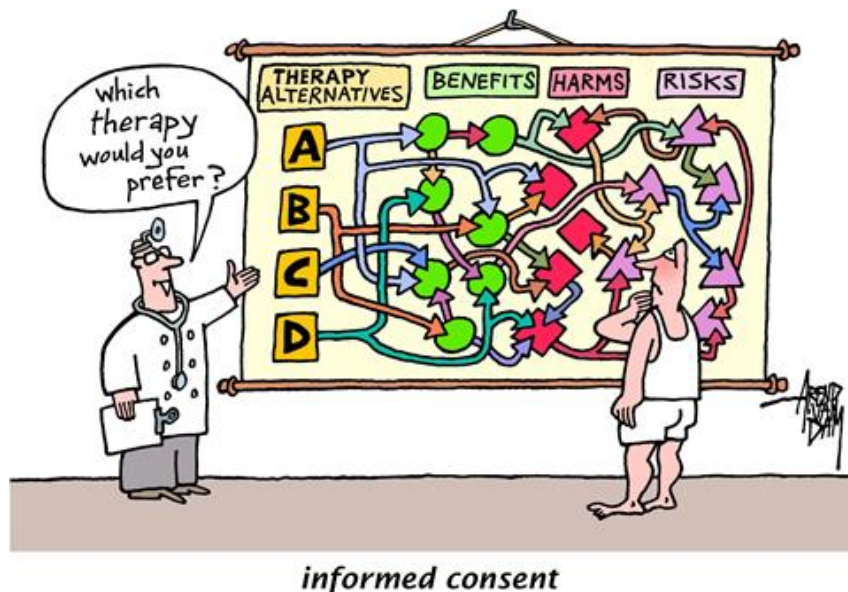
- Statistici
- Afiliații educaționale, informații despre identitatea și statutul profesional al furnizorilor de servicii de sănătate;
- Conflicte de interes
- Relații financiare cu companii de medicamente/dispozitive

Prezentarea informațiilor

- acordați atenție dizabilității - auz, vedere etc./incapacitatea de a citi
- nevoia de traducere
- informații la un nivel rezonabil de înțelegere a conținutului științific pentru pacient
 - în limba maternă SAU într-o limbă pe care ei o cunosc (dacă se găsește un

interpret)

- într-o limbă apropiată de una internațională



Circumstanțele în care au fost solicitate excepții de la consimțământ - propuse sau permise

- Urgență
- Amenințare pentru comunitate
- Boala contagioasă
- Pericol
- Aplicarea legii penale
- Conservarea vieții proprii/vieții altora
- Prevenirea sinuciderii/omuciderii

Consimțământul informat este obligatoriu și pentru:

- colectarea probelor
- depozitare
- utilizarea tuturor produselor biologice luate din organism pentru a stabili diagnosticul sau tratamentul, cu care pacienții sunt de acord.

Refuzul unei intervenții

- Pacientul are dreptul să refuze sau să oprească intervenția medicală, asumându-și în scris responsabilitatea pentru decizia sa;
- Consecințele refuzului sau opririi actelor medicale trebuie explicate pacientului.

Particularitățile consimțământului informat

Dacă furnizorii de servicii medicale consideră că intervenția este în interesul pacientului, iar reprezentantul legal refuză să dea consimțământul, decizia poate fi transferată unui comitet special de arbitraj (în funcție de reglementările legale naționale).

Confidențialitatea

- Toate informațiile despre starea pacientului, rezultatele investigațiilor, diagnostic, prognostic, tratament, date personale **sunt confidențiale** chiar și **după moartea acestuia**.
- Informațiile confidențiale pot fi furnizate numai dacă pacientul **își dă consimțământul explicit** sau dacă **legea o solicită în mod expres** (în funcție de reglementările legale naționale).

(1) orice interferență în viața privată de familie a pacientului este interzisă, cu excepția

cazului în care această interferență influențează pozitiv diagnosticul, tratamentul sau îngrijirea acordată și numai cu acordul pacientului.

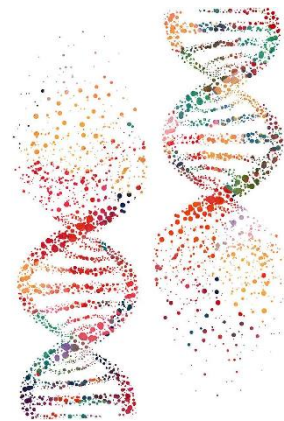
(2) Cazurile în care pacientul prezintă un pericol pentru sine sau pentru sănătatea publică sunt considerate excepții.

- Rudele și prietenii pacientului pot fi informați despre progresul investigațiilor, diagnosticului și tratamentului, cu acordul pacientului (în funcție de reglementările legale naționale).

Aspecte etice ale testării genetice

Definirea elementelor consimțământului informat pentru testarea genetică

- înțelegerea naturii testării și a implicațiilor sale potențiale
- cunoașterea faptului că testul este **voluntar**
- cunoașterea faptului că pacientul poate pune întrebări și obține răspunsuri înainte de a lua o decizie
- cunoașterea gradului de risc asociat (al procedurii în sine și al efectelor sale ulterioare)
- cine va **beneficia** de testare
- care sunt strategiile implementate pentru descoperirea aleatorie asociată cu analiza ADN („**descoperiri accidentale**”)
- să știe cum vor fi utilizate **datele personale** și, ulterior, protejate (eventual reutilizate pentru cercetare)
- știind că în orice moment își pot **retrage** probele biologice de la banca de produse, inclusiv datele clinice obținute
- aflarea despre orice posibil interes comercial asociat
- asigurarea faptului că orice **minor implicat**, pentru care părinții și-au dat consimțământul, va fi rugat să reconsidere situația odată ce a împlinit vârsta de 18 ani
- dreptul de a nu ști



„Alegerile noastre sunt cele care arată ceea ce suntem cu adevărat, mult mai mult decât abilitățile noastre.”

Testarea genetică: motive, beneficii

1. Diagnostic precoce ($\pm$ o transmisie genică poate fi oprită)
2. Decizii de viață, planificare viitoare: urmărirea unei sarcini, căsătorie, educație, muncă, asigurare
3. Îndepărtează povara incertitudinii

Testarea genetică: riscuri

- **Poate diagnostica o boală pentru care nu există tratament.**
- Nu prezice severitatea unei tulburări genetice (de exemplu, fibroză chistică, rinichi polichistic)
- Încălcarea confidențialității: diseminarea informațiilor prin telefon, poștă etc.
- sentimente de vinovăție, depresie, sinucidere, instabilitate conjugală, afectarea relațiilor de familie
- Discriminare genetică: persoanelor cu defecte genetice li se poate refuza asigurarea (sănătate, viață), accesul la anumite școli, servicii etc.
- Redefinirea bolii + implică o atitudine fatalistă față de sănătate și boală
- Riscul perpetuării inegalităților rasiale și etnice
 - Consecințe psihologice: pot afecta relațiile de familie și bunăstarea generală

Teama de testare:

- se datorează incertitudinii legate de pierderea locurilor de muncă, de educație, de repercusiunile testării: avantaje bancare etc.
- Studiile arată că testarea nu a fost asociată cu o creștere a anxietății sau depresiei.

Testarea genetică - situații particulare

1. testarea prenatală
2. testarea presimptomatică a copiilor
3. testarea susceptibilității genetice

DREPTUL DE A ȘTI

Nu există o forță mai mare decât
puterea informației !



Testarea prenatală

- benefică și recomandată - în caz de afecțiuni tratabile: de ex. PKU, hipotiroidism congenital
- screening - beneficiu redus al purtătorilor (condiții autosomale recesive)
- beneficiu incert

Screening prenatal pentru malformații (de exemplu, defecte ale tubului neural) sau sindrom genetic (sindrom DOWN)

trebuie luați în considerare factorii familiali: informații,
planificare reproductivă

Diagnosticul genetic de pre-implantare (PGD)

Folosit pentru:

- Testarea bolilor monogenice (fibroză chistică, talasemie, anemie falciformă, distrofie

musculară)

- Testarea anomaliilor cromozomiale (sindromul Down, trisomia 18)
- Detectarea genelor pentru bolile cu debut tardiv: Huntington, predipoziii familiale la cancer
- beneficiul unei alte rude
- selectarea sexului (pentru producerea de celule stem etc.)

Avantajele diagnosticului genetic de pre-implantare

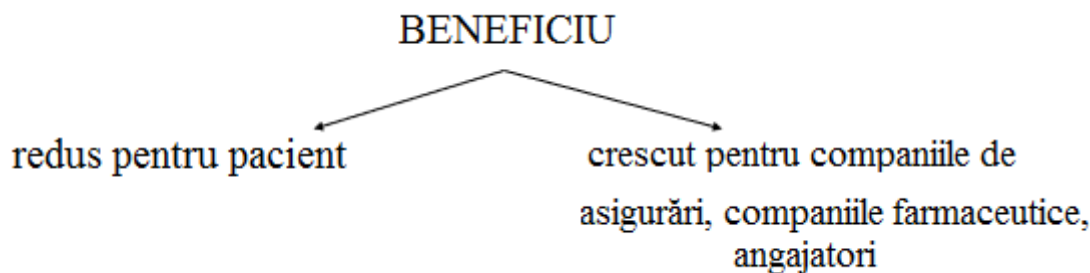
- Permite cuplurilor să aibă un copil „sănătos” fără să treacă printr-un avort spontan
- Chiar și în cazul eșecului implantării embrionului - acest lucru este preferabil din punct de vedere moral decât să pună capăt vieții unui făt complet dezvoltat
- Ajută la sublinierea distincției dintre distrugerea vieții (întreruperea sarcinii) și incapacitatea de a salva viața
- Permite o capacitate mai mare de a alege:
- Care embrioni să fie implantați față de încheierea sau nu a unei sarcini

Testarea pre-simptomatică a copiilor

- Acceptabil și pentru bolile cu debut tardiv?
- Există vreo modalitate de a interveni sau de a urmări boala, care ar putea fi benefic pentru copil în viitor?
- Ignoră drepturile viitorului individ adult de a lua o decizie autonomă
- confidențialitate - care este implicită pentru orice adult, își pierde implicit valoarea în testarea genetică a copilului
- consecințe emoționale și sociale pentru copil

Testarea predispoziției genetice

De exemplu: Testarea predispoziției genetice la cancer, diabet, hipercolesterolemie a bolii Alzheimer



- permite programe gratuite de screening
- schimbări comportamentale
- terapii medicale presimptomatice

Posibile efecte negative ale consecințelor testării genetice

- discriminare genetică: persoanelor cu defecte genetice li se poate refuza asigurarea (sănătate, viață), accesul la anumite școli, servicii etc.
- implică o atitudine fatalistă față de sănătate și boli
- riscul perpetuării inegalităților rasiale și etnice
- decizia de a procrea va fi luată pe baza informațiilor genetice
- încurajează împerecherea persoanelor cu gene „valoroase” și descurajează interzicerea persoanelor cu gene „defecte”
- încurajează avortul fetoșilor cu anomalii genetice

Probleme etice în testarea genetică pentru predispoziția de cancer ereditar

- Informația genetică este, prin definiție, partajată, cel puțin parțial, de mai mulți membri ai familiei.
- În general, este responsabilitatea pacientului să disemineze informațiile genetice relevante în mod adecvat rudelor lor.
- Clinicienii pot ajuta, și de obicei, facilita acest lucru, oferind pacienților o scrisoare sau un prospect pentru a le transmite membrilor relevanți ai familie.

Majoritatea familiilor înțeleg informațiile referitoare la rudele, iar importanța împărtășirii refuzului lor direct de a informa rudele genetice este rară.

IN ORICE CAZ:

- pacienții nu informează întotdeauna membrii familiei despre riscul lor: bariere în calea diseminării:
- dorința de a se proteja pe sine și / sau familia de informații potențial stresante,
- lipsa de contact sau apropiere de rude
- slaba înțelegere a riscurilor prezentate și relevanța acestora pentru alții

Studiu de caz 1

- Ce se întâmplă atunci când una dintre cele două gemene identice, având o variantă patogenă genică BRCA2 prezentă în familia ei, ar accepta să efectueze testarea genetică predictivă, dar ar declara în mod explicit că nu ar informa cealaltă soră despre rezultatul ei.

Puncte care trebuie luate în considerare pentru cazul 1

- Rudele precum Sarah nu ar trebui să fie „obligate” să cunoască sau să li se ofere fără consimțământul lor rezultatele testelor genetice relevante pentru ei (respectarea autonomiei)
- Nedivulgarea rezultatului testului genetic către sora geamănă ar putea duce la o examinare a sânului inutilă (dacă s-a demonstrat că varianta patogenă BRCA2 nu este prezentă) sau să nu urmeze o intervenție chirurgicală de reducere a riscului (dacă s-a dovedit că varianta este prezentă).
- Cu toate acestea, nedivulgarea rezultatelor testului ar putea provoca daune sorei gemene. (non-maleficientă).

Studiu de caz 2

- Ce se întâmplă dacă o persoană care suferă de cancer endometrial foarte sugestiv pentru sindromul Lynch refuză testarea liniei germinale pentru genele MSH2 și MSH6 pentru a determina dacă pierderea expresiei proteinelor a fost cauzată de o variantă patogenă a uneia dintre gene, provocând Lynch sindrom.

- + a refuzat, de asemenea, o trimitere pentru colonoscopie.
- + a spus că nu va împărtăși familiei ei niciuna dintre informațiile pe care i le-a dat.

Puncte care trebuie luate în considerare pentru cazul 2

- Consolidată importanța relației **medic - pacient** → sperăm că mai târziu, persoana în cauză ar putea să se răzgândească și să fie de acord să fie testată, în beneficiul ei și potențial în beneficiul familiei ei

(Beneficiență și non-maleficientă)

- Încălcarea confidențialității poate provoca suferință mentală → ar trebui evitată.
- Orice pacient are dreptul de a controla diseminarea datelor sale medicale, inclusiv informații genetice (autonomie)

Puncte care trebuie luate în considerare pentru cazul 2

- Toate informațiile genetice sunt inerent familiale.
- Refuzul testării suplimentare și dezvăluirii informațiilor genetice curente către rude
privează acele rude de **ocazia de a lua decizii despre propria lor sănătate**

↓
ele nu vor fi conștiente de riscurile potențiale → persoana în cauză și rudele ei
nu vor fi tratate asemănător și prin urmare "corect"

↓
Echitate

Probleme etice în testarea genetică pentru predispoziția ereditară de cancer

Comitetul mixt pentru medicină genomică (2019): în cazul în care consimțământul de informare a rudelor a fost respins în mod explicit, „poate fi justificat să se încalce confidențialitatea în cazul în care evitarea prejudiciului prin divulgare depășește pretenția pacientului la confidențialitate”

Respectarea dreptului la confidențialitate al pacientului poate fi în concordanță cu:

- principiile beneficienței,
- non-maleficiență și
- autonomie în ceea ce privește pacientul,

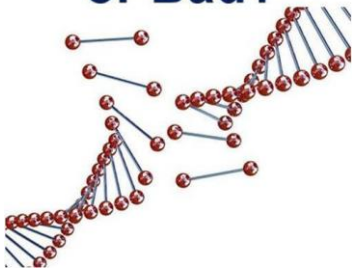
Întrucât

- nerespectarea poate duce la prejudicierea rudei (contravenind principiului non-maleficienței).
 - De asemenea, poate refuza rudei dreptul la un tratament medical care îi poate salva viața și șansa de a lua decizii cu privire la propria sănătate, încălcând atât principiile de beneficiență, cât și de autonomie.
1. dacă încălcarea confidențialității pacientului va afecta iremediabil relația clinician-pacient.
 2. dificultățile practice implicate în urmărirea rudelor, în special în cazul în care probandul nu dorește să asiste
 3. în cazul în care cunoașterea faptului că poate fi încălcată confidențialitatea, astfel încât rudele să fie informate cu privire la riscuri, aceasta poate acționa în primul rând ca un factor de descurajare pentru persoanele care se prezintă pentru testarea genetică în primă instanță

CONCLUSIONS



Good or Bad?



Genetica va schimba definiția „bolii”

de exemplu: o femeie care poartă o mutație BRCA care a trăit de mulți ani asimptomatic



Poate fi considerată o persoană bolnavă, în timp ce de fapt nu este (încă)

Testarea genetică înseamnă

Responsabilitate

Mesaj final

• Pentru a identifica problemele etice referitoare la testarea genetică în oncogenetică, medicul trebuie să înțeleagă și să aplice selectiv principalele principii și teorii etice:

- Principialism
- Deontologie
- Utilitarismul
- Etica virtuților
- Etica îngrijirii

Cel mai sensibil comportament etic în oncogenetică provine din utilizarea și aplicarea:

- Consimțământului informat
- Confidențialității

Profesioniștii din domeniul sănătății care identifică cazuri legate de divulgarea informațiilor familiale ar trebui să ia în considerare recomandarea către un serviciu/expert în genetică pentru discuții suplimentare, înainte de efectuarea testelor.

Refuzul unui pacient de a informa membrii familiei cu privire la un rezultat genetic relevant poate justifica încălcării confidențialității pacientului de către clinician;

- probandul ar trebui informat în prealabil cu privire la dezvoltarea planificată.
- riscurile și beneficiile oricărei încălcări a confidențialității propuse ar trebui ponderate în avans
- discuția documentată clar.

Bibliografie

Fulda KG, Lykens K., Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective, *J Med Ethics* 2006;32:143-147.

Kenny J., Burcher S., Kohut K. Eastman N, Ethical Issues in Genetic Testing for Inherited Cancer Predisposition Syndromes: the Potentially Conflicting Interests of Patients and Their Relatives, *Current Genetic Medicine Reports* (2020) 8:72-77

Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, et al. Legislation of direct-to-consumer genetic testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet.* 2018;9(2):117-132

Soini S. Genetic testing legislation in Western Europe-a fluctuating regulatory target *J Community Genet.* 2012;3(2):143-153.

Ellen Wright Clayton, Barbara J Evans, James W Hazel, Mark A Rothstein, The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations, *Journal of Law and the Biosciences*, 2019, 6 (1): 1-36

Definitions of Genetic Testing in European and other Legal Documents, available at <http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/BackgroundDocDefinitionsLegislationV10-FinalDraft.pdf>

Rutgers E, Balmana J, Beishon M, Benn K, Evans DG, Mansel R, Pharoah P, Perry Skinner V, Stoppa-Lyonnet D, Travado L, Wyld L., European Breast Cancer Council manifesto 2018: Genetic risk prediction testing in breast cancer, *Eur J Cancer.* 2019, 106:45-53.

Dove ES, Chico V, Fay M, et al., Familial genetic risks: how can we better navigate patient confidentiality and appropriate risk disclosure to relatives? *Journal of Medical Ethics* 2019;45:504-507.

Nuffield Council on Bioethics, Genetics and Human Behavior, the ethical context, available at <http://nuffieldbioethics.org/wp-content/uploads/2014/07/Genetics-and-human-behaviour.pdf>

Godard B, Hurlimann T, Letendre M, Egalite N; INHERIT BRCAs. Guidelines for disclosing genetic information to family members: from development to use, *Fam Cancer.* 2006;5(1):103-16.

Harris M, Winship I, Spriggs M., Controversies and ethical issues in cancer-genetics clinics, *Lancet Oncol.* 2005 May;6(5):301-10.

Braverman G, Shapiro ZE, Bernstein JA. Ethical Issues in Contemporary Clinical Genetics. *Mayo Clin ProcInnovQual Outcomes.* 2018;2(2):81-90

Storm C, Agarwal R, Offit K. Ethical and legal implications of cancer genetic testing: do physicians have a duty to warn patients' relatives about possible genetic risks?. *J Oncol Pract.* 2008;4(5):229-230

Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling (PDQ®)-Health Professional Version, available at <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/genetics/risk-assessment-pdq>

LaDuca, H., Polley, E.C., Yussuf, A. et al. A clinical guide to hereditary cancer panel testing: evaluation of gene-specific cancer associations and sensitivity of genetic testing criteria in a cohort of 165,000 high-risk patients. *Genet Med*, 2019, Aug 13.

II.1. Structura și organizarea Departamentului de Oncogenetică

Obiective de învățare

- definiție, scopuri, obiective și atribuții ale Departamentului de Oncogenetică
- principii de organizare și activități specifice
- structura și atribuțiile personalului
- etapele de desfășurare a activităților
- indicatori de performanță pentru atingerea obiectivelor

Structura Departamentului se bazează pe experiența Centrului Jean Perrin, Clermont Ferrand, Franța

prin contribuția Prof. Yves-Jean Bignon

- Director fondator al Departamentului de Oncogenetică al Centrului Jean Perrin
- Director fondator al Laboratorului de Biologie Medicală OncoGénAuvergne la Centrul Jean Perrin
- Președinte al Comitetului Aliat al Ligii Împotriva Cancerului
- Vice Președinte al clusterului regional de excelență Innovatherm
- Pionier al Oncogeneticii în Franța în 1988, printre primii din lume



Professeur Yves-Jean Bignon

Evoluția Oncogeneticii

- Oncogenetica s-a dezvoltat la începutul anilor 90, odată cu descoperirea genelor majore de predispoziție la cancer (de exemplu, BRCA1 și BRCA2 pentru cancerul de sân sau genele MMR implicate în dezvoltarea cancerului de colon).
- Conceptul de stratificare a riscului de cancer a fost dezvoltat împreună cu posibilitatea testării genetice și a soluțiilor personalizate de reducere a riscurilor.
- În ceea ce privește prevenirea, oncogenetica a devenit o soluție economică majoră pentru sistemele de sănătate din țările occidentale în ultimii ani. Deși pacienții pe care îi poate ajuta nu reprezintă majoritatea în ceea ce privește răspândirea cancerului, oncogenetica poate salva vieți în aceste grupuri de pacienți.
- Eficacitatea oncogeneticii a fost demonstrată printr-o tendință de scădere a incidenței cancerelor, prin îmbunătățirea predicției riscului în familiile de pacienți cu neoplazie mamară, ovariană sau colonică.

Departamentul de Oncogenetică

Definiție: Serviciu înalt specializat și multidisciplinar, cu rol în depistarea, precizarea diagnosticului, monitorizarea și aplicarea strategiilor de prevenire la persoanele cu risc ereditar pentru cancerul de sân, ovar și cel colorectal.

Scopul și obiectivele Departamentului de Oncogenetică

Scopul: evaluarea multidisciplinară a pacienților și a familiilor acestora, care prezintă un risc ereditar sau familial de cancer și care necesită investigație printr-un test diagnostic de genetică moleculară.

Obiectivele:

- Identificarea unor grupuri-țintă de pacienți cu risc (sân/ovar, colorectal), prin reuniuni ale Grupului de Consultanță Pluridisciplinară (GCP).
- Consultația oncogenetică – acțiune multidisciplinară prin participarea medicilor specialiști cu calificare în domeniul oncogenetic.
- Testarea prezenței mutației - analiză prin biologie moleculară a modificărilor genetice de risc
- Aplicarea strategiilor de monitorizare oncogenetică a pacienților cu risc și a familiilor acestora, prin Programe de Supraveghere Oncogenetică Personalizată (PSOP)
- Studii epidemiologice privind riscul ereditar de cancer în diverse populații pentru stabilirea caracteristicilor de distribuție a acestuia în funcție de zonă, regiune, țară, continent.

Oportunitatea Departamentului de Oncogenetică

Pentru îndeplinirea obiectivelor, activitatea desfășurată în cadrul Departamentului de Oncogenetică trebuie să includă trei componente:

- **clinică** – evaluare și monitorizare
- **moleculară** - diagnostic
- **epidemiologică** - interpretativă.

Principii de organizare a Departamentului de Oncogenetică

- Serviciu clinic multidisciplinar înalt specializat în oncogenetică;
- Sistem bio-informatic de stocare și comunicare a informației;
- Rețea interdisciplinară de medici care vor pune în practică un Program de Supraveghere Oncogenetică Personalizată (PSOP)
- Laborator acreditat pentru diagnosticul molecular al riscului ereditar de cancer

Activități în cadrul Departamentului de Oncogenetică

1. Identificarea și recrutarea pacienților, prin rețea de medici specialiști
2. Consultația oncogenetică pre-diagnostic: informare
3. Diagnosticul molecular
4. Reuniuni ale Grupului de Consultanță Pluridisciplinară (GCP).
5. Consultații oncogenetice post-diagnostic: comunicarea rezultatului
6. Monitorizare oncogenetică a pacienților și familiilor acestora (Programe de Supraveghere Oncogenetică Personalizată – PSOP)

Adresabilitate - cine trebuie să se prezinte la consultația de oncogenetică?

SITUAȚII COMUNE - risc autozomal dominant

- 3 sau mai multe cazuri în aceeași linie familială
- 2 sau mai multe cazuri într-o familie restrânsă, ori pentru o formă de cancer mai rară
- 1 sau 2 cazuri de cancer la persoane tinere
- Mai multe cancere la aceeași persoană

INDICAȚII DE CONSULTAȚIE

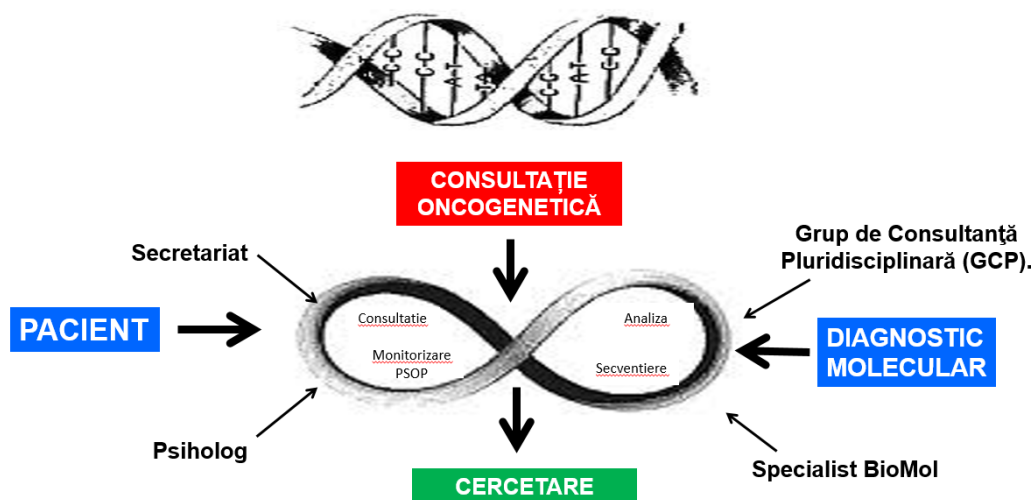
- Cancer ovarian la o femeie < 60 ani
- Cancer de colon la un individ < 40 ani

- Cancer de sân la o femeie < 35 ani
- Cancer de sân la bărbați
- Cancer de sân medular sau basal-like
- Polipoză digestivă
- Cancere multiple
- Cancer la un geamăn monozigot

Perspectivă dezvoltării Departamentelor de Oncogenetică

1. Rețea oncogenetică interdisciplinară la nivel național și european
2. Crearea de Centre de referință în diagnosticul molecular oncogenetic
3. Studii epidemiologice extinse de oncogenetică populațională
4. Programe de cercetare oncogenetică
5. Crearea unor consorții europene de oncogenetică

Departamentul de Oncogenetică – Lanțul Oncogenetic



Structura departamentului de oncogenetică

1. **Secretariatul departamentului** unde se adresează pacienții sau familiile acestora pentru întocmirea unui dosar format din documente special stabilite în vederea analizării și intrării în programul de diagnostic molecular.

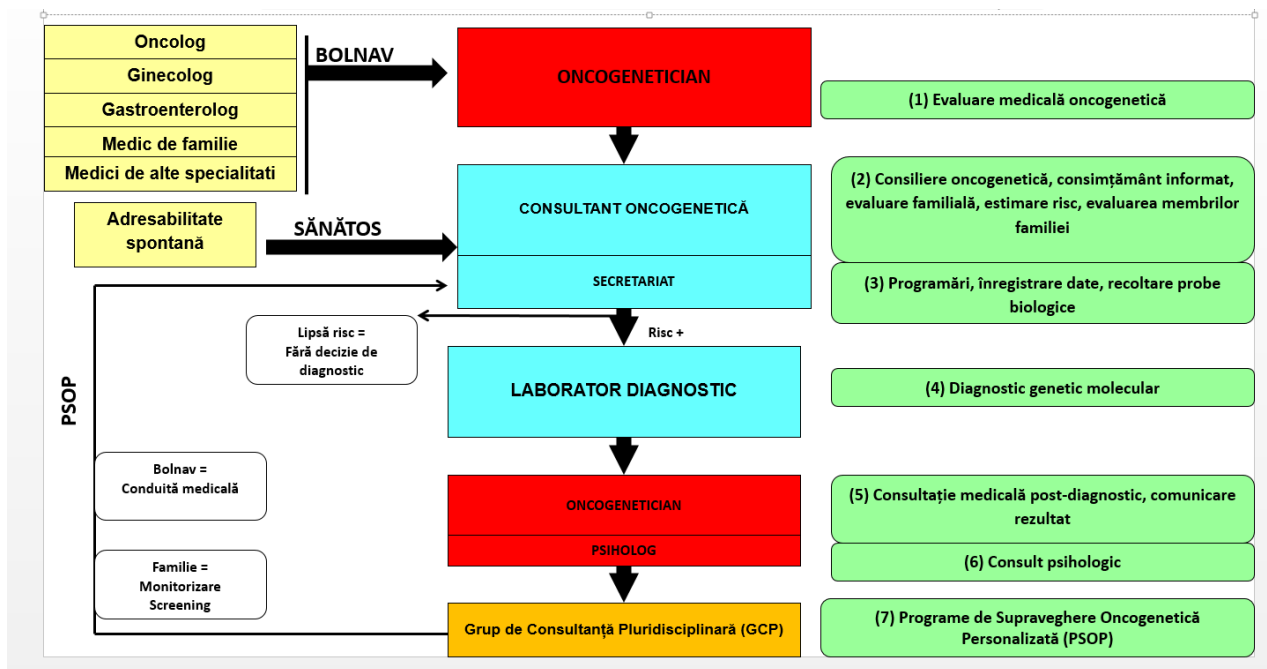
2. **Grupul de Consultanță Pluridisciplinară (GCP)** format din specialiști: epidemiolog, genetician, oncolog, chirurg oncolog, ginecolog, gastroenterolog, endocrinolog, medic de familie, specialist în etică, psiholog. Dosarele alcătuite la nivelul secretariatului Departamentului sunt supuse analizei GCP care, prin consultare pluridisciplinară, va decide evaluarea riscului ereditar prin efectuarea testării moleculare pentru identificarea mutației.

3. **Consult de Oncogenetică** (epidemiolog și genetician) care va aduce informații suplimentare cu privire a factorii de risc ereditari și cei neereditari.

4. **Testarea moleculară** va consta în analiza probele recoltate de la persoanele la care GCP a decis efectuarea acestei investigații și pe baza rezultatelor se va stabili diagnosticul de cancer ereditar.

5. **Dispensarizarea**, care va cuprinde un protocol personalizat de monitorizare aplicat atât la pacientul identificat cu mutație genetică, cât și la membrii din familie, cu test molecular pozitiv.

Structura Departamentului de Oncogenetică (Algoritmul de consultație)



Departamentul de Oncogenetică – Personal specializat

1. ONCOGENETICIAN

Rol: Consultații pre- și post-diagnostic oncogenetic, monitorizare oncogenetică a pacienților (Program de Supraveghere Oncogenetică Personalizată – PSOP).

2. CONSILIER ONCOGENETICĂ

Rol: Consiliere oncogenetică, pre- și post- rezultat al diagnosticului oncogenetic

3. SPECIALIST BIOLOGIE MOLECULARĂ

Rol: Diagnostic genetic molecular

4. PSIHOLOG

Rol: Consiliere psihologică oncogenetică, pre- și post- rezultat al diagnosticului oncogenetic

5. SECRETAR

Rol: Interacțiune cu pacienții, colectare date de contact și pentru evaluarea oncogenetică (anamneze familiale, factori de risc etc.), programări, gestionarea datelor prin software specializat

Structura Grupului de Consultanță Pluridisciplinară (GCP)

- Oncogenetician
- Consilier oncogenetică

- Genetician
- Oncolog
- Ginecolog
- Gastroenterolog
- Endocrinolog
- Chirurg oncolog
- Specialist biologie moleculară - responsabil diagnostic si tehnician biologie moleculara
- Epidemiolog
- Psiholog
- Specialist bioetică

Consultația de Oncogenetică

Consultația permite: identificarea indivizilor cu predispoziție ereditară la cancer și stabilirea riscurilor personale efective, având drept scop final prelungirea duratei de viață a persoanei/pacientului prin optimizarea monitorizării clinice.

Consultațiile se adresează atât pacienților cu cancer, cât și persoanelor sănătoase cu antecedente de cancer în familie, indicația unei consultații oncogenetice bazându-se pe identificarea formelor familiale de cancer.

Departamentul de Oncogenetică – Traseul pacientului

ANCHETA ONCOGENETICĂ – 2 întâlniri distincte

1. Consultatia pre-diagnostic

- Etapa I: înregistrarea informațiilor - secretar și psiholog
- Etapa II: consiliere privind riscul ereditar - secretar și consilier oncogenetician
- Etapa III: semnarea unui consimțământ informat + recoltarea de probe biologice – secretar si psiholog

2. Consultatia post-diagnostic

- Etapa I: comunicarea rezultatului - secretar și consilier oncogenetician
- Etapa II: consilierea privind programul de monitorizare – consilier oncogenetician
- Etapa III: consiliere - psiholog

Etapale consultatiei de Oncogenetică

- Consultația de oncogenetică este necesară atunci când se suspectează prezența unei boli genetice cu penetranță înaltă pe baza criteriilor clinice (ex. cancere rare, asocieri de neoplazii la același pacient, cancer mamar la bărbați) sau de agregare familială (ex. 3 persoane cu cancer în familie).

- Consultația se adresează pacientului diagnosticat cu cancer cu risc de agregare familială, dar și rudelor acestuia. Dacă se identifică prezența unei mutații genetice, etapa următoare este alcătuirea arborelui genetic, care permite identificarea tuturor subiecților cu risc potențial de a fi purtători ai mutației respective.

- Consultația de oncogenetică este realizată numai după obținerea consimțământului informat al pacientului sau al reprezentantului legal al acestuia.

- După evaluarea preliminară a dosarului pacientului de către oncologul medical, consultația medicală este individuală și se realizează de către o echipă multidisciplinară. În urma consultației, pacientului i se oferă rezultatul privind profilul de risc (risc ereditar/familial la care se asociază factorii non-genetici), rezultatul diagnosticului molecular,

dacă acesta dorește să-l cunoască, și informarea asupra măsurilor profilactice și/sau o alternative de urmărire periodică personalizată.

Consecința depistării unei mutații este luarea în evidență oncologică a subiectului și aplicarea unor măsuri de prevenție primară, secundară sau terțiară, precum:

- adaptarea/modificare unor măsuri terapeutice medicale sau chirurgicale (ex. excluderea tratamentului de substituție hormonală în menopauză);
- aplicarea diferită a măsurilor de screening și diagnostic precoce (debut la vârste tinere, frecvență înaltă, teste speciale);
- aplicarea individualizată a unor măsuri de prevenție: ovariectomie bilaterală, mastectomie bilaterală, tiroidectomie, ablația polipilor, utilizarea contraceptivelor etc.

Etapele diagnosticului molecular

1. Extracția ADN
2. Pre-screening mutațional (mutații recurente)
3. Amplificarea PCR a regiunilor de interes
4. Purificarea produsilor PCR
5. Secvențierea ampliconilor
6. Purificarea produsilor de secvențiere
7. Electroforeza capilară
8. Interpretarea rezultatelor

Programul de Supraveghere Oncologică Personalizată (PSOP)

Etapă importantă, prin coroborarea informațiilor complexe care trebuie să contribuie la înțelegerea de către persoana diagnosticată a noțiunii de risc ereditar, împreună cu toate implicațiile sale, atât pentru persoana care solicită consultant de oncogenetică, cât și pentru membrii familiei identificați cu mutație.

Soluțiile oferite în cadrul Programului de Supraveghere Oncogenetică Personalizată (PSOP)

Persoane cu mutații BRCA

- **supraveghere preventivă pentru cancer mamar (BRCA)**, care constă în: examinarea clinică a sânilor la 6-12 luni și mamografie/RMN anual începând cu 18 ani;
- **supraveghere preventivă pentru cancer ovarian (OVCA)**, care constă în: dozarea anuală a CA-125 seric începând cu vârsta 25 de ani, examinare ginecologică la 6 luni și ultrasonografie transvaginală anual;
- **modificarea stilului de viață** (dietă, alcool, etc.);
- **chemoprevenție** (BRCA & OVCA) cu tamoxifen, contraceptive orale;
- **mastectomie profilactică bilaterală**, care poate reduce riscul BRCA cu >90%;
- **ovariectomie profilactică bilaterală**, care poate diminua riscul OVCA cu >95%, iar la pre-menopauză reduce riscul de BRCA cu aproximativ 50%.

Persoane cu mutație MMR, APC

- **monitorizare periodică** prin repetarea colonoscopiei la 2-3 ani, încă din perioada adolescenței;
- **periodicitatea testării** este ajustată în funcție de numărul, dimensiunile, caracterele polipilor;
- **alte măsuri de reducere a riscului**: colectomia sau proctocolectomia care pot fi

propușe având în vedere că riscul de apariție al cancerului ajunge la 100% la 50 ani și că incidența cea mai mare de apariție este în decada a 3-a de viață.

Consilierea psihologică

- Consilierea și testarea oncogenetică sunt experiențe intrafamiliale cu care se confruntă individul și membrii din familia acestuia, care implică uneori decizii medicale dificil de gestionat, cum ar fi: probleme etice, legale și psiho-sociale complexe.

- Consilierea psihologică individuală și familială este orientată către dezvoltarea unor modele de adaptare și de integrare pentru o abordare cât mai bună a riscului oncogenetic, urmărindu-se menținerea unui nivel ridicat al calității vieții individului și familiei acestuia.

- Variabilele de bază, care influențează decizia persoanei, la nivel psihologic, de a se implica în procesul de testare și consiliere genetică sunt: percepția de risc, beneficiile așteptate sau limitări ale testării genetice, stresul general, psihologic sau prognosticul unui diagnostic oncologic la un moment al vieții, lipsa de încredere în reacțiile emoționale atunci când se confruntă cu evenimente negative, nivelul așteptărilor de sprijin familial și comunicare în cadrul familiei.

- Impactul psihologic asupra individului poate fi influențat de diverși factori cum ar fi: probleme de anxietate, neînțelegerea informațiilor medicale sau problemele familiale ce pot să apară în diverse etape ale Programului de Supraveghere Oncogenetică Personalizată, în timpul elaborării istoriei familiale (întocmirea arborelui genetic), în perioada de așteptare a rezultatului testului, la aflarea rezultatului testului oncogenetic, atunci când alege punerea în aplicare a recomandărilor de prevenție oncologică.

Multidisciplinaritatea

- Abordarea multidisciplinară propusă în acest context are drept scop facilitarea înțelegerii riscului de predispoziție genetică precum și a posibilităților de gestionare medicală a acestui risc, fără a genera o anxietate nepotrivită.

- Geneticienii și clinicienii vor transmite informațiile într-o manieră progresivă, cunoscând dificultatea de a furniza o informație complexă într-un context emoțional încărcat de faptul existenței unui istoric familial sau personal.

- Obiectivul acestei comunicări este de a ameliora percepția riscului dezvoltării bolii, precum și cunoașterea aspectelor genetice pertinente în acest context, fără a agrava îngrijorarea emoțională, favorizând alegerea clară între diferitele opțiuni, cum ar fi luarea deciziei de a face un test și apoi de a face față consecințelor rezultatului acestuia.

Indicatori urmăriți pentru atingerea obiectivelor Departamentului de Oncogenetică

1. Indicatori fizici

- număr total de persoane evaluate pentru stabilirea pe criterii clinice și epidemiologice a riscului oncogenetic: număr/an

- număr de bolnavi cu cancer și risc ereditar la care se efectuează testul de diagnostic molecular, pentru identificarea mutației: număr/an

- număr de teste moleculare efectuate pentru persoane fără cancer, dar eligibile pentru monitorizarea oncogenetică, pentru identificarea mutației: număr/an

- număr de persoane, ca membri din familiile pacienților cu cancer și risc ereditar, la care se efectuează testul de diagnostic molecular, pentru verificarea prezenței mutației: număr/an

- număr de persoane incluse în sistemul de monitorizare prin Program de Supraveghere Oncogenetică Personalizată: număr/an

2. Indicatori de eficiență

- cost mediu/persoană diagnosticată cu risc oncogenetic prin investigații clinice și epidemiologice (test de screening epidemiologic): valoare în moneda națională;
- cost mediu/persoană diagnosticată pentru risc oncogenetic de cancer mamar, cancer ovarian sau cancer colorectal, prin investigații moleculare pentru identificarea mutației: valoare în moneda națională;
- cost mediu/persoană înrudită cu un bolnav diagnosticat genetic prin teste moleculare pentru riscul de cancer mamar, cancer ovarian și cancer colorectal, pentru verificarea prezenței mutației: valoare în moneda națională.

3. Indicatori de rezultat

- creșterea cu A% a numărului de persoane depistate prin screening epidemiologic și care prezintă un risc potențial pentru cancer mamar, cancer ovarian și cancer colorectal;
- creșterea cu B% a numărului de persoane cu cancer mamar, cancer ovarian și cancer colorectal, depistate prin diagnostic molecular ca purtătoare de mutații genice;
- creșterea cu C% a numărului de persoane din familiile pacienților cu cancer, depistate prin diagnostic molecular, ca purtătoare de mutații genice prin transmitere autosomal dominantă;
- scăderea cu până la D% a numărului de persoane diagnosticate cu cancer mamar și cancer ovarian din familii cu risc oncogenetic, în urma monitorizării prin Program de Supraveghere Oncogenetică Personalizată;
- scăderea cu până la E% a numărului de persoane diagnosticate cu cancer colorectal din familii cu risc oncogenetic;
- selectarea, în funcție de tipul mutației genetice, a X% dintre persoanele cu risc genetic, care vor primi terapie medicamentoasă sau chirurgicală profilactică.

Managementul Departamentului : Cheltuieli pentru desfășurarea activităților

I. Dotare, funcționare

- creare de spații cu circuit corespunzător (cabinet de secretariat, cabinet de consultație Oncogenetică, cabinet de recoltare probe și discutii individuale cu psihologul sau alți specialiști, Laborator de analize moleculare cu circuit corespunzător)
- aparatură, dotare Laborator de analize moleculare
- menținerea Departamentului (cheltuieli întreținere, reparații, dotare suplimentară etc.)

II. Cheltuieli pentru desfășurarea activităților

- cheltuieli pentru serviciile prestate de către specialistul consultant de oncogenetică, responsabilul de diagnostic molecular, Grupul de Consultanță Pluridisciplinară, secretariat;
- cheltuieli pentru activitatea de diagnostic molecular prin plata consumabilelor și activităților de optimizare a tehnicilor de diagnostic molecular (validare internă și externă), de funcționare și întreținere a laboratorului de diagnostic;
- cheltuieli privind achiziționarea, potrivit legii, de consumabile de birotică necesare elaborării documentelor cuprinse în dosarul persoanei monitorizate, a ghidurilor metodologice și materialelor informative tipărite cu privire la riscul oncogenetic (pentru medici, personal medical mediu, pacienți și familiile lor);
- cheltuieli privind tipărirea ghidurilor metodologice și materialelor informative cu privire la riscul oncogenetic (pentru medici, personal medical mediu, pacienți și familiile lor);
- taxe postale, plata convorbirilor telefonice pentru programarea pacienților și a membrilor familiei la consultul oncogenetic
- cheltuieli rezultate din activitatea de formare profesională: cheltuieli de organizare a cursurilor de educație și formare, simpozioanelor, conferințelor și congreselor

- cheltuieli legate de activitatea de îmbunătățire, întreținere și introducere de date în site-urile și registrul național de cancer.

Mesaj final

- Oncogenetica implică un proces pluridisciplinar care asociază geneticieni, consilieri în genetică, oncologi, specialiști clinicieni și psiho-oncologi, pentru a răspunde mai bine celor 3 dimensiuni principale: educația (nevoia de informație), ajutorul în luarea unei decizii și sprijinul psihologic (ajutorarea adaptării).
- Schimburile periodice de opinie între profesioniști vor permite colectarea informațiilor și a analizarea percepțiilor pentru o mai bună înțelegere globală a așteptărilor, a valorilor, a alegerilor precum și a eventualelor dificultăți psihologice. Acest proces trebuie să fie garanția unui demers care vizează respectul și autonomia pacientului în luarea deciziei sale.
- Pentru a fi acceptabilă, evaluarea și monitorizarea oncogenetică trebuie să dovedească siguranță, precum și o inversare a balanței de "efecte secundare", rezultatul fiind în favoarea îmbunătățirii supraviețuirii și/sau a calității vieții individului în cauză.
- Oncogenetica prin activitățile specifice din cadrul unor departamente specializate va contribui la reducerea mortalității și prin depistarea precoce și creșterea calității vieții prin acțiunile prevenționale sau terapeutice personalizate.

Bibliografie

- Bignon Yves-Jean, 1997, ONCOGENETIQUE. Vers une médecine de présomption/prédiction. Eds. Tec & Doc Lavoisier, ISBN: 2743001909
- Bignon Yves-Jean, 2015, Selected ethical issues in oncogenetics. J Int Bioethique Ethique Sci. 2015, 26(3):217-25, 271.
- Cavaillé M, Bignon YJ, 2017, Cancer: carcinogenesis, oncogenetic. Rev Prat. 2017, 67(6):e263-e270.
- m.rohlim.fr › sites › files › files › Oncogenetique • www.oncogenetica.umfiasi.ro
- <https://www.vumc.com> › clinical-genetics › onco... • <https://www.imperial.ac.uk> › cancer
- <https://www.erris.gov.ro>
- <https://www.hadassah-med.com> › departments
- <https://www.gustaveroussy.fr> › department-medic

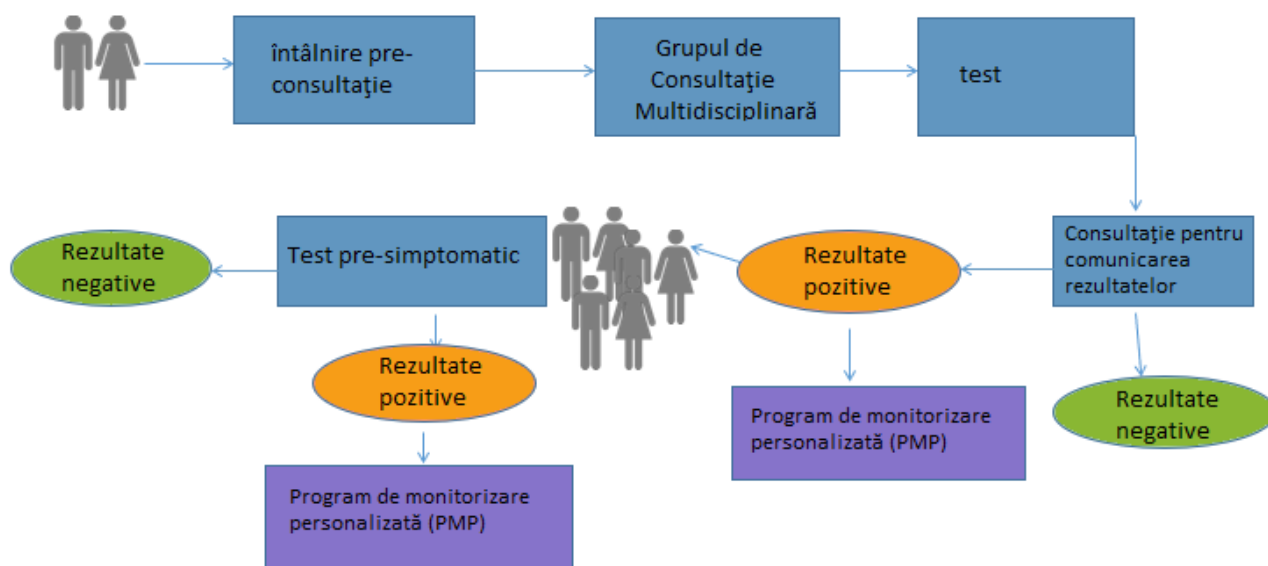
II.2. Includerea pacienților și a familiilor în programul oncogenetic.

Cum se utilizează software-ul oncogenetic

Obiective de învățare

- să cunoască monitorizarea generală a programului oncogenetic
- să înțeleagă rolul și implicațiile departamentului secretariat în fiecare etapă a programului oncogenetic
- să poată utiliza software-ul oncogenetic;

Urmărirea generală a cazului prezentată în contextul sindromului cancerului ereditar



Primul consult oncogenetic

- Primul consult oncogenetic are mai multe etape.
- În primul rând, va fi organizată o întâlnire înaintea consultării cu un consilier genetic. În timpul acestei întâlniri - va fi proiectat cel mai complet arbore genealogic posibil. Vor fi solicitate mai multe informații:
 - datele personale
 - întrebările despre diagnostic: - care este diagnosticul clinic, imagistic sau anatomopatologic? Tipul tumorii, investigații biochimice, markeri tumorali etc.
 - care a fost vârsta diagnosticului?
 - ce membri ai familiei au cancer?
 - câți ani aveau la momentul diagnosticului?
 - întrebări despre factorii de risc de mediu și comportamentali.
- Ancheta se va concentra astfel pe istoricul cancerului celor două ramuri ale familiei, maternă și paternă. Dosarele medicale trebuie colectate pe cât posibil. Transmiterea ereditară va fi explicată pacientului și vor fi furnizate pacientului mai multe informații și materiale suplimentare.
- În majoritatea cazurilor, predispoziția ereditară la cancer este expusă riscului de transmitere la unul din doi (50%) copii din generația următoare (așa-numitul „autosomal

dominant”).

Grup de consultare multidisciplinară

Toate dosarele pacienților vor fi discutate în Grupul de consultare multidisciplinară. Acest grup va evalua riscul de cancer și va decide despre oportunitatea testării genetice. Pacienții index care sunt considerați a fi cu risc mare vor fi invitați pentru a doua consultație. În timpul acestei consultații, pacientul va primi sfaturi cu privire la o posibilă predispoziție ereditară la cancer, indiferent dacă este sau nu nevoie de un test genetic, și vor fi transmise recomandările pentru îngrijirea și monitorizarea pacientului și a rudelor apropiate ale acestuia, în eventualitatea unui rezultat pozitiv al testului genetic.

Analiza genetică inițială se efectuează pe un test de sânge prelevat de la membrul familiei afectat care are cea mai mare probabilitate de a fi avut o mutație (= caz index).

Pacienții vor semna un consimțământ informat (obligatoriu) care îi va notifica cu privire la:

- dreptul de a refuza comunicarea rezultatului;
- anonimatul total al rezultatelor
- relevanța unui rezultat pozitiv sau negativ
- importanța acestui rezultat pentru restul familiei sale, drepturile de proprietate intelectuală asupra rezultatelor testului.

Consilierea psihologică este oferită în mod sistematic. Cu excepția indicațiilor specifice de urgență, timpul dintre prima consultare și raportul de rezultat este variabil și poate fi lung (cel puțin 12 luni).

Comunicarea rezultatului - consultația

• Odată ce analiza genetică este finalizată, pacientul primește un e-mail sau un apel telefonic care îl informează despre disponibilitatea rezultatelor. Consultația este esențială pentru obținerea acestor rezultate, explicarea lor de către oncogenetician și luarea în considerare a oricărei posibile monitorizări.

• Dacă nu se identifică nicio anomalie genetică, analiza se numește negativă, ceea ce înseamnă că genele implicate nu par să fie responsabile pentru istoricul familiei. În funcție de istoricul familial, medicul va recomanda supravegherea medicală adecvată. Alte gene pot fi testate.

• Dacă este identificată o mutație genetică, o astfel de mutație este, prin urmare, responsabilă pentru un risc crescut de a dezvolta cancer în familie: la acele rude care au moștenit mutația. Monitorizarea regulată și îngrijirea specifică a persoanelor cu risc genetic vor fi apoi propuse pentru screening precoce [Programul de monitorizare personalizată (PMP);].

- Se recomandă în mod sistematic consilierea psihologică.

Test pre-simptomatic

Boala care provoacă mutații se transmite din generație în generație, astfel încât purtătorul trebuie să-și informeze rudele - cel mai bine direct sau prin oncogenetician - despre toată ramura eredității afectate (dacă se poate specifica), astfel încât acestea să poată face și un test pentru a determina dacă au sau nu aceeași mutație. Aceștia vor reveni, în acest caz, ca parte a unui test pre-simptomatic.

Poate determina starea unui individ fără tumori în ceea ce privește o mutație semnificativă identificată anterior în familia lor.

Are 3 etape.

PASUL 1: Consultați medicul oncogenetician

- Aceasta este o consultație informativă care explică caracteristicile acestei anomalii.

Răspunde la întrebări precum:

- Cum se transmite această anomalie?
- Cât de probabil este să o fi moștenit?
- Ce risc va avea acest lucru?
- Ce monitorizare va fi propusă? ...
- Este, de asemenea, posibil ca aceste informații preliminare să poată fi transmise de cazul index sau de ruda care răspunde de informațiile despre familie.

PASUL 2: timp pentru reflecție

Un timp pentru reflecție este indispensabil. Atunci când se ia decizia, este programată o nouă întâlnire care permite inițierea investigației moleculare cât mai curând posibil, deoarece riscul de a fi purtător este de 50%. Intervenția psihologului, care este foarte utilă și complementară cu cea a echipei medicale, trebuie să fie implicată în timpul de reflecție.

PASUL 3: primirea rezultatului

- Timpul dintre prima consultație și obținerea rezultatului este de obicei de maximum 2-3 luni, iar oncogeneticianul oferă rezultatele într-o consultație suplimentară.
 - Dacă rezultatele sunt negative - absența mutației familiale (statistic una din două), atunci persoana are un risc de cancer comparabil cu populația obișnuită.
 - Dacă mutația este prezentă, atunci persoana are un risc mai mare decât populația obișnuită de a dezvolta cancer).
- Urmărirea pacienților nou identificați, predispuși la cancer ereditar, este discutată în timpul întâlnirilor de Grupului de consultație multidisciplinară (MCM).

PMP- program de monitorizare personalizat

- De obicei prezentat în timpul consultației și vizează anunțarea rezultatelor moleculare.
- Mai multe alte documente pot fi date pacientului în timpul acestei consultații (prospect informativ cu privire la predispozițiile genetice, broșură de prezentare a programului, caiet de urmărire personalizat ...) și, dacă pacientul este de acord să fie inclus în programul de urmărire, este necesar un acord. Poate fi semnat la sfârșitul acestei consultații sau după o perioadă de reflecție
- Acesta este o schemă de urmărire general acceptată pentru a utiliza o consultație deja programată și pentru a înmâna pacientului programul PMP. Cu toate acestea, se aplică numai persoanelor cu risc foarte mare de cancer nou identificat, prospectiv.
- Trebuie adoptate diferite abordări pentru a solicita acordul și apoi pentru a preda programul PMP persoanelor cu diagnostic molecular și risc crescut de cancer identificat în alte instituții.
- Aceștia sunt inițial contactați prin telefon sau poștă, astfel încât li se prezintă posibilitatea de a urmări un program de gestionare a pacienților. Următorul pas este de a propune o consultație, iar pacienții trebuie să permită actualizarea datelor individuale și familiale. Poate fi însoțit de o evaluare clinică care include, dacă este necesar, o examinare suplimentară. La sfârșitul acestei etape, pacientul trebuie să semneze consimțământul informat. Prin urmare, programul de urmărire va fi discutat mai târziu, în cadrul ședințelor de consultare multidisciplinară (MCM), iar PMP dezvoltat ar putea fi livrat prin poștă sau prezentat în timpul unei noi consultări.
- Trebuie remarcat faptul că prima scrisoare trimisă poate conține, pe lângă prezentarea programului, un chestionar pentru actualizarea datelor pacientului și consimțământul de a participa la program. În acest caz, toate consultațiile preliminare pot fi omise, iar pacientul se va întâlni cu echipa pentru prima dată la consultarea menită să pregătească

și să livreze programul PPFU.

Urmărire internă

- Dacă persoana este de acord să fie monitorizată în cadrul instituțiilor asociate programului, va beneficia de mai multe avantaje: multidisciplinar (implicând toți partenerii care ar putea fi solicitați ca parte a urmăririi acesteia) și facilitate (se va face consultanță) într-o singură zi și în același loc dacă este posibil).

- Trebuie găsite noi organizații interterme care să eficientizeze circuitele, promovând aderarea programului și asigurând urmărirea pe termen lung.

Programele au efectuat una sau mai multe dintre următoarele acțiuni:

- stabilirea operațiunilor comune între diferitele servicii implicate în monitorizare;
- crearea secretariatelor sau a centrelor de monitorizare pentru a asigura planificarea centralizată și coordonată a consultărilor și analizelor de supraveghere;

- crearea unui singur punct de contact (unitatea de loc) care să faciliteze accesul pacientului la facilități multidisciplinare;

- programarea, acolo unde este posibil, a tuturor examinărilor și consultărilor: examinări ginecologice, monitorizare radiologică, proceduri endoscopice, evaluări biologice, consultații și consiliere genetică, sprijin psihologic într-o zi sau două (unitate de timp).

Urmărire externă

- Persoana poate decide, de asemenea, să fie monitorizată în afara instituțiilor asociate programului, în apropierea locului de reședință. În acest context, programul își propune să structureze o rețea de profesioniști (în principal ginecologi, gastroenterologi și radiologi) care practică în cel mai apropiat oraș în instituțiile de sănătate publice sau private.

- Au fost adoptate în general câteva abordări diferite pentru a încuraja profesioniștii să participe la această rețea:

- contactarea tuturor profesioniștilor din regiune prin poștă, telefon sau la întâlniri de informare;

- solicitarea rețelelor regionale de cancer, structurilor sau asociațiilor de screening departamentale, această abordare ar putea face posibilă atingerea unei game largi de specialiști;

- solicitarea pacientului în mod direct să disemineze informațiile către unii medici de referință aleși.

Culegerea rezultatelor de monitorizare

Deoarece pacientul începe să fie monitorizat, programul trebuie să colecteze rezultatele supravegherii și examinărilor. Pot fi propuse diferite metode de recuperare a datelor, mai ales atunci când monitorizarea se face în mod extern:

- cererea directă a persoanei monitorizate,
- colaborare/contact cu medicul de referință,
- posibilă programare pentru o consultare sumară.

Poate fi utilizat software-ul de urmărire, capabil să genereze mesaje de alertă atunci când rezultatele examinărilor nu au fost primite (consultarea planificată nu a fost efectuată sau datele nu au fost transmise). Dar fără acest tip de software, departamentul de secretariat va trimite un mesaj de reamintire pacientului și/sau medicului său, cu o periodicitate predefinită, prin diferite moduri (e-mailuri securizate, apeluri telefonice etc.).

La primirea rapoartelor, calitatea și rezultatele examinărilor sunt încărcate în dosarul personal al pacientului:

- dacă programul de urmărire este respectat, următoarele examene sunt programate

automat în funcție de periodicitatea stabilită în PMP;

- dacă s-au produs evenimente subincurente (monitorizare radiologică specială, sarcină, orice semn de cancer) sau dacă s-a efectuat o intervenție chirurgicală preventivă, supravegherea este discutată din nou în timpul unei noi consultări multidisciplinare și PMP poate fi actualizat.

Informaticizarea datelor și lansarea monitorizării

- Semnătura consimțământului acordat de pacient marchează începutul real al monitorizării sale coordonat de programul PMP.

- Fișierul pacientului va fi creat și salvat într-un software care oferă posibilitatea de a declanșa stabilirea programărilor, a mesajelor de alertă, mementourilor etc., asigurându-se că monitorizarea este în conformitate cu recomandările programului PMP (adică examinări planificate, date de realizare, frecvențe etc.).

- Există mai multe tipuri de software și toate includ două caracteristici obligatorii de monitorizare: editarea întâlnirilor, mementouri și mesaje de alertă și colectarea rezultatelor examinărilor ulterioare.

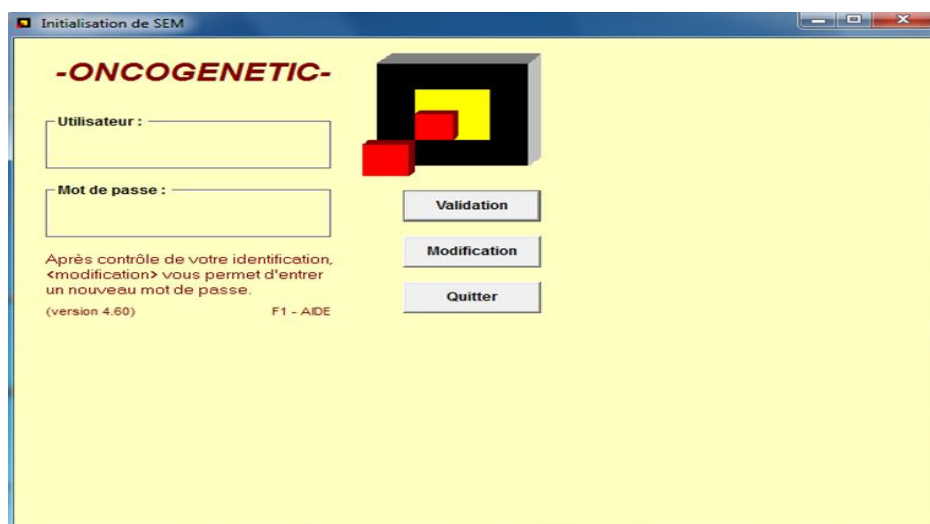
Resurse IT

- Pentru toți pacienții considerați a fi cu un risc ridicat, un fișier personal este creat într-o bază de date utilizând unul dintre software-urile disponibile. În secția noastră, baza de date a pacienților este gestionată utilizând un software **SEM (Statistică Epidemiologică în Medicină)** modificat - numit GATACA. Software-ul este creat la Centrul Jean Perrin din Clermont-Ferrand, Franța, și ne-a fost dat pentru utilizare.

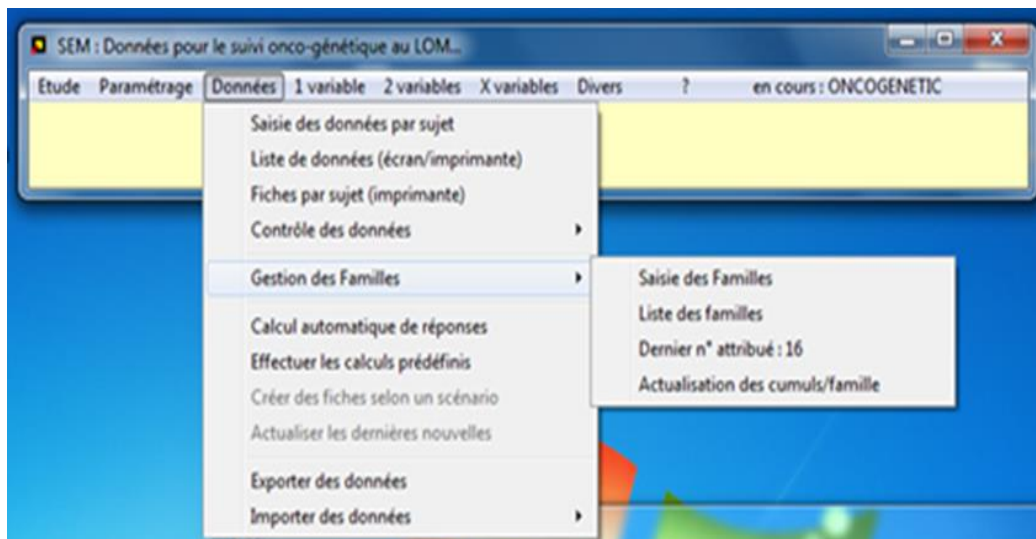
- Este un instrument flexibil de gestionare a datelor medicale și biologice. În această nouă versiune, această gestionare se bazează pe un manager de baze de date standard (Microsoft ACCESS și SQL-Server sunt acceptate). Sunt acceptate toate tipurile de date, în special datele textuale, cum ar fi comentariile. SEM vă permite să gestionați un dosar medical.

- SEM este deosebit de eficient pentru gestionarea studiilor (terapeutice sau de altă natură) și a sondajelor: pentru a face acest lucru, aproape jumătate din programe îndeplinesc sarcini care permit crearea de chestionare, tipărirea de carduri, etichete, răspunsuri controlate la confiscare, randomizare, extracții, liste, importuri/exporturi, fuziuni etc., oferind în același timp funcții pentru a asigura confidențialitatea datelor

- software care are și un modul dedicat consultațiilor și chiar laboratoarelor de oncogenetică și, prin urmare, este capabil să gestioneze și adnotările clinice și biologice, datele genetice (arborii genealogici, istoricul familial ...), testele genetice și rezultatele acestora.



Pagina de pornire SEM, identificarea utilizatorului



Managementul bazei de date

Dosarul personal al pacientului

- Consultări oncogenetice
- Gestionarea evidențelor pacienților și a acestora, gestionarea evidenței familiale, construirea arborilor genealogici, cerințele de testare genetică, programarea programărilor
- Laboratoare de Oncogenetică
- Gestionarea evidenței pacientului și a familiei, teste genetice, rezultate, editarea rapoartelor
- Colectarea, înregistrarea și arhivarea datelor și/sau rapoartele de monitorizare

Introducerea formularelor de urmărire cu conținut configurabil | Arhivarea digitală a înregistrărilor testelor în fișierul persoanei

Fișier de testare genetică

Înregistrează date despre modificarea genetică identificată după testarea genetică pentru cazurile index și membrii familiei.

• Odată ce PMP este pregătit și prezentat, programele trebuie să asigure că monitorizarea pacientului este efectuată, indiferent de locația îngrijirii sale. Pentru a face acest lucru este necesară utilizarea unui software de monitorizare dedicat doar acestei supravegheri și care prezintă cel puțin două funcționalități esențiale pentru monitorizarea persoanelor cu risc foarte mare de cancer:

- 1) trimiterea de memento-uri despre întâlniri/mesaje de avertizare și
- 2) colectarea rezultatelor examinărilor ulterioare.

Mesaj final

Ø Programul oncogenetic este o procedură de urmărire atât logică, cât și complexă, care trebuie implementată în cadrul Departamentului de Oncogenetică.

Ø Activitatea departamentului de secretariat constă în colectarea datelor personale ale pacientului, gestionarea programului de monitorizare și rezultatul stocării programului de monitorizare, dar și operațiuni comune între diferitele servicii implicate în monitorizare și familia pacientului.

Ø Există mai multe tipuri de software folosit pentru a ajuta aceste activități, dar toate oferă cel puțin două caracteristici care sunt obligatorii pentru monitorizare: editarea mementourilor de întâlnire și a mesajelor de alertă și colectarea rezultatelor examinărilor ulterioare.

Bibliografie

Institut national du cancer ONCOGÉNÉTIQUE, Consultations & laboratoires en 2017
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire>

D. STOPPA-LYONNET, C. NOGUÈS, H. SOBOL, F. EISINGER Consultations de génétique et prédisposition aux cancers du sein
<http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/201/?sequence=20>

Chrystelle Colas*La consultation d'oncogénétique en pratique. de l'Hépatogastroentérologue •Vol. XII - n°6 - novembre-décembre 2009
<https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15898.pdf>

© /Thésaurus - Femmes porteuses d'une mutation de BRCA1 ou BRCA2 /Détection précoce du cancer du sein et des annexes et stratégies de réduction du risque, Collection recommandations et référentiels, INCa, avril 2017.

<http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/SOINS/oncogenetique/Synthese-Oncogenetique-2012.pdf>

II.3.1. Criterii de selecție. Dificultăți și provocări în cancerul colorectal ereditar

Obiective de învățare

- să înțeleagă caracteristicile cancerelor colorectale ereditare
- să înțeleagă cine ar trebui să vină la consultarea oncogenetică
- criterii pentru identificarea riscului ereditar în cancerul digestiv (HNPCC + polipoză)
- criterii clinice
- criterii medicale de necesitate pentru teste genetice specifice
- strategii de testare moleculară în cancerul colorectal ereditar

Introducere

Aproximativ 5% până la 10% din cancerul de colon sunt ereditare.

Sindroamele majore ale cancerului de colon ereditar sunt:

- Sindromul Lynch - cunoscut anterior drept Cancer colorectal non-polipozic ereditar (HNPCC)
- Polipoză adenomatoasă familială (PAF).

În ultimele decenii, extinderea registrelor de cancer familial și avansarea în genomică au dus la dezvoltarea criteriilor clinice de diagnostic pentru sindroame ereditare specifice, precum și la descoperirea mai multor gene în care mutațiile germinale predispun indivizii la manifestări neoplazice asociate sindromului.

Pe baza istoricului personal și familial al cancerului, consilierii oncogenetici pot:

- identifica nivelul de risc
- determina dacă testarea genetică este adecvată
- furniza orientări pentru o strategie de depistare precoce și de prevenire.

Caracteristicile cancerelor cu predispoziție ereditară

- Istoricul familial = cel mai bun și mai ușor mod de a identifica purtătorii de mutații la genele de predispoziție
- Caracteristicile clinice generale ale cancerelor cu predispoziție ereditară:
 - Aglomerarea familială (≥ 3 cazuri de cancer în aceeași familie)
 - Vârsta la diagnosticul precoce, comparativ cu cancerul din populația generală
 - Cancere bilaterale/multifocale
 - Cancere multiple

Criterii de selecție pentru predispoziția la cancerul de colon

- Cancer de colon diagnosticat la < 50 ani
- Multiple neoplazii colonice prezente, fie sincrone sau metacronice
- Multiple cancere primare diagnosticate, fie colonice sau extracolice
- Pe parcursul vieții ≥ 10 adenoame prezente sau ≥ 2 polipi hamartomatoși caracteristici histologic
- Cancer de colon la > 1 generație din familia persoanei
- Aglomerare de cancere extracolice la membrii familiei

Cine ar trebui să vină la consultațiile de oncogenetică?

- Situații comune - risc autozomal dominant
 - 3 sau mai multe cazuri în aceeași linie familială
 - 2 sau mai multe cazuri într-o familie restrânsă, ori pentru o formă de cancer mai

- rară
- 1 sau 2 cazuri de cancer la persoane tinere
- Mai multe cancere la aceeași persoană
- Indicații de consultație pentru identificarea cancerului de colon ereditar:
 - cancer de colon la o persoană sub 40 de ani
 - polipoză digestivă
 - cancere multiple
 - cancer la un geamăn monozigot

Criterii de identificarea riscului ereditar la cancerele digestive (HNPCC + polyposis)

- Departamentul de Oncogenetică primește frecvent pacienți de la serviciile de oncologie:
 - Oncologie digestivă
 - Gastroenterologie
 - Chirurgie generală
 - **Ginecologie - !!! 5% din cancerele uterine (endometriale) pot fi ereditare, asociate cu sindrom Lynch**
- sunt necesare informații despre: histologia chiuretajului biptic, vârsta, alte tipuri de cancer, istoricul ereditar-colateral al tumorilor asociate cu sindromul Lynch;
- Paciente cu carcinom endometrioid, cu tipuri histologice de carcinom cu celule clare sau nediferențiate, cu vârsta mai mică de 60 de ani sau măcar cu o tumoră asociată cu sindrom Lynch sunt contactate după completarea tratamentului inițial și invitate să își facă o programare la Departamentul de Oncogenetică.

Criterii de selecție pentru testarea genetică în cancerul de colon ereditar

- Sindroamele HNPCC și FAP cauzează 2-4% și, respectiv, 1% din cazurile de cancer colorectal
- **Sindroame Lynch**
 - Criteriile Bethesda
 - Criteriile Amsterdam
- **Polipoza Adenomatoasă Familială (forma completă / atenuată)**
 - diagnostic clinic (colonoscopic - numărul polipilor)
- În 20-25% din cazurile de CRC care au caracteristici sugestive pentru cancerele ereditare, anomaliile genetice responsabile nu sunt încă clar descrise și sunt cunoscute sub numele de CRC-uri familiale
 - strategiile de monitorizare a individului și a familiei se bazează pe criterii clinice

Criterii pentru identificarea riscului ereditar în cancerele colorectale (HNPCC + polipoză)

3 întrebări esențiale:

- Aveți o rudă de gradul întâi care a dezvoltat cancer colorectal înainte de vârsta de 50 de ani?
 - Ați dezvoltat cancer colorectal înainte de vârsta de 50 de ani?
 - Aveți cel puțin 3 rude care au dezvoltat cancer colorectal?
- Prin aceste 3 întrebări se identifică:
- 77% dintre persoanele cu risc înalt de predispoziție ereditară
 - 95% din familiile cu sindrom Lynch cu mutații MMR

Criterii clinice pentru determinarea riscului crescut de cancer colorectal ereditar în HNPCC

- au fost înființate pe baza a patru reuniuni de experți în Amsterdam (2) și Bethesda (2);

- elementele clinice ale celor patru ghiduri sunt complementare;
- sunt suficiente pentru a identifica caracterul familial al cancerului colorectal și pentru a justifica direcționarea pacientului sau a familiei către Departamentul de Oncogenetică.

Criteriile Amsterdam I	Criteriile Amsterdam II	Criteriile Bethesda (modificate)
Cel puțin trei rude cu cancer colorectal	Cel puțin trei rude cu cancere asociate cu HNPCC	Un caz de cancer colorectal la vârsta < 50 ani
Un caz trebuie să fie rudă de gradul I cu celelalte două	Unul dintre cazuri trebuie să fie rudă de gradul I	Prezența cancerelor colorectale sincrone și metacronice sau a altor tumori asociate cu HNPCC
Prezența cancerului în cel puțin două generații succesive	Prezența diferitelor tipuri de cancer la două generații succesive	Prezența unui caz de cancer colorectal asociat instabilității microsatelitare la o vârstă < 60 ani
Unul dintre cazuri are vârsta < 50 ani	Unul dintre cazuri la o vârstă < 50 ani	O rudă de gradul întâi, cu cancer colorectal sau asociat HNPCC la o vârstă mai mică de 50 de ani
Se exclud cazurile de polipoză adenomatoasă	Se exclud cazurile de polipoză adenomatoasă	Cel puțin două rude de gradul unu sau doi cu cancer colorectal sau asociat cu HNPCC, la orice vârstă
HNPCC = cancer colorectal non-polipozic ereditar * Cancere asociate HNPCC: Colorectal, endometrial, stomac, ovarian, ureter/renal pelvis, creier, intestin subțire, căi hepatobiliare și cutanat		

Criterii de necesitate medicală pentru teste genetice specifice

Cancer colorectal non-polipozic ereditar (HNPCC)/sindromul Lynch (LS):

• testarea genetică pentru HNPCC (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, analiza secvenței EPCAM) necesară din punct de vedere medical pentru membrii care îndeplinesc oricare dintre următoarele criterii:

- Membrul îndeplinește criteriile Amsterdam II sau recomandările revizuite(vezi anexa); *sau*
- Membrul este diagnosticat cu cancer endometrial înainte de vârsta de 50 de ani; *sau*
- Membrul are o rudă de gradul 1 sau 2 cu o boală confirmată a fi produsă de o mutație a HNPCC (gene MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) ca urmare a terstării rudei de gadul unu sau doi; *sau*
- Membrul prezintă un risc $\geq 5\%$ de LS pe un model validat de predicție a mutațiilor (ex. MMRpro, PREMM[MMRpredict).

Sindromul Lynch – pe scurt

Sindromul Lynch este suspectat în următoarele cazuri:

- Pacienți cu cancer colorectal sincron sau metacronic (CRC)
- CRC înaintea vârstei de 50 de ani
- cancere multiple asociate cu sindromul Lynch (ex. CRC și endometrial, ovarian, stomac, intestin subțire sa renal pelvis/ureter)
- aglomerare de cancere familiale asociate cu sindromul Lynch.

Candidații pentru evaluarea genetică:

- toți pacienții nou diagnosticați cu CRC (alternativ, cei diagnosticați <70 de ani);
- cancer endometrial <60 de ani;
- ruda de gradul întâi a celor cu mutație genetică cunoscută MMR / EPCAM;
- persoane cu CRC cu > 5% șanse de mutație a genei MMR prin modele de predicție;
- istoricul cancerului familial care îndeplinește criteriile de la Amsterdam sau recomandările Bethesda revizuite.

Criterii de necesitate medicală pentru teste genetice specifice

Adenomatoza polipoza coli (APC):

- testarea genetică necesară din punct de vedere medical pentru oricare dintre următoarele indicații:
 - membri cu mai mult de 10 polipi pe colon; *sau*
 - membri cu o tumoră desmoidă, hepatoblastom sau variantă cribriform-morulară a cancerului tiroidian papilar; *sau*
 - membri cu rude de gradul 1 (adică frați, părinți și descendenți) diagnosticați cu polipoză adenomatoasă familială (FAP) sau cu o mutație APC documentată. Mutația specifică APC trebuie identificată la ruda de gradul I afectată cu FAP înainte de testarea membrului, dacă este posibil. Testarea genetică APC cu secvență completă este considerată necesară din punct de vedere medical numai atunci când nu este posibil să se determine mai întâi mutația familiei.

Modele de predicție a riscului pentru sindromul Lynch

Pentru a ghida îndrumările pentru evaluări ulterioare, în cazul persoanelor fără antecedente personale de cancer colorectal, dar cu AHC care sugerează sdr Lynch, poate fi utilizat un model de predicție a riscului.

- **Modelul PREMM 5** = algoritm de predicție clinică care estimează probabilitatea ca o persoană să poarte o mutație genică MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 sau EPCAM.

- **MMRpro** - BayesMendel Lab - Proiecte la Harvard = model statistic, asociat cu un software, pentru a evalua probabilitatea ca un individ să poarte o mutație a genelor MMR MLH1, MSH2 și MSH6

Sunt necesare:

- informații despre istoricul evaluat individual/personal sau familial de cancer colorectal, cancer endometrial (uterin) sau alte tipuri de cancer asociate cu sindromul Lynch
- tipurile de cancer și vârsta la diagnosticarea rudelor de gradul I din partea afectată a familiei (părinți, frați, copii)
- tipurile de cancer și vârsta la diagnosticarea rudelor de gradul II din partea afectată a familiei (bunici, mătuși, unchi, nepoți)

Strategii de testare moleculară în cancerul colorectal ereditar (CRC)

Categoria de risc	Eligibilitatea	Test
Istoricul familial de CRC	- Antecedente familiale cu risc moderat sau cu risc ridicat	dMMR/pMMR
	- Familii cărora li se aplică criteriile Amsterdam, acolo unde testarea MMR nu este posibilă	Testare în panel pentru indivizi afectați sau testarea celor neafecți
CRC	Testare universală	dMMR/pMMR și testare ulterioară
Debut rapid al CRC (EOCRC)	Diagnostic de CRC la vârsta de 30 ani și sub această vârstă	Testare în panel, determinată de starea MMR
Sindrom de tip Lynch	Tumori dMMR fără hipermetilare/variantă patogenă BRAF și fără variantă patogenă constituțională în genele MMR	Testare somatică în panel
Adenom colorectal multiplu (MCRAs)	MCRAs cu vârstă sub 60 de ani cu ≥ 10 adenoame sau pacienți cu vârstă peste 60 de ani cu ≥ 20 adenoame sau ≥ 10 cu antecedente familiale de adenoame multiple sau CRC	Testare în panel de gene
dMMR, MMR proficient; MMR, mismatch repair; pMMR, MMR deficient		

Sursa: Monahan KJ, *et al. Gut* 2019; 0:1–34. doi:10.1136/gutjnl-2019-319915

Criterii de selecție pentru testarea genetică în predispoziția cancerului colorectal

- I. Suspiciune de sindrom Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)
- II. Polipi adenomatoși/polipoză (APC, MUTYH, POLE, POLD1)
- III. Polipoză hamartomatoasă (STK11, BMPR1A, SMAD4, PTEN); fenotip clinic pentru sindromul Peutz-Jeghers, polipoza juvenilă, boala Cowden

Absența polipilor/polipozei adenomatoase multiple

- Indicații bazate pe caracteristici individuale
- Orice tumoră a spectrului Lynch, (inclusiv cutanată) de fenotip MMR
- Dacă fenotipul tumorii nu este disponibil: orice tumoră din spectrul Lynch diagnosticată la vârsta <41 de ani; 2 tumori din spectrul Lynch, prima diagnosticată la vârsta <51 de ani; 3 tumori din spectrul Lynch, indiferent de vârsta la diagnostic

Notă: 1 adenom avansat (> 1 cm și / sau displazie de grad înalt) poate înlocui o singură (și doar una) tumoare în cazul fenotipului tumorilor primitive multiple

• Indicații bazate pe istoricul familiei

Agregarea familială a cancerelor sindromului Lynch sau a spectrului POL3 care validează criteriile Amsterdam sau cel puțin 2 din cele 3 criterii Amsterdam

Polipi adenomatoși multipli sau polipoză adenomatoasă

- 15 adenoame colorectale indiferent de vârstă, caracteristicile adenoamelor („avansate” sau nu) și istoricul familial
- De la 5 la 14 adenoame colorectale și 2 dintre următoarele criterii secundare:
 - ≥ 2 adenoame avansate
 - toate adenoamele au apărut la vârsta <51 de ani
 - istoricul personal al CRC diagnosticat la vârsta <61 ani
 - antecedente personale din alte tipuri de cancer din spectrul sindromului Lynch (extra-colorectal)
 - CRC cu varianta KRAS G12 C indiferent de vârsta la diagnostic
 - antecedente de CRC sau adenoame colorectale multiple (> 5) la frații diagnosticați la

vârsta <61 ani - ≥1 adenom duodenal sau ampular sau adenocarcinom

- polipoză gastrică glandulocistică abundentă
- leziuni sebacee multiple
- consangvinitate
- Polipoză adenomatoasă gastrică

Dificultăți / provocări

• Nu toate familiile cu risc ereditar crescut de cancer de colon vin la consultarea oncogenetică.

• Cauze:

- comunicare slabă în familie
- membrii familiei care nu doresc să-și expună riscurile
- familiile cu prea puțini membri pentru a se produce un număr suficient de cazuri de cancer
- apariția de noi mutații
- va dura câteva generații înainte ca modelul să fie recunoscut în familie
- schimbarea penetranței în timp
- generațiile mai în vârstă pot avea mai puține șanse să dezvolte cancer sau să dezvolte un tipar tumoral diferit

Mesaj final

Principalele sindroame ereditare de cancer de colon sunt sindromul Lynch (HNPCC) și polipoza adenomatoasă familială (FAP); Sindroamele HNPCC și FAP provoacă 2-4% și respectiv 1% din cazurile de cancer colorectal.

Istoricul familial este cel mai bun și mai simplu mod de a suspecta purtătorii mutației la genele de predispoziție.

Consultarea oncogenetică poate identifica nivelul de risc, poate determina dacă testarea genetică este adecvată, poate oferi îndrumări pentru o strategie de detectare și prevenire timpurie.

Situații frecvente în care se poate suspecta cancer colorectal ereditar: 3 sau mai multe cazuri din aceeași linie familială, cazuri de cancer la tineri, cancere multiple la aceeași persoană, cancer într-un geamăn monozigotic, polipoză digestivă.

Bibliografie

Stjepanovic et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 0: 1–14, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz233

Kaz AM, Brentnall T.A. Genetic testing for colon cancer. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3: 670-679

Buisine MP, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al. La polypose associée à MUTYH : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) [MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)]. *Bull Cancer*. 2020;107(5):586-600. doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.004

Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, et al Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG) *Gut* Published Online First: 28 November 2019. doi: 10.1136/gutjnl-2019-319915

Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International

Collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999; 116(6): 1453–1456.

Umar A, Boland CR, Terdiman JP et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and micro- satellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4): 261–268.

II.3.2. Criterii de selecție

Dificultăți și provocări în cancerul de sân și ovarian

Obiective de învățare

- Să știe care sunt criteriile de selecție pentru testarea genetică BRCA
- Să știe care sunt strategiile pentru depistarea precoce a cancerului la purtătorii de mutații BRCA
- Să știe care sunt recomandările de screening pentru purtătorii de mutații BRCA
- Să știe care sunt strategiile de reducere a riscului și terapeutice la purtătorii de mutații BRCA
- Să cunoască managementul femeilor fără mutații BRCA identificate

Introducere în sindromul de cancer de sân și ovarian ereditar (HBOC)

- **≈ 7%** din toate **cazurile de cancer de sân (BC) și**
- **11-15%** din **cancerale ovariene (OC)**
- predispoziție moștenită (mutații ale liniei germinale în gene **BRCA1/2** cu penetranță ridicată)
 - riscul mediu cumulat de BC la vârsta de 70 de ani = **57%** pentru **BRCA1** și **49%** pentru **BRCA2**;

Alte forme de cancer ereditar

Sindrom	Mutație genetică	Cancere asociate
Sindrom Li Freumeni	TP53	Sân (femeie), sarcoame (cancer de țesut conjunctiv), os, glandă suprarenală, creier, leucemie, pancreas, colon, ficat
Sindrom Cowden	PTEN	Sân (femeie), tiroidă, uterină, colon, rinichi, melanom
Sindrom Peutz-Jeghers	STK11	Sân (feminin), uterin, ovarian, colon, gastric, intestinului subțire, pancreatic, pulmonar și cervical
Sindrom Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	Colon, uter, ovarian, gastric, tract urinar, intestin subțire, SNC
	RAD51C, RAD51D	Ovarian
	CHEK2	Sânul (feminin și masculin), prostata și colonul
	PALB2	Sân (femeie)
	CDH1	Gastric și sân (feminin)

Familiile HBOC asociate mutațiilor germinale BRCA1 sau BRCA2 prezintă:

- **tipar ereditar autosomal dominant**
- **vârste timpurii de debut al cancerului**
- **bilateralitate**
- **cancer de sân masculin.**



Criterii pentru testarea genetică BRCA

• **Pe baza istoricului personal și familial** pentru a estima o rată de detecție minimă de 10%

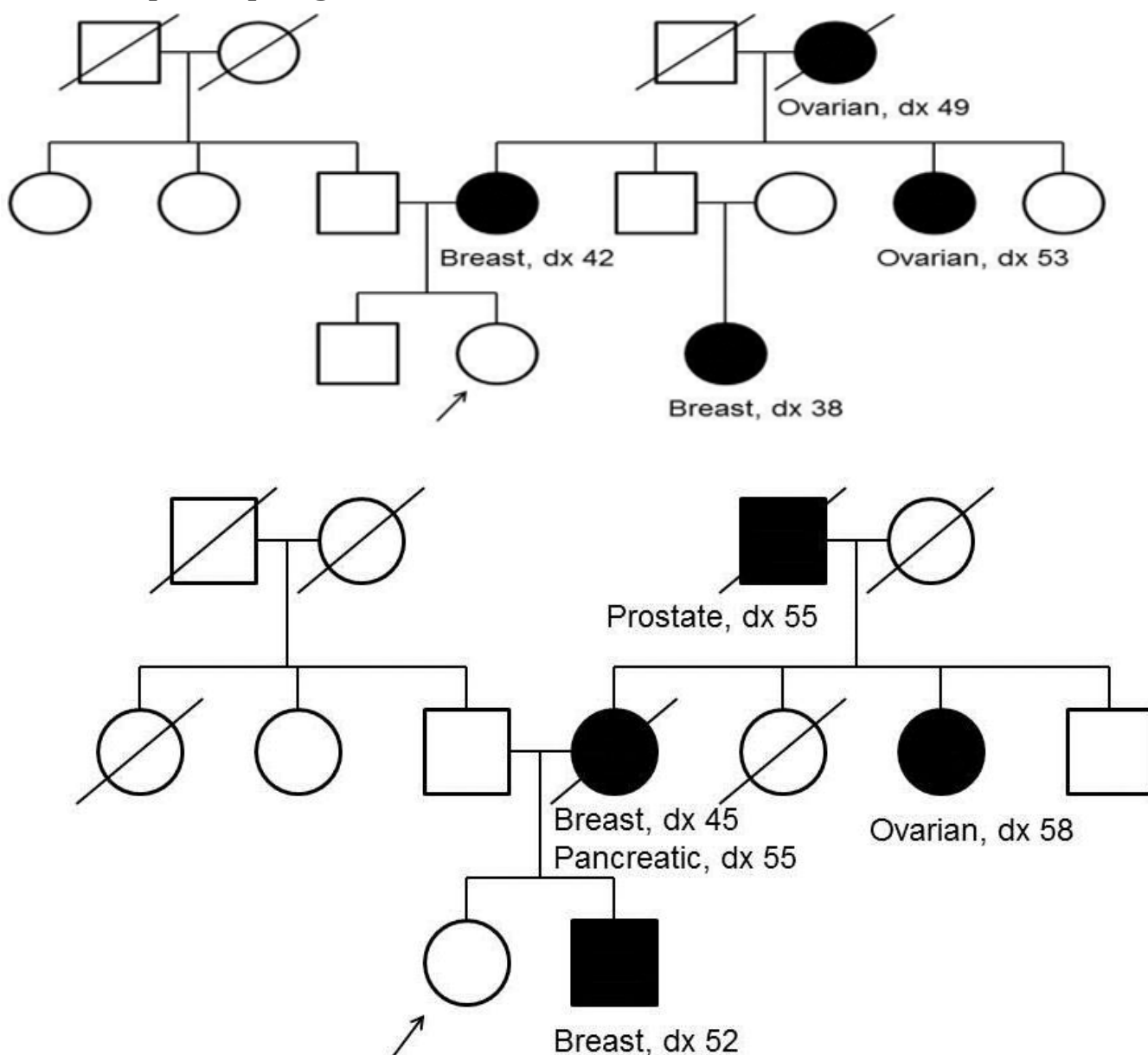
• BRCA 1 și 2

• Dacă testarea multiplex este luată în considerare pentru HBOC, includeți **TP53, PALB2, RAD51C, RAD51D, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2**

• **CDH1 și PTEN** - pe baza *fenotipului familial* (BC \ 50 lobular bilateral, caracteristici de tip Cowden) / când sunt prezente *criterii specifice pentru sindromul cancerului ereditar* (nu este sistematic, în funcție de laboratoare)

• **Consilierea genetică:** teste genetice pre și post-germinale.

Exemplu de pedigree BRCA1



Criterii de selecție pentru testarea genetică BRCA

Indiferent de istoricul familiei:

Femeile cu BC și OC sincrone sau metacronice

BC ≤ 35 de ani (sau ≤ 40 de ani în cazul unei familii neinformative^a)

BC bilateral (primul diagnosticat ≤ 40 de ani)

BC triplu-negativ ≤ 50 de ani

OC epitelial non-mucinos de înaltă calitate (sau trompa uterină sau cancer peritoneal primar)

2 sau mai multe rude de gradul I^b cu orice combinație a următoarelor caracteristici cu risc ridicat:

BC bilateral + încă BC <50 de ani

Cancer de sân masculin

BC + OC

Două cazuri de BC diagnosticate înainte de vârsta de 50 de ani

3 sau mai multe rude directe cu BC și / sau OC:

≥ 3 BC ± OC

BC cancer de sân, OC cancer ovarian

^a Mai puțin de 2 femei care au trăit până la vârsta de 45 de ani sau mai mult în fiecare parte a familiei

^b În aceeași parte a familiei

Scorurile de calcul al riscului

- Scorul Eisinger
- Scorul Manchester
- BOADICEA (Analiza mamară și ovariană a incidenței bolilor și
- Algoritm de estimare a purtătorului)

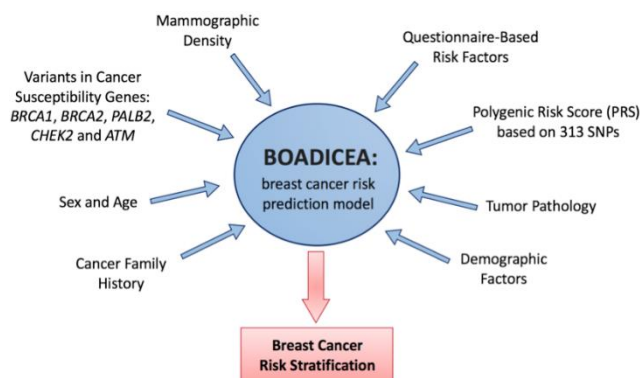
Scorul Eisinger

- Mutația familială a BRCA 5
- Cancer de sân <30 4
- Cancer de sân 30-39 3
- Cancer de sân 40-49 2
- Cancer de sân 50-70 1
- Cancer mamar la bărbați 4
- Cancer ovarian <70 4

Scor > 5: indicație excelentă, scor 4 sau 3 indicație posibilă, scor 1 sau 2 utilitate medicală scăzută

Sistem de notare Manchester

Vârsta la debutul bolii	BRCA1	BRCA2
FBC < 30	6	5
FBC 30-39	4	4
FBC 40-49	3	3



FBC 50-59	2	2
FBC > 59	1	1
MBC < 60	5 (dacă a fost testată BRCA2)	8
MBC > 59	5 (dacă a fost testată BRCA2)	5
Cancer ovarian < 60	8	5 (dacă a fost testată BRCA1)
Cancer ovarian > 59	5	5 (dacă a fost testată BRCA1)
Cancer pancreatic	0	1
Cancer de prostată < 60	0	2
Cancer de prostată > 59	0	1

- Se adaugă scoruri pentru fiecare cancer într-o linie directă. FBC, cancer mamar feminin; MBC, cancer de san masculin.
- Scor de risc ridicat ≥ 16

Supravegherea și strategiile pentru depistarea precoce a cancerului la purtătorii de mutații

- **RMN mamar** ca adjuvant la mamografie crește semnificativ sensibilitatea screeningului la femeile cu mutații BRCA1 și BRCA2 în comparație cu mamografia singură (specificitatea este semnificativ redusă)
 - Screeningul pentru **femeile** purtătoare de mutații BRCA1 și BRCA2:
 - **RMN anual de sân** de la vârsta de 25 de ani, cu o **mamografie anuală** sincronă adăugată după vârsta de 30 de ani până la vârsta de 70 de ani
 - femeile fără salpingo-ovariectomie profilactică pot urma:
 - **Ca125 și ecografie transvaginale** de la vârsta de 35 de ani (trebuie informate că depistarea precoce a cancerului ovarian nu este garantată)
 - **Bărbați:** mamografie la vârsta de 40 de ani, mai ales în cazul ginecomastiei sau în purtători BRCA2 (IIIC).

Recomandări de screening pentru purtătorii de mutații BRCA

	Vârsta	Dovezi și recomandare
Femei		
Auto examinarea sânelui	Începând de la vârsta de 18 ani	IIA
Examen clinic de sân la fiecare 6-12 luni	Începând de la vârsta de 25 ani	IIA
RMN anual de sân	25-70 ani	IIA
Mamografie anuală	30-35 la 75 ani	IIA
Ecografie transvaginală și Ca 12.5 al fiecare 6-12 luni	30 ani	IIC

Bărbați		
Auto examinarea sânului	Începând de la vârsta de 35 ani	IIIC
Examen clinic de sân anual	Începând de la vârsta de 35 ani	IIIC
Mamografie bazală	40 ani (individualizat)	IIIC
Screeningul anual al cancerului de prostată	Începând de la vârsta de 40 ani	IIIB
Bărbați și femei	Luați în considerare screening-ul individualizat pe baza cancerelor din familie	IIIC
Pancreatic și melanom	Începând de la 40 de ani sau mai puțin, în cazul în care istoria familiei	IIB
Screening pentru cancerul colorectal, în special în BRCA1		

* cancer de prostată - numai pentru purtătorii de mutații BRCA2

Chirurgie de reducere a riscurilor: salpingo-ovariectomie bilaterală

• **Reducerea cu 80% a riscului de cancer ovarian, trompă uterină sau cancer peritoneal la purtătorii BRCA1 sau BRCA2**

- Reducerea cu 77% a mortalității prin toate cauzele
- 1-4,3% risc rezidual de carcinom peritoneal primar (unele studii)
- ar trebui să fie oferit femeilor cu mutație BRCA1 sau BRCA2, **între 35 și 40 de ani și după finalizarea fertilității**, sau individualizat pe baza celei mai vechi vârste a cancerului ovarian diagnosticat în familie (cel mai târziu 45 pentru mutația BRCA2)

- PALB2 ca BRCA1, dar nu există screening pentru cancerul ovarian
- RAD51C și D- salpingo-ovariectomie bilaterală la 45-50 de ani

Chirurgie de reducere a riscurilor: mastectomie profilactică

• **mastectomia bilaterală de reducere a riscului (BRRM)** scade riscul de cancer mamar cu cel puțin 90% în mutațiile BRCA1 și BRCA2

- o opțiune pentru **purtătorii de mutație BRCA1 și BRCA2 sănătoși**, precum și mastectomia contralaterală pentru **pacienții tineri cu diagnostic anterior BC**

Chimioprevenție

• **Tamoxifenul** adjuvant reduce riscul unui al doilea cancer de sân la pacienții cu **mutație BRCA și cancer de sân anterior**

- Nu s-a demonstrat niciun beneficiu pentru chimioprevenția primară a cancerului de sân la purtătorii de mutații BRCA1 sau BRCA2

Strategii de tratament la purtătorii BRCA

- **Săruri de platină** - setare neoadjuvantă și în setare metastatică la pacienții cu BC și mutație BRCA

- **Agenti alchilanți și dăunători ADN-ului** - pentru pacienții cu cancer ovarian

- **Inhibitori de poli (ADP-riboză) polimerază (PARPi):** Olaparib - terapie de întreținere la pacienții cu cancer ovarian seros de înaltă calitate, recidivat, sensibil la platină

Reducerea riscurilor și strategii terapeutice la purtătorii de mutații BRCA

- **Tamoxifenul adjuvant** reduce riscul de cancer mamar contralateral (IIA)
- Beneficiul tamoxifenului pentru prevenirea primară nu este demonstrat la purtătorii de mutații BRCA (IA)
- **Contraceptivele orale** protejează împotriva cancerului ovarian (IIB), dar trebuie folosită precauție atunci când se ia în considerare utilizarea contraceptivelor orale la purtătorii de mutații (rezultate contradictorii asupra efectului lor asupra riscului de cancer mamar)
- **Sărurile de platină** ar putea fi luate în considerare în cadrul neoadjuvant (IC) și în cel metastatic (IA)
- **Salpingo-ovariectomia bilaterală** trebuie recomandată la 40 de ani pentru BRCA1 și între 40-45 pentru BRCA2
- **Mastectomia profilactică bilaterală** reduce riscul de cancer mamar cu cel puțin 90% (IIB) și este o opțiune pentru **purtătorii de mutație sănătoși BRCA1 și BRCA2**, precum și **mastectomia contralaterală pentru pacienții tineri cu un diagnostic anterior de cancer mamar** (IIB)
- **PARPi** sunt recomandate ca **terapie de întreținere** la pacienții cu cancer ovarian seros de grad înalt și pentru cancerul de sân (după prima linie de tratament).

Managementul femeilor fără mutații BRCA identificate (BRCAX)

- Femeile cu **antecedente familiale de cancer mamar** și un **test genetic BRCA neconcludent** prezintă un **risc mai mare de a dezvolta cancer mamar**, dar nu prezintă un **risc crescut de cancer ovarian**
- **Monitorizarea:**
 - autoexaminarea sânilor de la vârsta de 18 ani
 - examen clinic de sân la fiecare 6 luni de la vârsta de 25 de ani
 - mamografie anuală de la vârsta de 40/10 ani înainte de cel mai tânăr caz de cancer de sân din familie
 - RMN anual al sânilor de la vârsta de 25 de ani, când riscul BC pe viață este de peste 20-25% (modele predictive precum BRCAPRO, BOADICEA sau Tyrer-Cuzzyck).

Mesaj final

- ✓ 7% din toate cazurile de cancer de sân și 11–15% din cazurile de cancer ovarian prezintă predispoziție moștenită (mutații ale liniei germinale în gene BRCA1 / 2 cu penetranță ridicată)
- ✓ Strategiile de screening pentru purtătorii de mutații BRCA1 și BRCA2 includ: RMN anual de sân de la vârsta de 25 de ani, cu o mamografie anuală sincronă adăugată după vârsta de 30 de ani până la vârsta de 70 de ani
- ✓ Pentru femeile fără salpingo-ovariectomie profilactică pot include: Ca125 și ecografie transvaginală
- ✓ Există diferite strategii de reducere a riscului și strategii terapeutice la purtătorii de mutații BRCA, dar și pentru persoanele fără mutații BRCA

Bibliografie

- Friedman S, Rebecca S, Steligo K. Confronting Hereditary Breast and Ovarian Cancer, JHU Press, 2012
- Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity,

molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol.* 2009;3(2):97–137. doi:10.1016/j.molonc.2009.02.004

Prapa M, Solomons J, Tischkowitz M. The use of panel testing in familial breast and ovarian cancer. *Clin Med (Lond)*. 2017;17(6):568–572. doi:10.7861/clinmedicine.17-6-568

Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int*. 2015;2015:341723. doi:10.1155/2015/341723

Lee, A. et al. BOADICEA: a comprehensive breast cancer risk prediction model incorporating genetic and nongenetic risk factors. *Genet. Med.* 21, 1708–1718 (2019).

II.3.3 Criteriile de selecție. Dificultăți și provocări în tumorile endocrine

Obiective de învățare

- să recunoască semnele clinice majore ale cancerului endocrin ereditar în stadii incipiente.
- să poată identifica pacienții cu tumori endocrine susceptibile de a fi ereditare, pe baza unor caracteristici clinice specifice.
- să integreze istoricul medical al familiei cu o caracteristică specială a fiecărui subiect cu tumoare endocrină pentru a exclude o posibilă formă ereditară.

Introducere

- În ciuda progreselor înregistrate în diagnosticul și tratamentul tumorilor endocrine ereditare, recunoașterea lor în stadii incipiente este extrem de dificilă și în același timp diferențierea lor de tumorile endocrine sporadice pune probleme majore.
- Diferențierea dintre tumorile endocrine ereditare și non-ereditare este extrem de importantă atât pentru subiectul de investigație, cât și pentru nevoia de screening familial.
- Există mai multe criterii care ne ajută să selectăm posibili pacienți cu tumori endocrine ereditare: vârsta la diagnostic, tumorile asociate, prezența mutațiilor germinale, sexul, tumorile multicentrice, tumorile bilaterale, agresivitatea, localizarea tumorii, tumorile mixte, eterogenitatea clinică și genetică.

Cuprins

- Vârsta la diagnostic
- Sexul pacienților
- Tumora asociată
- Caracteristici tumorale: multicentrică, bilaterală, agresivă
- Localizare tumorală
- De reținut
- Tabelul 1. Caracteristicile hiperparatiroidismului primar la pacienții cu MEN1 și MEN2 sporadic.
- Tabelul 2. Caracteristici clinice sugestive pentru feocromocitomul ereditar (VHL = Von Hippel-Lindaw, PGL = paragangliom)

Vârsta la diagnostic

- Tumorile endocrine ereditare apar la vârste mai mici decât cele sporadice.
- Hiperparatiroidismul primar (prin adenom/hiperplazie paratiroidiană) la MEN1 este diagnosticat în general în jurul vârstei de 25-30 de ani. Dimpotrivă, formele sporadice de hiperparatiroidism primar apar după vârsta de 50 de ani.
- Carcinomul medular tiroidian de la MEN2 poate fi diagnosticat la vârste cuprinse între 5 și 10 ani, în special în familiile în care membrii familiei au fost depistați pentru mutații ale proto-oncogenei RET. Formele extrem de agresive de carcinom medular tiroidian cauzate de mutații ale codonului 918 apar în primul an de viață. Dimpotrivă, formele sporadice sunt diagnosticate la vârste mai în vârstă (20-30 de ani).
- La pacienții cu feocromocitom care poartă mutații de tip dublu SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, RET debutul bolii are loc în jurul vârstei de 20-30 de ani, în timp ce formele sporadice de feocromocitom se manifestă în deceniul al cincilea de viață.

- Tumorile hipofizare de la MEN1, sindromul Carney și formele familiale izolate (FIPA) sunt de obicei diagnosticate în a doua decadă a vieții, deși pot apărea la copii. La polul opus se află adenoamele pituitare sporadice care se manifestă în jurul vârstei de 30-40 de ani. Gigantismul (excesul de GH la tineri, înainte de închiderea cartilajelor de creștere) este mai frecvent în FIPA și sindromul Carney decât la pacienții cu tumori sporadice secretoare de GH.

Genul

Deoarece tumorile endocrine ereditare sunt autosomale dominante, distribuția de gen este 1:1. Contrar formelor sporadice ale tumorilor endocrine (de exemplu, tumorile paratiroide), raportul de gen este de 3:1 în favoarea femeilor (în special la cele de vârstă mijlocie).

Tumori asociate

Pacienții cu mai multe tumori endocrine sunt potențiali candidați la un sindrom tumoral ereditar și trebuie investigați foarte atent pentru a detecta o posibilă mutație, pentru a intra într-o categorie nozologică și, bineînțeles, pentru o abordare terapeutică în consecință.

Mutații transmise ereditar (tip germinal)

- Semnătura tumorilor care se transmit ereditar este dată de prezența unei mutații a liniei germinale în gena care determină boala.
- De exemplu, prezența mutației germinale a genei RET în cazurile de carcinom medular tiroidian, feocromocitom sau hiperparatiroidism le definește ca tumori cu transmitere ereditară.
- Aproape toate tumorile endocrine ereditare sunt autosomal dominante, ceea ce înseamnă că rudele de gradul întâi ale pacientului princeps prezintă un risc de 50% de a avea mutația. Ca urmare, ele moștenesc o predispoziție la un anumit tip de tumoare.

Tumori multicentrice

- Tumorile endocrine ereditare sunt în cele mai multe cazuri multicentrice.
- În cazurile de MEN2, în carcinomul tiroidian medular general, feocromocitomul și tumorile paratiroide sunt multicentrice.
- În forme sporadice, aceleași tumori apar ca formațiuni unice.

Tumori bilaterale

- Pacienții cu tumori endocrine ereditare prezintă un risc crescut (peste 60%) de a prezenta o tumoare contralaterală, ca în cazul feo-ului MEN2 sau VHL.
- Ambii lobi tiroidieni sunt afectați în carcinomul medular al MEN2 și ambele glande suprarenale pot avea tumori (feocromocitom) în MEN2. Chiar și alte tumori (care pot fi asociate cu sindroame tumorale endocrine ereditare), cum ar fi carcinomul renal, sunt, de asemenea, bilaterale.
- Tumorile bilaterale nu apar simultan în toate cazurile!
- Carcinomul tiroidian sporadic și feocromocitomul sporadic apar de obicei unilateral. Cu toate acestea, în prezența tumorilor care pot face parte dintr-un sindrom tumoral endocrin ereditar, este necesară o monitorizare atentă pentru a detecta posibile contraccepții posibile precoce.

Agresivitate

- Tumorile hipofizare MEN1 sunt mai agresive decât cele sporadice.

- Hiperparatiroidismul la MEN1 are complicații renale și osoase mult mai timpurii și mai severe decât formele sporadice.
- Metastaza la ganglionii limfatici cervicali în cazurile de carcinom medular tiroidian al MEN2 a fost descrisă la copiii cu vârsta de până la 3 ani (la cei cu mutații codon 918 RET gene).
- Agresiunea tumorală poate fi asociată cu rezistența la terapia specifică (mutații ale genei codon 804 RET prezente la pacienții cu carcinom medular tiroidian rezistent la terapia cu inhibitori ai tirozin kinazei).

Localizarea tumorii

- Localizarea tumorilor endocrine ereditare diferă de cele sporadice.
- Gastromele sporadice sunt localizate în principal în pancreas, în timp ce gastromele din MEN1 sunt localizate în duoden.
- Gastromele sporadice sunt o singură tumoare pancreatică, în timp ce gastromele pancreato-duodenale multiple sunt documentate la 80% dintre pacienții cu MEN1.
- Tumorile paratiroide în formele sporadice ale hiperparatiroidismului primar sunt localizate într-o singură glandă, în timp ce în hiperparatiroidismul MEN1 toate cele 4 paratiroide sunt afectate de riscul proliferării tumorilor și în tumorile paratiroide supranumerare sau ectopice.

Tumori mixte

- Tumorile mixte sunt frecvente în tumorile endocrine ereditare și extrem de rare în formele sporadice.
- Au fost raportate diferite tipuri de adenoame hipofizare secretate de MEN1 sau FIPA la același pacient și într-o singură familie. Adenoamele hipofizare mixte (de exemplu, GH și prolactina) sunt frecvente în FIPA și MEN1.
- Tumorile pancreatice MEN pot secreta insulină și gastrină.
- Adenoamele pituitare sporadice sunt mai rar mixte.

Eterogenitatea clinică

- Pacienții cu tumori endocrine ereditare cu același tip de mutație germinală și care aparțin aceluiași familii pot avea un grad ridicat de variabilitate clinică.
- Pacienții cu MEN1 pot prezenta 20 de tipuri diferite de tumori, fără corelație genotip-fenotip.

Analiza mutațională MEN1 în practica clinică

- 1) confirmarea diagnosticului clinic
- 2) identificarea membrilor familiei care au mutația MEN1 și necesită screening pentru depistarea tumorii și tratamentul precoce/adecvat
- 3) identificarea a 50% dintre membrii familiei care nu au mutația MEN1 a liniei germinale familiale

Indicații pentru analiza mutațională MEN1

- **un caz index** cu două sau mai multe tumori endocrine asociate MEN1 (adică tumori paratiroide, pancreatice sau hipofizare);
- **rude asimptomatice de gradul I** ale unui purtător de mutație MEN1 cunoscut;
- **o rudă de gradul întâi a unui purtător de mutație MEN1** care manifestă MEN1 familial (adică are simptome, semne, dovezi biochimice sau radiologice pentru una sau mai multe tumori asociate MEN1);
- **la pacienții cu MEN1 suspect sau atipic**, care includ persoanele cu adenoame paratiroide care apar înainte de vârsta de 30 de ani; sau boală paratiroidiană multiglandă,

gastrinom sau NET pancreatic multiplu la orice vârstă; sau indivizi care au două sau mai multe tumori asociate MEN1 care nu fac parte din triada clasică de paratiroidă, insulă pancreatică și tumoră hipofizară anterioară (de exemplu, tumoare paratiroidă plus tumoră suprarenală).

Când se efectuează testul genetic pentru MEN1 în hiperparatiroidismul primar (PHPT)?

- debut mai devreme, vârsta de 20-30 de ani versus 50-75 în cazul PHPT sporadic
- cel mai tânăr pacient cu MEN1-PHPT avea 12 ani
- Majoritatea cazurilor care au apărut după vârsta de 10 ani au fost asimptomatice și detectate prin screening biochimic
- În conformitate cu transmiterea autosomală dominantă, există o distribuție egală între sexe și, mai presus de toate, boala se caracterizează prin implicare asimetrică multiglandulară.

Indicații pentru analiza mutațională MEN1

• Când ar trebui efectuate testele?

Cât mai devreme posibil (de exemplu, înainte de vârsta de 5 ani pentru persoanele asimptomatice).

• Unde trebuie efectuat testul?

- În departamente/laboratoare acreditate, care efectuează testarea ADN pentru **gena MEN1**.

Indicații pentru analiza mutațională MEN2 în cazul PHEO/PPGL

• Un istoric familial pozitiv sau o prezentare sindromică la pacienții cu PHEO / PPGL nu numai că indică o prioritate ridicată pentru testarea genetică, dar, de asemenea, poate direcționa testarea țintită a mutației germinale.

• Sindroamele MEN2 sunt caracterizate de obicei prin stigmatice clinice distincte care dirijează testarea țintită a **genelor RET**.



Neoplazie
multiplă tip 2A

endocrină

Cancer tiroidian medular, hiperparatiroidism primar și lichen amiloidoză cutanată



Neoplazie
multiplă tip 2B

endocrină

Cancer tiroidian medular, neurome mucocutane, deformări scheletice (de exemplu cifoscolioză sau lordoză), laxitate articulară, nervi corneeni mielinizați și ganglioneuroame intestinale (boala Hirschsprung)

Arborele decizional: caracteristici clinice sugestive pentru feocromocitomul ereditar

Feocromocitom

Moarte subită, în special la o vârstă fragedă

Hipertensiune arterială sau accident vascular cerebral, în special la o vârstă fragedă sau în timpul sarcinii

Răspuns hipertensiv la anestezie

VHL

Chisturi renale sau pancreatice sau cancer

Masa testiculară sau chistul la copii

Debutul precoce al surdității

precoce al orbirii

Tumori ale sistemului nervos central



MEN2

Cancer tiroidian, gușă

Calciu ridicat din sânge sau calculi renali

PGL1 și PGL4

Tumorile capului și gâtului cu semne și simptome legate în principal de localizarea lor (disfonie, disfagie etc.) mai mult decât producția excesivă de catecolamine

Tumori abdominale

Caracteristicile clinice pot duce la mutații genetice

- Diferite mutații ale genei RET produc fenotipuri variabile pentru boală, inclusiv vârsta de debut.
- Aproximativ 85% dintre pacienții cu MEN2 au o mutație a **exonului 11 codonul 634**, în timp ce mutațiile codonilor 609, 611, 618 și 620 reprezintă 10% până la 15% din cazuri.
- Comportamentul agresiv și metastazele precoce în MEN2A și MEN2B sunt asociate cu **mutații C634 și, respectiv, M918T**, care necesită intervenție timpurie.

Arborele decizional: caracteristicile hiperparatiroidismului primar la pacienții cu MEN 1 și MEN 2 sporadic

Caracteristici	pHPT sporadic, n = 467	MEN1-pHPT, n = 52	MEN2-pHPT, n = 16
Femei, n	357 (76%)	33 (63%)	9 (56%)
Vârstă, ani, mediană (interval)	63 (20 to 88)	33 (11 to 62)	39 (20 to 66)
Simptome la prima prezentare, n	467 (100%)	42 (81%)	12 (75%)
Oboseală	188 (40%)	16 (31%)	4 (25%)
Pietre la rinichi	115 (25%)	14 (27%)	3 (19%)
Osteoporoză	73 (16%)	0	4 (25%)
Simptome gastrointestinale	67 (14%)	7 (14%)	0
Neuropsihiatric	42 (9%)	7 (14%)	1 (6%)

Twigt et al., Orphanet Journal of Rare Disease 2013, **8**:50
<http://www.ijrd.com/content/8/1/50>

Când se efectuează testul genetic pentru MEN2 în hiperparatiroidismul primar (PHPT)?

- se caracterizează printr-un debut mai timpuriu în comparație cu PHPT sporadic (40 și respectiv 50-75 ani) și printr-o afectare a bolii multiglandulare;
- este adesea ușoară și asimptomatică.

Mesaj final

- Tumorile endocrine ereditare apar la vârste mici.
- Ambele sexe prezintă același risc pentru a dezvolta tumori endocrine ereditare.
- Tumorile endocrine ereditare sunt cel mai adesea multicentrice, bilaterale și extrem de agresive.
- Secreția mixtă (mai mult de un hormon) a unei singure glande este mai frecventă în tumorile endocrine ereditare.
- Nu există o corelație genotip-fenotip în tumorile endocrine ereditare, tabloul clinic fiind foarte variabil.

Bibliografie

1. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML, Clinical Practice Guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1), *JCEM*, Volume 97, Issue 9, 1 September 2012, Pages 2990–3011, doi.org/10.1210/jc.2012-1230
2. Krampitz GW, Norton JA. RET gene mutations (genotype and phenotype) of multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer*. 2014;120(13):1920-1931. doi:10.1002/cncr.28661
3. Norton JA, Krampitz G, Jensen RT. Multiple Endocrine Neoplasia: Genetics and Clinical Management. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015 Oct;24(4):795-832. doi: 10.1016/j.soc.2015.06.008
4. Raue F, Frank-Raue K. Update on Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: Focus on Medullary Thyroid Carcinoma. *J Endocr Soc*. 2018 Jul 13;2(8):933-943. doi: 10.1210/js.2018-00178
5. Rednam SP, Erez A, Druker H, Janeway KA, Kamihara J, Kohlmann WK, Nathanson KL, States LJ, Tomlinson GE, Villani A, Voss SD, Schiffman JD, Wasserman JD. Von Hippel-Lindau and Hereditary Pheochromocytoma/Paraganglioma Syndromes: Clinical Features, Genetics, and Surveillance Recommendations in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 15;23(12):e68-e75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0547
6. Stratakis CA. Hereditary syndromes predisposing to endocrine tumors and their skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):381-388 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011
7. Twigt BA, Scholten A, Valk GD, Rinkes IH, Vriens MR. Differences between sporadic and MEN related primary hyperparathyroidism; clinical expression, preoperative workup, operative strategy and follow-up. *Orphanet J Rare Dis*. 2013 Apr 1;8:50. doi: 10.1186/1750-1172-8-50
8. Eller-Vainicher C, Falchetti A, Management of familial Hyperparathyroid syndromes: MEN1, MEN2, HPT-Jaw tumour, FHH, neonatal severe hyperparathyroidism, familial isolated hyperparathyroidism', *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* (2018), doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2018.09.010>.

II.4. Soluții pentru implementarea diagnosticului molecular în cadrul Departamentului de Oncogenetică

Obiective de învățare

- Evaluarea avantajelor și dezavantajelor fiecărei metode utilizate în diagnosticul molecular;
- Adaptarea fluxului de lucru al laboratorului la probele disponibile;
- Integrarea datelor mutaționale specifice populației la metodologia de diagnostic;
- Alegerea metodelor adecvate pentru pre-screening mutațional țintit;
- Îmbunătățirea eficienței diagnosticului oncogenetic molecular;
- Dezvoltarea de proiecte de cercetare suplimentare din rezultatele diagnosticului oncogenetic molecular.

Secvențierea genetică completă Sanger - complexitatea și problemele

1. Gene foarte lungi (mii de nucleotide), numeroși exoni
 2. Mii de mutații diferite deja identificate
 3. Aproximativ 100.000 de nucleotide de „citit” pentru un test „simplu” BRCA
 4. Numeroase polimorfisme comune benigne prezente în acele gene
 5. Aproximativ 50% din variantele de secvență identificate nu sunt patogene clare (variante neclasificate)
 6. Pericolul continuu al falsului pozitiv/falsului negativ
- Responsabil de diagnosticare - foarte specializat + responsabilitate
 - Cost mare
 - Mult timp de interpretat
 - Organizarea coerentă a fluxului de lucru

SANGER> analiza gena după genă

NGS> analizează gene multiple în același timp și mai sensibile

Material genetic care trebuie decriptat

HBOC:

BRCA1:> 2000 mutații ale liniei germinale identificate.

Mai multe mutații recurente / fondatoare.

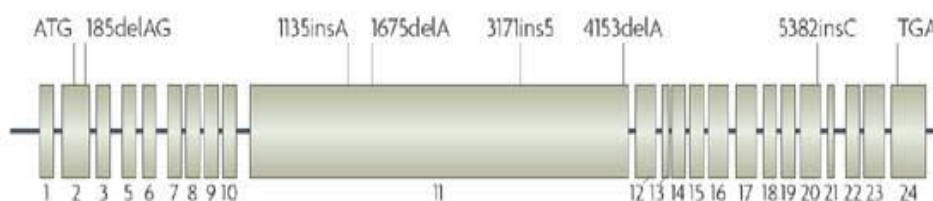
Distribuție între toți cei 22 de exoni. 32 ampliconi

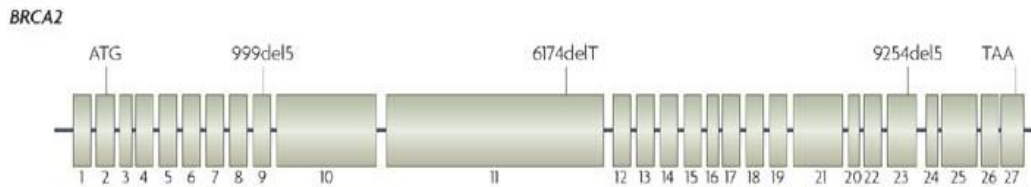
BRCA2:> 2000 mutații ale liniei germinale identificate.

Puține mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 26 de exoni.

BRCA1





HNPCC:

MSH2: > 300 mutații ale liniei germinale identificate.

Nu există mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 16 exoni. 16 ampliconi

MLH1: > 300 mutații ale liniei germinale identificate.

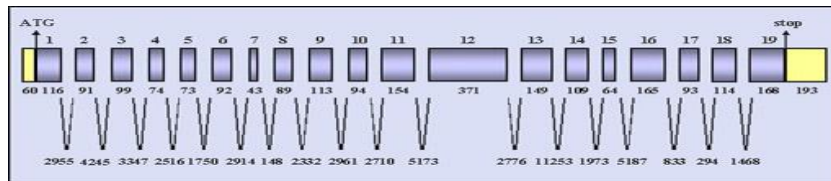
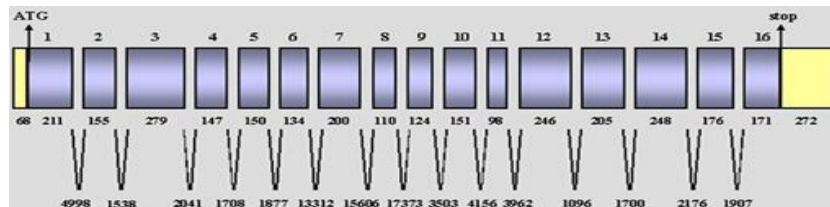
Puține mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 19 exoni. 19 ampliconi

MSH6: puține mutații ale liniei germinale identificate.

Nu există mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 10 exoni. 15 ampliconi

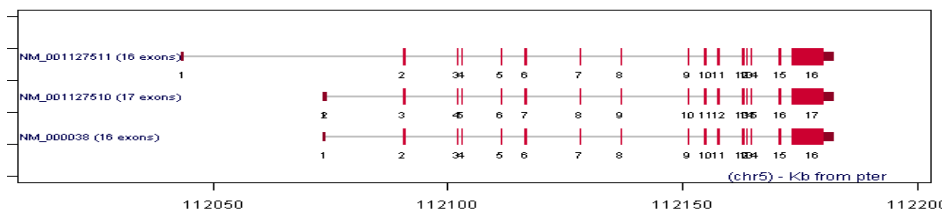
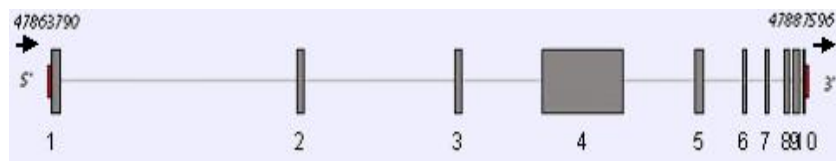


FAP:

APC: > 300 mutații ale liniei germinale identificate.

Nu există mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 16 exoni. 36 ampliconi



Secvențierea genetică completă Sanger. Complexitatea și problemele

PROBLEMĂ:

- Secvențierea în direcția forward + reverse a regiunilor de codare + limitele exon / intron
- Exonii lungi sunt subdivizați în ampliconi mici (de exemplu, 15 fragmente pentru B2-e11)
- Genele sunt foarte foarte lungi !!! (kb)
- Orice variație identificată trebuie verificată pe un al doilea eșantion independent

DE FAPT: Materialul genetic care urmează să fie decriptat:

HBOC: 15849 nucleotide = 76 ampliconi = 48 exoni

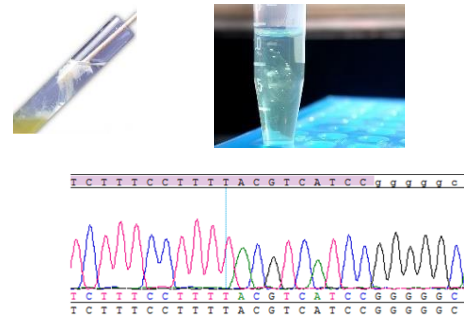
HNPCC: 9999 nucleotide = 50 ampliconi = 45 exoni

PAF: 8538 nucleotide = 36 ampliconi = 16 exoni

Înainte + secvențierea inversă, toată activitatea se dublează !!!!! (presupunând 100% succes / eficiență - în realitate 60-70%)

Diagnostic oncogenetic molecular

1. EXTRAȚIA ADN-ului
2. PRE-PROIECTAREA MUTAȚIILOR
3. AMPLIFICAREA PCR (REGIUNI DE INTERES)
4. PURIFICAREA PRODUSELOR PCR
5. SECVENȚIEREA AMPLICONELOR
6. PURIFICAREA PRODUSELOR DE SECVENȚIERE
7. ELECTROFOREZE CAPILARE
8. INTERPRETAREA REZULTATELOR (cea mai importantă !!!)



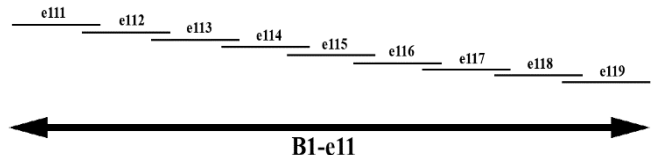
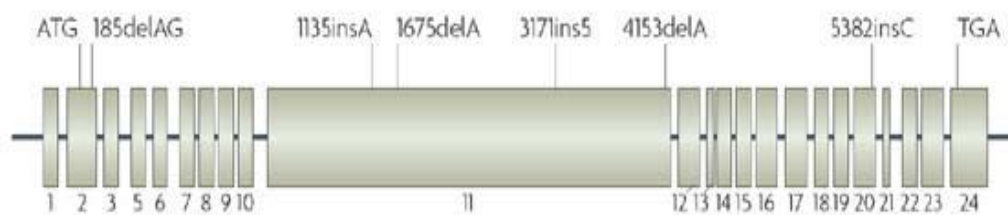
Secvențierea genelor BRCA

BRCA1:> 2000 mutații ale liniei germinale identificate.

Mai multe mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 22 de exoni. 32 ampliconi

BRCA1

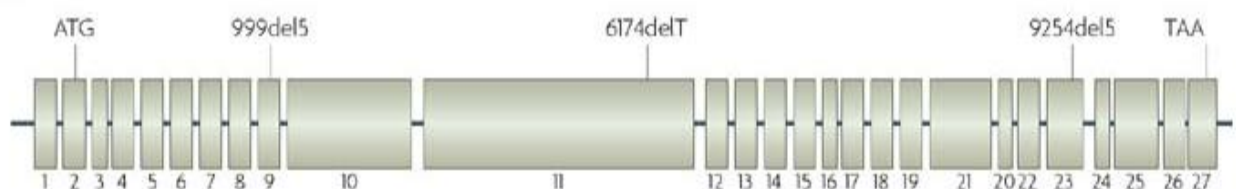


BRCA2:> 2000 mutații ale liniei germinale identificate.

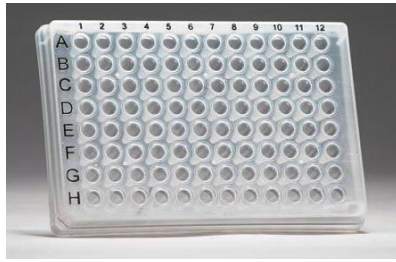
Puține mutații recurente / fondatoare.

Distribuție între toți cei 26 de exoni. 44 ampliconi

BRCA2

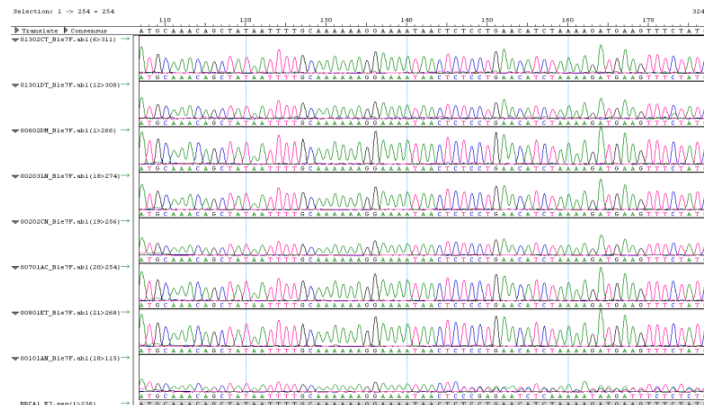
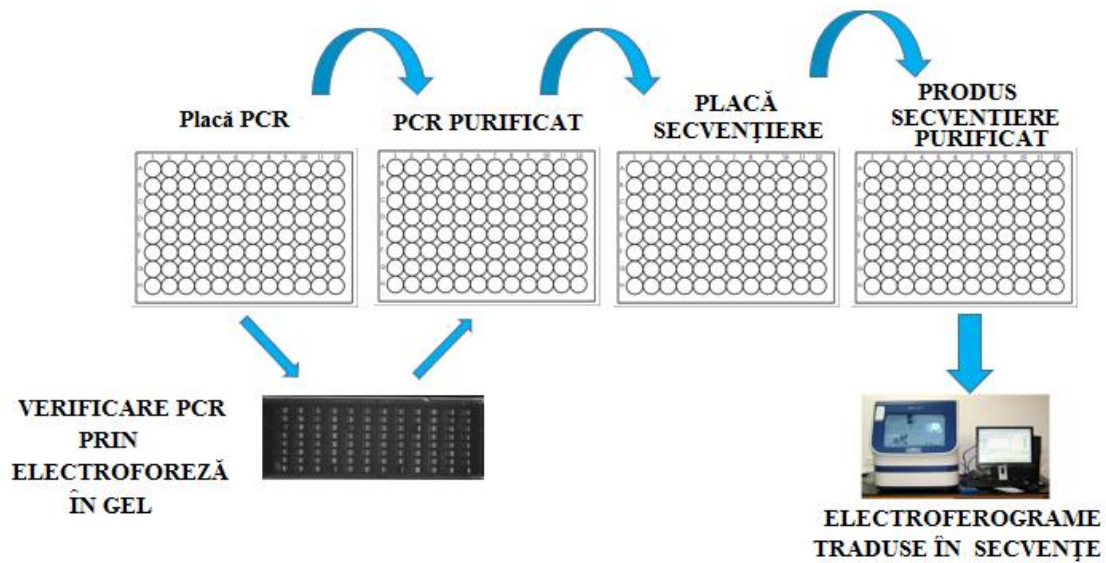


Diagnostic oncogenetic molecular



Diagnostic oncogenetic molecular

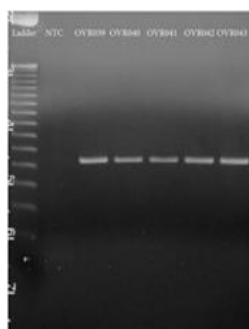
- flux de lucru



PCR - ce putem observa?

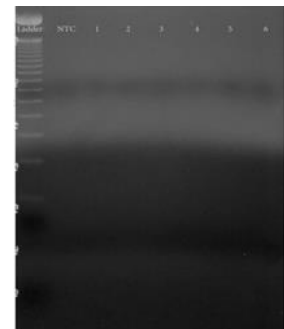
PCR BUN :

- amplicon unic
- Eficiență
- No contamination



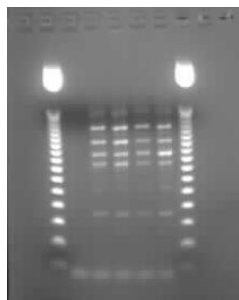
PCR RĂU :

- Fără ampliconi
- Fără eficiență
- Remediere !!



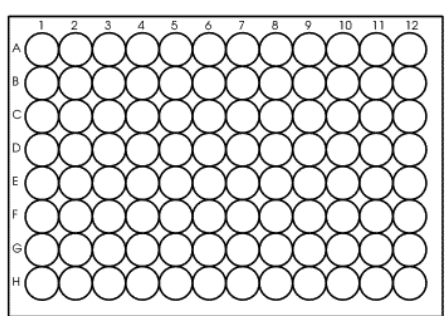
PCR FOARTE RĂU:

- Fără specificitate
- Contaminare
- Remediere !!!



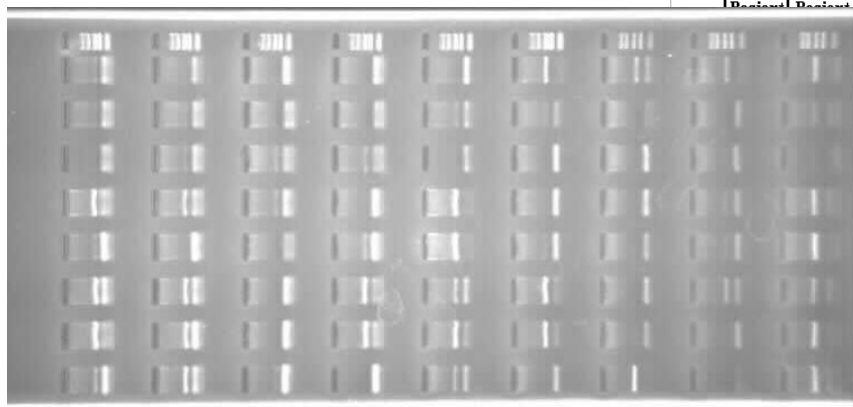
Diagnostic oncogenetic molecular

Dacă toate godeurile conțin aceeași reacție PCR din probe diferite, condițiile PCR sunt aceleași și eficiența va fi bună pentru toate probele.

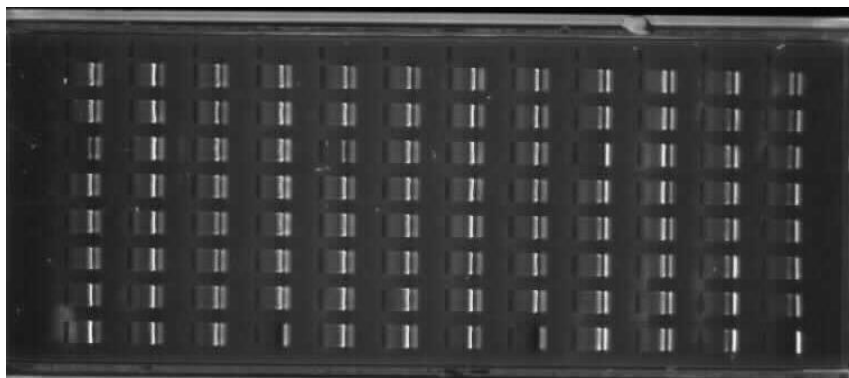


1 PLACĂ = 1 EXON
95 PACIENȚI

	H	G	F	E	D	C	B	A
1	Pacient 8	Pacient 7	Pacient 6	Pacient 5	Pacient 4	Pacient 3	Pacient 2	Pacient 1
2	Pacient 16	Pacient 15	Pacient 14	Pacient 13	Pacient 12	Pacient 11	Pacient 10	Pacient 9
3	Pacient 24	Pacient 23	Pacient 22	Pacient 21	Pacient 20	Pacient 19	Pacient 18	Pacient 17
4	Pacient 32	Pacient 31	Pacient 30	Pacient 29	Pacient 28	Pacient 27	Pacient 26	Pacient 25
5	Pacient 40	Pacient 39	Pacient 38	Pacient 37	Pacient 36	Pacient 35	Pacient 34	Pacient 33
6	Pacient 48	Pacient 47	Pacient 46	Pacient 45	Pacient 44	Pacient 43	Pacient 42	Pacient 41
7	Pacient 56	Pacient 55	Pacient 54	Pacient 53	Pacient 52	Pacient 51	Pacient 50	Pacient 49
8	Pacient 64	Pacient 63	Pacient 62	Pacient 61	Pacient 60	Pacient 59	Pacient 58	Pacient 57
9	Pacient 72	Pacient 71	Pacient 70	Pacient 69	Pacient 68	Pacient 67	Pacient 66	Pacient 65
10	Pacient 80	Pacient 79	Pacient 78	Pacient 77	Pacient 76	Pacient 75	Pacient 74	Pacient 73
11	Pacient 88	Pacient 87	Pacient 86	Pacient 85	Pacient 84	Pacient 83	Pacient 82	Pacient 81
	Pacient 94	Pacient 93	Pacient 92	Pacient 91	Pacient 90	Pacient 89		



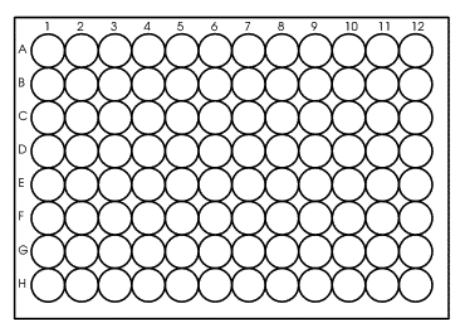
Înainte de optimizare, eficiența este slabă (ampliconul specific nu este vizibil pe toate benzile).



După optimizare, eficiența este bună (amplicon specific vizibil pe toate benzile).

EFICIENȚĂ $\approx 90\%$
CHELTUIELI MAI MICI, CONSUM DE TIMP MAI MIC

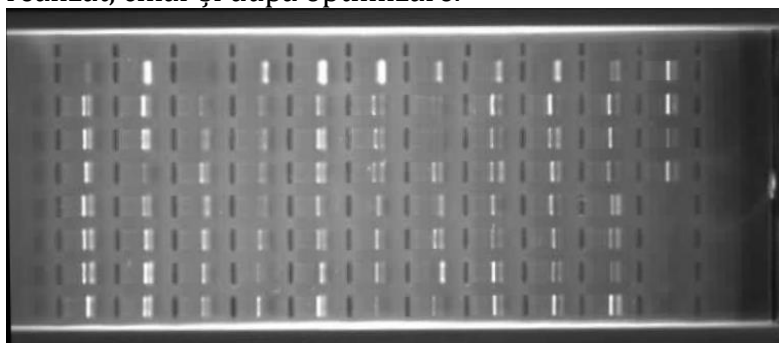
Dacă în fiecare godeu avem o reacție PCR diferită, chiar dacă proba de ADN este aceeași, condițiile PCR sunt diferite și eficiența va fi diferită în fiecare godeu. Ampliconii specifici sunt vizibili numai în unele benzi. Coamplificarea multor ținte în aceleași condiții este greu de realizat, chiar și după optimizare.



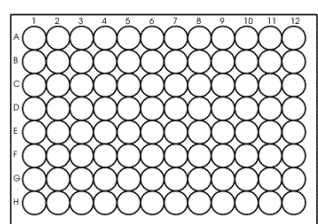
1 PLACĂ = 1 PACIENT
76 AMPLICONI

	H	G	F	E	D	C	B	A
1	B1 e10	B1 e9	B1 e8	B1 e7	B1 e6	B1 e5	B1 e3	B1 e2
2	B1 e118	B1 e117	B1 e116	B1 e115	B1 e114	B1 e113	B1 e112	B1 e111
3	B1 e1116	B1 e1115	B1 e1114	B1 e1113	B1 e1112	B1 e1111	B1 e1110	B1 e1119
4	B1 e16	B1 e15	B1 e14	B1 e13	B1 e12	B1 e119	B1 e118	B1 e117
5	B1 e24	B1 e23	B1 e22	B1 e21	B1 e20	B1 e19	B1 e18	B1 e17
6	B2 e10a	B2 e9	B2 e8	B2 e7	B2 e5/6	B2 e4	B2 e3	B2 e2
7	B2 e1105	B2 e1104	B2 e1103	B2 e1102	B2 e1101	B2 e10d	B2 e10c	B2 e10b
8	B2 e1113	B2 e1112	B2 e1111	B2 e1110	B2 e1109	B2 e1108	B2 e1107	B2 e1106
9	B2 e16	B2 e15	B2 e14-2	B2 e14-1	B2 e13	B2 e12	B2 e1115	B2 e1114
10	B2 E25	B2 E24	B2 E23	B2 E21	B2 E20	B2 e19	B2 e18	B2 e17
11	-	-	-	NTC	B2 E22	B2 E27b	B2 E27a	B2 E26
12	-	-	-	-	-	-	-	-

Dacă în fiecare godeu avem o reacție PCR diferită, chiar dacă proba de ADN este aceeași, condițiile PCR sunt diferite și eficiența va fi diferită în fiecare godeu. Ampliconii specifici sunt vizibili numai în unele benzi. Coamplificarea multor ținte în aceleași condiții este greu de realizat, chiar și după optimizare.



EFICIENȚĂ $\leq 40\%$ - FOARTE SCUMPĂ ȘI CONSUM DE TIMP



COMPROMIS 1
PLACĂ = 23 PACIENȚI

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	032-01 CM-a	039-01 BR-a	045-02 CL-a	032-01 CM-a	039-01 BR-a	045-02 CL-a	032-01 CM-a	039-01 BR-a	045-02 CL-a	032-01 CM-a	039-01 BR-a	045-02 CL-a
B	033-01 RI-a	039-02 AV-a	045-03 CM-a	033-01 RI-a	039-02 AV-a	045-03 CM-a	033-01 RI-a	039-02 AV-a	045-03 CM-a	033-01 RI-a	039-02 AV-a	045-03 CM-a
C	034-01 DA-a	040-01 SS-a	046-01 CV-a	034-01 DA-a	040-01 SS-a	046-01 CV-a	034-01 DA-a	040-01 SS-a	046-01 CV-a	034-01 DA-a	040-01 SS-a	046-01 CV-a
D	035-01 CG-a	041-01 MM-a	047-01 AD-a	035-01 CG-a	041-01 MM-a	047-01 AD-a	035-01 CG-a	041-01 MM-a	047-01 AD-a	035-01 CG-a	041-01 MM-a	047-01 AD-a
E	036-01 DJ-a	043-01 DA-a	049-01 IA-a	036-01 DJ-a	043-01 DA-a	049-01 IA-a	036-01 DJ-a	043-01 DA-a	049-01 IA-a	036-01 DJ-a	043-01 DA-a	049-01 IA-a
F	036-02 ND-a	044-01 VC-a	051-01 LM-a	036-02 ND-a	044-01 VC-a	051-01 LM-a	036-02 ND-a	044-01 VC-a	051-01 LM-a	036-02 ND-a	044-01 VC-a	051-01 LM-a
G	037-01 PM-a	044-02 BV-a	052-01 DV-a	037-01 PM-a	044-02 BV-a	052-01 DV-a	037-01 PM-a	044-02 BV-a	052-01 DV-a	037-01 PM-a	044-02 BV-a	052-01 DV-a
H	038-01 UA-a	045-01 AM-a	NTC	038-01 UA-a	045-01 AM-a	NTC	038-01 UA-a	045-01 AM-a	NTC	038-01 UA-a	045-01 AM-a	NTC

4 AMPLICONI

Compromisul ar fi să regrupăm în aceeași placă câteva reacții diferite cu condiții de amplificare similare. După optimizare, se poate obține o eficiență bună pentru toți ampliconii.



EFICIENȚĂ $\approx 75\%$

COST ȘI TIMP MEDII

Diagnostic oncogenetic molecular - Soluții

ÎNTREBĂRI>

- Chiar trebuie să secvenționăm genele întregi?
- Există puncte fierbinți pentru mutații exonice? NU pentru BRCA1/2 (deși există pentru alte gene incluse în diagnosticul oncogenetic)
- Există mutații care apar mai frecvent? DA !

Diagnostic oncogenetic molecular - distribuția mutației

Europa de Vest: nu este necesară un pre-screening

- Stare completă: **puține mutații recurente/ fondatoare.**

(Cu excepția populațiilor izolate, cum ar fi Islanda sau evreii askenazi)

- Proportie importantă de **mutații unice/familiale**
- Mii de mutații diferite raportate în bazele de date
- Haplotipuri clasice

- Monitorizarea oncogenetică este practica medicală actuală

Europa Centrală și de Est: Pre-screeningul este obligatoriu

Statutul complet: Polonia [Gorski și colab., 2000], Slovacia [Ciernikova și colab., 2006], Rep. Cehă [Machackova și colab., 2001], Ungaria [Van der Looij și colab., 2000], Slovenia [Krajc și colab., 2008], Grecia [Kataki și colab., 2005], Turcia [Yazici și colab., 2000] etc ...

- Puține mutații unice/familiale, marea majoritate a familiilor HBOC se datorează câtorva mutații recurente/fondatoare (mutații estice):

BRCA1 185delAG, 5382insC, 300T> G, BRCA2 6174delT

- Foarte puține informații despre haplotipuri
- Suport oncogenetic implementat

Diagnostic oncogenetic molecular - Pre-screening

- Pre-screeningul este justificat în România?
- Dacă da, în ce proporție? (Ce ar economisi pentru diagnostic molecular, în termeni de bani, timp, resurse umane?)
- Pentru ce mutații este pre-screening-ul justificat?

Mutații estice fondatoare

Mutații estice recurente

Mutații „locale” fondatoare/recurente

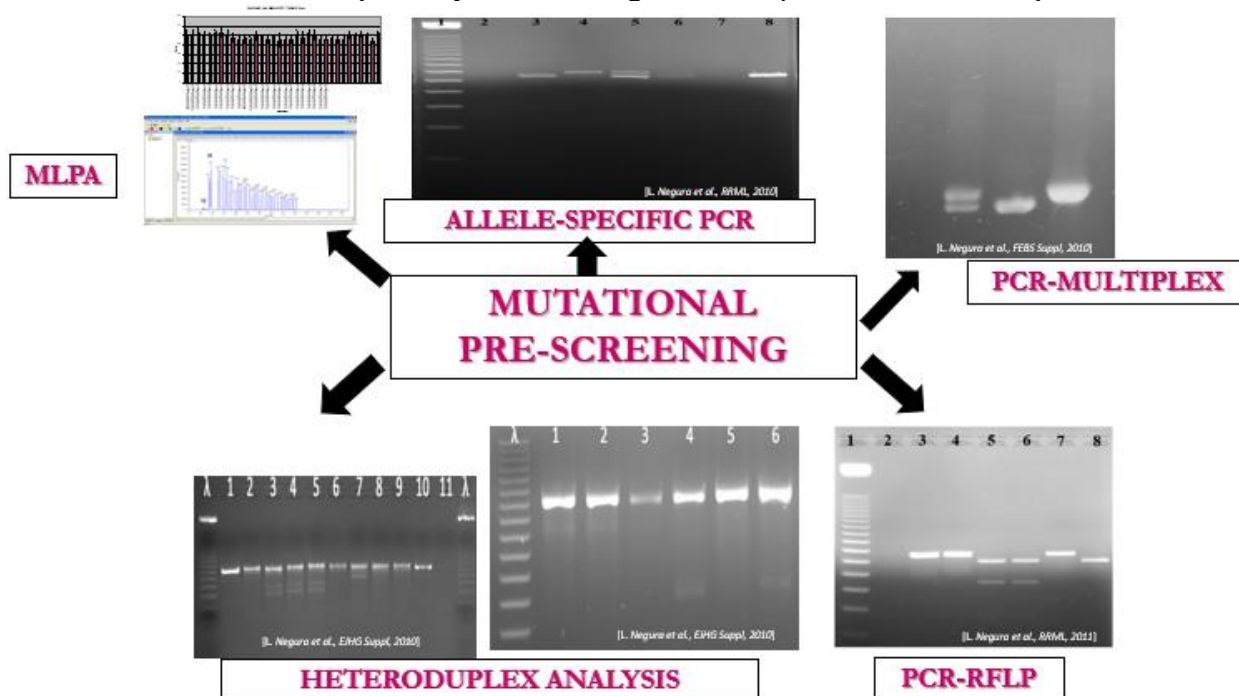
Alte mutații ...

Care ar trebui să fie, în acest context, abordarea de diagnostic adaptată local ??

Spectrul mutației românești:

½ mutații cunoscute, previzibile: pre-screening justificat

½ necunoscute, mutații noi: pre-screeningul nu este justificat → secvențierea

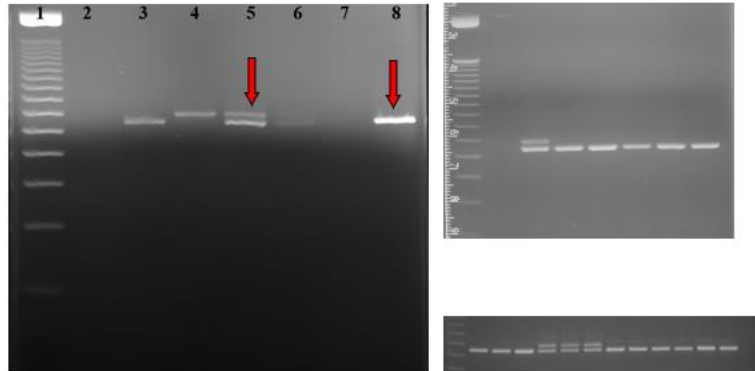


Mutațiile specifice pot fi examinate prin metode rapide și ieftine bazate pe PCR. Avantaj: mulți pacienți pot fi examinați rapid.

Dezavantaj: Se examinează o singură mutație specifică cunoscută simultan.

PCR multiplex specific alelelor. Detectarea mutației BRCA1 5382insC

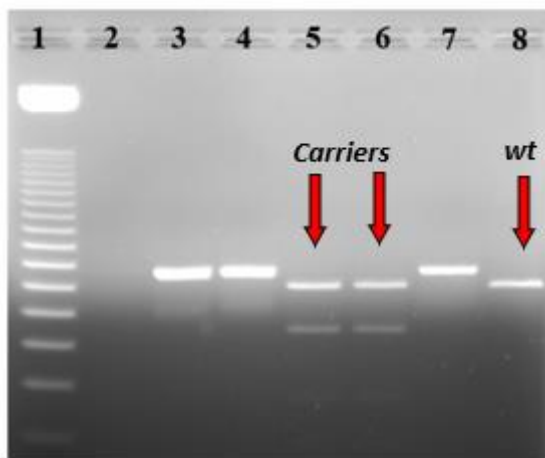
Folosind primeri de tip sălbatic și de mutații specifice în aceeași reacție PCR, se poate observa un profil electroforetic diferențiat de la pacienți genetic diferiți. În acest exemplu, purtătorii de mutație heterozigoți apar ca „benzi duble”, în timp ce tipul sălbatic apare ca „benzi simple”.



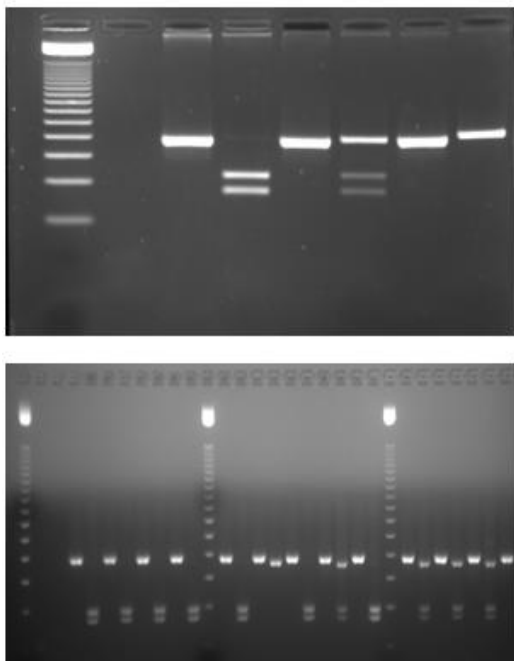
Săgeată la stânga: purtător de mutație heterozigotă; **săgeata dreaptă:** pacient de tip sălbatic (Source: L. Negura et al., RJME, 2015)

(Polimorfismul in lungimea fragmentului de restricție). Detectarea mutației BRCA2 c.8680C> T

Folosind enzime de restricție specifice, obținem profile de digestie diferențiale de la pacienți genetic diferiți. În acest exemplu, purtătorii de mutație heterozigoți apar ca „benzi duble”, în timp ce tipul sălbatic apare ca „benzi simple”.



(Sursa: L. Negura et al., RRML, 2011)

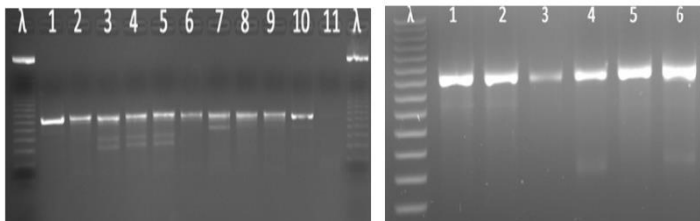


(Sursa: L. Negura et al., 2015)

Diagnostic oncogenetic molecular

Analiza heteroduplexă (HA)

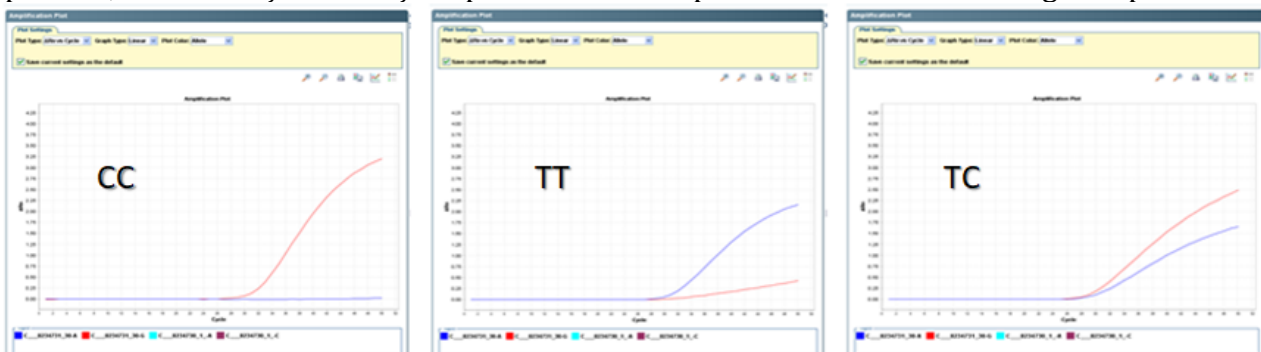
O endonuclează specifică nepotrivirii va tăia diferențial ampliconii proveniți din probe de tip sălbatic și mutant. Cu această tehnică, o gamă mai largă de variante poate fi detectată în același amplicon. Cu toate acestea, natura exactă a mutației nu poate fi cunoscută fără secvențierea ADN-ului.

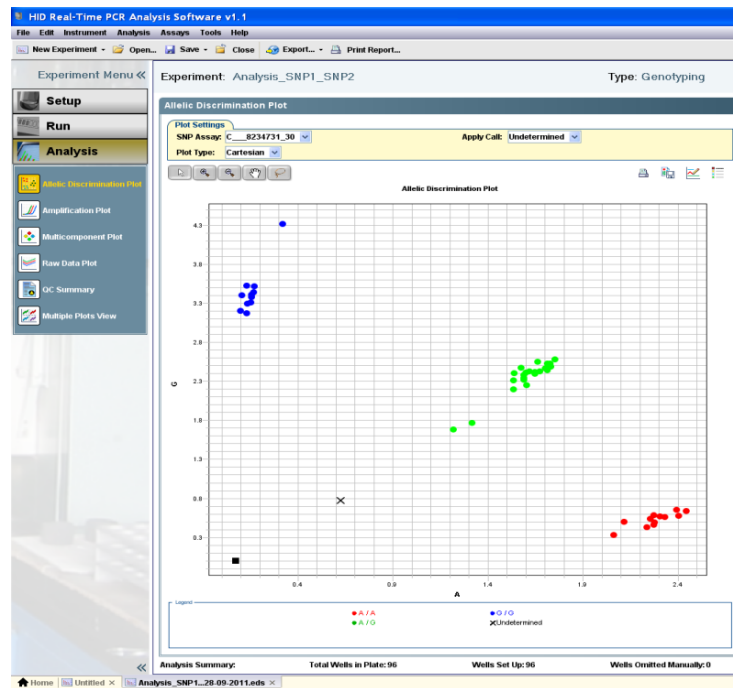


(Sursa: L. Negura et al., GMBUAIC, 2011)

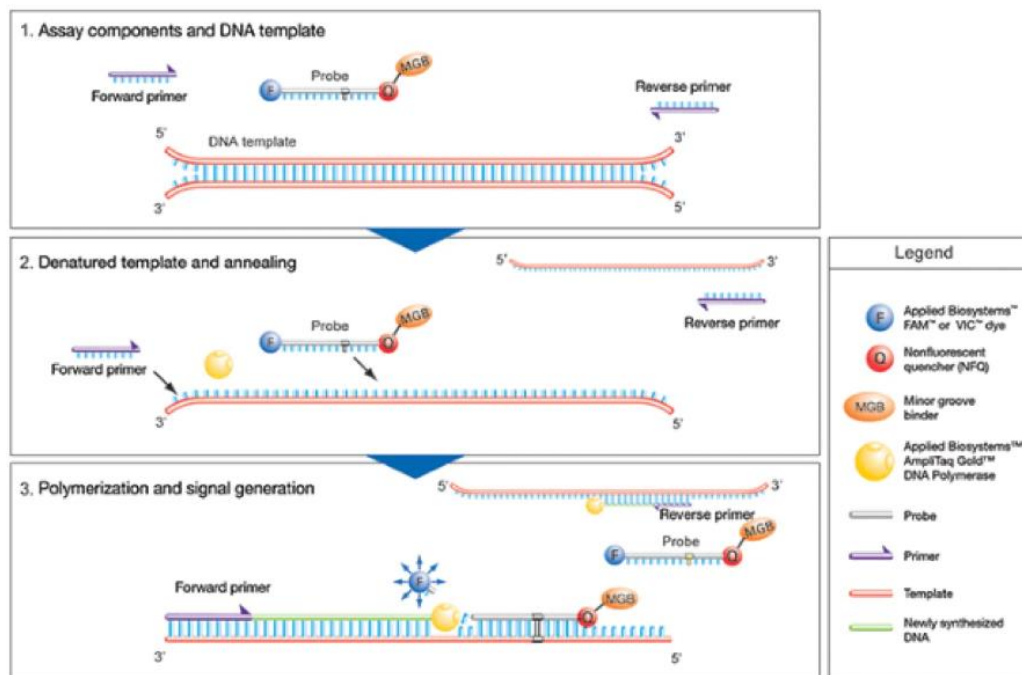
Genotipare SNP: Discriminare alelică TaqMan® Assay

Dacă fluorescența diferită este utilizată pentru sonde specifice de tip sălbatic și mutații specifice, fluorescența diferențială poate fi utilizată pentru a discrimina între genotipuri.





NGS



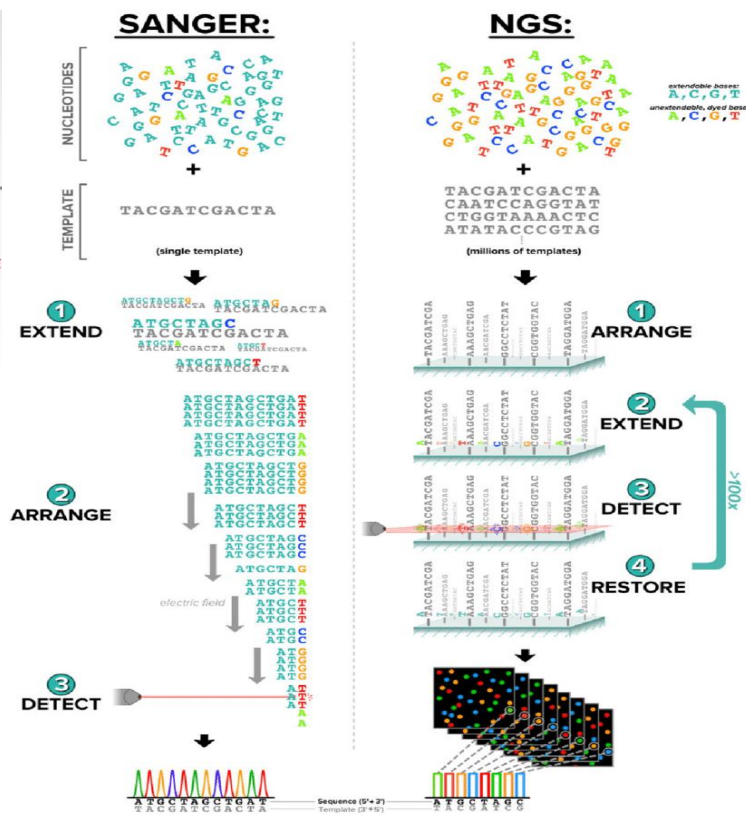
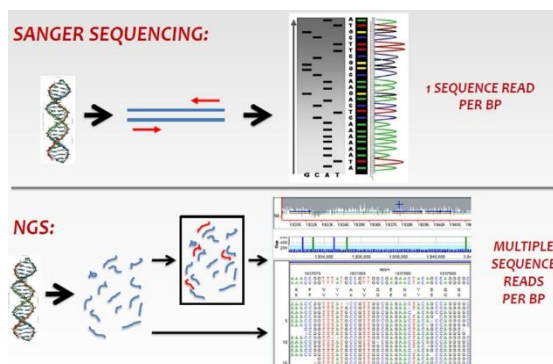
Secvențiere de generație următoare (viitorul)

SANGER> analiză genă cu genă

NGS> analizează gene multiple în același timp și mai sensibile

Caracteristici	Sanger	NGS
Generația	1 st	2 nd -3 rd
Anul	La sfârșitul anilor 1990-începutul anilor 2000	2006-Până în prezent
Secvențierea mostrelor	Clonare, PCR	DNA Libraries

Etape de pregătire	Simplă	Complexă
Colectarea datelor	96-384 plăci de microtitrare	1-16 slide-uri
Date	1 citire/Mostră	10^3 - 10^6 citiri/Mostră
Efort/cost al genomului întreg	Sute de oameni de știință 3 miliarde de dolari / 10 ani Mașini mari	1-2 Oameni de știință 1000 USD / Ore Mașină de blat



Diagnosticul oncogenezei moleculare - panourile genei NGS

Diagnostic oncogenetic molecular - panouri genetice NGS

Sanger: o genă; NGS: 2 până la > 500 de gene

- Testele genetice pentru a analiza zeci de gene legate de cancer
- Cost similar și timpul de schimbare ca testarea specifică genei
- Risc mai mare de rezultate incerte

Gene testate	Panou complet de cancer (32 de gene)	Panou de risc ridicat / moderat (23 de gene)	Lynch / Colorectal Risc ridicat (7 gene)	Cancer colorectal (19 gene)	Cancer mamar Risc mare / moderat (8 gene)	Cancer de sân / ovarian (20 de gene)
SDHD						
SMAD3						
SMAD4		X		X		
SMARCA4						
SMARCB1						
STK11		X		X		
SUFU						
TERT						
TGFBR1						

TGFBR2						
TMEM127						
TP53		X		X	X	X
TP53BP1						
TSC1						
TSC2						
VHL		X				
WT1						
XRCC2						X

Multe teste de panou de anulare ereditare

Gene testate	myRisk (27 gene)	Pancreatic (12 gene)	Colorectal Risc ridicat (7 gene)	Colorectal și Polipotă (17 gene)	Sân și ovar (17 gene)	Cancer de sân (8 gene)
ALK			X			
APC						
AKT1						
APC	X			X		
ATM	X	X			X	X
ATR						
AXIN2						
BAP1						
BARD1	X					
BLM						
BMPR1A	X			X		
BRCA1	X	X			X	X
BRCA2	X	X			X	X
BRIP1	X					
CDH1	X			X	X	X
CDK4	X					
CDKN2A	X			X		
CHEK1						
CHEK2	X			X	X	X
CTNNA1						
DICER1						
EGFR						
EPCAM	X	X	X	X	X	
FAM175A						
FANCC						
FANCP						
FH						
FLCN						
GALNT12						
GATA2						
GEN1						

Genele incluse în următoarea generație de secvențiere a panourilor de cancer multigen

Tipul de cancer	Nr. de gene	Lista genelor*
Cancer de sân	17	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, NF1, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, TP53, PALB2
Cancer colorectal	17	APC, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE, PTEN,

		SMAD4, STK11, TP53
Paragangliom / Feocromocitom	12	FH, MAX, MEN1, NF1, RET, SDHA, SHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, TMEM127, VHL
Cancer renal	19	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PTEN, TO53, VHL, EPCAM, FLCN, TSC2, TSC1, SDHB, MET, MITF, SDHC, SDHD, SDHA, FH, BAP1,
Cancer pancreatic	13	APC, ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, STK11, TP53, PALB2
Cancer ovarian/ Cancer uterin	24	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PMS2, PTEN, RAD50, RAD51C, RAD51D, STK11, TP53, PALB2, SMARCA4

CancerNext, T.B. (2016). Title : Genetic Cancer Susceptibility Panels Using Next Generation Sequencing Professional Institutional.

The Journal of Molecular Diagnostics, Vol. 18, No. 6, November 2016



Sanger Confirmation Is Required to Achieve Optimal Sensitivity and Specificity in Next-Generation Sequencing Panel Testing



Wenbo Mu, Hsiao-Mei Lu, Jefferey Chen, Shuwei Li, and Aaron M. Elliott

From Ambry Genetics, Aliso Viejo, California

panourile de formă pot fi dezvoltate și adaptate

NGS - fluxul de lucru

1. **Pregătirea bibliotecii:** tehnologia determină tipul secvențierii

Ne-direcționat: Secvențierea întregului genom (30x-60x)

Direcționat: secvențierea panoului Exome și Gene (> 100x)

* **Multiplexare:** adaptoare cu coduri de bare pentru a secvența mai multe eșantioane într-o singură rundă

1. **Amplificare cluster**

2. **Secvențierea:**

Single-End: furnizează doar secvența directă

* **Paired-End:** oferă secvență înainte și inversă

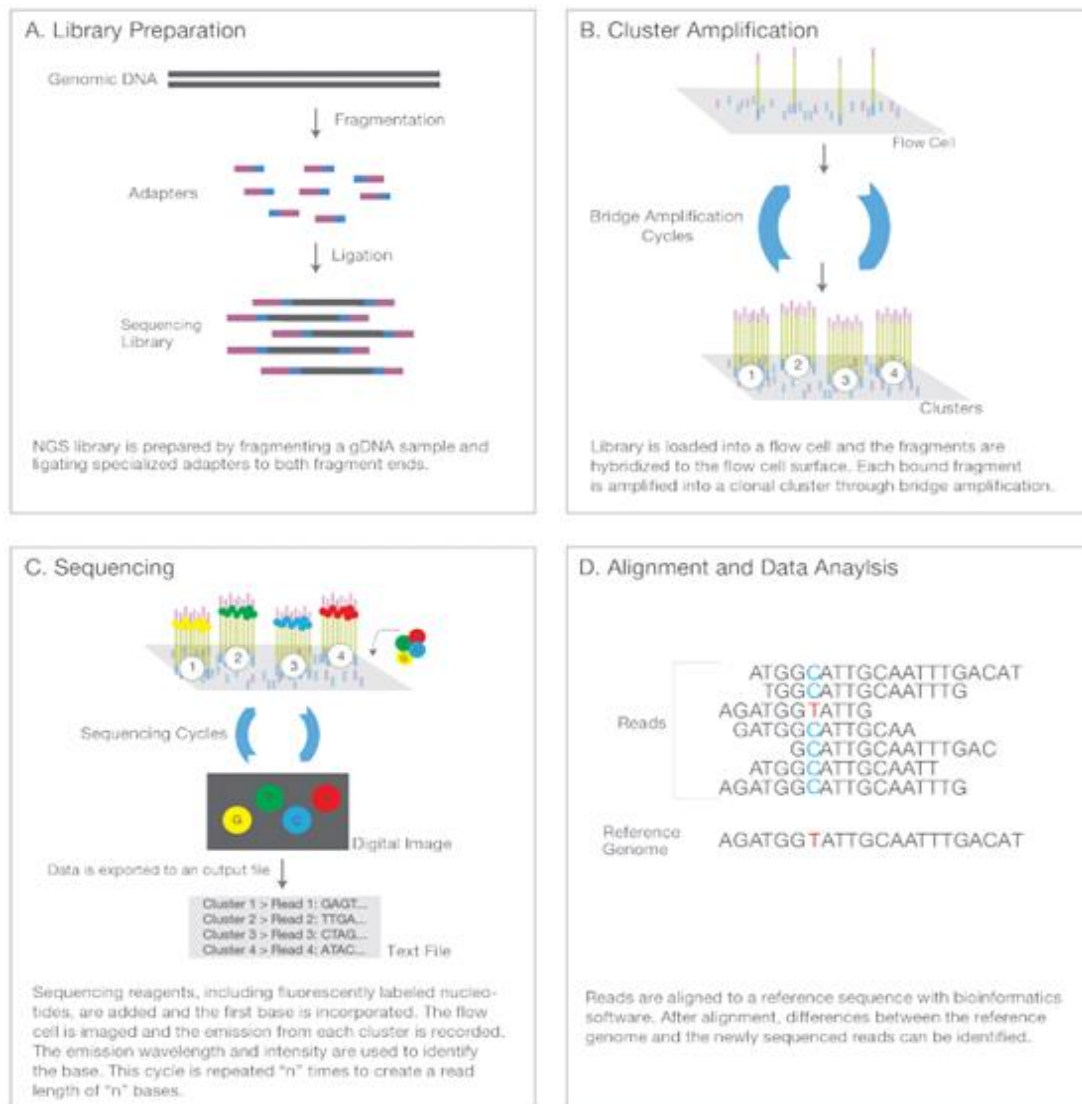
Analiză primară: fișier FASTQ

1. **Alinierea și analiza datelor:** pot fi realizate de diferite platforme bioinformatic

Analiza secundară: fișiere BAM - VCF

Curățarea datelor, apelarea variantelor, unele variante de interpretare

* Îmbunătățirea scalabilității



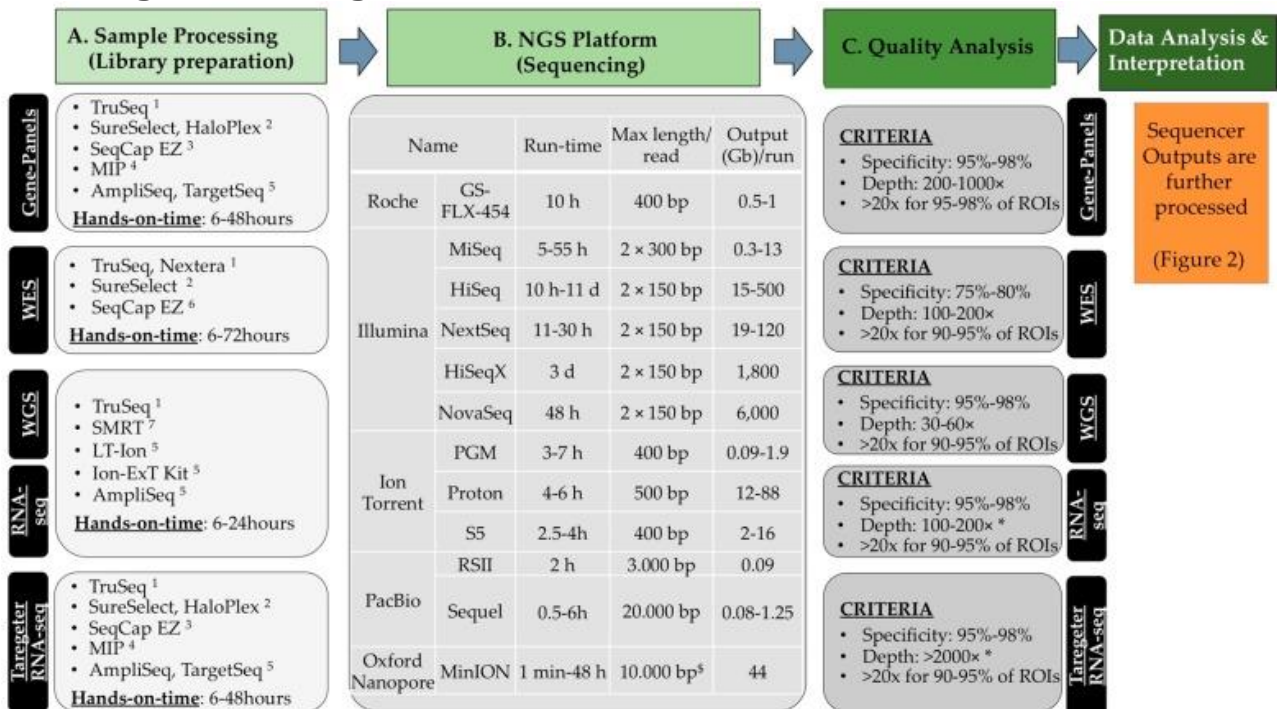
NGS – Sistemele

Sistem de secvențiere ^a	Costul estimat al sistemului	Cost consumabil pe single-end run (paired end run)	Lungimea citirii pe single-end run (paired-end)	Gigabaze secvențiate pe single-end run (paired-end)	Timp de rulare pe single-end run (paired-end)	Precizie brută
454 Genome Sequencer FLX	\$500,000 ^b	n/a ^c	250-300 bp (2 X 110 bp) ^d	0.1 Gb ^e (0.1 Gb)	7.5 hours (7.5 hours)	99.5%
Illumina Genome Analyser	~\$400,000	\$3000 (n/a) ^f	36 bp ^g (2 x 36 bp)	1.5 Gb (3.0 Gb)	2.5 days (5 days)	> 98.5%
ABI SOLiD™ System	\$525,000	\$3390 ^h (\$4390)	35 bp (2 X 25 bp) ⁱ	3 Gb ^j (4 Gb)	5-7 days ^k (10 days)	99.94%
Helicos Heliscope	n/a	n/a	25-35 bp ^l	7.5-10 Gb	3-7 days	>99%

... și de asemenea... Tehnologii de secvențiere "Next-Next-" sau "Third"-Generation
 Pacific Biosciences
 Oxford Nanopore
 Ion Torrent

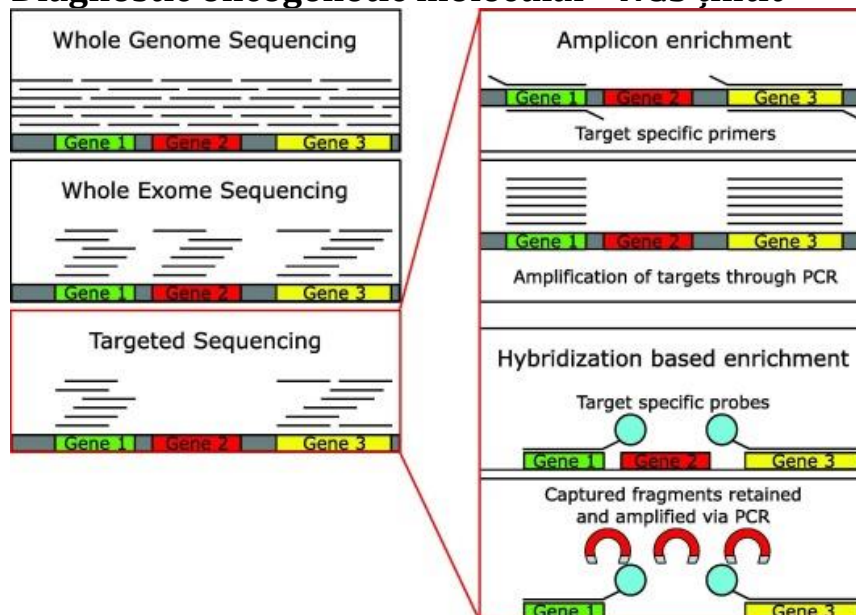
Altele...

Diagnostic oncogenetic molecular - NGS



Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. Published 2017 Jan 31. doi:10.3390/ijms18020308

Diagnostic oncogenetic molecular - NGS ținut



Concluzii

- Algoritmul de diagnostic trebuie adaptat la spectrul de mutație locală
- Tehnicile bazate pe pre-screening PCR pot identifica rapid mutațiile cunoscute

- Eficiența diagnosticului, costul/eficacitatea și durata pot fi îmbunătățite semnificativ
- Tehnologiile de nouă generație sunt viitorul standard de aur în diagnosticul molecular

Mesaj final

- Metodologia pentru diagnosticul oncogeneticii moleculare este diversă din punct de vedere al complexității și al costului/eficacității
- Diverse tehnici vizează mutații precise cunoscute și SNP-uri
- Secvențierea completă a genelor este costisitoare și consumă mult timp
- Metodologia generală trebuie adaptată la spectrul de mutație locală
- Secvențierea genelor ar trebui să fie precedată de un pre-screening mutațional adaptat

Bibliografie (selectivă)

Michils G, Hollants S, Dehaspe L, Van Houdt J, Bidet Y, Uhrhammer N, Bignon YJ, Vermeesch JR, Cuppens H, Matthijs G, Molecular analysis of the breast cancer genes BRCA1 and BRCA2 using amplicon-based massive parallel pyrosequencing. *J Mol Diagn.* 2012 Nov;14(6):623-30.

Negura L., Azoicai D., Matei M., Popoiu G. and Negura A. (2011), Screening of a novel BRCA2 mutation by rapid in-house PCR-RFLP. *Revista Romana De Medicina De Laborator*, 19(4): 333-339.

Negura L., Carasevici E., Negura A., Uhrhammer N. and Bignon Y. J. (2010), Identification of a recurrent BRCA1 mutation in two breast/ovarian cancer predisposition families with distinct phenotypes, by using allele-specific multiplex-PCR. *Revista Romana De Medicina De Laborator*, 18(2): 53-61.

Negura L., Dusa C. P., Balmus M. I., Azoicai D., Negura A. M., Marinca M. V., et al. (2015), BRCA1 5382insC founder mutation has not a significative recurrent presence in Northeastern Romanian cancer patients. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 56(2): 379-385.

Negura L., Negura A., Coneac A., Neagoe I. B., Azoicai D. and Irimie A. (2012), Pathogenic intronic and deleterious benign variants: two extremes in cancer predisposition molecular diagnosis. *Revista Romana De Medicina De Laborator*, 20(4): 317-326.

Negura L., Uhrhammer N., Negura A., Artenie V., Carasevici E. and Bignon Y. J. (2010), Complete BRCA mutation screening in breast and ovarian cancer predisposition families from a North-Eastern Romanian population. *Familial cancer*, 9(4): 519-523.

Janavicius R. (2010), Founder BRCA1/2 mutations in the Europe: implications for hereditary breast-ovarian cancer prevention and control. *The EPMA journal*, 1(3): 397-412.

Karami F. and Mehdipour P. (2013), A comprehensive focus on global spectrum of BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer. *BioMed research international*, 2013: 928562.

Twyman R. M. and Primrose S. B. (2003), Techniques patents for SNP genotyping. *Pharmacogenomics*, 4(1): 67-79.

Kamps R, Brandão RD, Bosch BJ, et al. Next-Generation Sequencing in Oncology: Genetic Diagnosis, Risk Prediction and Cancer Classification. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):308. Published 2017 Jan 31. doi:10.3390/ijms18020308.

II.5. Interpretarea rezultatelor diagnosticului molecular: de la testul de laborator până la decizia clinică

Obiective de învățare

- Definirea domeniului de aplicare, beneficiile și limitele oncogeneticii;
- Descrierea contextului testării genetice, a metodelor de laborator cele mai frecvent utilizate, precum și a avantajelor și dezavantajelor acestora;
- Evaluarea criteriilor individuale de risc (conform ghidurilor actuale) și identificarea indicațiilor clinice pentru testarea genetică
- Definirea, clasificarea și interpretarea posibilelor rezultate ale testelor;
- Demonstrarea unei înțelegeri a elementelor de bază ale consilierii oncogenetice;
- Rezumarea datelor științifice disponibile cu privire la eficacitatea evaluării riscurilor, consilierea genetică și testarea genetică în reducerea incidenței și mortalității prin cancer (concentrarea asupra cancerelor asociate BRCA1 / 2);
- Evaluarea impactului multidimensional al testării genetice asupra pacienților și familiilor acestora.

Evaluarea genetică

- Implicațiile evaluării genetice sunt reflectate la mai multe niveluri

Pacienți (educație; gestionarea riscurilor psihologice și medicale; poveri financiare, logistice și temporale)

Medici (educație; alocarea resurselor)

Societate (testarea și monitorizarea costurilor; uzarea forței de muncă)



Introducere: Contextul și raționamentul evaluării genetice

- Cancerul este o boală/boala genetică prin excelență ...
- ... deoarece avem cu toții în genele noastre predispoziția pentru dezvoltarea acesteia.
- Știm că cel puțin unele leziuni genetice moștenite (BRCA, MMR, MSI ...) implică un risc oncologic mare pentru purtătorii lor ...
- ... Și acum avem instrumentele pentru a le evidenția înainte de izbucnirea simptomatică sau chiar înainte de apariția leziunii maligne.
- În ciuda multor progrese terapeutice, cancerul rămâne o boală mortală, cu excepția cazului în care a fost descoperit la începutul cursului său clinic ...
- ... Și prevenirea (de exemplu, prin testare oncogenetică/consiliere/intervenții) este mai ușoară și mai eficientă decât tratamentul.

Evaluarea, testarea și consilierea privitoare la riscurile genetice

- Evaluarea riscului genetic de cancer și consilierea genetică este un proces în mai multe etape de identificare și consiliere a persoanelor cu risc de cancer familial sau ereditar.
- Evaluarea riscului genetic de cancer este un proces dinamic care implică utilizarea combinată a analizei genealogice cu modelele disponibile de evaluare a riscurilor pentru a determina dacă un istoric familial sugerează un cancer sporadic, familial sau ereditar
 - evaluarea riscului absolut al unui individ pentru cancer de sân și / sau ovarian
 - estimarea probabilității ca individul să aibă o variantă patogenă sau probabil patogenă ereditară în familia sa.

În evaluarea, testarea și consilierea genetică a riscurilor sunt incluși tot mai mulți specialiști în domeniu, sub un termen general care desemnează o nouă specialitate medicală:

ONCOGENETICĂ

„Oncogenetică”: Ce înseamnă?

- Unii cred că este o pierdere de timp (și bani) ...
- Alții cred că este încă un termen pentru carcinogeneză ...
- Majoritatea cred că este un sinonim pentru consilierea genetică, *adică*

„... procesul prin care pacienții sau rudele cu risc de boală care pot fi ereditară sunt sfătuiți în ceea ce privește consecințele bolii, probabilitatea dezvoltării sau transmiterii acesteia și modalitățile prin care aceasta poate fi prevenită, evitată sau ameliorată.”

• ... dar este de fapt o parte importantă a medicinei genomice a viitorului (apropiat), prin care vom putea să...

„... Documentăm factorii determinanți ai unui cancer individual și delimităm mutațiile activatoare care dau naștere la proteine care favorizează creșterea și care la rândul lor induc „dependență” de oncogen, în care un cancer este dependent de astfel de proteine, [...] determină, de asemenea, mutații inactivatoare care privează celulele canceroase de proteinele care direcționează repararea ADN și/sau oferă direcții către calea morții celulare. [...] vom asocia mutațiile validate ale unui anumit cancer cu un set de medicamente direcționate corespunzător și determinat științific.”

Nathan DG et al. (2009)

„Oncogenetica”: Ce face?

Elementele principale prezumtive ale oncogeneticii:

- Documentarea informațiilor despre familie și construcția genealogiei
- Cunoașterea cancerelor (în cadrul unui sindrom) la care poate exista o predispoziție, caracteristicile lor clinice și diagnosticul
- Recunoașterea tiparelor de moștenire și estimarea riscului
- Comunicare și empatie cu probanții / familiile lor
- Furnizarea de informații cu privire la opțiunile disponibile și măsuri suplimentare
- Sprijin în luarea deciziilor și pentru deciziile luate
- Aranjamente de îngrijire pentru cei cu risc ridicat

„Oncogenetica”: ce NU face?

• Debutul mai multor tipuri de cancer din aceeași familie NU este neapărat un semn al unei predispoziții genetice (probabilitatea, gena de exogenopredispoziție comună NU confirmă „obligatoriu” apariția cancerului în cauză)

• Nu descoperim o predispoziție pentru noi factori ...

• Descoperirea unei gene la o persoană care aparține unei familii cu „risc ridicat” NU elimină riscul de cancer sau necesitatea unui screening obișnuit

• Capacitățile tehnice au evoluat înainte ca testele să fie dovedite a fi utile și inofensive și înainte de a se stabili protecția și „educația” subiectului uman pentru a face față acestor descoperiri.

Astăzi, testarea genetică predictivă nu pare discriminativă, dar tehnica nu este încă perfectă, iar populația în cauză este încă prea mică. Și mâine?

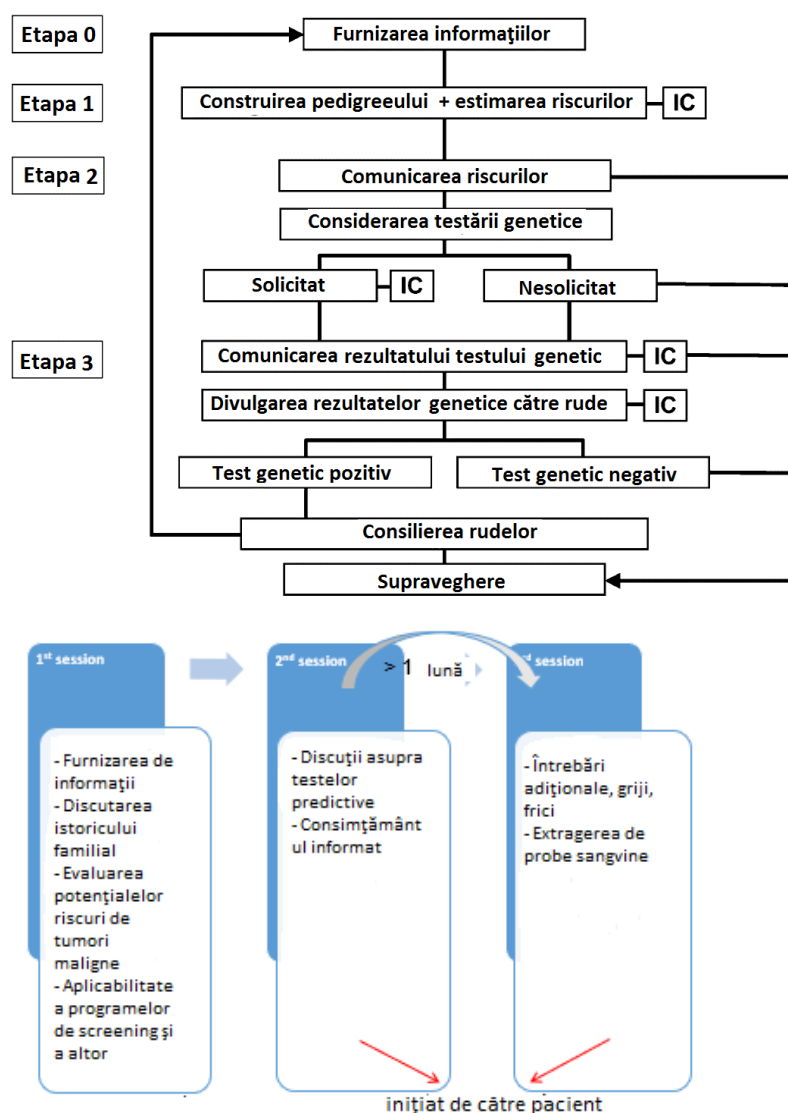
Cine poate și ar trebui să fie un garant al utilizării datelor și al integrării sociale, care face parte din respectarea integrității subiectului uman?

Abordarea oncogenetică: pași, acțiuni și oameni

Etapă		Descriere	Profesioniști implicați
T0	Furnizarea de informații	Informații/educație despre cancerul mamei sporadic, familial și ereditare. Informații despre procedurile de evaluare a riscurilor. Informații/educație despre strategiile preventive, implicațiile stilului de viață și comportamentul de promovare a sănătății. Colectarea istoricului personal, raport histologic.	Consilier oncolog; psiholog (psihiatru)
T1	Construirea pedigree-ului	Construirea pedigree-ului pentru cel puțin trei generații	Consilier oncolog
	Estimarea riscului	Analiza genealogiei dobândite. Profilul de risc este definit ca individual, familial și moștenit (modelele Claus, Modena și Frank).	Consilier oncolog; genetician (la cerere)
T2	Comunicarea riscurilor	Comunicarea despre riscul individual și/sau familial și/sau moștenit	Consilier oncolog; psiholog (psihiatru)
		Comunicare despre implicația estimării riscului pentru utilizator și pentru rudele acestuia.	
	Se ia în considerare testarea genetică	Test genetic oferit în caz de risc moștenit suspectat.	
		Discuție despre avantajele și limitele testării genetice.	
T3	Comunicarea rezultatului testului genetic	Comunicarea rezultatelor și discuții despre implicații.	Consilier oncolog; psiholog (psihiatru)
	Divulgarea rezultatelor genetice către rude	Probandul își informează rudele despre rezultatele testelor genetice și le informează despre consiliere.	
	Rezultate genetice pentru rude	Rudele interesate de consiliere contactează unitatea pentru o programare	Consilier oncolog; psiholog (psihiatru)
	Supraveghere	Măsuri de supraveghere modelate pe diferite niveluri de risc. Discutarea măsurilor preventive disponibile, inclusiv chemoprevenția și/sau chirurgia profilactică.	Oncolog; chirurg; ginecolog; radiolog

Abordarea oncogenetică: protocolul de vizitare

Procesul de testare genetică predictivă trebuie furnizat printr-un protocol care necesită 3 sesiuni de consiliere înainte de comunicarea rezultatelor.



Evaluarea, testarea și consilierea genetică a riscurilor: elemente cheie

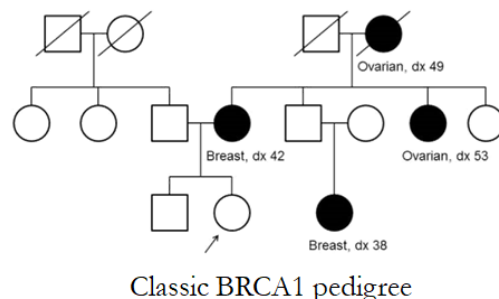
- **Evaluarea nevoilor și îngrijorărilor**
- **Evaluare clinică**
 - Istoricul familiei detaliate
 - Istoricul medical și chirurgical
 - Examinare fizică focalizată
- **Testarea și interpretarea genetică**
- **Comunicarea rezultatelor testelor**
- **Consiliere genetică**
- **Urmărire pasivă / activă și / sau tratament (exemplul HBOC)**

Istoric familial

- Implică crearea unui pedigree extins
- Începând cu individul diagnosticat cu cancer și trecând mai departe pentru a include rude de gradul I, II și III, atât pe partea maternă, cât și pe cea paternă
- diagnostice de cancer după locul primar
- vârsta la diagnostic
- bilateralitate (atunci când este cazul)

vârsta actuală sau vârsta la deces
 Nomenclatura genealogică standardizată
 Membrii familiei neafecțați (vii/ decedați) au fost, de asemenea, incluși
 Diagnosticul de cancer în familie verificat ori de câte ori este posibil (dosare medicale, rapoarte de patologie, certificate de deces)
 Alte predispoziții/afecțiuni medicale observate
 Reprezentare grafică.

Bennett RL et al. (2008)



Factori care limitează informativitatea pedigree-ului:

- familie mică;
 - un număr mic de indivizi de gen predispus pentru cancerule limitate de sex;
 - penetranță redusă;
 - decese timpurii (prin urmare, nu se dezvoltă boli adulte);
 - chirurgie „profilactică” (de exemplu, histerectomie pentru fibromul uterin, de asemenea, îndepărtarea ovarelor);
 - informații inexacte sau incomplete despre membrii familiei (de exemplu, adopție);
- Source: Berliner JL et al. (2007); Calzone CA et al. (2008)

Istoric medical și chirurgical și examen fizic

- Estimează contribuția altor factori de risc care interacționează sau modifică istoricul familiei
 - Exemple de informații relevante:
 - Variabile de reproducere
 - Istoricul biopsiilor mamare anterioare și al rezultatelor patologiei (mai ales dacă este diagnosticat pentru hiperplazie atipică sau carcinom lobular in situ)
 - Istoricul salpingo-ovariectomiei
 - Expunerea la agenți cancerigeni iatrogeni (radiații, contraceptive orale)
 - Examenul fizic efectuat de un clinician calificat
 - Ar trebui, de asemenea, să evalueze organele/zonile corpului despre care se știe că sunt afectate în anumite sindroame ereditare mamare și/sau ovariene (de exemplu, sindromul Cowden: examen dermatologic, măsurarea circumferinței capului și palparea tiroidei).
- Berliner JL et al. (2007); Calzone CA et al. (2008)

Testarea genetică: beneficii și dezavantaje

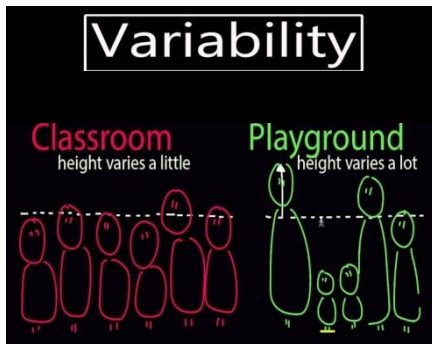
Beneficii

- Poate pune capăt incertitudinii
- ADN descriptiv ȘI predictiv pentru riscul de boală
- Poate ameliora anxietatea
- Clarifică riscurile de cancer pentru o persoană
- Clarifică riscurile de cancer pentru rude
- Ajutor în luarea deciziilor medicale

Riscuri/Limitări

- Poate iniția incertitudinea
- NU este binar
- NU prezintă severitatea bolii, dacă există
- Poate induce anxietate
- Rezultatele negative ale testelor pot fi neinformative sau fals liniștitoare
- Cele mai multe tipuri de cancer sunt rezultatul

- Ajutor în luarea deciziilor privind stilul de viață



- interacțiunilor dintre gene și mediu
- Momentul testării poate să nu fie optim
- Pacientul poate prefera să nu-și cunoască starea genetică / riscurile viitoare de cancer
- Dinamica familiei
- Îngrijorări legate de discriminarea genetică
- Preocupări privind confidențialitatea



Testarea genetică: metodologie

Tehnicile moleculare pot fi efectuate pe o varietate de specimene clinice:

- țesut proaspăt/congelat rapid;
- țesut încorporat în parafină fixat în formalină;
- eșantioane de citologie - eșantioane proaspete / fixe cu ac fin (FNA);
- sânge;
- măduvă osoasă;
- tampoane bucale;
- De obicei efectuat pe o probă de sânge;
- Laboratoare multiple disponibile;
- În funcție de istoricul personal și familial al pacientului, obiectivul de testare poate

consta în:

- aberații unice (secvențierea Sanger);
- mutații fondatoare (secvențierea Sanger);
- analiza de ștergere / duplicare vizată (CGH);
- testarea panoului genetic (NGS „țintit”);
- secvențierea pe scară largă (WGS, WES, NGS „sistematic”);

hibridizare comparativă genomică (**CGH**)

secvențierea următoarei generații (**NGS**)

secvențierea genomului întreg (**WGS**)

secvențierea întregului exome (**WES**)

Cerințe privind eșantionul pentru diagnostic molecular

- ✓ Cerințele referitoare la specimen sunt legate de **tipul bolii** și de **tehnica moleculară aleasă** pentru analiză.
- ✓ Moleculele de ARN sunt mai puțin stabile decât moleculele de ADN.
- ✓ Aceste molecule sunt foarte ușor degradate de o varietate de enzime ribonucleaze din celulă și din mediul său.
- ✓ Doar probe proaspete/congelate - universal acceptate pentru testarea pe bază de ARN.
- ✓ Specimene hematologice (sânge și măduvă osoasă) - colectare în prezența anticoagulanților (EDTA / ACD, dar fără heparină, care inhibă amplificarea PCR).
- ✓ Analiza citologică convențională - țesut proaspăt.
- ✓ Hibridizare fluorescentă in situ (FISH) - secțiuni înghețate, preparate tactile, țesut

încorporat în parafină, diapozitive pentru citologie.

✓ Eșantioane de țesut încorporate în parafină fixate pe formalină - ARN de calitate slabă, utilizate pentru mai puține aplicații.

✓ Cantitatea de țesut necesară depinde de:

- puritatea probei tumorale
- sensibilitatea tehnicii

Anomalii moleculare conexe pentru fiecare tehnică

Aplicații ale diverselor probe moleculare

Tehnică moleculară	Anomalii moleculară	Exemple
Celule din tampoane bucale	Detectarea mutațiilor liniei germinale	Mutații RET în carcinomul tiroidian medular familial
Material pentru biopsia sângelui și măduvei osoase	Detectarea rearanjărilor cromozomiale	Tumori maligne hematologice
Probele de țesut tumoral	Mutații somatice	Mutații punctiforme KRAS în cancerul colorectal Rearanjări SYT / SSX în sarcoame sinoviale Mutații EGFR în adenocarcinoamele pulmonare
Țesut proaspăt / înghețat rapid	Orice tip de analiză moleculară - calitate excelentă a ADN-ului, ARN-ului, proteinelor	Detectarea mutațiilor somatice Rearanjări cromozomiale Matrice de expresie genică profilarea miARN
Țesut încorporat în parafină și fixat în formalină	Nu furnizează acizi nucleici bine conservați - în principal testarea ADN-ului	Subtipuri moleculare de cancer mamar (ESR1, ERBB2)
Specimene de citologie fixe	Nu furnizează acizi nucleici bine conservați - în principal testarea ADN-ului	Subtipuri moleculare de cancer mamar (ESR1, ERBB2)

Tehnici comune pentru testarea moleculară

Tehnică moleculară	Principiu	Aplicații
Reacția în lanț a polimerazei (PCR)	Amplificarea exponențială și bidirecțională a secvențelor ADN cu primeri oligonucleotidici Electroforeza ulterioară pe gel	Detectarea micilor deleții/inserții Instabilitate microsatelită LOH (pierderea heterozigozității)
Transcriere inversă PCR	Tehnica standard PCR modificată pentru amplificarea ARNm	Rearanjări genetice Exprimarea genetică
PCR în timp real (rtPCR)	Principii importante similare cu PCR, dar detectează și cuantifică în timp real produsul PCR, utilizând molecule marcate fluorescent Fără electroforeză ulterioară pe gel	Mutații punctuale Polimorfism unic nucleotidic
PCR cantitativă (qPCR)	Variația PCR în timp real	Niveluri de exprimare genetică/numere de copii genetice
Analiza polimorfismului de lungime a fragmentului de restricție	Se bazează pe capacitatea enzimelor de restricție (endonucleaze) de a tăia ADN-ul la anumite situri	Mutații punctuale Polimorfism unic nucleotidic Separarea a două secvențe amplificate cu compoziție nucleotidică similară
Analiza polimorfismului conformației monocatenare	Tehnica post PCR pentru mutații nu se limitează la un singur punct fierbinte	Mutații punctuale Ștergeri / inserții mici

PCR specifică alelelor	Amplificarea ADN-ului țintă se realizează în două reacții	Mutații punctuale Polimorfism de secvență
Hibridizare specifică alelelor (analiza punct-blot)	Produsele PCR sunt direct observate pe membrana de nailon	
Analiza secvențierii ADN-ului	Folosește trifosfații dideoxinucleozidici cu terminare a lanțului, marcați cu coloranți fluorescenți	Pentru platforme automate pentru detectarea diferitelor mutații
Hibridizarea in situ a fluorescenței (FISH)	Sonde de ADN etichetate fluorescent care se leagă de regiunile cromozomiale omoloage și pot evalua nucleii interfazici	Rearanjări genetice Ștergerea și amplificarea cromozomilor Anomalii cromozomiale numerice

Interpretarea rezultatelor: baze de date cu variante genetice umane

- Informații furnizate de cercetători despre diferențele genetice umane pentru a documenta dovezile care susțin legăturile dintre astfel de variante și o boală sau afecțiune, adică evaluări în cunoștință de cauză a corelației acestora (sau a lipsei acestora) pe baza stării actuale a cunoștințelor

- Mai multe registre și baze de date private (de cele mai multe ori deținute de laborator/companii farmaceutice) sau publice (de exemplu, ClinVar, PROMPT, COSMIC, DECIPHER etc.)

- Sprijin pentru agregarea, vindecarea, interpretarea clinică și schimbul de date despre variantele asociate bolii

- Conceput pentru a sprijini creșterea înțelegerii relației dintre genotipuri și fenotipuri importante din punct de vedere medical

- **Clasa de patogenitate NU este calculată automat!**

Sursa: Ellard S, et al. ACGS (2019)

Organizarea bazei de date și a rezultatelor ar trebui standardizate și documentate, inclusiv:

- **Proceduri standard de operare (SOP)**, politici sau alte documente privind:

- funcționarea generală a bazei de date
- confidențialitatea datelor, confidențialitatea, integritatea și securitatea
- curare, (re)evaluare

- **Studii de validare și documentare a calificărilor** evaluatorilor

- **Plan de conservare a datelor**

- **Politici privind conflictele de interese și dezvăluiri**

- **Angajamentul de a face accesibil publicului** (prin linkuri web) toate documentele recomandate

- **Renunțare la validitatea clinică** a datelor genetice, inclusiv posibilitatea reclasificării
 - de exemplu, „Acest rezultat nu confirmă un diagnostic genetic al tulburării X și nu ar trebui să fie utilizat izolat pentru luarea deciziilor clinice” sau „Semnificația clinică a acestei variante este incertă și nu trebuie utilizată în mod izolat pentru luarea deciziilor clinice”.

<https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/fda-recognition-public-human-genetic-variant-databases>

Ellard S, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019.

<https://rebrand.ly/m3ea90>

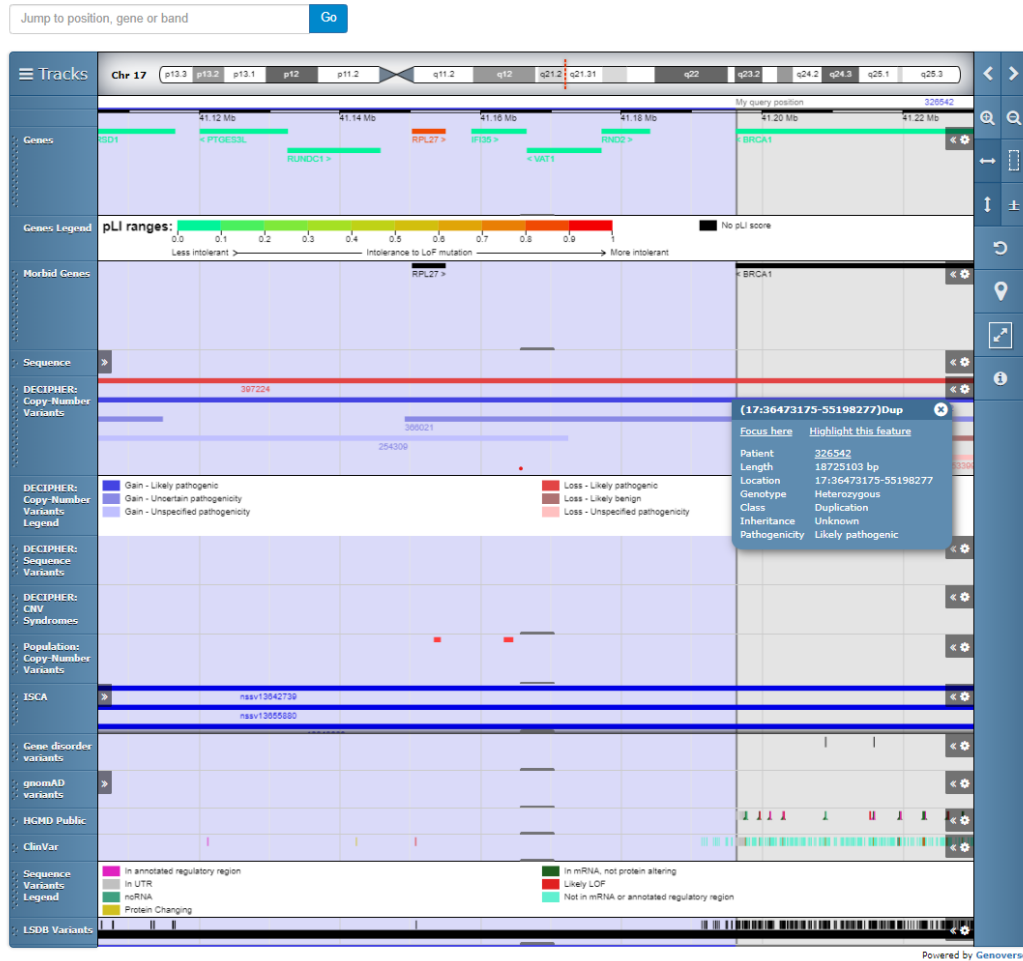
Interpretarea rezultatelor: Terminologie

- **mutație** = schimbare permanentă a secvenței nucleotidice
- **polimorfism** = variantă cu o frecvență peste 1%
 - ipoteze incorecte privind efecte patogene și, respectiv, benigne → ambii termeni care trebuie înlocuiți cu termenul „variantă”
- **„probabil” (patogen/benign)** = (în mod arbitrar) certitudine mai mare de 90% că o variantă este fie cauzatoare de boală, fie ne-cauzatoare de boală (recomandare ACMG)
 - Orientările IARC sugerează un nivel de certitudine de 95% (mai puțin tolerabil de către pacienți / clinici?)
 - Trebuie aplicate reguli stricte bazate pe dovezi pentru a determina dacă o variantă a unei gene cu rol definitiv într-o tulburare mendeliană poate fi patogenă pentru acea tulburare, în general (independent de interpretarea cauzei bolii la un pacient individual)
 - Toate afirmațiile de patogenitate (inclusiv „probabil patogen”) trebuie raportate cu privire la o condiție specifică și la un model de moștenire.

Interpretarea rezultatelor: variante patogene/probabile patogene

- Variantele de gene (probabil patogene) perturbă funcția proteinelor și cresc riscul de a dezvolta cancer;
- Mutații deletere: încetarea prematură a sintezei proteinelor, schimbarea cadrelor, alterarea aminoacizilor esențiali, alterarea situsurilor de îmbinare.

**Prezența unei (probabile)
variante patogene NU implică
un risc definitiv de cancer**



Exemplu de rezultate ale interogării pentru o variantă probabilă BRCA1 patogenică din baza de date online DECIPHER

<https://decipher.sanger.ac.uk/browser#q/BRCA1/location/17:41105676-41230676>

Interpretarea rezultatelor: variante benigne/probabile benigne

- Variantele de gene (probabil) benigne sunt modificări care nu implică alterări fenotipice (polimorfisme comune) - dar pot fi modificatori de risc (încă necunoscuți)
- Există un pericol continuu de rezultate fals pozitive/fals negative
 - **erori de manipulare** (mai puțin frecvente)
 - contaminare
 - amestecarea/inversarea probelor
 - erori de codare
 - **fals-pozitive** (foarte rare)
 - identificarea unei mutații inexistente
 - „supraevaluarea” unui UV
 - **fals-negative** (destul de des)
 - neidentificarea unei mutații existente
 - „subevaluarea” unui UV

Prezența numai a variantelor benigne/probabile benigne NU implică lipsa definitivă a riscului de cancer

Interpretarea rezultatelor: Variante de semnificație necunoscută (VUS)

- VUS <= dovezi disponibile insuficiente pentru a stabili patogenitatea (~ 50% din variante!)
- Mutații cu efecte *a priori* necunoscute: terminații premature la locurile terminale, alterarea aminoacizilor neesențiali, modificări ale site-ului de îmbinare, del/ins, substituții
- Provocare majoră în consilierea genetică și managementul clinic
- *Curtea Supremă a SUA*: Assoc. pentru Molecular Pathology v. Myriad Genetics, 569 U.S. 576 (2013)
- rare în mod individual (2,1% în laboratoarele majore din SUA, după 20 de ani și 1 milion de probe testate), dar frecvent colectiv (în special la persoanele de origine africană, asiatică sau din Orientul Mijlociu)
- expunerea la VUS a crescut la testarea unui număr mai mare de gene
- cel mai probabil benign (pacienții supraestimează semnificația VUS!) și unii (cei mai mulți?) reclasificați în timp (pacienții trebuie să fie anunțați dacă tratamentul a fost modificat ... ani mai târziu ?!)
- gestionarea pacientului pe baza istoricului personal și familial
- laboratoarele genetice vor conveni asupra unui format clinic clar și uniform pentru raportarea rezultatelor testului BRCA către non-genetici (criterii ACMG)
- cercetarea clinică esențială

NU ESTE NEAPĂRAT RĂU, DAR NU ESTE NEAPĂRAT BINE

Vos J (2012), Culver JO et al. (2013), Cartwright-Smith L. (2014),
<https://supreme.justia.com/cases/federal/us/569/576/>

Raportarea rezultatelor: recomandări

- ACMG / AMP / CAP standard description of gene variants (Mendelian disorders):

- *Class 5*: "pathogenic variant"
- *Class 4*: "likely pathogenic variant"
- *Class 3*: "variant of uncertain significance"
- *Class 2*: "likely benign variant"
- *Class 1*: "benign variant"

Should NOT be
used for genetic
counselling

ACMG, American College of Molecular Genetics;
AMP, Association for Molecular Pathology;
CAP, College of American Pathologist

- Forms of evidence (+/- multifactorial model):
 - population data
 - pedigree (segregation) analysis
 - evolutionary data
 - computational predictions
 - functional observations from clinical/laboratory material

- Classification mostly based on in-silico analysis
- No data for quantitative assignment of variant certainty to any class

(Publications)
Public/NHS databases
Laboratory databases

Richards S, et al. *Genet Med*. 2015 May;17(5):405-24.
Ellard S, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019.
<https://rebrand.ly/m3ea90>

Rezultatele raportării: criterii ACMG pentru clasificarea variantelor patogene

Dovezi foarte puternice de patogenitate

PVS1 Varianta nulă (nonsens, frameshift, canonic ± 1 sau 2 site-uri de îmbinare, codon de inițiere, ștergere simplă sau multiexonică) într-o genă în care LOF este un mecanism cunoscut al bolii

Dovezi puternice de patogenitate

PS1 Aceeași modificare a aminoacizilor ca o variantă patogenă stabilită anterior, indiferent de schimbarea nucleotidică

PS2 *De novo* (atât maternitatea, cât și paternitatea confirmată) la o pacientă cu boală și fără antecedente familiale

PS3 Studii funcționale in vitro/in vivo bine stabilite care arată efectul dăunător asupra genei/produsului genei

PS4 Prevalența variantelor la persoanele afectate este semnificativ crescută față de prevalența la martori

Dovezi moderate de patogenitate

PM1 Situat în hotspot mutațional și / sau domeniu funcțional critic, bine stabilit (de exemplu, situl activ al enzimei) fără variații benigne

PM2 Absent de la controale (sau la o frecvență extrem de scăzută dacă este recesiv) în Exome Sequencing Project, 1000 genomi sau ExAC

PM3 Pentru tulburări recesive, detectate în trans cu o variantă patogenă

PM4 Modificări ale lungimii proteinelor datorită delețiilor/inserțiilor în cadru într-o regiune care nu se repetă sau variantelor stop-loss

PM5 Noi modificări ale sensibilității la un reziduu de aminoacizi în care s-a mai văzut o schimbare diferită a sensului de eroare determinată a fi patogenă

PM6 Asumat *de novo*, dar fără confirmarea paternității și maternității

Dovezi de susținere a patogenității

PP1 Co-segregare cu boală la mai mulți membri ai familiei afectați într-o genă cunoscută definitiv ca fiind cauza bolii

PP2 Varianta missense în genă, cu o rată scăzută de variație benignă missense și unde variantele missense sunt un mecanism comun al bolii

PP3 Liniile multiple de dovezi de calcul dovedesc efectul dăunător asupra genei / produsului genetic (conservare, evoluție, impact de îmbinare)

PP4 Fenotipul pacientului sau istoricul familial este foarte specific pentru o boală cu o singură etiologie genetică

PP5 Surse de încredere raportează recent varianta ca fiind patogenă, dar dovezile nu sunt disponibile laboratorului pentru evaluare independentă

Richards S, et al. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.

Rezultatele raportării: criterii ACMG

Organizarea criteriilor ACMG după tipul de dovezi și puterea criteriilor pentru o afirmație benignă (partea stângă) sau patogenică (partea dreaptă).

	Benign		Pathogenic			
	Strong	Supporting	Supporting	Moderate	Strong	Very Strong
Population Data	MAF is too high for disorder <i>BA1/BS1</i> OR observation in controls inconsistent with disease penetrance <i>BS2</i>			Absent in population databases <i>PM2</i>	Prevalence in affecteds statistically increased over controls <i>PS4</i>	
Computational And Predictive Data		Multiple lines of computational evidence suggest no impact on gene /gene product <i>BP4</i> Missense in gene where only truncating cause disease <i>BP1</i> Silent variant with non predicted splice impact <i>BP7</i>	Multiple lines of computational evidence support a deleterious effect on the gene /gene product <i>PP3</i>	Novel missense change at an amino acid residue where a different pathogenic missense change has been seen before <i>PM5</i> Protein length changing variant <i>PM4</i>	Same amino acid change as an established pathogenic variant <i>PS1</i>	Predicted null variant in a gene where LOF is a known mechanism of disease <i>PVS1</i>
Functional Data	Well-established functional studies show no deleterious effect <i>BS3</i>		Missense in gene with low rate of benign missense variants and path. missenses common <i>PP2</i>	Mutational hot spot or well-studied functional domain without benign variation <i>PM1</i>	Well-established functional studies show a deleterious effect <i>PS3</i>	
Segregation Data	Non-segregation with disease <i>BS4</i>		Co-segregation with disease in multiple affected family members <i>PP1</i>	Increased segregation data →		
De novo Data				<i>De novo</i> (without paternity & maternity confirmed) <i>PM6</i>	<i>De novo</i> (paternity & maternity confirmed) <i>PS2</i>	
Allelic Data		Observed in <i>trans</i> with a dominant variant <i>BP2</i> Observed in <i>cis</i> with a pathogenic variant <i>BP2</i>		For recessive disorders, detected in <i>trans</i> with a pathogenic variant <i>PM3</i>		
Other Database		Reputable source w/out shared data = benign <i>BP6</i>	Reputable source = pathogenic <i>PP5</i>			
Other Data		Found in case with an alternate cause <i>BP5</i>	Patient's phenotype or FH highly specific for gene <i>PP4</i>			

Richards S, et al. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.

BS, puternic benign; TA, susținere benignă; FH, istoria familiei; LOF, pierderea funcției; MAF, frecvență alelă minoră; cale., patogen; PM, patogen moderat; PP, suport patogen; PS, puternic patogen; PVS, patogen foarte puternic.

Raportarea rezultatelor: reguli pentru combinarea criteriilor pentru clasificarea variantelor de secvență

PATHOGENIC	(i) 1 very strong (PVS1) AND a) ≥ 1 strong (PS1-4) OR b) ≥ 2 moderate (PM1-6) OR c) 1 moderate (PM1-6) and 1 supporting (PP1-5) OR d) ≥ 2 supporting (PP1-5) OR
	(ii) ≥ 2 strong (PS1-PS4) OR
	(iii) 1 strong (PS1-PS4) AND a) ≥ 3 moderate (PM1-6) OR b) 2 moderate (PM1-6) AND ≥ 2 supporting (PP1-5) OR c) 1 moderate (PM1-6) AND ≥ 4 supporting (PP1-5)
LIKELY PATHOGENIC	(i) 1 very strong (PVS1) AND 1 moderate (PM1-6) OR
	(ii) 1 strong (PS1-4) AND 1-2 moderate (PM1-6) OR
	(iii) 1 strong (PS1-4) AND ≥ 2 supporting (PP1-5) OR
	(iv) ≥ 3 moderate (PM1-6) OR
	(v) 2 moderate (PM1-6) AND ≥ 2 supporting (PP1-5) OR
	(vi) 1 moderate (PM1-6) AND ≥ 4 supporting (PP1-5)
BENIGN	(i) 1 stand-alone (BA1) OR
	(ii) ≥ 2 strong (BS1-4)
LIKELY BENIGN	(i) 1 strong (BS1-4) AND 1 supporting (BP1-7) OR
	(ii) ≥ 2 supporting (BP1-7)
UNCERTAIN SIGNIFICANCE	(i) other criteria shown above not met OR
	(ii) criteria for benign and pathogenic contradictory

Comunicarea rezultatelor testelor

- **Consimțământul informat este o considerație dominantă.**
- Consilierea genetică consumă mult timp și depinde de colectarea exactă a datelor.
 - Este vital să se aloce suficient timp și să aibă loc o discuție completă.
- Ar trebui evaluată motivația individului pentru participare.
 - Este important să luați în considerare momentul vizitei (poate fi provocat de evenimente legate de cancer care au avut loc în familie în trecut).
- Percepția oamenilor asupra riscului variază și ar trebui determinate dorințele lor în ceea ce privește definirea riscului și modul în care acesta trebuie transmis.
- Copiii nu trebuie implicați în acest proces decât dacă acest lucru este indicat în mod specific în cazul în care există un risc de apariție a cancerului în copilărie

• În termeni laici, posibilele rezultate furnizate de testele genetice moleculare pot fi denumite:

Pozitiv (*de exemplu, ACMG clasa 4 „patogen” sau ACMG clasa 5 „probabil patogen”*)

Neclar (*adică ACMG clasa 3 „variantă de semnificație incertă, VUS”*)

Benign (*adică ACMG clasa 2 „probabil benign” sau ACMG clasa 1 „benign”*)

Negativ (*adică, nu a fost identificată nicio variantă relevantă*)

negativ adevărat

neinformativ negativ

• **Rezultatele „pozitive” (clasele 4 și 5) TREBUIE confirmate** folosind o metodă ortogonală:

re-extragerea probei și re-testarea

testarea părinților

digestie enzimatică de restricție

secvențierea zonei de interes a doua oară

folosind o tehnologie de genotipare alternativă

Richards S, et al. *Genet Med.* 2015 May;17(5):405-24.

Ellard S, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019.

<https://rebrand.ly/m3ea90>

Comunicarea rezultatelor testului: *Semnificație pozitivă a testului*

= S-a găsit o variantă genetică așteptată (cunoscută a fi asociată cu un sindrom de susceptibilitate la cancer moștenit).

Un rezultat pozitiv al testului poate să:

• **confirme componenta genetică moștenită a cancerului** (pentru o persoană deja diagnosticată) și, eventual, să ajute la decizia terapeutică

• **indice un risc crescut de a dezvolta cancer** și necesitatea gestionării cazurilor de către echipa oncogenetică pentru a reduce acest risc

• **ajute pe ceilalți membri ai familiei să decidă dacă să efectueze teste genetice** pentru a detecta acest lucru sau orice altă variantă moștenită

Comunicarea rezultatelor testului: *Semnificația testului „neclar”*

= S-a găsit o variantă genetică neașteptată (NU se vede frecvent, dar NU se știe că este asociată cu un sindrom de susceptibilitate la cancer moștenit).

Un rezultat al testului VUS poate:

• să nu fie luat în considerare în strategiile de management al sănătății

• să fie reclasificat (de-a lungul timpului) în relație cu cancerul, pentru a fi benign (nu este clinic important) sau

(probabil) patogen (asociat cu riscuri crescute pentru cancer)

Interpretarea testelor genetice moleculare: semnificația testului benign

= S-a găsit o variantă genetică așteptată (NU se știe că este asociată cu un sindrom de susceptibilitate la cancer moștenit ȘI frecvent observat la populația generală fără cancer)

Comunicarea rezultatelor testului: semnificație negativă a testului

= NU s-a găsit o variantă genetică așteptată (cunoscută a fi asociată cu un sindrom de susceptibilitate la cancer moștenit).

Un rezultat negativ al testului poate fi:

negativ adevărat: nu există o susceptibilitate pentru susceptibilitatea de cancer moștenit la persoana testată - riscul de cancer este același ca și în populația generală

neinformativ negativ: există un istoric familial puternic pentru cancer, dar nu a fost găsită nicio variantă dovedită genetic asociată cu un sindrom de cancer ereditar

Chiar dacă testul este negativ, **sunt necesare screening-ul și supravegherea adecvate** a cancerului pe baza istoricului personal și familial și a altor factori de risc.

Consilierea genetică

- Interactivă și personalizată, utilizând o abordare largă pentru a sublinia contextul, ar trebui să înceapă întotdeauna cu o evaluare a preocupărilor individuale și a motivelor pentru care solicită consiliere și pentru a garanta că nevoile și prioritățile personale vor fi abordate în procesul de consiliere

- Interacțiune pozitivă și de susținere cu echipa de consiliere, determinant important al satisfacției individului cu procesul de consiliere și respectarea recomandărilor

- Educarea persoanelor cu privire la factorii genetici, biologici și de mediu legați de diagnosticul lor de cancer și/sau de riscul de boală. Informațiile trebuie să fie obiective, bazate pe dovezile clinice actuale și furnizate într-un mod adecvat vârstei, cunoștințelor, nivelului cultural, mediului social, cadrului psihologic și obiectivelor individuale

Percepția exagerată și atenuată a riscului poate interfera cu adoptarea unor comportamente de sănătate adecvate

Consilierea genetică: limitele consilierului

Ideal:

Profesioniști din domeniul geneticii clinice care lucrează în echipe în conformitate cu protocoale bine stabilite, similare în diferite țări europene (din lume).

Realitate:

Finanțare dedicată - mică până la nici una

Conștientizare - limitată

Acces la resurse educaționale, de consiliere, de cercetare și de urmărire - disponibile în prezent numai în marile centre medicale

Numărul de profesioniști din domeniul sănătății implicați în furnizarea de servicii clinice genetice - mic

Timpul pentru a accesa opinia profesională adecvată și a primi un rezultat de la laborator - întârzierea combinată de 4-5 luni este o normă

Accesul membrilor familiei la informații exacte și ușor de înțeles - nu sunt disponibile în general/nu sunt dorite (probleme structurale, educaționale, culturale, emoționale, financiare)

Consilierea genetică: limitele persoanei consiliate

Un mare interes pretins¹⁻³, dar rate ridicate de consiliere genetică menționate anterior⁴:

- riscul de cancer estimat și percepția acestuia^{2,5}
- beneficiul sau limitările preconizate ale testării genetice⁶⁻⁸
- suferință psihologică generală^{7,9}
- suferință specifică cancerului^{7,9}
- lipsa de încredere în reacțiile emoționale ale cuiva atunci când se confruntă cu evenimente negative¹¹⁻¹³
- nivelul preconizat de sprijin familial¹¹⁻¹³
- comunicări în cadrul familiei¹¹⁻¹³

1. Struewing JP, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4(2):169-173.
2. Bluman LG, et al. *J Clin Oncol* 1999, 17:1999-1040.
3. Lerman C, et al. *J Clin Oncol* 1993, 12:843-850.
4. Croyle RT, et al. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1999, (25):59-66.
5. Donovan KA, et al. *J Behav Med* 2000, 23:15-36.
6. Lerman C, et al. *J Natl Cancer Institute* 1997, 89:148-157.
7. Brain K, et al. *J Med Genet* 2000, 37:197-202.
8. Bottorff JL, et al. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 2002, 11:89-95.
9. VanOostrom I, et al. *J Clin Oncol* 2003, 21:3867-3874.
10. Bruno M, et al. *Ann Oncol* 2004, 15:i48-i54.
11. Glanz K, et al. *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev* 1999, 8:329-336.
12. Johnson KA, et al. *Genet Test* 2002, 6:303-306.
13. Lerman C, et al. *J Health Care Low Policy* 1998, 1:353-372.

Consilierea genetică: Etape

Consiliere pre-test

Esențial, mai ales dacă este vorba despre testarea genetică pentru o variantă patogenă sau probabilă patogenă asociată cu un sindrom de cancer ereditar

Pe baza principiului consimțământului informat

Discuție (cel puțin) despre:

Raționamentul testului și impactul asupra managementului medical

Riscurile de cancer asociate cu varianta patogenă sau probabilă patogenă în cauză

Semnificația posibilelor rezultate ale testului și probabilitatea unui rezultat pozitiv al testului

Variabilitatea riscului (tipare de moștenire, penetranță, expresivitate variabilă, potențial de eterogenitate genetică)

Aspecte tehnice și precizia testului

Considerații economice

Riscuri de discriminare genetică, aspecte psihosociale, probleme de confidențialitate

Semnificația potențială a rezultatelor testului pentru membrii familiei

Consilierea genetică: Etape

Consiliere post-test

Dezvăluirea rezultatelor

Discutarea semnificației rezultatelor

Evaluarea impactului rezultatelor asupra stării emoționale a individului
 Discuție despre impactul rezultatelor asupra managementului medical
 Enumerare și explicații privind modalitățile de urmărire și termene
 Posibil risc moștenit de cancer pentru rude
 Importanța informării membrilor familiei despre rezultatele testelor
 Conștientizarea resurselor disponibile (grupuri de sprijin specifice bolii, grupuri de advocacy, studii de cercetare)
 Dispoziții pentru intervenții de susținere împotriva suferinței

Urmărire pasivă/activă și/sau tratament. Un exemplu: HBOC

Risc de cancer mamar/ovarian: modele de risc

Modelul Modena

- 1628 de istorii familiale colectate din 1994 de Grupul de studiu de la Modena pentru cancerul de sân și ovarian familial
- Estimarea riscului de cancer de sân evaluat după modelul Gail, tabelele Claus și un model BRCAPro ușor modificat, adaptat populației italiene

	Risc ridicat	(30-50% risc pe tot parcursul vieții)	Clasificare de pedigree	
I) cel puțin 3 rude diagnosticate cu BC (sau OC) în 2 generații diferite	II) un caz BC/OC este o rudă de gradul I al celorlalți 2 (al celuilalt I dacă primul criteriu nu este îndeplinit) ^o	III) cel puțin un caz a fost diagnosticat la vârsta ≤ 40 sau cu BC bilaterală		
•	•	•	Ereditar	HBC/*HBOC
•	•		Suspect Ereditar	SHBC/SHBOC
			Suspect Ereditar	SHBC/SHBOC
BC diagnosticat la vârsta ≤ 35, indiferent de istoricul familial			Debut precoce	EOBC
BC și OC în aceeași femeie, indiferent de istoria familiei			Cancer de sân și ovarian	BOC

	Risc intermediar	(18-29% risc pe tot parcursul vieții)		
•			Familial	FBC/FBOC
	•	•	Familial puternic suspectat	**SFBC+ **SFBOC+
Bărbat cu cancer de sân, indiferent de istoricul familiei			Cancer de sân masculin	MBC

	Risc ușor crescut	(6-17% risc pe tot parcursul vieții)		
	•		Suspect Familial	**SFBC/**SFBOC
		•	Suspect Familial	**SFBC/**SFBOC
BC / OC fără niciunul dintre criteriile descrise		•	Cancer de sân Sporadic	SpBC/SpOC

^o Rudele de sex masculin excluse la calcularea gradului de relație

* Dacă cel puțin două dintre afecțiunile maligne sunt OC, pedigree-ul trebuie clasificat ca HBOC chiar dacă al treilea criteriu nu este îndeplinit.

** Sunt necesare cel puțin două cazuri de cancer.

HBC - cancer mamar ereditar;

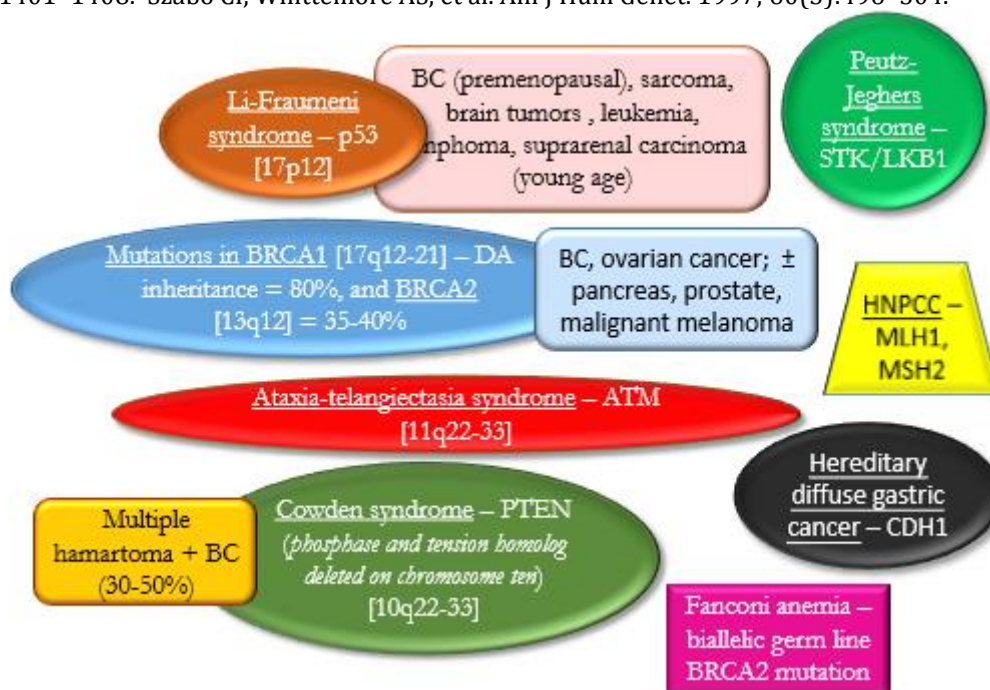
HBOC - cancer ereditar de sân/ovarian;
 SHBC - suspectat de cancer mamar ereditar;
 SHBOC - suspectat de cancer mamar/ovarian ereditar;
 EOBC - cancer mamar cu debut precoce;
 BOC - cancer ovarian de sân;
 FBC - cancer de sân familial;
 FBOC - cancer familial de sân/ovarian;
 SFBC + - cancer mamar familial puternic suspectat;
 SFBOC + - cancer de sân/ovarian familial puternic suspectat;
 MBC - cancer de sân masculin;
 SFBC - cancer de sân familial slab suspectat;
 SFBOC - cancer familial de sân/ovarian suspectat slab;
 SpBc - cancer mamar sporadic;
 SpOC - cancer ovarian sporadic

Cortesi L, et al. *BMC Cancer* 2006, 6:210

Riscul de cancer mamar/ovarian: „Suspecții obișnuiți”

- Predispoziția cancerului de sân (BC) este în majoritatea cazurilor o trăsătură complexă, atribuibilă variantelor din gene multiple;
- 5-10% din toate BC asociate cu mutații genetice unice (moștenire mendeliană);
- Sindromul ereditar al cancerului mamar-ovarian (HBOC) relativ frecvent în rândul sindroamelor de predispoziție a cancerului
 - 1: 345 populație generală din SUA (0,3%)
 - Evrei Ashkenazi 1:44 (2%)
 - mult mai mare la pacienții cu cancer de sân și mai mare la pacienții cu antecedente familiale suspecte.

Devilee P. WHO Classification of Tumours of the Breast., 2012. Foulkes WD. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2143–2153. Howlett NG, et al. *Science.* 2002;297(5581):606–609. King MC. *Am J Hum Genet.* 1997;60(5):1013–1020. Pharoah PD, et al. *Nat Genet.* 2002;31(1):33–36. Struwing JP, et al. *N Engl J Med.* 1997;336(20):1401–1408. Szabo CI, Whittemore AS, et al. *Am J Hum Genet.* 1997; 60(3):496–504.



Cancer de sân / ovar: Principii de testare genetică

- Genele asociate HBOC sunt predominant supresoare tumorale clasice (mutații „difuze” la numeroase poziții de aminoacizi, nu „puncte fierbinți”)

- Secvențierea generală a întregii regiuni de codificare a genei de interes - recomandată pentru a asigura o sensibilitate clinică suficientă a testării pentru predispoziția cancerului de sân pe linia germinativă

- pacienții din populații cu un efect de fondator cunoscut (de exemplu, askenazi, islandezi, suedezi, maghiari, olandezi) pot fi candidați la genotiparea pozițiilor specifice fondatorului
- prezentarea clinică poate fi foarte sugestivă (de exemplu, sindromul Cowden) - testarea se poate concentra pe gena cea mai probabilă cauzatoare (de exemplu, PTEN)
- sindroamele care includ cancer mamar au de obicei prezentări clinice suprapuse
- caracteristicile patologice ale tumorii pot sugera baza sa genetică (de exemplu, lobulară - CDH1; medulară sau triplu-negativă - BRCA1; ER-pozitivă - BRCA2)

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf. Corso G, et al. Fam Cancer. 2016;15(2):215-219. Atchley DP, et al. J Clin Oncol. 2008;26(26):4282-4288. Mavaddat N, et al. Cancer

Epidemiol Biomarkers Prev. 2012;21(1):134-147.

Cancer de sân/ovar: NCCN Criterii de testare genetică

Testarea este indicată clinic dacă:

- Orice rudă de sânge cu o variantă patogenă cunoscută/probabil patogenă într-o genă susceptibilă la cancer*

- Persoanele care îndeplinesc criteriile de mai jos, dar cu teste anterioare limitate (de exemplu, o singură genă și/sau o analiză de duplicare a deleției absente) interesate de urmărirea testării cu mai multe gene*

- Istoricul personal al cancerului*

1. Cancer de sân cu cel puțin una dintre următoarele:

- Diagnosticat la vârsta ≤ 45 ani
- Diagnosticat la vârsta de 46-50 de ani cu:
- Istoric familial necunoscut sau limitat; sau
- Un al doilea cancer de sân diagnosticat la orice vârstă; sau
- ≥ 1 rudă apropiată de sânge cu cancer de sân, ovar, pancreatic sau de grad înalt (scor Gleason ≥ 7) sau cancer de prostată intraductal la orice vârstă
- Diagnosticat la vârsta ≤ 60 ani cu cancer de sân triplu negativ;
- Diagnosticat la orice vârstă cu:
- Strămoși evrei askenazi; sau
- ≥ 1 rudă de sânge apropiată cu cancer de sân la vârsta ≤ 50 ani sau cancer de prostată, ovarian, pancreatic sau metastatic sau intraductal la orice vârstă; sau
- ≥ 3 diagnostice totale de cancer mamar la pacienți și/sau rude apropiate de sânge;
- Diagnosticat la orice vârstă cu cancer de sân masculin

2. Cancerul ovarian epitelial (inclusiv cancerul trompelor uterine sau cancerul peritoneal) la orice vârstă

3. Cancer pancreatic exocrin la orice vârstă

4. Cancerul de prostată metastatic sau intraductal la orice vârstă

5. Cancer de prostată de grad înalt (scor Gleason ≥ 7) cu:

Strămoși evrei askenazi; sau

≥ 1 rudă apropiată cu cancer de sân la vârsta ≤ 50 ani sau cancer de prostată ovarian, pancreatic sau metastatic sau intraductal la orice vârstă; sau

≥ 2 rude apropiate cu cancer de sân sau de prostată (orice grad) la orice vârstă.

6. O mutație identificată la testarea genomică a tumorii care are implicații clinice dacă este identificată și în linia germinativă

7. Pentru a ajuta la luarea deciziilor în terapia sistemică, cum ar fi cancerul de sân metastatic HER2-negativ

- Antecedente familiale de cancer

1. O persoană afectată sau neafectată, cu o rudă de sânge de gradul I sau II care îndeplinește oricare dintre criteriile enumerate mai sus (cu excepția persoanelor care îndeplinesc criteriile numai pentru luarea deciziilor de terapie sistemică)

2. O persoană afectată sau neafectată care altfel nu îndeplinește criteriile de mai sus, dar are o probabilitate > 5% dintr-o variantă patogenă BRCA1/2 bazată pe modele de probabilitate anterioare (de exemplu, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, PennII)

Testarea poate fi luată în considerare (cu educație pre-test adecvată și acces la managementul post-test) **dacă:**

1. Cancer de sân bilateral diagnosticat pentru prima dată între 50 și 65 de ani

2. Un evreu Ashkenazi neafectat

3. O persoană afectată sau neafectată care altfel nu îndeplinește criteriile de mai sus, dar are o probabilitate > 5% dintr-o variantă patogenă BRCA1/2 bazată pe modele de probabilitate anterioare (de exemplu, Tyrer-Cuzick, BRCAPro, PennII)

Există o probabilitate redusă (<2,5%) ca testarea să aibă rezultate de utilitate clinică documentată în următoarele cazuri:

1. Femeile diagnosticate cu cancer mamar la vârsta > 65 de ani, fără rude apropiate cu cancer mamar, ovarian, pancreatic sau de prostată;

2. Bărbați diagnosticați cu cancer de prostată localizat cu scor Gleason <7 și fără rude apropiate cu cancer de sân, ovarian, pancreatic sau de prostată.

NCCN Guidelines v1.2020: Hereditary Cancer Testing Criteria,
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

Cancer de sân / ovarian: criterii de consiliere / testare genetică

Recomandări NCCN/ACMG/NSGC	Alte criterii
• Femei cu BC diagnosticat ≤ 50 de ani • TNBC diagnosticat ≤ 60 de ani • ≥ 2 BC primare • Cancer invaziv ovarian/trompă uterină sau cancer peritoneal primar • BC la bărbați • Orice cancer asociat HBOC (indiferent de vârstă) sau strămoși Ashkenazy • BC și fie o rudă cu BC diagnosticată ≤ 50 de ani sau BC, fie 2 rude cu BC, cancer de prostată sau pancreas la orice vârstă • Cancer de prostată localizat cu risc metastatic, regional sau cu risc ridicat/foarte ridicat Varianta patogenă BRCA identificată din analiza genomică a oricărei tumori	• Varianta patogenă în BRCA1/2 la o rudă • ≥ 2 indivizi cu BC pe aceeași parte a familiei, cel puțin unul diagnosticat ≤ 50 de ani • Rudă de gradul I/II cu fie: BC ≤ 45 de ani, cancer ovarian, BC masculin, cancer pancreatic, cancer de prostată metastatic sau ≥ 2 persoane cu BC pe aceeași parte a familiei, cel puțin unul diagnosticat ≤ 50 de ani • Antecedente familiale de ≥ 3 tipuri de cancer legate de sindroame ereditare de cancer • Instrumente de evaluare a riscurilor familiale (modele matematice): • Instrumentul de evaluare a istoricului familial Ontario • Studiu internațional de intervenție împotriva cancerului de sân (IBIS) • BRCAPRO • Claus • Tyrer-Cuzick • Instrumentul de evaluare a riscului cancerului de sân NCI (BCRAT)

NOT the Gail model anymore

NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ACMG, American College of Medical Genetics and Genomics; NSGC, National Society of Genetic Counsellors; TNBC, triple-negative breast cancer

CRITERII CHEIE:

Antecedente personale / familiale de cancer ovarian sau cancer mamar masculin

Alte considerații pentru recomandările de testare genetică

• Impactul rezultatelor testelor

- Management/tratament
- Aspecte financiare
- Rude de sânge

• Alte gene potențial implicate

- Luați în considerare testarea panoului multi-genei (NGS) pentru sân

Sân	Ovarian
e.g., ATM	e.g., BARD1
BARD1	BRIP1
CHEK2	MRE11
PALB2	MSH2
TP53	MSH6
PTEN	RAD51C
STK11	RAD51D
CDH1	TP53

Rebbeck TR et al.,
Cancer Res. 2011

• Variante patogene somatice și MSI/MMR

- +/- asociat cu sindromul Lynch → testarea confirmativă a liniei germinale justificată
- nu toate variantele germinale detectabile în tumoră → este necesară evaluarea istoricului
- variantele somatice confirmate în linia germinativă la pacienții care nu îndeplinesc criteriile de testare → se recomandă testarea în grup

Opțiuni de management proactiv

Screeningul mamar

Nu sunt clare modalitățile de imagistică adecvate și intervalele de supraveghere liniile directe (ACS): RMN anual + mamografie de screening + examen clinic de sân pentru femeile cu vârsta ≥ 25 de ani cu predispoziție genetică

BRCA1/2 patogeni/purtători de variante patogene probabile <30 de ani: RMN preferat față de mamografie (risc potențial de expunere la radiații și sensibilitate mai mică)

Screening ovarian

• ecografia transvaginală (TVUS) + CA-125 începând cu vârsta de 30-35 de ani pentru femeile cu risc ridicat pare superioară niciuneia, ori o oricărei alte modalități (dar nu s-a observat o reducere semnificativă a mortalității)

Chirurgie de reducere a riscurilor

• mastectomia și/sau salpingo-ovariectomia (40 ani pentru *BRCA1*, 40-45 ani pentru purtătorii *BRCA2*) discutate în timpul consilierii post-test

Alte recomandări de screening

- Bărbații care au testat pozitiv pentru o variantă patogenă/probabil patogenă *BRCA1/2*

Cancer de sân: examen clinic anual de sân și autoexaminare lunară a sânului începând cu vârsta de 35 de ani; mamografia programată în mod regulat nu este recomandată

Cancer de prostată: PSA + DRE începând cu vârsta de 45 de ani recomandat pentru purtătorii *BRCA2* și luat în considerare pentru purtătorii *BRCA1*

- Bărbații și femeile care au testat pozitiv pentru o variantă patogenă/probabil patogenă *BRCA1/2*

Melanom: examen anual de piele și ochi pe tot corpul

Cancer pancreatic: trebuie avute în vedere protocoalele de screening investigaționale

- ecografie endoscopică (EUS) și colangiopancreatografie endoscopică retrogradă (ERCP)

identificate ca potențiale instrumente de screening, dar nu sunt disponibile recomandări clare de programare

Risc de cancer mamar / ovarian. Întrebări și răspunsuri

Evaluarea riscurilor, consiliere genetică și testare genetică pentru cancerul asociat BRCA la femei. Raport de dovezi și revizuire sistematică

Eficacitatea evaluării riscurilor, consilierea genetică și testarea genetică în reducerea incidenței și mortalității cancerului asociat BRCA1/2

• **Întrebare cheie 1.** La femeile cu status necunoscut de mutație BRCA1/2, evaluarea riscurilor, consilierea genetică și testarea genetică au ca rezultat o incidență redusă a cancerului asociat BRCA1/2 și a mortalității cauzale specifice și a tuturor cauzelor?

• **Date și rezultate:** Nu au fost identificate studii.

Raport de dovezi

Acuratețea evaluării riscurilor și consiliere genetică pre-test

Întrebarea cheie 2a. Care este acuratețea evaluării riscului familial pentru cancerul asociat BRCA1/2 atunci când este efectuată de un nespecialist în genetică într-un cadru clinic?

Date: 14 studii discriminatorii de precizie (n = 43.813) din 8 instrumente de evaluare a riscurilor *)

Rezultate: precizie diagnostic moderat/ridicat în prezicerea mutațiilor BRCA1/2 la indivizi (ASC 0,68-0,96)

Întrebarea cheie 2b. Care sunt beneficiile consilierii genetice pretest în determinarea eligibilității pentru testarea genetică a cancerului asociat BRCA1/2?

Date & Rezultate: 28 studii (30 articole; n = 8060) despre:

• **Înțelegerea riscului de cancer/intenție pentru testarea genetică:** 14/1 studii ; 1/4 studii ; 1/0 studii 

• **Acord cu evaluarea consilierului genetic** – 1 studiu  (1 an vs. imediat după = 49% vs 35%)

• **Măsurile luate după consilierea genetică** – 1 studiu  (dar doar în caz de risc crescut); 8 studii ; 8 studii 

• **Anxietate/depresie asociate cu consilierea genetică** – 0/0 studii ; 5/1 studii ; 8/6 studii 

*) Ontario Family History Assessment Tool (FHAT), 7-question Family History Screening (FHS-7), Manchester Scoring System (MSS), PAT, Referral Screening Tool (RST), International Breast Cancer Intervention Study (IBIS) risk model, and brief versions of BRCAPRO

*) Instrumentul de evaluare a istoriei familiale Ontario (FHAT), screeningul istoricului familial cu 7 întrebări (FHS-7), sistemul de notare Manchester (MSS), PAT, instrumentul de screening pentru recomandări (RST), modelul de risc al studiului internațional pentru intervenția cancerului de sân (IBIS), și versiuni scurte ale BRCAPRO

 Crește;  descrește;  rezultate mixte/nicio asociere

Nelson HD et al. *JAMA*. 2019; 322(7):666-685

BRCA1/2 Testarea mutației și consiliere genetică post-test

Întrebarea cheie 2c. Care sunt abordările de testare optime pentru a determina prezența mutațiilor patogene BRCA1/2 la femeile cu risc crescut de cancer asociat BRCA1/2?

Date: 1 RCT de bună calitate - femei evreice Askenazi (n = 691) și bărbați (n = 343) randomizați la testarea mutației BRCA1/2 bazate pe populație comparativ cu testarea bazată pe istoricul familial; 3 ani de monitorizare

Rezultate:

- prevalența generală a mutațiilor BRCA1/2 = 2,45% (13 purtători identificați prin testarea populației, 9 după istoricul familial)
- 210 din cei 438 de participanți la istorie familială-negativi → testare completă → 5

- purtători suplimentari
- rezultatele asupra sănătății legate de detectarea crescută (incidența cancerului, mortalitate, daune): nu au fost studiate
- măsuri pe termen scurt ale anxietății, anxietății asupra sănătății, depresiei, suferinței, incertitudinii și a calității calității: similar

Întrebarea cheie 2d. Care sunt abordările optime de consiliere post test pentru a interpreta rezultatele și a determina eligibilitatea pentru intervenții pentru a reduce riscul de cancer asociat BRCA1/2?

Rezultate: Nu s-au identificat studii.

RCT, studiu randomizat clinic

Nelson HD et al. *JAMA*. 2019; 322(7):666-685

Eficacitatea intervențiilor pentru a reduce cancerul asociat BRCA1/2 și mortalitatea la purtătorii de mutații BRCA1/2

Întrebarea cheie 4. Intervențiile reduc incidența cancerului asociat BRCA și a mortalității la femeile cu risc crescut?

Date și rezultate:

Nu au fost publicate studii de eficacitate a screeningului intensiv pentru BC sau OC la purtătorii BRCA.

2 studii pentru BC (1364 purtători): sensibilitate 63-69% (RMN), 25-62% (Mx), 66-70% (ambele); specificitate $\geq 91\%$ (fie)

1 studiu pentru OC (459 purtători): sensibilitate 43% (TVUS), 71% (CA-125), 71% (ambele); specificitate 99% (fie)

Niciun studiu al medicamentelor de reducere a riscului sau al intervențiilor chirurgicale nu a raportat rezultate specifice pentru purtătorii BRCA.

meta-analiză a 8 ECA controlate cu placebo (n = 54651) de tamoxifen, raloxifen, anastrozol și exemestan: risc mai mic de BC invaziv după 3-5 ani de utilizare

1 studiu de tamoxifen vs raloxifen (n = 19747): tamoxifen mai bun (RR 1,24; semnificativ pentru ER-pozitiv).

6 studii observaționale (n = 2546) de mastectomie, 2 + 7 de (salpingo-) ovariectomie (n = 2379 + n = 6807)

mastectomie: 90-100% reducerea incidenței BC (femei cu risc crescut și purtători BRCA) și 81-100% reducerea mortalității specifice BC (1 studiu, n = 639); (salpingo-) ovariectomie: nu există asocieri cu risc BC

2 studii de ooforectomie (n = 2108): reducere cu 69-100% a riscului de CO, dar nu mortalitate specifică cancerului

BC - cancer de sân;

OC - cancer ovarian;

RMN - imagistica prin rezonanță magnetică;

Mx - mamografie;

TVUS - ecografie transvaginală;

RCT - studiu clinic randomizat.

Nelson HD et al. *JAMA*. 2019; 322(7):666-685

Prejudicii privind intervențiile pentru reducerea cancerului asociat BRCA1/2 și a mortalității la purtătorii de mutații BRCA1/2

Întrebarea cheie 5. Care sunt efectele adverse ale intervențiilor pentru reducerea riscului de cancer asociat BRCA1 / 2?

Date și rezultate

- Nu au fost publicate studii privind prejudiciile de screening intensiv pentru BC sau OC la purtătorii BRCA.
 - *screening BC*: 3 studii (n = 2631): rezultate fals pozitive/negative, rate de rechemare și proceduri de diagnostic mai mari cu RMN decât Mx; 3 studii (n = 513): fără disconfort, durere, anxietate, depresie după RMN/Mx/CBE; Îngrijorarea privind BC a scăzut în timp
 - *Screening OC*: rata fals pozitivă 3,4% (55/1595) pentru TVUS și rata de chirurgie de diagnostic 55% (6/11) (benignă dacă TVUS + CA-125)
- Niciun studiu nu a evaluat efectele adverse ale medicamentelor de reducere a riscului sau ale intervențiilor chirurgicale în mod specific la purtătorii BRCA.
 - AE raportate în 8 ECA controlate cu placebo de tamoxifen, raloxifen, anastrozol și exemestan și 1 ECA de tamoxifen vs raloxifen: tamoxifen (RR 1,93) și raloxifen (RR 1,56) - evenimente tromboembolice crescute; tamoxifen - cancer endometrial crescut (RR 2,25) și cataractă; toate medicamentele - unele AE nedorite (de exemplu, vasomotorii, musculo-scheletice);
 - 12 studii observaționale (n = 2684) pentru mastectomie și 5 studii (n = 530) pentru (salpingo) ovariectomie: complicații chirurgicale ≥ 50% și 4% (7/159); imagine corporală mai proastă/simptome psihologice și simptome vasomotorii/funcționare sexuală/oboseală;

BC - cancer de sân;

OC - cancer ovarian;

RMN - imagistica prin rezonanță magnetică;

Mx - mamografie;

TVUS - ecografie transvaginală;

RCT - studiu clinic randomizat.

Nelson HD et al. *JAMA*. 2019; 322(7):666-685

Mesaj final

- ✓ **Tehnicile moleculare sunt complementare tehnicii imunohistochimice (IHC)**, ajutând diagnosticul IHC atunci când rezultatele sale sunt nespecifice.
- ✓ **Fiecare tehnică moleculară are indicații și aplicații specifice**, în conformitate cu anomalia moleculară investigată.
- ✓ **Interpretarea testelor genetice poate oferi următoarele rezultate posibile**: pozitiv, negativ, negativ adevărat, neinformativ negativ, variantă de semnificație incertă sau benignă.
- ✓ Înțelegerea acestor tehnici moleculare și a aplicațiilor acestora oferă o **mai bună elucidare a utilizării lor diagnostice și a caracteristicilor clinico-patologice** ale țesuturilor neoplazice.
- ✓ **Procesul de evaluare a riscului familial** în îngrijirea primară, recomandarea și evaluarea de către consilierii genetici, testarea genetică și utilizarea screeningului intensiv și a medicamentelor de reducere a riscului și a procedurilor chirurgicale (acolo unde este indicat) **este complex**.
- ✓ Fiecare pas al căii necesită o interpretare atentă a informațiilor, luarea în considerare a riscurilor viitoare și luarea deciziilor comune.
- ✓ **Rezultatele testelor genetice sunt indicative ale riscului, nu sunt predictive pentru apariția bolii** și ar trebui comunicate ca atare; datele disponibile cu privire la semnificația modificărilor genetice se schimbă continuu, iar monitorizarea pacienților este primordială.
- ✓ **Serviciile trebuie să fie bine integrate și foarte individualizate** pentru a optimiza

beneficiile și a minimiza daunele pentru pacienți, precum și pentru familiile acestora.

✓ **Există mai multe lacune de dovezi/cunoștințe relevante pentru prevenire** și sunt necesare studii suplimentare

Bibliografie

Badalato L, et al. *Eur J Hum Genet*. 2017;25(11):1189-1194.

Cortesi L, et al. *BMC Cancer* 2006;6:210-216.

Eccles DM, et al. *Ann Oncol*. 2015 Oct;26(10):2057-65.

Ellard S, et al. ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification 2019. <https://www.genqa.org/sites/default/files/ACGS%20Best%20Practice%20Guidelines%20for%20Variant%20Classification%202019.pdf>

FDA Recognition of Public Human Genetic Variant Databases. <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/fda-recognition-public-human-genetic-variant-databases>

Musella V, Callari M, Di Buduo E, Scuro M, Dugo M, Miodini P, Bianchini G, Paolini B, Gianni L, Daidone MG, Cappelletti V. Use of Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Samples for Gene Expression Studies in Breast Cancer Patients. *PLOS ONE* 2015; DOI:10.1371/journal.pone.0123194.

Nikiforova MN, Nikiforov YE. *Molecular Anatomic Pathology: Principles, Techniques, and Application to Immunohistologic Diagnosis in Diagnostic Immunohistochemistry. Theranostic and Genomic Applications* (ed. David J. Dabbs), Third Edition, Saunders Elsevier, 2010: 42-57.

Netto GJ, Saad RD, Dysert PA. Diagnostic molecular pathology: current techniques and clinical applications, part I. *BUMC Proceedings* 2003;16:379–383.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

Nelson HD et al. *JAMA*. 2019;322(7):666-685.

Richards S, et al. *Genet Med*. 2015;17(5):405-424.

Robson ME, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-3667.

Stanta G. *Guidelines for Molecular Analysis in Archive Tissues*. Springer-Verlag 2011.

II.6. Monitorizarea persoanelor cu risc crescut pentru cancer: screening, măsuri preventive.

Cum se asigură calitatea monitorizării

Obiective de învățare

La încheierea acestei prezentări, participanții vor putea identifica, diferenția, rezuma, evalua și aplica următoarele aspecte legate de cele mai frecvente tipuri de cancer ereditar:

- Sindroame de cancer ereditar
- Identificarea diferitelor categorii de risc pentru cancerul colorectal (CRC)
- Clasificarea histologică a polipilor colorectali și a tumorilor de colon și rect
- Algoritmi de prevenire și screening pentru CRC
- Populație cu risc ridicat de cancer mamar
- Clasificarea histologică și moleculară a carcinomului mamar
- Algoritmi de prevenire și screening pentru cancerul de sân
- Calitatea principiilor de monitorizare

Introducere

✓ Datorită accesibilității la datele existente, toate țările ar putea gestiona controlul cancerului în toate cele patru direcții:

- prevenirea
- detectarea timpurie
- strategii de diagnostic și tratament
- îngrijire paliativă

✓ Majoritatea cancerelor apar întâmplător, ca urmare a alegerilor stilului de viață sau a condițiilor de mediu.

✓ Riscul de cancer în familiile de cancer ereditar (mutația genetică moștenită) este mult mai mare decât în populația generală.

✓ **Cancer sporadic** - fără antecedente familiale de cancer sau modificări genetice moștenite;

✓ **Cancer familial** - cauzat de o combinație de factori de risc genetici și de mediu;

✓ **Cancer ereditar** - apare atunci când o genă modificată este transmisă de la părinte la copil.

Sindroame ereditare de cancer

Corespondența dintre sindroamele ereditare de cancer, mutațiile genetice și tipurile de tumori

SINDROM DE CANCER EREDITAR	MUTAȚII GENETICE	TIPURI DE TUMORI/CANCER	ASOCIERI DE CANCER
Sindromul ereditar al cancerului de sân și ovarian	BRCA1 BRCA2	Cancer de sân Cancer ovarian	Incidență mai mare a cancerului pancreatic, melanom Probabilitate mai mare de cancer de sân și de prostată (bărbați cu mutații BRCA)
Sindrom Cowden	PTEN	Hamartomas (piele și mucoase, tractul intestinal, creier)	Risc crescut de cancer de sân, uter și tiroidă
Sindromul cancerului colorectal ereditar fără polipoză (sindromul Lynch)	Gene de reparare a erorilor de împerechere ADN (MLH1, MSH2, MSH6 or PMS2)	Cancer colorectal Cancer endometrial Alte tumori	Sindromul Muir Torre (risc crescut de apariție a tumorilor cutanate) Sindromul Turcot (asociat cu tumori cerebrale)
Leucemie ereditară și	Mutații de linie germinală,	Leucemie Sindrom	Sindroamele de predispoziție a

sindroame maligne hematologice	inclusiv: ANKRD26, CEBPA, DDX41, ELANE, ETV6, GATA2, HAX1, RUNX1, SAMD9, SAMD9L, SRP72, ETV6, PAX5, TP53, IKZF1 (Godley, Shimamura, 2017)	Mielodisplazic Leucemie mieloidă acută Anemie aplastica	leucemiei includ: Anemie Fanconi Anemie Diamond-Blackfan Sindromul Shwachman Diamond Diskeratoză congenitală/tulburări de biologie telomerică
Polipoză adenomatoasă familială (FAP)	APC (model autosomal dominant) MUTYH (model autosomal recesiv)	Polipi colorectali adenomatoși multipli, cu un risc ridicat pe tot parcursul vieții de cancer colorectal (CRC)	FAP atenuat (AFAP) Sindromul Gardner Sindromul Turcot
Sindrom Li-Fraumeni	TP53	Sarcoame ale țesuturilor moi Cancer mamar Leucemie Cancer de plamani Tumori cerebrale Cancerul glandei suprarenale	Cancerle rare și precoce la copii: Rabdomiosarcom embrionar Cancerul cortical suprarenalian, cancerul plexului coroidian Alte tipuri de cancer: Cancerul colonului/tractului gastrointestinal, cancerul uterin, ovarian Prostată, cancer testicular, cancer tiroidian, cancer renal, cancer pulmonar, leucemie
Boala Von Hippel-Lindau	Boala Von Hippel-Lindau (VHL)	Hemangioblastoamele Angioame	Risc crescut pentru cancer renal
Neoplazii endocrine multiple (MEN)	MEN1, RET, CDKN1B	MEN1/Boala Wermer: hiperparatiroidism, tumori de pancreas Tumori ale glandei pituitare MEN2A: Carcinom tiroidian medular Feocromocitom, hiperparatiroidism MEN2B: Neuroame Caracteristici fizice similare sindromului Marfan Carcinom tiroidian medular MEN4: Tumori paratiroide și hipofizare anterioară	Tumori corticale suprarenale, tumori carcinoide și feocromocitoame rare și unele părți ale tractului digestiv (cu MEN1) Tumori suprarenale, renale și de reproducere (cu MEN4)

Prevenire și screening

- ✓ Prevention Prevenirea cancerului implică mai multe etape, inclusiv:
- ✓ **Prevenire primară** - reducerea incidenței cancerului prin eliminarea principalilor factori de risc (fumat, nutriție, activitate fizică slabă)
- ✓ **Prevenire secundară** - reducerea mortalității prin cancer, cu ajutorul depistării precoce, atunci când șansele terapeutice sunt crescute
- ✓ Cea mai bună metodă de detectare precoce este **screeningul** întregii populații.
- ✓ În 2003, Consiliul Uniunii Europene (CEU) a adoptat un set de recomandări pentru depistarea cancerului, în vederea programelor de depistare a **cancerului de sân, col uterin și colorectal**, responsabile pentru majoritatea deceselor provocate de cancer la nivel mondial, publicând linii directoare pentru asigurarea calității în screening și diagnosticul pentru aceste trei tipuri principale de cancer.
- ✓ **Prevenire terțiară** - activități clinice care previn deteriorarea ulterioară sau reduc complicațiile după o boală declarată.

Populație cu risc ridicat de cancer colorectal (MD Anderson Cancer Center, 2019)

- ✓ Istoricul personal al polipilor precanceroși ai colonului (adenoame)
- ✓ Antecedente familiale de cancer colorectal sau polipi precanceroși (adenoame)
- ✓ Antecedente personale de polipoză adenomatoasă familială sau suspiciune de polipoză adenomatoasă familială fără a fi supus încă testării genetice
- ✓ Istoricul personal al cancerului colorectal ereditar fără polipoză sau istoricul familial al cancerului colorectal ereditar fără polipoză
- ✓ Boală inflamatorie intestinală (colită ulcerativă cronică sau boala Crohn)

Clasificarea histologică a celor două clase majore de polipi colorectali și clasificarea histologică WHO a tumorilor colonice și rectale

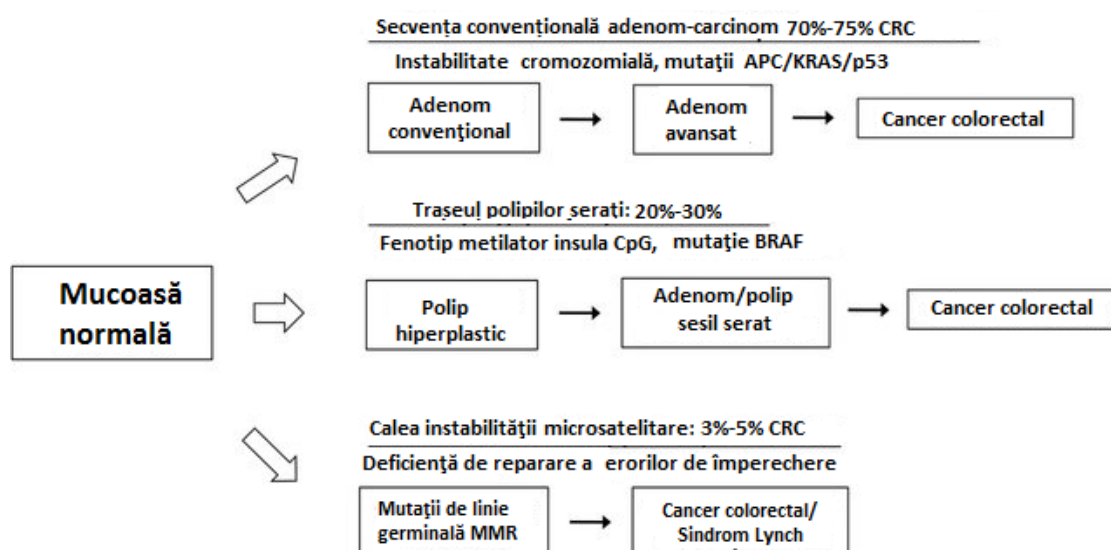
Clasificarea histologică WHO a tumorilor de colon și rect¹

Tumori epiteliale		Tumori neepiteliale	
Adenom	8140/0	Lipom	8850/0
Tubular	8211/0	Leiomiom	8890/0
Vilos	8261/0	Tumora stromală gastro-intestinală	8936/1
Tubulovilos	8263/0	Leiomiosarcom	8890/3
Serat	08213/0	Angiosarcom	9120/3
		Sarcomul Kaposi	9140/3
		Melanom malign	8720/3
Neoplazie intraepitelială ² (displazie) asociată cu boli inflamatorii cronice		Altele	
Neoplazie glandulară intraepitelială de grad scăzut			
Neoplazie glandulară intraepitelială de înaltă calitate			
Carcinom		Limfoame maligne	
Adenocarcinom	8140/3	Limfom cu celule B din zona marginală sau tip MALT	9699/3
Adenocarcinom mucinos	8480/3	Limfom cu celule de manta	9673/3
Carcinom cu celule inelare	8490/3	Limfom difuz cu celule B mari	9680/3
Carcinom cu celule mici	8041/3	Limfom Burkitt	9687/3
Carcinom cu celule scuamoase	8070/3	Limfom Burkitt tip Burkitt / atipic	9687/3
Carcinomul adenoscuamos	8560/3	Altele	
Carcinom medular	8510/3		
Carcinom nediferențiat	8020/3	Tumori secundare	
Carcinoid (neoplasm endocrin bine diferențiat)	8240/3	Polipi	
Neoplasm producător de celule CE, serotonină	8241/3	Hiperplastic (metaplastic)	
Peptida cu celule L, asemănătoare glucagonului și tumoare care produce PP / PYY		Peutz-Jeghers	
Altele		Juvenil	
Carcinoid mixt-adenocarcinom	8244/3		
Others			

¹ Această clasificare este modificată de la clasificarea histologică a tumorilor anterioară WHO {845} luând în considerare modificările în ceea ce privește înțelegerea acestor leziuni. În cazul neoplasmelor endocrine, acesta se bazează pe recenta clasificare WHO {1784}, dar a fost simplificată pentru a avea o utilitate mai practică în clasificarea morfologică.

I. ADENOAME CONVENȚIONALE a. Grad de displazie i. Grad înalt ii. Grad scăzut b. Vilozitate i. Tubular ii. Tubulovilos iii. Vilos	II. LEZIUNI SERATE a. Polipi hiperplastici (care nu sunt considerați pre canceroși) b. Polipi sesili serati i. Fără displazie citologică ii. Cu displazie citologică c. Adenom serat tradițional
--	--

Principalele căi moleculare în patogeneza CRC. CRC: cancer colorectal; MMR: repararea nepotrivirii. (Li, 2018)



Prevenirea primară în CRC

Lista principalilor factori și riscul estimat al acestora de a dezvolta CRC

Factori	Particularități	Risc estimat
Macronutrienți	Grăsimi Carne Fibre, legume și fructe Lapte și alte produse lactate	Rezultate contradictorii Rezultate contradictorii (carnea roșie și procesată poate crește riscul dezvoltării CRC) Aportul de fibre este invers asociat cu riscul de CRC. Efectul protector dispare atunci când sunt prezenți alți factori de risc legați de dietă. Fructele și legumele sunt asociate cu o scădere nesemnificativă a riscului CRC/pot interfera cu localizarea cancerului. Efect protector pentru neoplaziile distale ale colonului
Micronutrienți	Acid folic Calciu Vitamina D	Nu există dovezi pentru creșterea riscului Efect protector al consumului dietetic de calciu Dozele mari reduc riscul de CRC
Antioxidanți	Beta-carotene Vitamina E Seleniu Asocierile lor	Nu modifică riscul de CRC Nu au un efect benefic asupra prevenirii recurenței CRC
Alți factori	Stil de viață Dezvoltarea economică	Asociați cu o incidență mai mare a CRC

Activitate fizică, obezitate, echilibru energetic	Exercițiu fizic regulat (intensitate, frecvență, durată) Activitate ocupațională și recreativă IMC Obezitate abdominală (indice talie-șold, perimetru talie)	Reduc riscul de CRC cu 40% Reducerea semnificativă a riscului de CRC > 30 - crește riscul de CRC, mai mare pentru bărbați Cresc riscul de CRC la ambele sexe
Consum de alcool	> 45g/zi	Asociat cu riscul de a dezvolta CRC
Fumat	Diferența dintre fumători activi, ocazionali, foști	Asociat cu dezvoltarea CRC
Vârstă	După 50 ani	Crește semnificativ riscul de CRC
Acid acetilsalicilic și antiinflamatoare nesteroidiene	ASA ≥ 300 mg/zi	Scade semnificativ recurența adenoamelor Reduce riscul de CRC
Statine		Controversat / fără efect benefic asupra prevenirii CRC
Tratamentul hormonal la femeile aflate în postmenopauză		Efect protector nesemnificativ

METODE DE SCREENING PENTRU CRC (Li, 2018)

Cele mai importante teste de screening utilizate în detectarea CRC

METODE ENDOSCOPICE	Colonoscopie Sigmoidoscopie flexibilă	Colonoscopia reprezintă cea mai sensibilă metodă de screening CRC și standardul de referință pentru evaluarea performanței altor teste de screening CRC. Sigmoidoscopia flexibilă examinează jumătatea inferioară a colonului.
TESTE DE PRELEVARE DE FECALE	gFOBT (test de sânge ocult în fecale pe bază de guaiac) FIT (test imunochimic fecal) FIT-ADN	gFOBT poate fi fals pozitiv datorită prezenței sângelui din carnea roșie sau din anumite alimente. FIT utilizează tehnologia anticorpilor pentru a detecta hemoglobina umană intactă în scaun, prin urmare, nu necesită restricții alimentare. Acest test combină FIT cu testarea markerilor ADN care se găsesc în scaun. Un rezultat pozitiv trebuie urmat de colonoscopie.
TEST RADIOGRAFIC	CT Colonografie	Colonografia CT este o metodă radiologică de screening CRC. Dacă este pozitiv, trebuie efectuată colonoscopia de urmărire.
SCREENING BAZAT PE TESTE DE SÂNGE	Biopsie lichidă	Biopsia lichidă constă în analiza celulelor tumorale circulante (CTC), a ADN-ului tumoral fără celule (ADNct) și/sau a markerilor proteici detectabili în sânge.

Abordări de screening pentru cancerul colorectal

- ✓ PROIECTARE OPORTUNISTICĂ
- ✓ PROIECTARE PROGRAMATICĂ
- ✓ Opțiuni multiple
- ✓ Secvențial
- ✓ Risc stratificat

Abordări ale oferirii screeningului în cadrul oportunist (Rex și colab., 2017)

ABORDARE	DESCRIERE
Testarea secvențială	Mai întâi este oferit un test preferat. Dacă pacienții refuză este oferită o altă opțiune.
Abordarea stratificată a riscului	Colonoscopia este oferită pacienților care prezic o prevalență ridicată a leziunilor precanceroase avansate; alte teste sunt oferite pacienților care prezic un risc scăzut.
Opțiuni multiple	Sunt prezentate beneficiile relative, riscurile și costurile a 2 sau mai multe opțiuni

Screening CRC pentru persoanele cu risc mediu (Li, 2018)

Metoda de Screening	Frecvența	Eficacitatea	Probleme principale pentru decizii informate
Metode endoscopice			
Colonoscopie	La fiecare 10 ani	Reducerea mortalității într-un studiu prospectiv de cohortă.	Cele mai sensibile. Poate necesita sedare. Poate detecta leziuni precanceroase. Necesită pregătirea completă a intestinului. Doar o parte din colon a fost examinată. Poate detecta leziuni precanceroase. Necesită pregătire intestinală limitată.
Sigmoidoscopie	La fiecare 5 ani	Reducerea mortalității în RCT	Se efectuează acasă, dar trebuie repetat anual. Capacitate limitată în detectarea leziunilor precanceroase. Necesită colonoscopie de urmărire dacă rezultatul este pozitiv.
Teste pe bază de materii fecale			
gFOBT	În fiecare an ^b	Reducerea mortalității în RCT	Se efectuează acasă, dar trebuie repetat anual. Capacitate limitată în detectarea leziunilor precanceroase. Necesită colonoscopie de urmărire dacă rezultatul este pozitiv.
FIT	În fiecare an ^c	Sensibilitate și specificitate mai mari în detectarea CRC decât gFOBT, dar RCT lipsește.	Se efectuează acasă, dar trebuie repetat anual. Capacitate limitată în detectarea leziunilor precanceroase. Necesită colonoscopie de urmărire dacă rezultatul este pozitiv.
FIT-DNA	La fiecare 1-3 ani?	Mai sensibil, dar mai puțin specific decât FIT. Efect asupra mortalității necunoscut.	Efectuat acasă. Mai scump decât gFOBT și FIT. Capacitate limitată în detectarea leziunilor precanceroase. Necesită colonoscopie de urmărire dacă rezultatul este pozitiv.
Metodă radiologică			
Colonografie CT	La fiecare 5 ani	Efect asupra mortalității necunoscut.	Are nevoie de pregătirea intestinului. Risc mai mic decât colonoscopia, dar mai puțin sensibil. Necesită o colonoscopie de urmărire dacă sunt

			detectați polipi.
Biomarker			
Septin9 ADN	Necunoscut	Efect asupra mortalității necunoscut.	Primul test seric aprobat de FDA pentru screening-ul CRC. Mai puțin sensibilă și mai puțin specifică decât colonoscopia. Poate fi mai convenabil decât alte teste de screening.

CRC: cancer colorectal;

RCT: studiu controlat randomizat;

gFOBT: test de sânge ocult în fecale pe bază de guaiac;

FIT: test imunochimic fecal;

CT: tomografie computerizată.

^a Cele mai multe recomandări din acest tabel se bazează pe recomandările actuale ale Serviciului Preventiv al Serviciului SUA și pe recomandările Forței Operative Multi-Societate din SUA.^{23, 46} Orientările pot varia în diferite regiuni.

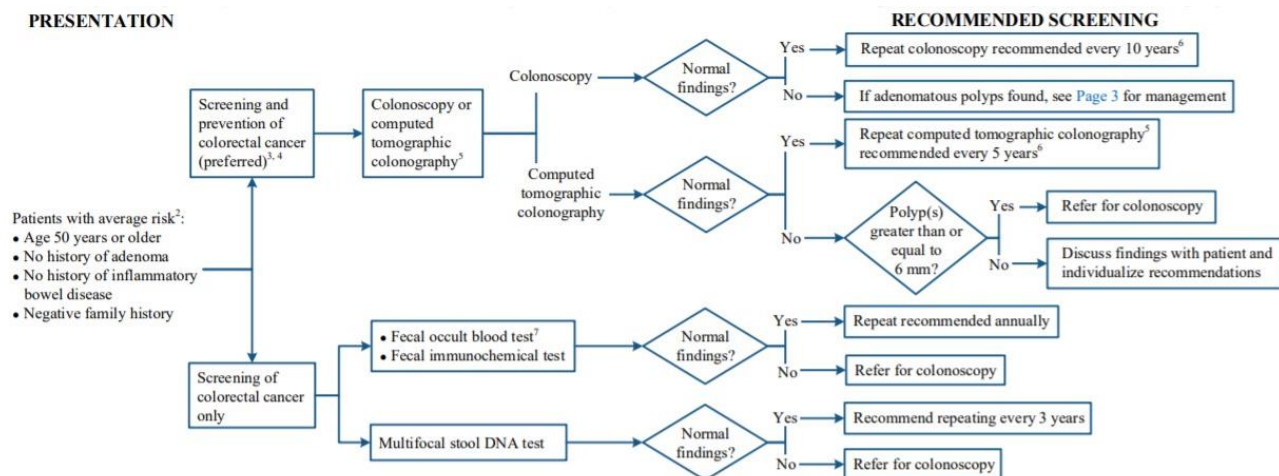
^{b, c} Consensul Grupului de lucru al Agenției Internaționale pentru Cercetarea Cancerului (IARC) recomandă screening-ul la fiecare 2 ani cu gFOBT fără rehidratare și la fiecare 1-2 ani cu teste guaiac cu sensibilitate mai mare (cu rehidratare). IARC recomandă, de asemenea, screening-ul cu FIT la fiecare 2 ani.

Recomandări MSTF pentru persoanele cu istoric familial cu risc ridicat care nu sunt asociate cu sindroame polipice (Rex și colab., 2017)

Istoric familial	Screening recomandat
Sindromul Lynch Sindromul cancerului de colon familial X	A se vedea referința 34
Cancer colorectal sau un adenom avansat la două rude de gradul I diagnosticate la orice vârstă SAU cancer colorectal sau un adenom avansat la o rudă unică de gradul I la vârstă <60 de ani	Colonoscopia la fiecare 5 ani începând cu 10 ani înainte de vârsta la diagnosticul celui mai mic interval de afectare sau la vârsta de 40 de ani, oricare dintre acestea este mai devreme; pentru cei cu o singură rudă de gradul I cu cancer colorectal la care nu apare neoplazie semnificativă până la vârsta de 60 de ani, medicii pot oferi extinderea intervalului dintre colonoscopii
Cancer colorectal sau adenom avansat la o singură rudă de gradul I la vârstă ≥ 60 de ani	Începeți screeningul la vârsta de 40 de ani; testele și intervalele sunt conform recomandărilor de screening cu risc mediu (Tabelul 4)

Screeningul cancerului colorectal - Populația cu risc mediu (algoritmul MD Anderson)

Notă: screening-ul pentru adulții cu vârsta cuprinsă între 76 și 85 de ani ar trebui evaluat individual de către furnizorul de servicii medicale pentru a evalua riscurile și beneficiile screening-ului. Screeningul cancerului colorectal nu este recomandat la vârsta de 85 de ani.



¹ A se vedea algoritmiile de tratament sau de supraviețuire pentru tratamentul cancerului de colon sau rectal pentru managementul persoanelor cu antecedente personale de cancer colorectal

² Afro-americanii prezintă un risc mai mare de polipi și tumori mari de la vârste cuprinse între 50 și 65 de ani; prin urmare, este important să se înceapă screeningul acestei populații mai devreme. Dovezi limitate susțin inițierea screeningului la afro-americieni la vârsta de 45 de ani. Frecvența de urmărire se va baza pe constatările colonoscopiei.

³ Deși există dovezi concludente care să susțină testul de sânge ocult în fecale, testele care depistează și previn cancerul de colon și modalitatea de screening preferată. Testele anuale de sânge ocult în fecale nu trebuie efectuate dacă se utilizează colonoscopia sau colonografia CT ca măsură de screening la un pacient cu risc mediu.

⁴ Sigmoidoscopia flexibilă este o opțiune alternativă, dar nu este modalitatea endoscopică preferată, întrucât întregul colon nu este vizualizat.

⁵ Este întotdeauna recomandată preautorizarea cu operatorul de asigurare al pacientului.

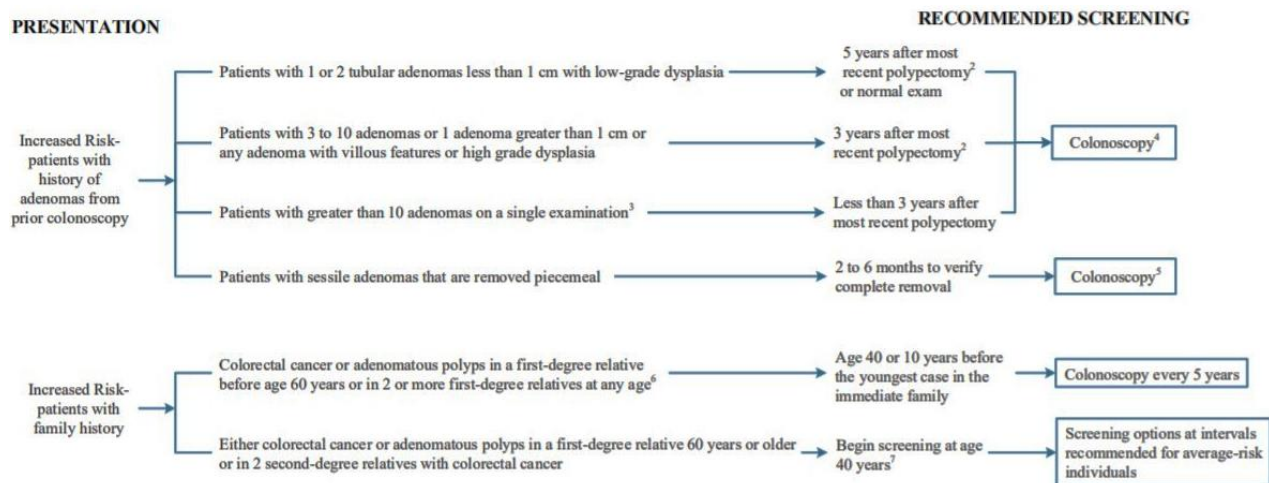
⁶ Întreruperea screeningului trebuie luată în considerare atunci când persoanele actualizate cu screening-ul, care au un screening negativ anterior (în special colonoscopie), ating vârsta de 75 de ani sau au <10 ani de speranță de viață

⁷ Test de sânge ocult în fecale de înaltă sensibilitate (pe bază de guaiac sau imunochimic)

Copyright 2019 The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Department of Clinical Effectiveness V7

Approved by the Executive Committee of Medical Staff on 06/25/2019



¹ A se vedea algoritmiile de tratament sau de supraviețuire pentru cancerul de colon sau rectal pentru managementul persoanelor cu antecedente personale de cancer colorectal

² Sincronizare precisă pe baza factorilor clinici, a preferințelor pacientului și medicului

³ Se recomandă evaluarea genetică pentru sindroamele de cancer familial

⁴ Urmărirea ulterioară se bazează pe numărul și dimensiunea polipilor la momentul colonoscopiei, precum și gradul de displazie. Dacă colonoscopia de urmărire este negativă pentru polipii adenomatoși, se recomandă urmărirea în 5 ani.

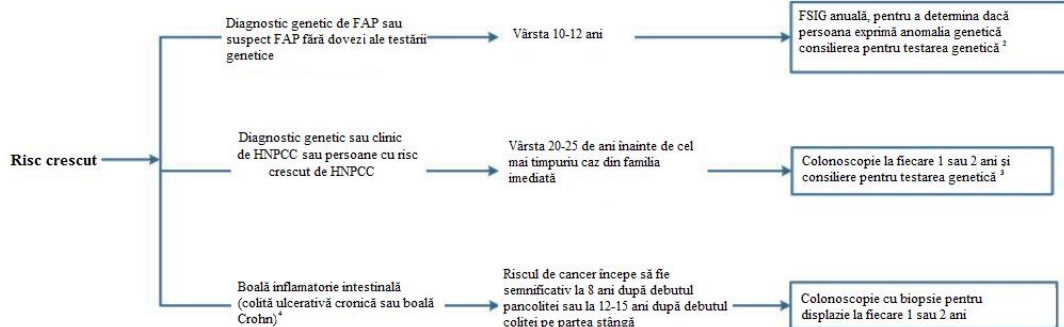
⁵ Supravegherea individualizată pe baza judecății endoscopistului.

⁶ Luați în considerare sindromul familial

⁷ Screeningul ar trebui să înceapă la o vârstă mai timpurie, dar persoanele pot fi testate cu orice formă recomandată de testare

PREZENTARE

SCREENING RECOMANDAT



FAP = familial adenomatous polyposis
FSIG = flexible sigmoidoscopy
HNPCC = hereditary nonpolyposis colorectal cancer

¹ See the *Colon or Rectal Cancer Treatment or Survivorship* algorithms for the management of individuals with a personal history of colorectal cancer

² If the genetic test is positive, colectomy should be considered

³ Genetic testing for HNPCC should be offered to first-degree relatives of persons with a known inherited MMR gene mutation. It should also be offered when the family mutation is not known, but 1 of the first 3 of the modified Bethesda Criteria is present.

⁴ These patients are best referred to a center with experience in the surveillance and management of inflammatory bowel disease

Copyright 2019 The University of Texas MD Anderson Cancer Center

Department of Clinical Effectiveness V7

Approved by The Executive Committee of Medical Staff on 06/25/2019

FAP = polipoză adenomatoasă familială

FSIG = sigmoidoscopie flexibilă

HNPCC = cancer colorectal ereditar fără polipoză

¹ A se vedea algoritmi de tratament sau de supraviețuire pentru cancerul de colon sau rectal pentru managementul persoanelor cu antecedente personale de cancer colorectal

² Dacă testul genetic este pozitiv, trebuie luată în considerare colectomia

³ Testarea genetică pentru HNPCC ar trebui să fie oferită rudelor de gradul întâi ale persoanelor cu o mutație genetică MMR moștenită cunoscută. Ar trebui să fie oferit și atunci când mutația familiei nu este cunoscută, dar este prezent 1 din primele 3 criterii modificate Bethesda.

⁴ Acești pacienți sunt cel mai bine îndrumați către un centru cu experiență în supravegherea și gestionarea bolilor inflamatorii intestinale

Populația cu risc ridicat de cancer de sân (MD Anderson Cancer Center, 2019)

- ✓ Istoricul tratamentului cu radiații la nivelul pieptului
- ✓ Mutație genetică, incluzând o anomalie în genele BRCA 1 sau BRCA 2, CDH1, sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba
- ✓ Istoricul carcinomului lobular in situ (LCIS)
- ✓ Istoria hiperplaziei ductale atipice (ADH)/Hiperplaziei lobulare atipice (ALH)
- ✓ Risc de cinci ani de cancer mamar 1,7% sau mai mare la vârsta de 35 de ani sau mai mult, așa cum este definit de un calcul al modelului Gail.
- ✓ Un risc pe tot parcursul vieții de cancer de sân cu 20% sau mai mare, așa cum este definit de modele dependente de istoricul familial.

Clasificarea leziunilor precursorare și a carcinomului mamar (Sinn, 2013)

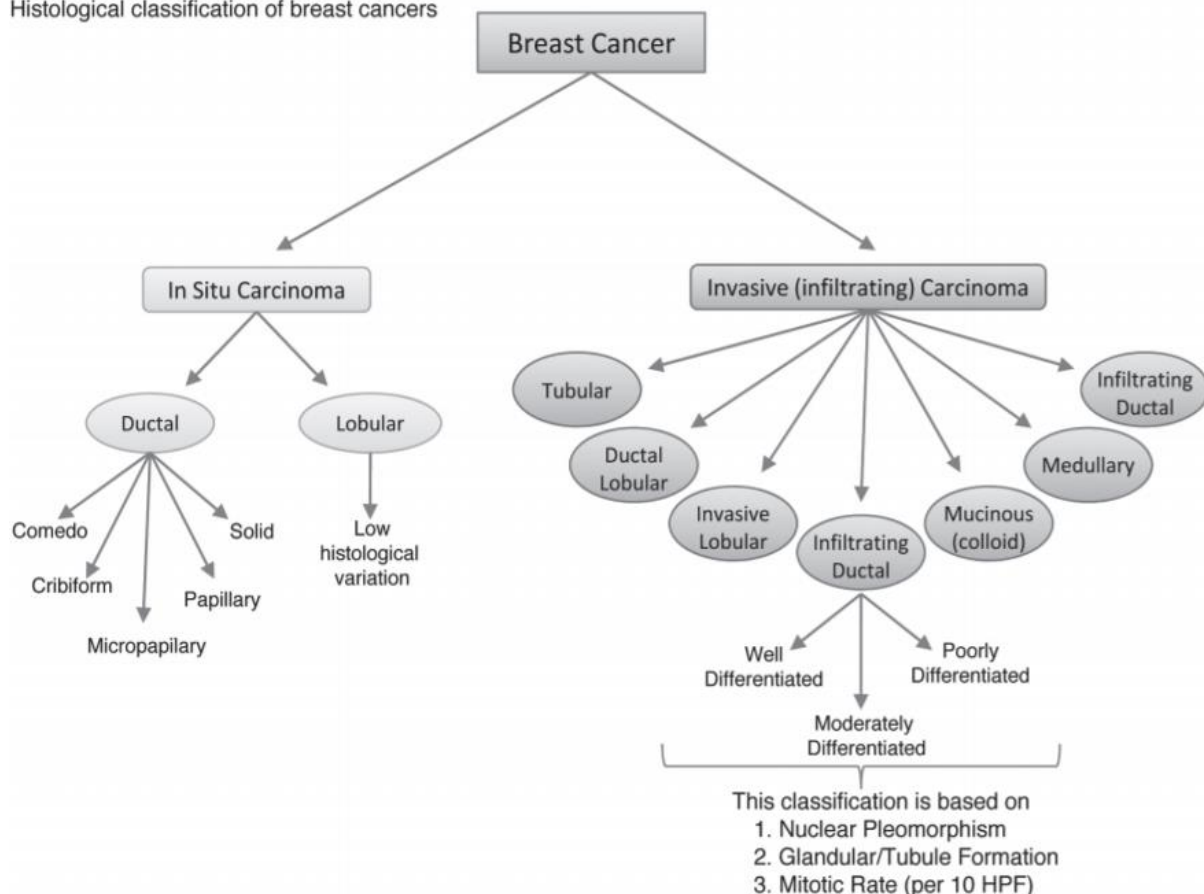
Tipul	Clasificarea
Leziuni precursorare	
Carcinom ductal <i>in situ</i>	8500/2
Neoplazie lobulară	
Carcinom lobular <i>in situ</i>	
Carcinom lobular clasic <i>in situ</i>	8500/2
Carcinom lobular pleomorf <i>in situ</i>	8519/2*
Hiperplazia lobulară atipică	
Leziuni proliferative intraductale	
Hiperplazia ductală obișnuită	

Leziuni de celule coloane, incluzând atipia epitelială plană	
Hiperplazia ductală atipică	
Leziuni papilare	
Papilom intraductal	8503/0
Papilom intraductal cu hiperplazie atipică	8503/0
Papilom intraductal cu carcinom ductal <i>in situ</i>	8503/2*
Papilom intraductal cu carcinom lobular	8520/2
Papilom papilar intraductal	8503/2
Carcinom papilar încapsulat	8504/2
Carcinom papilar încapsulat cu invazie	8504/3
Carcinom papilar solid	
<i>In situ</i>	8509/2
Invaziv	8509/3
Carcinom invaziv fără tip special (NST)	8500/3
Carcinomul pleomorf	8522/3
Carcinom cu celule gigant stromale asemănătoare osteoclastelor	8035/3
Carcinom cu caracteristici coriocarcinomatose	
Carcinom cu trăsături melanotice	
Carcinom lobular invaziv	8520/3
Carcinom lobular clasic	
Carcinom lobular solid	
Carcinom lobular alveolar	
Carcinom lobular pleomorf	
Carcinom tubulolobular	
Carcinom lobular mixt	
Carcinom tubular	8211/3
Carcinom cribriform	8201/3
Carcinom mucinos	8480/3
Carcinom cu trăsături medulare	
Carcinom medular	8510/3
Carcinom medular atipic	8513/3
Carcinom invaziv NST cu caracteristici medulare	8500/3
Carcinom cu diferențiere apocrină	
Carcinom cu diferențiere sigilă-inel-celulă	
Carcinom micropapilar invaziv	8507/3
Carcinom metaplazic de nici un tip special	8575/3
Carcinom adenoscuamos de grad scăzut	8570/3
Carcinom metaplastic asemănător fibromatozei	8572/3
Carcinom cu celule scuamoase	8070/3
Carcinom cu celule fusiforme	8032/3
Carcinom metaplastic cu diferențiere mezenchimală	
Diferențierea condroidei	8571/3
Diferențierea osoasă	8571/3
Alte tipuri de diferențiere mezenchimală	8575/3
Carcinom metaplastic mixt	8575/3
Carcinom mioepitelial	8982/3
<i>Tumori epiteliale-mioepiteliale</i>	
Adenomioepiteliom cu carcinom	8983/3
Carcinom chistic adenoid	8200/3
<i>Tipuri rare</i>	
Carcinom cu caracteristici neuroendocrine	
Tumora neuroendocrină, bine diferențiată	8246/3
Carcinom neuroendocrin slab diferențiat (carcinom cu celule mici)	8041/3
Carcinom cu diferențiere neuroendocrină	8574/3
Carcinom secretor	8502/3
Carcinom papilar invaziv	8503/3
Carcinom cu celule acinice	8550/3
Carcinom mucoepidermoid	8430/3
Carcinom polimorf	8525/3

Carcinom oncocitar	8290/3
Carcinom bogat în lipide	8314/3
Carcinom cu celule clare bogat în glicogen	8315/3
Carcinom sebaceu	8410/3

Clasificarea histologică a carcinomului mamar, utilizată de către medici, pe baza caracteristicilor arhitecturale și a modelelor de creștere. HPF: câmp de putere mare. (Malhotra, 2010)

Histological classification of breast cancers



Clasificarea moleculară a carcinomului mamar (Makki, 2015)

Model imunohistochimic pentru subtipurile moleculare ale carcinomului mamar

Molecular subtype	Luminal A	Luminal B	HER2/NEU	Basal-like
ER, PR	ER and/or PR+	ER and/or PR+	ER-, PR-	ER-, PR-
HER 2	HER2-	HER2+/ HER2-	HER2+	HER2-

ER, receptor estrogen;

PR, receptor progesteron;

HER2/HER2/neu, receptorul factorului de creștere epidermică umană 2

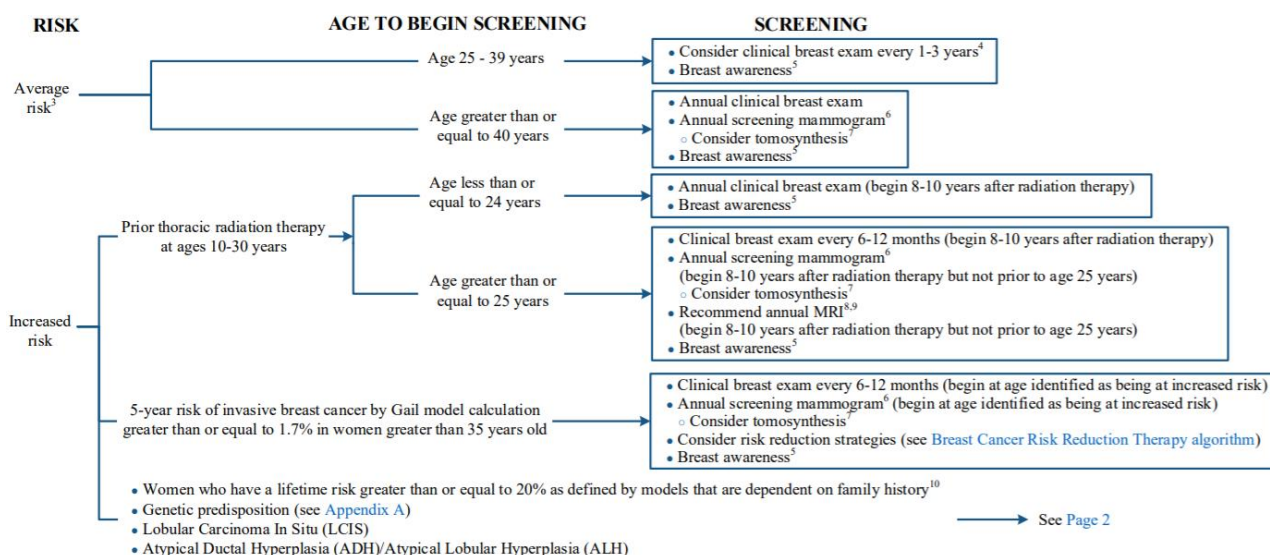
Prevenirea primară a cancerului de sân (Sauter, 2018)

Principalii factori de risc și implicarea lor în carcinogeneza sânilor

Factori	Particularități	Risc estimat
Modificarea dietei	Obezitate, alimente specifice, independent de creșterea sau pierderea în greutate	asociat cu un risc mai mare de cancer de sân la receptorii estrogeni premenopauzali negativi și triple negativi influențează mai puțin riscul de cancer mamar
Activitate fizica	IMC <25 Femeile premenopauzale Cancer de sân cu receptor estrogen și progesteron negativ	Reducerea cu 12% a riscului în rândul celor care erau activi fizic asocieri mai puternice cu activitatea fizică și riscul de cancer mamar
Tutun și alcool	Fumatul cu consumul concomitent de alcool	incidența este cu 24% mai mare la fumători decât la nefumători o asociere mai puternică între fumatul și riscul de cancer mamar în rândul femeilor care au început să fumeze înainte de nașterea primului lor copil
Utilizarea exogenă a estrogenilor și progestinelor	utilizarea formulărilor combinate de estrogen și progesteron după menopauză utilizarea pilulei contraceptive (BCP) DIU cu eliberare de progestin	risc crescut de cancer mamar crește riscul în timpul utilizării active și doze mai mari de hormoni risc crescut de cancer mamar
Radiații ionizante	expunerea la radiații de la mai multe raze X toracice scanări tomografice computerizate (CT) ale pieptului sau ale inimii radiații terapeutice	creșterea mortalității prin cancer de sân cu creșterea dozei de radiații, cu riscul crescut care apare la 15 ani după expunerea la radiații, riscul rămânând ridicat până la 50 de ani mai târziu risc crescut de cancer mamar
Sarcina și alăptarea	mediat după naștere Asistență medicală, durata asistenței medicale	risc crescut de sân cancer la femeile de toate categoriile de vârstă nicio asociere între alăptare și riscul de cancer mamar la femeile cu risc normal

Screeningul cancerului de sân

Notă: Acest algoritm nu este destinat femeilor cu antecedente personale de cancer mamar. Depistarea cancerului de sân poate continua atâta timp cât o femeie are o speranță de viață de 10 ani și nu prezintă comorbidități care ar limita evaluarea diagnosticului sau tratamentul oricărei probleme identificate. Femeile ar trebui să fie consiliate cu privire la beneficiile, riscurile și limitările mamografiei de screening.



¹ Pentru pacienții transgender, recomandați efectuarea unei evaluări a riscului de cancer mamar și recomandări de screening individualizate

² A se vedea algoritmi de tratament al cancerului de sân sau de supraviețuire pentru managementul femeilor cu antecedente personale de cancer de sân

³ Femeile care nu îndeplinesc una dintre categoriile de risc crescute

⁴ Eficacitatea examenelor clinice de sân nu a fost evaluată la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 39 de ani

⁵ Femeile ar trebui să fie familiarizate cu sânii lor și să raporteze cu promptitudine modificările către furnizorul lor de asistență medicală

⁶ Sânii măriti au nevoie de imagistică suplimentară pentru o evaluare completă

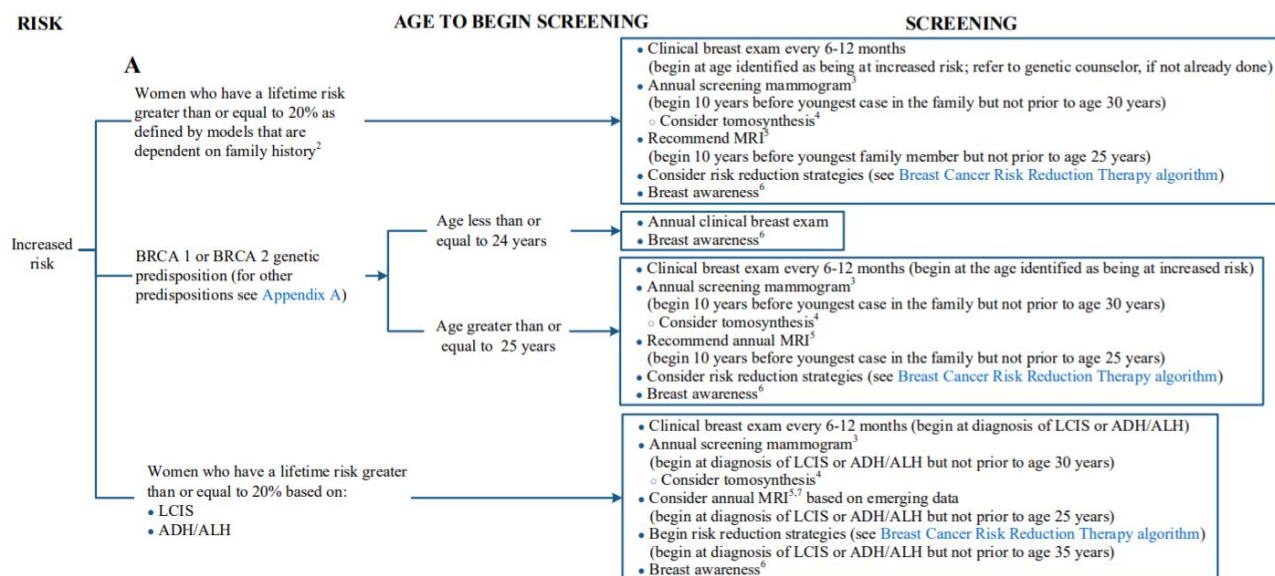
⁷ Tomosinteza îmbunătățește detectarea cancerului și scade ratele de rechemare

⁸ Riscul de cancer mamar începe să crească la 8-10 ani după expunerea toracică. Vârsta optimă pentru a începe screening-ul RMN la această populație cu risc ridicat nu este cunoscută în prezent.

⁹ Practica curentă la MD Anderson este alternarea mamografiei și a RMN-ului mamar la fiecare 6 luni. Deși nu există date care să sugereze că aceasta este abordarea optimă, se face cu așteptarea ca cancerulele la intervale să poată fi identificate mai devreme. Alte regimuri de screening, cum ar fi RMN de sân efectuat în momentul mamografiei anuale, sunt de asemenea acceptabile.

¹⁰ Modelele de risc care depind în mare parte de istoricul familiei includ Tyrer-Cuzick și Claus

Department of Clinical Effectiveness V7
Approved by the Executive Committee of Medical Staff on 29.01.2019



¹ A se vedea algoritmi de tratament al cancerului de sân sau de supraviețuire pentru managementul femeilor cu antecedente personale de cancer de sân

² Modelele de risc care depind în mare măsură de istoricul familiei includ Tyrer-Cuzick și Claus

³ Sâni măriți au nevoie de imagini suplimentare pentru o evaluare completă

⁴ Tomosinteza îmbunătățește detectarea cancerului și scade ratele de rechemare

⁵ Practica curentă la MD Anderson este atât de alternativă mamografia și RMN-ul mamar la fiecare 6 luni.

Deși nu există date care să sugereze că aceasta este abordarea optimă, se face cu așteptarea ca cancerul la intervale să poată fi identificate mai devreme. Sunt acceptate și alte scheme de screening, cum ar fi RMN de sân efectuate în momentul mamografiei anuale.

⁶ Femeile ar trebui să fie familiarizate cu sânul lor și să raporteze cu promptitudine modificărilor către furnizorul lor de asistență medicală

⁷ Pacientul ar trebui să fie informat că asigurarea nu poate acoperi RMN-ul

Managementul sânilor pe baza rezultatelor testelor genetice

ATM	Risc crescut de cancer mamar • Screening: mamografie anuală cu luarea în considerare a tomosintezei și luarea în considerare a RMN mamar cu contrast începând de la vârsta de 40 de ani ^{3,4} • RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial
BARD1	Creșterea potențială a riscului de cancer mamar, cu dovezi insuficiente pentru recomandările de management
BRIP1	Dovezi necunoscute sau insuficiente
CDH1	Risc crescut de cancer mamar lobular • Screening: mamografie anuală cu luarea în considerare a tomosintezei și luarea în considerare a RMN mamar cu contrast începând de la vârsta de 30 de ani ^{3,4} • RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial
CHEK2	Risc crescut de cancer mamar • Screening: mamografie anuală cu luarea în considerare a tomosintezei și luarea în considerare a RMN mamar cu contrast începând de la vârsta de 40 de ani ^{3,4} • RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial
MSH2, MLH1, MSH6, PMS2, EPCAM	Dovezi necunoscute sau insuficiente pentru riscul de cancer mamar ⁴ • Gestionati pe baza istoricului familial, conform casetei A din pagina 2
NBN	Risc crescut de cancer mamar • Screening: mamografie anuală cu luarea în considerare a tomosintezei și luarea în considerare a RMN mamar cu contrast începând de la vârsta de 40 de ani ^{3,4} • RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial
NF1	Risc crescut de cancer mamar • Screening: mamografie anuală, luând în considerare tomosinteza începând cu vârsta de 30 de ani și luând în considerare RMN mamar cu contrast începând cu vârsta de 30-50 de ani ^{3,4} • RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial

RRM = mastectomie care reduce riscul

¹ Următoarele gene și altele se găsesc pe unele dintre panouri, dar nu există dovezi suficiente pentru a face recomandări pentru RMN mamar sau RMN: BARD1, FANCC, MRE11A, heterozigoți MUTYH, RECQL4, RAD50, RINT1, SLX4, SMARCA4 sau XRCC2

² Vezi algoritmul de consiliere genetică

³ Poate fi modificat pe baza istoricului familial (de obicei, începând screening-ul cu 5-10 ani mai devreme decât cel mai tânăr diagnostic din familie, dar nu mai târziu decât este indicat în tabel) sau varianta specifică genică patogenă/probabil patogenă

⁴ Pentru femeile cu variante patogene/probabil patogene care sunt tratate pentru cancer de sân și nu au avut mastectomie bilaterală, screeningul trebuie să continue așa cum este descris

PALB2	Risc crescut de cancer mamar • Screening: mamografie anuală cu luarea în considerare a tomosintezei și luarea în considerare a RMN mamar cu contrast începând de la vârsta de 30 de ani ^{1,2} • RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial
PTEN	Risc crescut de cancer mamar • A se vedea Ghidul NCCN pentru evaluarea genetică / familială a riscului ridicat: gestionarea sindromului Cowden
RAD51C	Dovezi necunoscute sau insuficiente pentru riscul de cancer mamar
RAD51D	Dovezi necunoscute sau insuficiente pentru riscul de cancer mamar
STK11	Risc crescut de cancer mamar • Screening: vezi Ghidul NCCN pentru evaluarea genetică/familială a riscului ridicat: colorectal

	• RRM: dovezi insuficiente, gestionate pe baza istoricului familial
TP53	Risc crescut de cancer mamar • A se vedea: Algoritmul de screening al sindromului Li-Fraumeni

RRM = mastectomie care reduce riscul

¹ Poate fi modificat pe baza istoricului familial (de obicei, începând screening-ul cu 5-10 ani mai devreme decât cel mai tânăr diagnostic din familie, dar nu mai târziu decât este indicat în tabel) sau o variantă specifică de genă patogenă/probabil patogenă

² Pentru femeile cu variante patogene/probabil patogene care sunt tratate pentru cancer de sân și nu au avut mastectomie bilaterală, screeningul trebuie să continue așa cum este descris

Calitatea monitorizării - Standarde privind cancerul

- Comisia multidisciplinară - Conferințe/întâlniri multidisciplinare privind cazurile de cancer
- Programe pentru cancer - revizuirea anuală a standardelor
- Facilități și echipamente adecvate pentru îngrijirea bolnavilor de cancer
- Consilierea genetică și evaluarea riscurilor
- Implementarea unui plan de monitorizare oncogenetică personalizat
- Servicii de îngrijire paliativă și de reabilitare, servicii de nutriție oncologică
- Așteptările de îngrijire a pacientului
- Conformitatea pacienților - urmărire pe termen lung
- Calitate înaltă a sistemelor și supravegherii datelor
- Evenimente educaționale de prevenire și screening
- Comisia pentru studii speciale privind cancerul

Controlul calității (Ghid european pentru calitatea programelor naționale de control al cancerului)

✓ Mecanismele specifice de asigurare a calității variază enorm în funcție de **procedura de screening**.

✓ Planificatorii de programe sunt încurajați să țină cont cu atenție de orientările europene cuprinzătoare - puține elemente fundamentale pe care ar trebui să se bazeze orice program de control al calității:

1. **Instituționalizarea calității**, cu o atenție deosebită din partea factorilor de decizie politică și a managerilor de programe, precum și a unor recomandări clare de responsabilitate și mecanisme stricte de responsabilitate;

2. **Implementarea sistematică** a tuturor următoarelor: **ghiduri clinice, protocoale de screening, acreditarea profesioniștilor și a facilităților, scheme de monitorizare și audit și o strânsă legătură cu un registru central al cancerului**;

3. **Proceduri interne de control al calității** și scheme **riguroase de evaluare externă a calității** în centre și laboratoare de screening - pentru a se asigura că: timpul de așteptare este limitat, echipamentul de screening este actualizat, facilitățile de depozitare a probelor sunt adecvate, personalul este bine instruit;

4. **Monitorizarea atentă** a specialiștilor în sănătate publică și a managerilor de sisteme de sănătate, pentru a asigura o acoperire echitabilă și accesibilă a populației, precum și capacitatea sistemului de sănătate de a gestiona rapid și eficient urmărirea și tratamentul pacienților în cazul unui rezultat anormal al testului.

De reținut

- ✓ Cancerele pot fi **sporadice, familiale** și ereditare.
- ✓ Există sindroame de cancer ereditar ale căror mutații genetice predispun la anumite tipuri de tumori maligne, care asociază un risc crescut pentru alte tumori.
- ✓ **Cancerele de sân și colorectal**, împreună cu cancerul de col uterin sunt responsabile

pentru **majoritatea deceselor provocate de cancer la nivel global.**

- ✓ **Prevenirea cancerului** implică prevenirea **primară, secundară și terțiară.**
- ✓ **Prevenția primară** are în vedere reducerea incidenței cancerului prin **eliminarea principalilor factori de risc** (fumatul, nutriția, activitatea fizică redusă).
- ✓ **Prevenirea secundară** vizează reducerea mortalității prin **detectarea precoce**, cea mai bună metodă fiind **screeningul** întregii populații.
- ✓ **Prevenirea terțiară** include **activitățile clinice specifice** care previn deteriorarea ulterioară sau reduc complicațiile după o boală declarată.
- ✓ Mecanismele specifice de control al calității variază în funcție de metoda de screening.

Bibliografie

Siegel RL et al. Cancer statistics, 2019. CA Cancer J Clin 2019.

<https://www.mdanderson.org/prevention-screening.html>

Albreht T, Martin-Moreno JM, Jelenc M, Gorgojo L, Harris M. European Guide for Quality National Cancer Control Programmes. National Institute of Public Health, Slovenia. 2015.

Godley LA, Shimamura A. Genetic predisposition to hematologic malignancies: management and surveillance. Blood 2017 130 (4):424-432.

Leoz ML, Carballal S, Moreira L, Ocana T, Balaguer F. The genetic basis of familial adenomatous polyposis and its implications for clinical practice and risk management. Appl Clin Genet. 2015; 8:95-107.

Khatami F, Tavangar SM. Multiple Endocrine Neoplasia Syndromes from Genetic and Epigenetic Perspectives. Biomark Insights. 2018; 13:1-9.

Li D. Recent advances in colorectal cancer screening. Chronic Dis Transl Med. 2018; 4(3): 139-147.

Rex DK, Boland R, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, Levin TR, Lieberman D, Robertson DJ. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Am J Gastroenterol. 2017;112(7):1016-1030.

The University of Texas Md Anderson Cancer Center. Colorectal Cancer Screening. 2019.

WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 5th Edition, IARC, 2019.

Sauter ER. Breast Cancer Prevention: Current Approaches and Future Directions. Eur J Breast Health 2018; 14: 64-71.

Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th Edition, IARC, 2014.

WHO Classification of Tumours of the Breast, 5th Edition, IARC, 2019.

Lopez PJT, Albero JS, Rodríguez-Montes JA. Primary and Secondary Prevention of Colorectal Cancer. Clinical Medicine Insights: Gastroenterology 2014;7 33-46.

II.7. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de sân.

II.7.1. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer mamar și ovarian

Obiective de învățare

- cunoașterea rolului consilierii inițiale și al monitorizării purtătorilor de mutație BRCA
- cunoașterea măsurilor de reducere a riscului de cancer mamar și ovarian
- cunoașterea rolului screeningului pentru depistarea cancerului de sân
- cunoașterea rolului agenților de reducere a riscurilor ca prevenire a cancerului de sân
- cunoașterea rolului intervenției chirurgicale de reducere a riscurilor ca metodă de prevenire a cancerului de sân și ovarian

Introducere

- Prezentarea se va concentra pe prevenirea cancerului și screening-ul în rândul persoanelor cunoscute că au o mutație patogenă BRCA1/2.
- Prezența unei mutații BRCA1 sau BRCA2 reprezintă majoritatea sindroamelor ereditare de cancer mamar și ovarian.
- Sindromul ereditar de sân și cancer ovarian (HBOC) reprezintă 5-10% din totalul cancerului de sân.
- Riscul de cancer ovarian cu mutații patogene în BRCA1 este de 63% până la vârsta de 70 de ani, iar cel cu mutații patogene în BRCA2 este de 27% până la vârsta de 70 de ani.
- Este necesară o strategie de tratament care să combine un plan pentru cancerul de sân existent și pentru reducerea riscului viitor de cancer de sân și ovarian.

Consilierea inițială și monitorizarea purtătorilor de mutație BRCA

- În urma diagnosticării prezenței unei mutații BRCA1/2, consilierea de monitorizare subliniază opțiunile de screening pentru depistarea precoce, măsurile de reducere a riscurilor și problemele legate de fertilitate la femeile care nu și-au finalizat familia este fundamentală
- Diferența dintre obiectivele de screening și cele ale măsurilor de reducere a riscurilor (inclusiv intervenții chirurgicale, chimioprevenție și măsuri privind stilul de viață) trebuie clarificată pacientului.
- Persoanele cu vârsta mai mare de 25 de ani dintr-o familie cunoscută că deține o mutație BRCA1/2 ar trebui încurajate să fie supuse testelor și, dacă acestea sunt pozitive, să ia în considerare măsurile de reducere a riscurilor.

Supraveghere	Terapie chirurgicală	Chimioprevenție
• Mamografie anuală • Imagistica prin rezonanță magnetică a sânilor (RMN) • CA-125 efectuat o dată la 6 luni rămâne testul alternativ de screening ovarian	• Mastectomia de reducere a riscului (RRM) este de așteptat să fie preventivă cu aproximativ 90%, având în vedere debutul în alte țesuturi. • Sunt luate în considerare și opțiunile pentru reconstrucție simultană. • Atunci când se ia în considerare reducerea riscului de salpingo-ovariectomie (RRSO), se oferă consiliere în ceea ce privește menopauza postoperatorie. Deoarece rămâne posibilitatea cancerului peritoneal, efectul preventiv este de aproximativ 80%.	• Terapia endocrină profilactică reduce semnificativ riscul de cancer mamar la pacienții cu HBOC. • Pentru reducerea riscului în terapia endocrină se recomandă administrarea orală de: - 20 mg/zi tamoxifen timp de 5 ani sau - 60 mg / zi raloxifen timp de 5 ani.

Măsurile de reducere a riscului de cancer mamar includ

Modificări ale stilului de viață:

1. Numeroase studii observaționale au sugerat că alăptarea poate reduce riscul de cancer mamar în rândul purtătorilor BRCA1/2;
2. Ar trebui încurajate, de asemenea, exercițiile fizice regulate, menținerea unei greutate corporale sănătoase și limitarea consumului de alcool;
3. Terapia de substituție hormonală (HRT) trebuie evitată.

Screening

- Se recomandă examinarea clinică a sânului la fiecare 6-12 luni de la vârsta de 25 sau 10 ani înainte de cel mai tânăr diagnostic de cancer de sân din familie;
- Imagistica prin rezonanță magnetică a sânilor (RMN) este bine stabilită ca fiind cel mai sensibil instrument de screening pentru populația cu risc ridicat.
- RMN-ul de screening anual trebuie început de la vârsta de 25 de ani, cu adăugarea mamografiei anuale de la vârsta de 30 de ani;
- Datele retrospective sugerează o asociere între riscul crescut de cancer mamar și expunerea la radiații diagnostice înainte de vârsta de 30 de ani;
- Ecografia poate fi considerată ca un adjuvant la mamografie la toate vârstele și ca o alternativă atunci când RMN-ul nu este disponibil.

Agenți de reducere a riscurilor

- Există date limitate disponibile cu privire la utilizarea modulatorilor selectivi ai receptorilor de estrogen (tamoxifen, raloxifen) și inhibitori ai aromatazei ca prevenție primară în rândul mutațiilor BRCA1/2;
- Mai multe studii observaționale au sugerat că utilizarea tamoxifenului reduce riscul de cancer mamar contralateral la pacienții cu cancer mamar asociați cu BRCA1/2;
- Nu există dovezi care să sugereze că, în ceea ce privește terapia hormonală, pacienții cu cancer de sân asociat BRCA1/2 ar trebui tratați diferit față de cei cu cancer de sân neasociat cu BRCA.

Chirurgie de reducere a riscurilor

- Mastectomia bilaterală de reducere a riscului (RRM) este cea mai eficientă metodă de reducere a riscului de cancer mamar în rândul purtătorilor de mutații BRCA1/2, reducând riscul de cancer mamar cu aproximativ 90%;
- Studiile au fost de natură retrospectivă sau prospectivă, multe dintre acestea având o urmărire pe termen lung de peste 10 ani.

Care este efectul mastectomiei de reducere a riscului (RRM)?

- Efectul RRM nu a arătat diferențe semnificative referitor la mortalitate în comparație cu alte opțiuni în unele studii.
- Un studiu a raportat că RMR profilactic a redus dezvoltarea noului cancer de sân primar cu > 90% și a îmbunătățit prognosticul.
- Pacienții care au primit cel mai mare beneficiu de supraviețuire din RRM au fost:
 - cei care au dezvoltat cancer de sân înainte de vârsta de 40 de ani,
 - cei cu cancer mamar non-triplu negativ,
 - cei cu grade histologice de 1 sau 2 chiar și în cancerul de sân triplu negativ,
 - cei care nu primiseră chimioterapie adjuvantă.
- Cerințele majore pentru indicarea RRM la pacienții cu HBOC sunt dorința pacientului și valoarea percepută a procedurii.

Care este efectul reducerii riscului de salpingo-ovariectomie (RRSO)?

RRSO

- reduce riscul de a dezvolta cancer ovarian si cancer de trompă uterină
 - duce la prognostic îmbunătățit.
 - reduce riscul de a dezvolta cancer ovarian, cancer al trompelor uterine și cancer peritoneal cu aproximativ 80%
 - deoarece peritoneul nu poate fi resectat, rămâne rata de debut
- Chiar și după îndepărtarea sânului înainte de apariția cancerului, cancerul ocult poate fi detectat **în măsura în care trebuie examinat țesutul din RRM.**

Problemă!

RRSO reduce apariția cancerului de sân?

- RRSO profilactic a redus riscul de cancer mamar la purtătorii de mutații BRCA1 și BRCA2;
- Este eficient în reducerea riscului de apariție a cancerului de sân la cei fără cancer de sân.

Chirurgia în HBOC

Tratamentul cancerului de sân al purtătorilor de HBOC

- Extinderea stadiului de leziune și cancer va determina alegerea mastectomiei sau a intervenției chirurgicale de conservare a sânilor;
- O contraindicație relativă pentru intervenția chirurgicală de conservare a sânilor la pacienții cu cancer mamar premenopauzal cu mutații BRCA1/2 include probabilitatea ridicată de reapariție a tumorii mamare ipsilaterale (IBTR) după intervenția chirurgicală de conservare a sânilor.
- Recurența a fost observată la distanță de tumoarea primară în multe rapoarte, indicând faptul că IBTR, din cauza noului cancer primar, a reprezentat cea mai mare parte a ratei de recurență.
- Chimioterapia și ovariectomia sunt asociate cu reducerea riscului IBTR.
- Nu a existat nicio diferență în prognostic între grupul de mutație BRCA1/2 și grupul de control non-purtător la pacienții care au suferit o intervenție chirurgicală de conservare a sânilor.
- Și nu există nicio diferență de prognostic între procedurile chirurgicale.

Radioterapie după lumpectomie la pacienții cu HBOC.

- Este necesar să se ia în considerare dacă celulele tumorale din HBOC au aceeași sensibilitate la radiații ca celulele tumorale în cancerul de sân sporadic.
- Celulele cancerului de sân asociate cu mutația BRCA1/2 au o sensibilitate ridicată la iradiere.
- Pentru pacienții cu sindrom Li-Fraumeni cu mutații TP53, radioterapia ar trebui evitată datorită ratei ridicate de dezvoltare a cancerului din zonele non-canceroase.

Terapia sistemică pentru HBOC

- Inhibarea PARP (polimeraza poli-ADP riboză) determină letalitatea sintetică cu repararea defectuoasă a ADN-ului prin inhibarea recombinării omoloage.
- Inhibitorii PARP sunt eficienți la doze bine tolerate și au activitate antitumorală împotriva cancerelor asociate BRCA1 și BRCA2.

- Există o sensibilitate ridicată la chimioterapie la pacienții cu mutații BRCA1/2.
- În caz de cancer invaziv, poate fi recomandat ca toți pacienții să primească chimioterapie.

Tratamentul cancerului ovarian al purtătorilor de HBOC

Este similar cu cel al cancerului ovarian sporadic și implică o intervenție chirurgicală standard și chimioterapie postoperatorie.

Perspective viitoare și provocări în diagnosticul HBOC

- Cererea de consiliere genetică și testare crește, necesitând nevoia unei consilieri genetice sporite și reducerea riscurilor.
- Pentru a diagnostica și trata mai bine HBOC, este important să se lucreze la creșterea gradului de conștientizare în rândul pacienților, al furnizorilor de asistență medicală și al societății și la dezvoltarea sistemelor medicale care să faciliteze diagnosticul și tratamentul optim.

Chirurgie de reducere a riscului

- Există o varietate de tehnici: de la mastectomia totală, până la mastectomia subtegumentară și mastectomia cu preservarea mamelonului, care vizează îmbunătățirea rezultatelor cosmetice;
- Ar trebui oferită o intervenție chirurgicală imediată de reconstrucție a sânilor;
- Mastectomia subtegumentară și mastectomia cu preservarea mamelonului au rezultate de siguranță similare cu cele ale mastectomiei totale, după diagnosticul de cancer mamar;
- Posibilitatea diagnosticării unui cancer de sân ocult în momentul intervenției chirurgicale este <5% și, prin urmare, nu este indicată biopsia de rutină a ganglionilor limfatici sentinelă;
- Studiile au constatat că femeile care au ales o intervenție chirurgicală de reducere a riscului (RRS) au fost mai predispuse să perceapă riscul de cancer mamar mai mult decât femeile care nu au optat pentru o intervenție chirurgicală.
- Poate fi luată în considerare mastectomia de reducere a riscului (CRRM) la pacienții cu un diagnostic anterior de cancer de sân.
- Mai multe studii retrospective și prospective cu urmărire pe termen lung au demonstrat o reducere semnificativă a evenimentelor contralaterale de cancer de sân și două studii au demonstrat o reducere semnificativă a riscului de deces legat de cancerul de sân.
- Salpingo-ovariectomia care reduce riscul (RRSO) a fost raportată în mod repetat în mai multe studii retrospective și prospective pentru a reduce riscul de cancer mamar în rândul purtătorilor de mutații BRCA1/2 atunci când au fost efectuate la femeile aflate în premenopauză.
- **Chirurgia profilactică la 40 de ani pentru B1/B2 poate fi amânată la 45 de ani pentru B2. PALB2 ca B1/B2**

Considerații reproductive la purtătorii mutației BRCA

- Purtătorii BRCA1/2 pot fi asigurați că nu există dovezi convingătoare că purtătorii de mutație au rezerva ovariană sau fertilitatea reduce.
- Pentru femeile care doresc să fie supuse salpingo-ovariectomiei pentru reducerea riscului (RRSO) și care nu au finalizat încă fertilitatea, ar trebui discutate opțiunile de conservare a fertilității, cum ar fi crioconservarea ovocitelor și embrionilor.
- Femeile care au o mutație BRCA1/2 și cărora le-a fost diagnosticată o afecțiune malignă ar trebui să fie sfătuite cu privire la opțiunile de conservare a fertilității înainte de începerea tratamentului oncologic.

De reținut

- ✓ Rolul consilierii inițiale și al monitorizării purtătorilor de mutație BRCA este de a contura opțiunile de screening pentru depistarea precoce, măsurile de reducere a riscurilor și problemele legate de fertilitate la femeile care nu și-au finalizat familia.
- ✓ Metodele utilizate pentru screening includ: examenul clinic al sânilor, imagistica prin rezonanță magnetică a sânilor, mamografia și ecografia.
- ✓ Modulatorii selectivi ai receptorilor de estrogen (tamoxifen, raloxifen) și inhibitorii aromatazei pot fi folosiți ca agenți de reducere a riscului (prevenire primară) pentru purtătorii mutațiilor BRCA1/2.
- ✓ Operațiile de reducere a riscului includ mastectomia de reducere a riscului și salpingo-ovariectomia de reducere a riscului.

Bibliografie

Friedman S, Rebecca S, Steligo K. Confronting Hereditary Breast and Ovarian Cancer, JHU Press, 2012

Lynch HT, Casey MJ, Snyder CL, et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol.* 2009;3(2):97–137. doi:10.1016/j.molonc.2009.02.004

Prapa M, Solomons J, Tischkowitz M. The use of panel testing in familial breast and ovarian cancer. *Clin Med (Lond).* 2017;17(6):568–572. doi:10.7861/clinmedicine.17-6-568

Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, et al. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;2015:341723. doi:10.1155/2015/341723

Obiective de învățare

- ✓ La încheierea acestei prezentări, participanții vor putea identifica, diferenția, rezuma, evalua și aplica următoarele aspecte legate de gestionarea riscului ereditar de cancer de sân:
 - Screeningul cancerului de sân
 - Strategia de diagnostic pentru cancerul de sân
 - Stadializarea cancerului de sân

Introducere

- ✓ Următorii sunt considerați ca fiind cei mai importanți factori de risc pentru cancerul de sân (BC): predispoziție genetică, expunere la estrogeni, paritate scăzută, radiații ionizante, densitate mare a sânilor, istoric de hiperplazie atipică.
- ✓ Predispoziția genetică la cancerul de sân poate fi legată de mutația unei anumite gene sau grupuri de gene, inclusiv BRCA1/2, care măresc riscul de dezvoltare a cancerului de sân pe viață.
- ✓ Screeningul genetic îmbunătățește supravegherea persoanelor pentru cancerul de sân, precum și pentru alte tipuri de cancer, oferind o mai bună profilaxie și intervenții de reducere a riscurilor.
- ✓ Printre numeroasele linii directoare pentru screeningul BC la persoanele cu risc crescut de cancer de sân (antecedente familiale/mutație BRCA1/2 cunoscută), multe dintre ele indică o abordare de screening multimodal.

Screeningul pentru cancer de sân

Recomandări ESMO pentru screeningul cancerului de sân.

Vârsta recomandată	Perioada recomandată	Metoda recomandată
50–69 ani	anual sau din 2 în 2 ani	mamografie
40–49 ani 70–74 ani	anual sau din 2 în 2 ani	mamografie- beneficiu mai puțin stabilit
antecedente familiale puternice de cancer de sân, cu sau fără mutații BRCA dovedite	anual	RMN și mamografie (concomitent sau alternativ)

RMN - imagistica prin rezonanță magnetică

Diagnosticul cancerului de sân

- **Examinarea clinică** - palparea bimanuală a sânilor și a ganglionilor limfatici regionali, evaluarea metastazelor la distanță;
- **Imagistica** - mamografie bilaterală și ecografie a sânilor și a ganglionilor limfatici regionali;
- **Evaluarea patologică** - confirmarea diagnosticului și evaluarea tumorii (histopatologic și imunohistochimic).

Strategia de diagnostic pentru cancerul mamar precoce

Ghiduri de diagnostic ESMO pentru cancerul de sân precoce

Evaluarea stării generale de sănătate	Istoric Starea menopauzei Examinare fizică Hemoleucograma Testele funcției hepatice, renale și cardiace
Evaluarea tumorii primare	Examinare fizică Mamografie Ecografie mamară RMN mamar în cazuri selectate Biopsie de bază cu evaluare histopatologică și imunohistochimică a tumorii (histologie, grad, ER, PR, HER2 și Ki67)
Evaluarea ganglionilor limfatici regionali	Examinare fizică Ecografie Biopsie ghidată cu ultrasunete dacă este suspectă
Evaluarea bolii metastatice	Examinare fizică Alte teste nu sunt recomandate în mod obișnuit, cu excepția cazului în tumori agresive sau simptome sugestive

ER, receptor de estrogen;

PR, receptor de progesteron;

HER2, receptorul factorului de creștere epidermică umană 2;

Ki67, proteină nucleară, marker pentru proliferarea celulară;

RMN, imagistica prin rezonanță magnetică;

Recomandări ESMO pentru diagnosticarea cancerului de sân

- **Imagistica mamară** - mamografie bilaterală și ecografie ale sânilor și axilelor în toate cazurile; RMN - în cazuri incerte după imagistica standard și în situații clinice speciale.
- **Evaluare patologică** - examen histopatologic al tumorii primare și examen citologic/histopatologic al ganglionilor axilari (dacă se suspectează afectarea).
- **Raport patologic** - tip histologic, grad, evaluare IHC a ER, PR, HER2, Ki67 (cancer invaziv). Tumorile trebuie grupate și în subtipuri moleculare.
- **Scor TIL** (limfocit de infiltrare tumorală) - valoare prognostică
- **Consilierea genetică și testarea mutațiilor BRCA1 și BRCA2** - pacienți cu cancer mamar din grupuri cu risc crescut.

Diagnosticul patologic

- Clasificarea Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și a Comitetului mixt american pentru cancer (AJCC);
- Sistem de stadializare TNM (tumoră, nod, metastază) - informații anatomice și prognostice: gradul tumorii, receptorul de estrogen (ER), statusul receptorului de progesteron (PR), receptorul 2 al factorului de creștere epidermică uman (HER2);
- Diagnostic patologic - biopsia acului de bază (ultrasonografie/îndrumare stereotactică) sau cel puțin o aspirație cu ac fin (FNA) dovedind carcinom înainte de orice tratament;
- În cazul terapiei sistemice preoperatorii, biopsia acului de bază (2-3 nuclee) este obligatorie pentru diagnosticarea carcinomului invaziv și evaluarea IHC a biomarkerilor;
- Pentru tumorile multifocale/multicentrice - toate leziunile ar trebui să fie biopsiate;
- Numai în biopsiile negative repetate - nu trebuie efectuată o biopsie excizională;
- Raportul patologic - prezența/absența carcinomului ductal in situ (DCIS), tipul/gradul

tumorii histologice, evaluarea imunohistochimică (IHC) a ER, PR, expresia HER2/amplificarea genei, marker de proliferare Ki67;

- Dacă ER, PR, HER2 sunt negative în eșantionul de biopsie - retestare în eșantion chirurgical - discrepanță - rezultatele eșantionului chirurgical sunt definite;

- Pentru evaluarea prognostică și decizia de tratament - tumorile trebuie grupate în subtipuri moleculare intrinseci;

- Scorul limfocitelor care se infiltrează în tumoră (TIL) - valoare prognostică în cancerul de sân triple-negativ (TNBC) și cancerul de sân HER2-pozitiv, precum și predicția răspunsului complet patologic (pCR) la chimioterapie (ChT);

Consilierea genetică și testarea mutațiilor germinale BRCA1 și BRCA2

- antecedente familiale puternice de cancer de sân, ovarian, pancreatic și/sau cancer de prostată de grad înalt/metastatic;

- diagnosticul de cancer mamar înainte de vârsta de 50 de ani;

- diagnosticarea cancerului de sân triplu-negativ înainte de vârsta de 60 de ani;

- antecedente personale de cancer ovarian sau al doilea cancer mamar sau sex masculin.

Clasificarea OMS a cancerelor de sân

Tipul	Clasificarea
Leziuni precursorare	
Carcinom ductal <i>in situ</i>	8500/2
Neoplazie lobulară	
Carcinom lobular <i>in situ</i>	
Carcinom lobular clasic <i>in situ</i>	8500/2
Carcinom lobular pleomorf <i>in situ</i>	8519/2*
Hiperplazia lobulară atipică	
Leziuni proliferative intraductale	
Hiperplazia ductală obișnuită	
Leziuni de celule coloane, incluzând atipia epitelială plană	
Hiperplazia ductală atipică	
Leziuni papilare	
Papilom intraductal	8503/0
Papilom intraductal cu hiperplazie atipică	8503/0
Papilom intraductal cu carcinom ductal <i>in situ</i>	8503/2*
Papilom intraductal cu carcinom lobular	8520/2
Papilom papilar intraductal	8503/2
Carcinom papilar încapsulat	8504/2
Carcinom papilar încapsulat cu invazie	8504/3
Carcinom papilar solid	
<i>In situ</i>	8509/2
Invaziv	8509/3
Carcinom invaziv fără tip special (NST)	8500/3
Carcinomul pleomorf	8522/3
Carcinom cu celule gigant stromale asemănătoare osteoclastelor	8035/3
Carcinom cu caracteristici coriocarcinomatoase	
Carcinom cu trăsături melanotice	
Carcinom lobular invaziv	8520/3
Carcinom lobular clasic	
Carcinom lobular solid	
Carcinom lobular alveolar	
Carcinom lobular pleomorf	
Carcinom tubulolobular	
Carcinom lobular mixt	
Carcinom tubular	8211/3
Carcinom cribriform	8201/3

Carcinom mucinos	8480/3
Carcinom cu trăsături medulare	
Carcinom medular	8510/3
Carcinom medular atipic	8513/3
Carcinom invaziv NST cu caracteristici medulare	8500/3
Carcinom cu diferențiere apocrină	
Carcinom cu diferențiere sigilă-inel-celulă	
Carcinom micropapilar invaziv	8507/3
Carcinom metaplazic de nici un tip special	8575/3
Carcinom adenoscuamos de grad scăzut	8570/3
Carcinom metaplastic asemănător fibromatozei	8572/3
Carcinom cu celule scuamoase	8070/3
Carcinom cu celule fusiforme	8032/3
Carcinom metaplastic cu diferențiere mezenchimală	
Diferențierea condroidei	8571/3
Diferențierea osoasă	8571/3
Alte tipuri de diferențiere mezenchimală	8575/3
Carcinom metaplastic mixt	8575/3
Carcinom mioepitelial	8982/3
<i>Tumori epiteliale-mioepiteliale</i>	
Adenomioepiteliom cu carcinom	8983/3
Carcinom chistic adenoid	8200/3
<i>Tipuri rare</i>	
Carcinom cu caracteristici neuroendocrine	
Tumora neuroendocrină, bine diferențiată	8246/3
Carcinom neuroendocrin slab diferențiat (carcinom cu celule mici)	8041/3
Carcinom cu diferențiere neuroendocrină	8574/3
Carcinom secretor	8502/3
Carcinom papilar invaziv	8503/3
Carcinom cu celule acinice	8550/3
Carcinom mucoepidermoid	8430/3
Carcinom polimorf	8525/3
Carcinom oncocitar	8290/3
Carcinom bogat în lipide	8314/3
Carcinom cu celule clare bogat în glicogen	8315/3
Carcinom sebaceu	8410/3

Clasificarea moleculară a cancerului de sân

Subtipul molecular	Caracteristici	
Luminal A	Tip Luminal A ER-pozitiv HER2-negativ Ki67 scăzut PR ridicat Semnătură moleculară cu risc scăzut	
Luminal B	Tip Luminal B (HER2-negativ) ER-pozitiv HER2-negativ si nici Ki67 ridicat sau PR scăzut Semnătură moleculară cu risc ridicat	Tip Luminal B (HER2-positive) ER-pozitiv HER2-pozitiv Orice Ki67 Orice PR
HER2	HER2-pozitiv (non-luminal) HER2-pozitiv ER, PR absent	

Tip Bazal	Triplu-negativ ER și PR absent HER2-negativ	
-----------	--	--

Stadializare pentru cancerul de sân

Categoria pN	Criterii pN
pN2b	Metastaze în ganglionii limfatici interni mamari detectați clinic cu sau fără confirmare microscopică: cu ganglioni axilari negativi din punct de vedere patologic
pN3	Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari; sau în ganglionii limfatici infraclaviculari (axilari de nivel III); sau ganglioni limfatici mamari interni ipsilaterali pozitivi prin imagistică în prezența unuia sau mai multor ganglioni limfatici axilari de nivel L II pozitivi; sau în mai mult de trei ganglioni limfatici axilari și micrometastaze sau macrometastaze prin biopsie ganglionară sentinelă în ganglionii limfatici interni ipsilaterali negativi clinic; sau în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali
pN3a	Metastaze în 10 sau mai mulți ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral mai mare de 2,0 mm); sau metastaze la ganglionii infraclaviculari (limfa axilară de nivel III)
pN3b	pN la sau pN2a în prezența cN2b (noduri mamari interni pozitivi prin imagistică); sau pN2a în prezența pN1b
pN3c	Metastaze în ganglionii limfatici supraclaviculari ipsilaterali

Notă: sufixele (sn) și (f) trebuie adăugate la categoria N pentru a indica confirmarea metastazării prin biopsia nodului sentinelă sau respectiv biopsia FNA/ac de miez, fără rezecție ulterioară a nodurilor.

Definirea ganglionilor limfatici regionali - patologici (pN)

Categoria pN	Criterii pN
pNX	Ganglionii limfatici regionali nu pot fi evaluați (de exemplu, nu sunt eliminați pentru studiu patologic sau eliminați anterior)
pN0	Nu au fost identificate metastaze regionale ale ganglionilor limfatici sau doar ITC
pN0(i+)	Numai ITC (grupuri de celule maligne nu mai mari de 0,2 mm în ganglionii limfatici regionali
pN0(mol+)	Constatări moleculare pozitive prin reacție în lanț transcriptază inversă-polimerază I RT-PCR; nu s-au detectat ITC-uri
pN1	Micrometastaze; sau metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari: și/sau ganglionii mamari interni clinic negativi cu micrometastaze sau macrometastaze prin biopsie ganglionară sentinelă
pN1mi	Micrometastazele I aproximativ 200 de celule, mai mari de 0,2 mm. dar nici una mai mare de 2,0 mm)
pN1a	Metastaze în 1-3 ganglioni limfatici axilari, cel puțin o metastază mai mare de 2,0 mm
pN1b	Metastaze în ganglionii sentinelă mamari interni ipsilaterali, cu excepția ITC-urilor
pN1c	pN I a și pN1b combinate
pN2	Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari: sau ganglioni limfatici interni mamari ipsilaterali pozitivi prin imagistică în absența metastazelor ganglionare axilare
pN2a	Metastaze în 4-9 ganglioni limfatici axilari (cel puțin un depozit tumoral mai mare de 2,0 mm)

Definiția tumorii primare (T) - clinic și patologic

T Categoria T Criterii

TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi ale tumorii primare
Tis (DCIS)*	Carcinom ductal <i>in situ</i>

Tis (Paget)	Boala Paget a mamelonului NU este asociată cu carcinom invaziv (Paget) și/sau carcinom in situ (DCIS) în parenchimul mamar subiacent. Carcinoamele din parenchimul mamar asociate cu boala Paget sunt clasificate în funcție de mărimea și caracteristicile bolii parenchimatoase, deși trebuie menționată prezența bolii Paget.
T1	Tumora ≤ 20 mm în cea mai mare dimensiune
T1mi	Tumora ≤ 1 mm în cea mai mare dimensiune
T1a	Tumora > 1 mm, dar ≤ 5 mm în cea mai mare dimensiune (rotunjim orice măsură > 1,0-1,9 mm până la 2 mm).
T1b	Tumora > 5 mm, dar ≤ 10 mm în cea mai mare dimensiune
T1c	Tumora > 10 mm dar ≤ 20 mm în cea mai mare dimensiune
T2	Tumora > 20 mm, dar ≤ 50 mm în cea mai mare dimensiune
T3	Tumora > 50 mm în dimensiunea cea mai mare
T4	Tumora de orice dimensiune cu extensie directă la peretele toracic și/sau la nivelul pielii (ulceratie sau noduli macroscopici); invazia dermei singure nu se califică drept T4
T4a	Extindere la peretele toracic; invazia sau aderența la mușchiul pectoral în absența invaziei structurilor peretelui toracic nu se califică ca T4
T4b	Ulceratii și/sau noduli macroscopici ipsilaterali prin satelit și/sau edem (inclusiv peau d'orange) al pielii care nu îndeplinește criteriile pentru carcinomul inflamator
T4c	Atât T4a, cât și T4b sunt prezente
T4d	Carcinom inflamator (vezi secțiunea „Reguli de clasificare”

* Notă: Carcinomul lobular in situ (LCIS) într-o entitate benignă și este eliminat din stadializarea TNM în Manualul de stadializare a cancerului AJCC, ediția a VIII-a.

Definiția metastazei la distanță (M)

Categoria M	Criteriile M
M0	Nu există dovezi clinice sau radiografice ale metastazelor la distanță *
cM0(i+)	Nici o dovadă clinică sau radiografică a metastazelor la distanță în prezența celulelor tumorale sau a depunerilor nu mai mari de 0,2 mm detectate microscopic sau prin tehnici moleculare în circulația sângelui, a măduvei osoase sau a altor țesuturi nodale neregionale la un pacient fără simptome sau semne de metastaze
cM1	Metastaze la distanță detectate prin mijloace clinice și radiografice
pM1	Orice metastaze dovedite histologic în organele îndepărtate; sau dacă se află în noduri neregionale, metastaze mai mari de 0,2 mm

* Rețineți că studiile imagistice nu sunt necesare pentru a atribui categoria cM0

De reținut

- ✓ Ca metodă de screening al cancerului de sân, mamografia este recomandată femeilor între 50-69 de ani, anual sau la fiecare 2 ani.
- ✓ În istoricul familial puternic al cancerului de sân, cu sau fără mutații BRCA dovedite, mamografia asociată cu RMN este recomandată anual.
- ✓ Diagnosticul cancerului de sân ia în considerare imagistica, evaluarea patologică și testarea genetică pentru mutațiile BRCA1 și BRCA 2.
- ✓ Raportul patologic ar trebui să includă subtipul molecular al tumorii.
- ✓ Pot fi utilizate profiluri de expresie genică, împreună cu evaluarea patologiei, pentru informații prognostice/predictive suplimentare și pentru evaluarea necesității terapiei adjuvante.

Bibliografie

Forbes C, Fayter D, de Kock S, Quek RGW. A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of BRCA-mutated breast cancer. *Cancer Management and Research* 2019;11 2321–2337.

Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio IT, Zackrisson S,

Senkus E. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 30: 2019: 1194–1220.

Sinna HP, Kreipe H. A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care* 2013;8:149–154.

Fragomeni SM, Sciallis A, Jeruss JS. Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2018; 27(1): 95–120.

Hortobagyi GN, Connolly JL, D'Orsi CJ, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Giuliano A. Breast. In Amin MB et al (eds) *AJCC Cancer Staging Manual Eighth Edition* The American College of Surgeons Chicago Illinois 2017; 589-636.

Obiective de învățare

- Să se familiarizeze cu protocolul de imagistică utilizat pentru supravegherea pacienților cu predispoziție la risc ereditar de cancer de sân (purători de mutații BRCA1 și BRCA2, mutații PALB2, PTEN, TP53, CDH1);
- Să cunoască rolul ecografiilor mamare, al imagisticii prin rezonanță magnetică și al mamografiei în supravegherea pacienților cu risc ereditar de cancer mamar.

Introducere

Cancerul de sân este cel mai frecvent cancer la toate femeile la orice vârstă (29% din toate tumorile feminine) și este prima cauză principală de deces cauzat de cancer la femei (Ferlay);

Cel mai important risc este factorul ereditar: riscul individual crește direct proporțional cu numărul de rude afectate și odată cu scăderea debutului în vârstă al primului carcinom (Laloo).

Există diferite strategii pentru a reduce riscul de a dezvolta cancer de sân: supraveghere clinică și imagistică, modificări ale stilului de viață, chimioprevenție și chirurgie profilactică.

Programele de screening sunt disponibile în țările europene.

Ferlay J et. al. (2012), Laloo F. & Evans DG (2012)

Supravegherea imagistică

- Nu este o măsură reală de reducere a riscurilor, dar are ca scop identificarea tumorii într-un stadiu incipient.
- Metodele imagistice utilizate pentru supravegherea pacienților cu risc ereditar de cancer de sân sunt:
 1. imagistica prin rezonanță magnetică;
 2. mamografie;
 3. ecografia.
- Protocolul de supraveghere a cancerului de sân este dependent de vârstă.

Supravegherea imagistică la pacienții cu risc ereditar de cancer de sân

Recomandări ACOG

- 25–29 ani: examinare clinică a sânelor la fiecare 6 până la 12 luni și imagistică a sânelor anual (în mod optim, RMN cu contrast).
- ≥ 30: mamografie anuală și RMN, alternativ la fiecare 6 luni.

Protocol ESMO

- 25-30 de ani: RMN anual;
- > 30 de ani: RMN anual și, cu o întârziere maximă de 2 luni, mamografie, alternând la fiecare 6 luni cu examinarea sânelor;
- Mamografie cu o singură incidență atunci când se efectuează un RMN, dacă pacientul nu are istoric de cancer de sân.
- > 65 de ani: opriți RMN; mamografie anual

Supravegherea imagistică a cancerului de sân la pacientul fără mutație

- Scor Eisinger > 5: același tratament pentru pacientul cu cancer de sân și pentru rudele de gradul I femei (RMN și mamografie)

- Eisinger > 2 și < 6: mamografie cu 5 ani înainte de cel mai tânăr cancer de sân din familie (nu înainte de 40 de ani) pentru pacientul cu cancer de sân și rudele de gradul I (femeie) (poate fi până la rudele de gradul II dacă ruda este un bărbat între două femei);

RMN mamar pentru pacienții cu risc ereditar de cancer mamar - Indicație

- Imagistica prin rezonanță magnetică a sânilor (RMN) este bine stabilită ca fiind cel mai sensibil instrument de screening pentru populația cu risc ridicat.

- RMN-ul de screening anual trebuie început de la vârsta de 25 de ani, cu adăugarea mamografiei anuale de la vârsta de 30 de ani [II, A].

Supravegherea RMN anuală recomandată femeilor:

- 30-49 ani care nu au avut teste genetice, dar au o probabilitate mai mare de 30% să fie purtător BRCA SAU cu o mutație BRCA1 sau BRCA2 cunoscută;

- 20-49 ani care nu au avut teste genetice, dar au o probabilitate mai mare de 30% să fie purtător TP53 SAU cu o mutație cunoscută TP53;

- 30-49 de ani cu antecedente personale de cancer de sân, care rămân la risc crescut de cancer de sân, inclusiv cei care au o mutație BRCA1 sau BRCA2

- + 50-69 ani cu o mutație TP53 cunoscută.

Protocol

- bobina mamara specială;

- secvențe de precontrast: localizator pe 3 planuri, axial T2 ponderat cu saturație de grăsime și difuzare imagistică ponderată a fiecărui sân.

- agent de contrast pe bază de gadoliniu administrat intravenos, la 2 cc/sec, urmat de o soluție salină de 20 cc.

- Postcontrast: imagistică dinamică ponderată T1 echo cu gradient 3D sagital cu și fără saturație chimică a grăsimilor.

- Secvențe întunecate axiale și sagittale de înaltă rezoluție, echilibrate cu gradient rapid, stricate, cu saturație de grăsime.

Mamografie pentru pacienții cu risc ereditar de cancer mamar - orientări ESMO

- Depistarea anuală prin mamografie de la vârsta de 30 de ani, dacă nu este disponibilă depistarea RMN [II, A].

- O asociere între riscul crescut de cancer mamar și expunerea la radiații diagnostice înainte de vârsta de 30 de ani.

- Decizia de a pune în aplicare mamografia mamară sub 40 de ani ar trebui să ia în considerare densitatea crescută a sânilor la vârste mai mici.

- Nu există date solide care să susțină alternarea supravegherii radiologice 6 luni cu RMN și mamografie la populația cu risc ridicat.

Mamografie pentru pacienții cu risc ereditar de cancer mamar - tehnică

- mamografie digitală;

- compresie mamară omogenă;

- control automat al expunerii;

- poziții standard bilaterale, oblic mediolaterale și craniocaudale.

Mamografie - Indicații

Ca parte a **programului de screening al populației** pentru femei:

-> 50 de ani fără teste genetice, dar cu o probabilitate mai mare de 30% de a fi purtător TP53;

-> 60 de ani cu risc crescut de cancer mamar, dar cu o probabilitate de 30% sau mai mică de a fi purtător BRCA sau TP53/cu risc moderat de cancer mamar/fără teste genetice, dar o probabilitate mai mare de 30% să fie purtător BRCA;

-> 70 de ani cu o mutație BRCA1 sau BRCA2 cunoscută.

Supravegherea mamografică anuală pentru femei:

- 30-39 de ani cu risc crescut de cancer mamar, dar cu o probabilitate de 30% sau mai mică de a fi purtător BRCA sau TP53/o probabilitate mai mare de 30% de a fi purtător BRCA/mutație cunoscută BRCA1 sau BRCA2;

- 50-59 ani cu risc moderat de cancer mamar.

Ecografie mamară pentru pacienții cu risc ereditar de cancer mamar - indicații

- La femeile cu risc mediu sub 40 de ani, ultrasunetele sunt modalitatea de alegere a imaginii inițiale, dar la purtătorii BRCA ultrasonografia mamară poate fi luată în considerare sub 30 de ani, ca instrument de screening, dacă RMN nu este disponibil (ghidurile ESMO).

- De asemenea, ultrasunetele pot fi considerate ca un adjuvant la mamografie la toate vârstele și ca o alternativă atunci când nu este disponibil RMN (la toate vârstele).

- Ambii sâni trebuie examinați sistematic prin ultrasunete pentru leziuni nodulare, precum și regiuni axilare și supraclaviculare, pentru ganglioni limfatici anormali morfologic.

Supravegherea imagistică – sensibilitate

Metoda imagistică	Interval de Screening	Sensibilitate	Alte avantaje
Ecografie	1 an	42%	Fără radiații
Mamografie	1 an	40%	
RMN	1 an	81%	Fără radiații

Alte modalități imagistice pentru cancerul de sân

- Când cancerul de sân este diagnosticat de unul dintre instrumentele de screening, trebuie luată în considerare CT la nivelul toracelui, abdomenului și pelvisului la pacienții cu risc crescut de boală metastatică, în funcție de dimensiunea și gradul tumorii primare.

- Dacă există suspiciuni clinice de boală metastatică, tipul de imagistică va depinde de prezentare:

- dureri osoase: scanare osoasă izotopică și RMN;

- simptome neurologice: CT / RMC cu cap îmbunătățit prin contrast;

Scanarea PET nu este necesară în general la pacienții cu cancer mamar.

Evaluarea riscului altor tipuri de cancer asociate

Genele asociate cu o predispoziție ereditară la cancerul de sân sunt, de asemenea, asociate cu alte tipuri de cancer:

- BRCA1 (sindromul HBOC): cancerele ovariene și pancreatice asociate;
- BRCA2 (sindromul HBOC) - cancer ovarian, de prostată și pancreatic;
- p53 (sindrom Li – Fraumeni) - sarcom de țesut moale, osteosarcom, tumori cerebrale, carcinom adrenocortical, leucemie, cancer de colon;
- PTEN (boala Cowden; sindrom Bannayan – Riley – Ruvalcaba; sindrom proteic; sindrom asemănător proteinelor) - cancer tiroidian, endometrial și genito-urinar;
- STK11/LKB1 (sindrom Peutz – Jeghers) - cancere ale cordonului sexual al intestinului subțire, colorectal, uterin, testicular și ovarian;
- CDH1 (carcinom gastric difuz ereditar) - sân lobular și cancer gastric difuz; alte tumori.

Managementul pacienților cu risc ereditar de cancer mamar și ovarian

- screening pentru cancerul ovarian la femeile cu mutații BRCA1 / 2;
- chirurgie de reducere a riscului: ovariectomie profilactică;
- chimioprevenție;

De reținut

- Imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) are cea mai bună sensibilitate pentru depistarea cancerului de sân la pacienții cu risc crescut, în special o precizie diagnostic ridicată pentru etapele incipiente;
- Combinația dintre mamografie și RMN a demonstrat o sensibilitate de aproape 100%;
- Protocolul de supraveghere imagistică este adaptat în funcție de vârstă și de riscul genetic;
- Trebuie luată în considerare gestionarea celorlalte tipuri de cancer asociate cu cancerul de sân.

Bibliografie

Renzulli M, et al. Hereditary breast cancer: screening and risk reducing surgery. *Gland Surg*. 2019 Sep; 8(Suppl 3): S142–S149

Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004;292:1317-25.

Lehman CD, Blume JD, Weatherall P, et al. Screening women at high risk for breast cancer with mammography and magnetic resonance imaging. *Cancer* 2005;103:1898-905.

Kriege M, Brekelmans CTM, Boetes C, et al. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med* 2004;351:427-37.

Huzarski T, Górecka-Szyld B, Huzarska J, et al. Screening with magnetic resonance imaging, mammography and ultrasound in women at average and intermediate risk of breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract* 2017;15:4.

Prevention and Screening in BRCA Mutation Carriers and Other Breast/Ovarian Hereditary Cancer Syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 5): v103-v110

Clinical Guidelines for the Management of Breast Cancer. West Midlands Expert Advisory Group for Breast Cancer (2016) available at <https://www.england.nhs.uk/mids-east/wp-content/uploads/sites/7/2018/02/guidelines-for-the-management-of-breast-cancer-v1.pdf>

<https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/brca-related-cancer-risk-assessment-genetic-counseling-and-genetic-testing>

II.8. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de colon

II.8.1. Bune practici clinice în gestionarea riscului ereditar de cancer de colon

Obiective de învățare

- cunoașterea măsurilor de supraveghere și reducere a riscului pentru cancerul colorectal, pentru fiecare categorie de pacienți cu risc de HCRC
- cunoașterea recomandărilor pentru screening-ul cancerului extracolonic pentru fiecare categorie de pacienți cu risc de HCRC

Introducere

- Echipă multidisciplinară: gastroenterolog, oncolog, chirurg, genetician, medic de familie;
- Screening-ul și supravegherea la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială și sindromul Lynch reduc incidența și mortalitatea cancerului colorectal (CCR);
- Testarea genetică pentru toți pacienții cu cancer colorectal ereditar suspectat (HCRC) și membrii familiei.

Recomandări ESMO – Sindromul Lynch

Screening și supraveghere	Metodă	Vârsta de debut	Interval	Observații
Cancer colorectal	Colonoscopie	MLH1 și MSH2 – 25 ani MSH6 și PMS2 – 35 ani	1-2 ani	Cromoendoscopia este mai eficientă
Cancer uterin	Ecografie transvaginală Biopsie endometrială	30-35 ani	1 ani	Poate fi luată în discuție histerectomia profilactică și ovariectomia
Cancer ovarian	Ecografie transvaginală CA125	30-35 ani	1 ani	Poate fi luată în discuție histerectomia profilactică și ovariectomia
Cancer gastric	Endoscopie digestivă superioară	30-35 ani	1-3 ani	De luat în considerare eradicarea Helicobacter pylori
Pancreas, tract urinar, cancer de intestin subțire				Nu există suficiente dovezi

Sindromul Lynch – prevenirea CRC

- Nu mai fumați
- Păstrați-vă o greutate normală
- Aspirină

• **Sindromul cancerului de colon X:** colonoscopie la fiecare 3-5 ani începând cu 10 ani mai devreme decât vârsta celei mai tinere rude afectate

• **Sindromul de deficiență de reparare a dezechilibrului constituțional:** analize de sânge și ecografii abdominale semestriale, RMN cranian anual, endoscopie superioară și colonoscopie și luarea în considerație a unui RMN pentru întregul corp (WBMRI) - lipsa de dovezi solide și necesitatea unor mai multe cercetări!

Polipoză adenomatoasă familială

- Istoric familial de FAP
- Cosiliere genetică
- Testare genetică (APC)
- Purtători de gene sau cazuri nedeterminate – sigmoidoscopie flexibilă în fiecare an de la pubertate
- Dacă polipoza este prezentă, luați în considerare colectomia!

Screening și supraveghere	Metodă	Vârsta de debut	Interval	Observații
Cancer colorectal	Sigmoidoscopie și colonoscopie (în cazul adenoamelor)	12-15 ani	1-2 ani	Colectomia planificată sub 25 ani
Duoden	Endoscopie digestivă superioară (vedere frontală și laterală)	25-30 ani	1-5 ani	Detectarea adenomului - clasificarea Spigelman - supraveghere
Ficat	Ecografie abdominală Alfafetoproteină	0.5 ani	1 an	
Glanda tiroidă	Palpare/ultrasunete cervicale	25-30 ani	1 an	
Tumori desmoide	CT/RMN			

Clasificarea Spigelman pentru polipoza duodenală în polipoza adenomatoasă familială

Variabila	1 punct	2 puncte	3 puncte
Numărul de polipi	1-4	5-20	> 20
Dimensiune polip (mm)	1-4	5-10	> 10
Histologie	Tubular	Tubulovilos	Vilos
Displazia	Slab	Moderat	Sever

Stadiul 0, 0 puncte; stadiul I, 4 puncte; stadiul II, 5-6 puncte; stadiul III, 7-8 puncte; stadiul IV, 9-12 puncte

Supraveghere

Stadiul I - endoscopie digestivă superioară la fiecare 5 ani

Stadiul II - la fiecare 3 ani

Stadiul II - la fiecare 1-2 ani

Stadiul IV - la fiecare 6 luni sau chirurgie profilactică

Recomandări ESMO - Alte sindroame de polipoză

Syndrom	Localizare	Tehnică	Vârstă (ani)	Interval (ani)
FAP atenuat FAP	Colorectal	Colonoscopie	18-20	1-2
	Duoden	Endoscopie gastroduodenală (vedere frontală și laterală)	25-30	1-5 ^a
MAP	Colorectal	Colonoscopie	18-20	1-2
	Duoden	Endoscopie gastroduodenală (vedere frontală și laterală)	25-30	1-5 ^a
PPAP	Colorectal	Colonoscopie	18-20	1-2
	Uter	Ecografie transvaginală	30-35	1
SP	Colorectal	Colonoscopie	45	1-2 ^b
PJ	Colorectal	Colonoscopie	8 ^c	1-3
	Gastric	Endoscopie gastroduodenală	8 ^c	1-3
	Intestin subțire	Endoscopie cu capsule sau enterografie RMN	8 ^c	1-3
	Pancreas	Ecografie endoscopică sau RMN	30	1
Polipoză juvenilă	Colorectal	Colonoscopie	15	1-3
	Gastric	Endoscopie gastroduodenală	15	1-3

De reținut

- identificarea pacienților cu risc de HCRC
- diagnostic molecular
- colonoscopie de supraveghere
- screening pentru malignitate extracolonică

pot reduce riscul de HCRC !

Bibliografie

Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2019

Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S et al. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Gut 2019;0:1-34. doi:10.1136/gutjnl-2019-319915

Kahi JC. Care of the colorectal cancer patient after diagnosis. American College of Gastroenterology Postgraduate Course 2018

Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB et al. Hereditary Colorectal Cancer Syndromes: American

Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement of the Familial Risk-Colorectal Cancer: European Society for Medical Oncology Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2014; 33:209-217.

Learning objectives

La încheierea acestei prezentări, cursanții vor putea identifica, diferenția, rezuma, evalua și aplica următoarele aspecte legate de gestionarea riscului ereditar de cancer de colon:

- ✓ Prevenirea și diagnosticarea cancerului colorectal ereditar (CRC)
- ✓ Supravegherea CRC ereditară și a sindroamelor conexe

Recomandările pe scurt urmăresc să evidențieze datele actuale privind CRC ereditar, aducând recomandări clinice utile pentru identificarea și gestionarea pacienților cu CRC ereditar.

Introducere

Cancer colorectal ereditar

A. POLIPOZĂ

- ✓ Sindromul polipozei adenomatoase (polipoză adenomatoasă familială - FAP, Gardner, sindromul Turcot I)
- ✓ Polipoză asociată cu MUTYH (MAP)
- ✓ Sindroame ereditare de polipoză hamartomatoasă - sindrom de polipoză juvenilă (JPS); Sindromul tumorii hamartoma PTEN, care include sindromul Cowden (CS) și sindromul Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS); și sindromul Peutz-Jeghers (PJS)

B. Cancer colorectal ereditar nepolipozic - 2-5% din toate carcinoamele colorectale

- ✓ Sindromul Lynch I (cancer de colon familial)
- ✓ Sindromul Lynch II (HNPCC asociat cu alte tipuri de cancer ale sistemului gastrointestinal [GI] sau ale sistemului reproductiv)
- ✓ Sindromul Muir-Torre
- ✓ Sindromul Turcot II

- Deși aproximativ 35% din cancerelor colorectale (CRC) sunt considerate a fi legate de factori ereditari, doar 5-10% se datorează mutațiilor cu risc ridicat ale genelor susceptibilității CRC, în principal genele de reparare a dezechilibrului (sindrom Lynch) și gena polipozei adenomatoase coli (APC, polipoză adenomatoasă familială).

- Genele pentru CRC incluse în panourile multigene variază de la gene de susceptibilitate bine cunoscute la gene CRC mai puțin validate, cu o utilitate clinică mai mică.

- Cunoașterea imaginii genotipice/fenotipice a pacienților cu sindrom Lynch (LS) sau polipoză adenomatoasă familială (FAP) va promova o supraveghere mai direcționată și mai eficientă.

- Deoarece nu există un consens cu privire la includerea genelor CRC în panourile multigene, consilierea și managementul pacienților sunt încă o provocare.

- Specialiștii implicați în gestionarea pacienților cu CRC ar trebui să cunoască sindroamele ereditare CRC pentru a ghida pacienții către centrele genetice de cancer specializate pentru consiliere adecvat.

Sindromul cancerului colorectal ereditar non-polipozic (sindromul Lynch / LS)

Prevalența și fenotipurile clinice ale LS

PENETRANȚA PREVALENȚEI	FENOTIPURI CLINICE ALE LS
1-3% din diagnosticul CRC Mutații germinale ale genelor MMR și EPCAM (> 70% - MLH1, MSH2, Mutații EPCAM în tumorile cu MSI) Moștenirea autosomală dominantă 30-73% - risc crescut pentru CRC 30-51% - risc crescut de cancer endometrial 4-15% - risc crescut de cancer ovarian Până la 18% - risc crescut de cancer gastric 3-5% - risc crescut de cancer al intestinului subțire 2-20% - risc crescut de cancer al tractului urinar 4% - risc crescut de cancer pancreatic	Variante patogene ale genei MMR germinale cu: Tumori SNC (sindrom Turcot) Tumori ale glandei cutanate (Sindromul Muir-Torre) Indivizi heterozigoți homozigoti sau compuși pentru variantele patogene ale genei MMR: Dezechilibru MMR constituțional / bialelelică (CMMRD)

Criterii clinice utilizate pentru identificarea persoanelor cu risc de LS

Criteriile Amsterdam II și ghidurile Bethesda revizuite

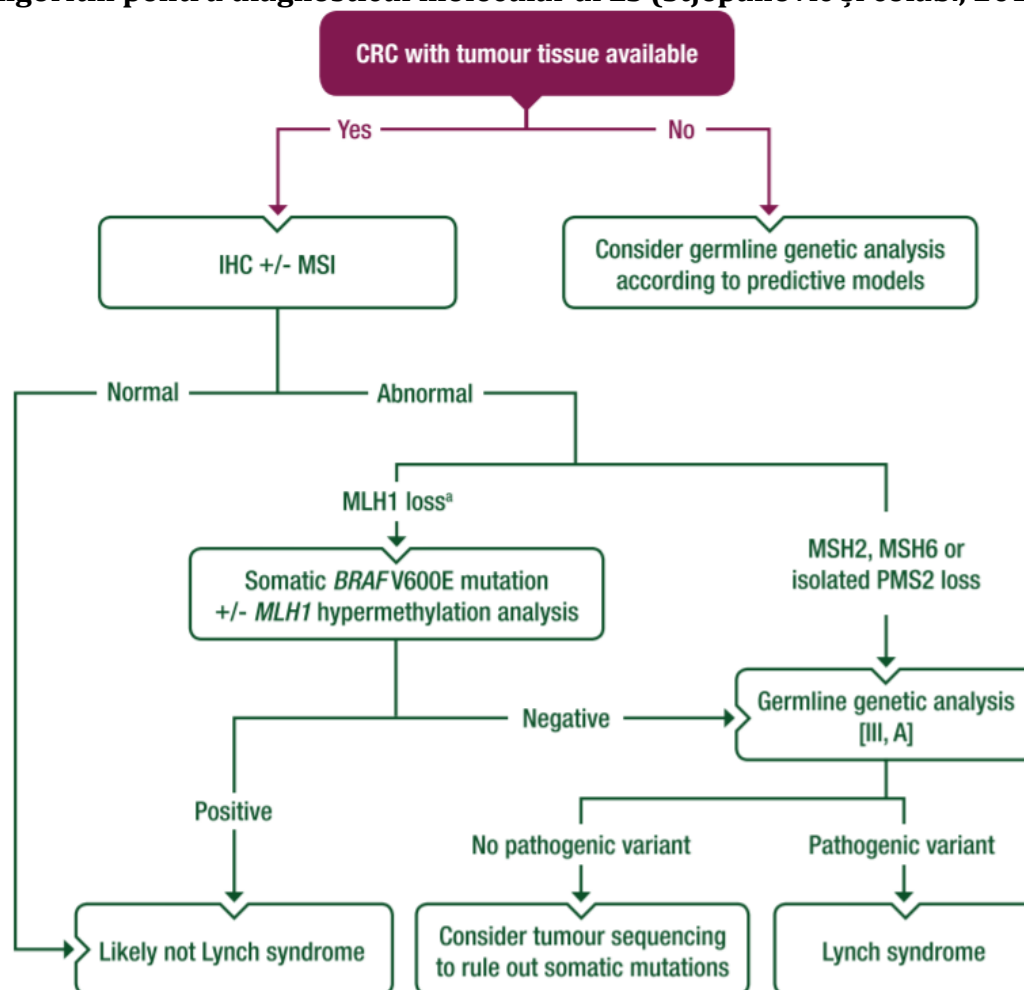
Criteriile Amsterdam II (AC)	Ghidurile Bethesda revizuite
Cel puțin trei rude trebuie să aibă un cancer asociat cu LS (cancer colorectal, endometrial, intestin subțire, ureter sau pelvis renal); ar trebui să fie prezente toate criteriile următoare : • Unul trebuie să fie o rudă de gradul I a celorlalți doi • Cel puțin două generații succesive trebuie să fie afectate • Cel puțin o rudă cu cancer asociat cu LS ar trebui diagnosticată înainte de vârsta de 50 de ani • FAP ar trebui exclus în cazul (cazurile) CRC (dacă există) • Tumorile trebuie verificate ori de câte ori este posibil	Tumorile persoanelor trebuie testate pentru MSI în următoarele situații: • CRC diagnosticat la un pacient cu vârsta sub 50 de ani • Prezența cancerului colorectal sincron sau metacronic sau a altor tumori legate de LS *, indiferent de vârstă • CRC cu histologie MSI ridicată ** diagnosticată la un pacient cu vârsta sub 60 de ani • CRC diagnosticat la un pacient cu unul sau mai multe rude de gradul I cu un cancer legat de LS, unul dintre cancere fiind diagnosticat la vârsta sub 50 de ani • CRC diagnosticat la un pacient cu două sau mai multe rude de gradul I sau II cu cancer legat de LS, indiferent de vârstă

* Cancerele legate de LS includ cancerul colorectal, endometrial, gastric, ovarian, pancreas, ureter și pelvis renal, tract biliar, creier (de obicei glioblastom), cancere intestinului subțire, precum și adenoame ale glandei sebacee și keratoacantome.

** Prezența limfocitelor infiltrante tumorale, reacția limfocitară asemănătoare Crohn, diferențierea inelului mucinos/cu pecete sau modelul de creștere medulară.

CRC, cancer colorectal; FAP, polipoză adenomatoasă familială; FDR, rudă de gradul I; LS, sindrom Lynch; MSI, instabilitate microsatelitară.

Algoritm pentru diagnosticul molecular al LS (Stjepanovic și colab., 2019)



^a Dacă pierderea expresiei MLH1 este concomitentă cu pierderea expresiei MSH2 sau MSH6, ar trebui recomandată o analiză genetică a liniei germinale.

CRC, cancer colorectal; IHC, imunohistochimie; MSI, instabilitate microsatelitară

Supravegherea și reducerea riscului persoanelor cu risc de LS Recomandări de supraveghere LS

Localizare	Tehnică	Vârstă (ani)	Interval (ani)
Colorect	Colonoscopie	MLH1/MSH2: 25 ^{*,**} MSH6/PMS2: 35	1-2
Uter	Ecografie transvaginală Biopsie endometrială	30-35	1
Ovare	CA125 Ecografie transvaginală	30-35	1
Stomac	Endoscopie digestivă superioară ^{***} A se lua în considerație testarea pentru <i>Helicobacter pylori</i>	30-35	1-3
Alte asociate LS	Nici una ^{****}		

* Sau cu 5 ani înainte de cel mai devreme CRC, dacă diagnosticul este <25 de ani.

** Luați în considerare vârsta ulterioară pentru purtătorii MSH6.

*** Luați în considerare în țările cu incidență ridicată sau în istoricul familial de cancer gastric.

**** Luați în considerare supravegherea cancerului pancreatic/tract urinar dacă există antecedente familiale.

CA 125, antigenul cancerului 125; CRC, cancer colorectal; LS, sindrom Lynch;

Managementul Sindromului Lynch

Tratamentul pentru cancer	Sindromul X al cancerului colorectal familial	Sindromul de deficiență de reparare a dezechilibrului constituțional	Sindrom asemănător Lynch
Chirurgie colorectală: colectomia extinsă poate fi o opțiune la pacienții cu LS supuși unei intervenții chirurgicale primare pentru CRC, în special la pacienții mai tineri Tratament sistemic: Pembrolizumab pentru orice tumoră solidă cu deficit de MMR Nivolumab pentru tumorile cu deficit de MMR colorectal	- până la 40% din familiile care îndeplinesc Criteriile Amsterdam pentru cancerul de colon ereditar non-polipozic (HNPCC), dar nu prezintă o deficiență MMR tumorală/sau o modificare a genei MMR - riscul de cancer limitat la colorect -supravegherea colonoscopiei la 3-5 ani, începând cu 40 de ani/10 ani mai devreme decât vârsta la diagnosticarea celui mai tânăr caz din familie	- cancere în copilarie - incidență ridicată de CRC, polipoză adenomatoasă și tumori ale intestinului subțire, hematologice, cerebrale, endometrice și ale tractului urinar - abordarea propusă de supraveghere: semestrială prelucrarea sângelui și ecografie abdominală, RMN cerebral anual, endoscopie superioară și colonoscopie și luarea în considerare a RMN anual al întregului corp	- seamănă cu LS din cauza - Deficiență MMR/MSI (cu excepția hipermetilării MLH1) - dar fără mutație a liniei germinale exclude o inactivare bialelelică somatică sporadică a acestor gene la rudele considerate potențial expuse riscului

Polipoză adenomatoasă familială (FAP) Prevalență, diagnostic clinic

Prevalența și diagnosticul clinic al FAP

	DIAGNOSTIC CLINIC ȘI MOLECULAR
-tulburare ereditară autozomal dominantă asociată cu mutații ale liniei germinale în gena polipozei adenomatoase coli (APC) -prezența mai multor adenoame colorectale -aproape 100% risc de a dezvolta CRC la o vârstă fragedă dacă nu se realizează colectomie profilactică - pentru forma clasică de FAP -reprezintă <1% din toate	Două fenotipuri principale: - Clasic -> 100 adenoame de-a lungul întregului colon - Fenotip atenuat - între 10 și 100 adenoame, preferențial în colonul drept și cu debut ulterior Asociat cu tumori extracolice: hepatoblastom pentru copii, cancer duodenal, pancreatic, tiroidian și cerebral Mutația liniei germinale în gena APC - 80% din FAP clasic - 10% din cazurile atenuate Testare genetică completă a liniei germinale - secvențierea ADN-ului și analiză de rearanjare mari Analiza APC ar trebui să includă rearanjări mari Testarea genetică a panourilor multigene pentru mai

cazurile de CRC -cea mai frecventă cauză a polipozei cu o cauză genetică cunoscută	multe gene implicate în polipoza adenomatoasă colorectală (APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1)
---	--

Supravegherea și reducerea riscurilor

Recomandări de supraveghere FAP clasic

Localizare	Tehnică	Vârstă (ani)	Interval (ani)
Colorectal	Sigmoidoscopie și colonoscopie (în cazul adenoamelor) *	12-15	1-2
Duoden	Endoscopie gastroduodenală (vedere frontală și laterală)	25-30	1-5**
Tiroidă	Ecografie cervicală sau palpare cervicală	25-30	1
Ficat	Ecografie abdominală 0.5c 1 Alfa fetoproteină serică	0.5***	1
Tumori desmoide	CT/RMN****		

* Dacă la sigmoidoscopie se găsesc adenoame, efectuați colonoscopii anuale până la colectomie.

** Periodicitate în funcție de etapa Spigelman.

*** Până la vârsta de 7 ani.

**** Dacă antecedentele sau simptomele familiei. Periodicitatea nu este bine stabilită.

CT, tomografie computerizată; FAP, polipoză adenomatoasă familială; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică;

Alte recomandări de supraveghere a sindroamelor de polipoză

Sindrom	Localizare	Tehnică	Vârstă (ani)	Interval (ani)
FAP atenuată	Colorectal Duoden	Colonoscopie Endoscopie gastroduodenală (vedere frontală și laterală)	18-20 25-30	1-2 1-5*
MAP	Colorectal Duoden	Colonoscopie Endoscopie gastroduodenală (vedere frontală și laterală)	18-20 25-30	1-2 1-5*

PPAP	Colorectal Uter	Colonoscopie Ecografie transvaginală	18-20 30-35	1-2 1
SP	Colorectal	Colonoscopie	45	1-2**
PJ	Colorectal	Colonoscopie	8***	1-3
	Gastric	Endoscopie gastroduodenală	8***	1-3
	Intestin subțire	Endoscopie cu capsulă/enterografie RMN	8***	1-3
	Pancreas	Ecografie endoscopică/RMN	30	1
Juvenile polyposis	Colorectal	Colonoscopie	15	1-3
	Gastric	Endoscopie gastroduodenală	15	1-3

* Periodicitate în funcție de etapa Spigelman.

** (FDR) Rudă de gradul I: începând cu 45 sau 10 ani mai devreme decât ruda afectată. Dacă nu există polipi, repetați la fiecare 5 ani.

*** Colonoscopie bazală la vârsta de 8 ani. Dacă este negativ pentru polipi, reporniți supravegherea la vârsta de 18 ani.

FAP, polipoză adenomatoasă familială; FDR, rudă de gradul I; MAP, polipoză asociată cu MUTYH; RMN, imagistica prin rezonanță magnetică; PJ, Peutz – Jeghers;
PPAP, polipoză asociată corectării polimerazei; SP, polipoză serată;

Prevalență și diagnostic

Polipoză asociată cu MUTYH (MAP)

Prevalența și diagnosticul MAP

PREVALENȚĂ ȘI PENETRANȚĂ	DIAGNOSTIC CLINIC ȘI MOLECULAR
- sindrom autozomal recesiv - mutații germinale bialelelice în gena MUTYH - fenotipul polipozei adenomatoase atenuate - risc mai mic de manifestări extracolonic în comparație cu FAP - se dezvoltă în a doua sau a treia decadă a vieții	Spectrul clinic heterogen al mutațiilor germinale MUTYH: - polipoză adenomatoasă atenuată și clasică - CRC fără polipoză - Sindrom asemănător Lynch Testarea genetică a liniei germinale ar trebui să includă: - toți exonii lui MUTYH - recomandare pentru analiza multigenă a genelor implicate în polipoză adenomatoasă colorectală (APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1)

Sindroame ereditare de polipoză a cancerului colorectal

Polipoza asociată corectării polimerazei (PPAP)

- moștenirea autozomal dominantă a două gene asociate cu adenoame multiple și CRC cu debut precoce: POLE și POLD1
- se recomandă o abordare similară MAP cu supravegherea regulată a colonoscopiei (Tabelul 11)

Polipoza adenomatoasă asociată cu mutația germinală în NTHL1-

- asocierea mutației germinale bialelelice a NTHL1 (16p13.3) cu polipoza adenomatoasă atenuată - moștenirea autosomală recesivă
- nu există recomandări specifice pentru management
- este recomandată o abordare similară cu MAP, cu supravegherea regulată a colonoscopiei

Sindromul polipozei serate (SPS)

Prevalența

- combinație de leziuni mari și/sau numeroase care se răspândesc prin colorect
- 15-30% risc crescut de CRC pe viață
- în timp ce prevalența SPS rămâne necunoscută, acest sindrom apare ca unul dintre cele mai frecvente sindroame polip CRC

Diagnosticul clinic și molecular

- conform criteriilor OMS elaborate în 2019, SPS este definit ca:
Criteriul 1: 5 leziuni serate/polipi apropiați de rect, toate având dimensiunea de 5 mm, 2 având dimensiunea de 10 mm;
Criteriul 2: > 20 leziuni serate/polipi de orice dimensiune în intestinul gros, 5 fiind proximale cu rectul.
 - orice subtip histologic de leziune/polip serat este inclus în numărul final de polipi, care este cumulativ pe colonoscopii multiple
 - baza genetică a SPS rămâne în mare parte necunoscută - raportat bialelelic
- Mutații MUTYH, mutații ale liniei germinale RNF-43

Supravegherea și reducerea riscurilor

- colonoscopie la fiecare 1-2 ani (vezi tabelul 11)
- operație numai pentru pacienții cu CRC sau cei care nu pot fi gestionați endoscopic
- colectomie totală cu IRA (anastomoză ileorectală) la pacienții cu polipoză severă și recurentă
- colectomia segmentară poate fi indicată în cazuri mai puțin severe
- supravegherea recomandată la 1-2 ani după colectomie

Polipoză hamartomatoasă

- Sindromul Peutz – Jeghers (PJS), sindromul de polipoză juvenilă (JP) reprezintă entități rare
- criterii de diagnostic și recomandări de supraveghere bazate pe consensul experților (tabelul 11)

Clasificarea Spigelman pentru polipoză duodenală în polipoză adenomatoasă familială

Variabilă	1 punct	2 puncte	3 puncte
Număr de polipi	1-4	5-20	> 20
Mărimea polipilor (mm)	1-4	5-10	> 10

Histologie	Tubular	Tubulovilos	Vilos
Displazie	Slab	Moderat	Sever

Stadiul 0, 0 puncte; stadiul I, 4 puncte; stadiul II, 5-6 puncte; stadiul III, 7-8 puncte; stadiul IV, 9-12 puncte

DCBE (clismă bariu cu contrast dublu/contrast aer)

- Pregătirea colonică este esențială pentru un examen optim (laxative);
- Evaluează colonul acoperind suprafața mucoasei cu o suspensie de bariu și făcând distensia colonului cu aer introdus printr-un cateter flexibil introdus în rect;
- Se realizează radiografii, cu pacientul în poziții diferite, sub îndrumare fluoroscopică;
- DCBE a fost adoptat ca opțiune de screening CRC de către Multi-Society Gastroenterology Consortium și ACS în 1997
- De asemenea, se consideră adecvat pentru screeningul populației cu risc mediu de către ACR, precum și de către Medicare;
- Nu există studii controlate randomizate care să evalueze eficacitatea DCBE ca modalitate primară de screening pentru a reduce incidența sau mortalitatea prin CRC la adulții cu risc mediu;
- Nu există studii de caz-control care să evalueze performanța DCBE.
- Majoritatea studiilor au arătat sensibilitate la depistarea cancerului de 85% până la 97%.

Screening și supraveghere pentru depistarea precoce a cancerului colorectal și a polipilor adenomatoși, 2008: un ghid comun de la American Cancer Society, US Multi-Society Task Force on Cancer colorectal și American College of Radiology *

- Revizuirea literaturii referitoare la efectuarea DCBE pentru polipi = dificil; eterogenitatea proiectării studiului.
- Leziunea țintă și pragurile considerate semnificative clinic variaau adesea în funcție de mărime și/sau morfologie.
- Studii care implică indivizi asimptomatici cu antecedente de eliminare anterioară a adenomului, urmat de DBCE = sensibilități de 73% pentru adenoame > 1; Rata de 75% a detectării adenoamelor cu histologie avansată.

Limitări

- necesitate pentru pregătirea extensivă a colonului; pregătirea suboptimă poate reduce atât sensibilitatea, cât și specificitatea;
- ceva disconfort în timpul și după procedură.
- nicio oportunitate pentru biopsie sau polipectomie; orice polip mai mare de 6 mm trebuie în continuare biopsiat prin colonoscopie.

Calitatea examinării DCBE influențată de:

- (1) capacitatea de a evalua pe deplin întregul colon din cauza lipsei de bariu reținut sau a prăbușirii segmentelor colonului;
- (2) adecvarea preparatului intestinal;
- (3) capacitatea pacientului de a sta în picioare și de a fi urmărit imagistic în poziție înclinată și în decubit dorsal.

DCBE la fiecare 5 ani este o opțiune acceptabilă pentru screening-ul CRC la adulții cu risc mediu cu vârsta peste 50 de ani.

Nu există studii pentru pacienții cu risc ereditar de cancer de colon.

Colonoscopie virtuală

- O examinare imagistică minim invazivă a întregului colon și rect.
- CT + 2D și reconstrucția imaginii 3D abdominale-pelvine.
- Achiziționarea de felii subțiri (1 până la 2 mm) ale întregului abdomen și pelvis.
- Reconstrucție 3D - imagini similare colonoscopiei;
- Detectarea polipilor, caracterizarea densității și localizării leziunii.
- Evaluarea structurilor extracolice, de asemenea.
- Pregătirea adecvată a intestinului + distensia aerică a colonului = esențială pentru o examinare optimă.
- Examinare nativă/contrast intravenos la pacienții simptomatici.
- Nu este nevoie de timp de sedare sau recuperare.
- Eficacitate similară colonoscopiei pentru detectarea polipilor sau CRC.
- Colonografia cu doză mică de radiații CT are performanțe de testare similare cu colonoscopia pentru CRC.

Limitări:

- Eficiență limitată în identificarea leziunilor serate sau non-polipoide.
- Doză sau radiații.
- Pickhardt PJ, Mbah I, Pooler BD și colab. Screening colonografic CT al pacienților cu antecedente familiale de cancer colorectal: comparație cu adulți cu risc mediu și implicații pentru orientări. Am J Roentgenol 2017; 208: 794-800.
- Plumb AA, Halligan S, Nickerson C și colab. Utilizarea colonografiei CT în programul englez de screening al cancerului intestinal. Gut 2014; 63: 964-73. doi: 10.1136 / gutjnl-2013-304697

Supravegherea colonoscopiei: tehnici avansate de imagistică - Sindromul Lynch (LS)

- ESGE (Societatea Europeană de Endoscopie Gastrointestinală) recomandă ca persoanele cu LS să fie urmărite în unități dedicate care practică monitorizarea conformității și măsuri performante endoscopice.
- Recomandare puternică, dovezi de calitate scăzută, nivel de acord 100%.
- ESGE sugerează că utilizarea cromoendoscopiei poate fi benefică la persoanele cu LS care suferă colonoscopie; cu toate acestea, utilizarea de rutină trebuie echilibrată cu costurile, instruirea și considerațiile practice.
- Recomandare slabă, dovezi de calitate moderată, nivel de acord 89%.

Metode de supraveghere neinvazivă pentru persoanele cu FHCC

- Nu există dovezi suficiente pentru a recomanda alte metode de supraveghere decât colonoscopia pentru pacienții cu risc CRC familial, cum ar fi RM sau colonografia CT.
- (GRADUL dovezilor: scăzut; Puterea recomandării: puternic) Consensul a ajuns: 95% acord.

Liniile directoare pentru gestionarea cancerului colorectal ereditar de la British Society of Gastroenterology (BSG) / Association of Coloproctologists of Great Britain and Ireland (ACPGBI) / United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG), vineri, 04 octombrie,

Imagistica transversală în gestionarea riscului ereditar de cancer de colon

- Metode neinvazive bazate pe imagistică transversală - **Rezonanță magnetică (RM)** și **colonografie cu tomografie computerizată (CT)** - recomandate pentru diagnosticarea cancerului colorectal.
- O analiză sistematică conformă și meta-analiză - MRC și CTC pentru diagnosticarea cancerului colorectal au fost asociate cu sensibilitate și specificitate mai ridicate.
- Comparând MRC și CTC indirect, CTC s-a dovedit a fi asociat cu un raport de probabilitate pozitiv mai mare (PLR) și o zonă sub caracteristica de funcționare a receptorului (ROC) pentru diagnosticarea cancerului colorectal, comparativ cu MRC.
- Mai mult decât atât - dimensiunea eșantionului, vârsta medie și procentul de bărbați - pot influența PLR de MRC și CTC în diagnosticarea cancerului colorectal.
- Impactul radiațiilor ionizante nu trebuie neglijat pentru MRC și CTC.

Rapoartele de sensibilitate, specificitate, raportul de probabilitate pozitivă (PLR), raportul de probabilitate negativă (NLR) și curba caracteristicii de funcționare a receptorului (ROC) au fost calculate pentru a compara valoarea de diagnostic a MRC versus CTC.

Sun S. et al, 2018

Mesaj final

- ✓ Cancerul colorectal (CRC) este o boală multifactorială, moștenirea și mediul reprezentând cei mai importanți factori.
- ✓ Diagnosticul sindromului Lynch, al polipozei adenomatoase familiale sau al unui alt sindrom ereditar asociat CRC poate influența gestionarea pacienților cu CRC și a membrilor familiei acestora.
- ✓ Identificarea promptă și eficientă a persoanelor cu risc de sindroame CRC ereditare poate îmbunătăți prevenirea, diagnosticul și terapia acestei boli.

Bibliografie

Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Oct 1;30(10):1558-1571.

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50(5): 636–641.

Lorans M, Dow E, Macrae FA, Winship IM, Buchanan DD. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clinical Colorectal Cancer* 2018, 17(2): e293-305.

Ambe PC, Möslin G. Surgical management of hereditary colorectal cancer. *Mini-invasive Surg* 2018;2:37.

Monahan KJ, Bradshaw N, Dolwani S, Desouza B, Dunlop MG, East JE, Ilyas M, Kaur A, Lalloo F, Latchford A, Rutter MD, Tomlinson I, Thomas HJW, Hill J, Hereditary CRC guidelines eDelphi consensus group. Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). *Gut* 2019;0:1–34.

Brandão C, Lage J. Management of Patients with Hereditary Colorectal Cancer Syndromes.

GE Port J Gastroenterol. 2015; 22(5): 204-212.

II.9. Bune practici clinice în gestionarea tumorilor și a cancerelor endocrine

Obiective de învățare

- Luarea deciziei privind tipul de pacient care ar trebui testat pentru tumorile endocrine ereditare și pentru cancer, în conformitate cu semnul clinic, antecedentele medicale personale și familiale.
- Selectarea testului hormonal, imagistic și genetic optim pentru fiecare tip de sindrom/tumură.
- Selectarea și evaluarea tratamentului optim pentru fiecare tip de sindrom/tumură.

Introducere

1. Diagnosticul tumorilor endocrine ereditare este foarte complex: genetic, hormonal și imagistic.
2. Echipa multidisciplinară (endocrinolog, oncolog, radiolog) este obligatorie în gestionarea tumorilor endocrine ereditare.
3. Diagnosticul și tratamentul sunt uneori extrem de dificile, deoarece caracteristica sindromică a tumorilor endocrine nu este evidentă la debutul bolii.
4. Monitorizarea pacienților cu tumori endocrine ereditare este permanentă pentru a avea un diagnostic prompt al posibilelor recăderi.

MEN 1: tumori caracteristice și anomalii genetice asociate

Tip (localizarea cromozomului)	Tumori (penetranță estimată)	Gene, codonii cel mai frecvent mutați
MEN1 (11q13)	Adenom paratiroidian (90%) Tumură enteropancreatică (30-70%): gastrinom (40%), insulinom (10%), nefuncțional și PPoma (20-55%), glucagonom (<1%), VIPom (<1%) Adenom hipofizar (30-40%): prolactinom (20%), somatotropin (10%), corticotropin (<5%), nefuncțional (<5%) Tumori asociate: tumură corticală suprarenală (40%), feocromocitom (<1%), NET bronhopulmonar (2%), net tîmic (2%), net gastric (10%), lipoame (30%), angiofibrom (85%), collagenome (70%), meningioame (8%)	MEN1 83/84, 4-bp del (≈4%) 119, 3-bp del (≈3%) 209-211, 4-bp del (≈8%) 418, 3-bp del (≈4%) 514-516, del or ins (≈7%) Intron 4 ss (≈10%)

MEN1 - diagnostic

Diagnosticul se face conform următoarelor criterii:

1. Asocierea a două sau mai multe tumori asociate MEN1 (adenom paratiroidian, tumură entero-pancreatică, tumură hipofizară).
 2. Apariția unei tumori asociate MEN1 la ruda gradului 1 al unui pacient cu MEN1 clinic.
- Identificarea unei mutații germinale MEN1 la un pacient care poate fi asimptomatic și nu are modificări biologice sau imagistice sugestive pentru sindromul tutor.

MEN1 diagnostic (testare genetică)

Testarea genetică pentru gena mutației germinale MEN1 este indicată pentru:

1. Toți subiecții care îndeplinesc criteriile MEN1
2. Suspiciune de MEN1 (adenoame paratiroidiene multiple înainte de 40 de ani, hiperparatiroidism recurent, gastrinoame sau tumori neuroendocrine multiple)

pancreatice la orice vârstă).

3. MEN1 atipic (tumori paratiroide și suprarenale concomitente).

4. Rudele lor de gradul 1 (cu sau fără manifestări ale MEN1).

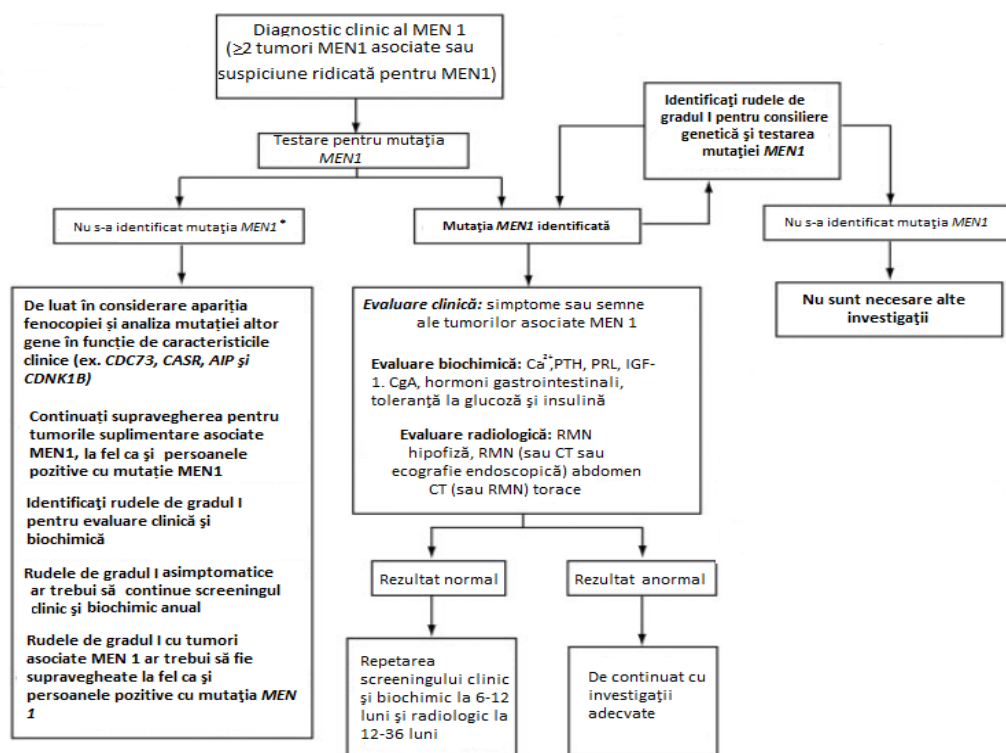
5. Testarea trebuie făcută cât mai devreme posibil: înainte de vârsta de 5 sau 10 ani (în funcție de autori) pentru pacienții asimptomatici.

Screening în MEN1 în funcție de vârstă și organul afectat

Tumură (frecvență estimată)	Vârsta la care să se înceapă screeningul (ani)
Adenom paratiroidian (90%)	10
Gastrinom (40%)	10
Insulinom (10-30%)	10
Alte tumori enteropancreatice (30-70%)	10
Tumori hipofizare anterioare (30-40%)	10
Carcinoizi timici și bronșici (~ 3%)	18
Leziuni suprarenale (20%)	10

Sursa: <https://eced.squarespace.com/s/2017-02-01-MEN1-Screening.docx>

O abordare a screening-ului în MEN1



Thakker RV et al. (2012)

Screening în MEN1 - Testul pentru mutația MEN1 este indicat în diagnosticul clinic de MEN1 sau suspiciunea mare de MEN1

Nu există nicio mutație MEN1:	Mutația MEN1 identificată:
1. Luați în considerare analiza altor gene în funcție de caracteristicile clinice (CDC73, CASR, AIP, CNDK18). 2. Continuați supravegherea pentru tumorile suplimentare asociate MEN1. 3. Identificați rudele de gradul I pentru evaluare clinică și biochimică. 4. Screeningul clinic și biochimic anual pentru rudele asimptomatice cu grad de brad. Rudele de gradul I cu tumori asociate MEN1 vor fi monitorizate conform pacienților MEN1 pozitivi.	1. Identificați rudele de gradul I pentru consiliere genetică și testarea mutației MEN1. 2. Dacă rezultatele evaluării clinice, biochimice și radiologice sunt normale, re-examinați clinic și biochimic la 6-12 luni și radiologic la 12-36 luni. Dacă sunt prezente rezultate anormale, este necesar să se continue investigațiile adecvate.

MEN 1: diagnostic de hiperparatiroidism

- dozare de calciu (ajustată pentru albumină)
- dozare parathormon (PTH)

Ecografie cervicală

- traductoare liniare de înaltă frecvență;
- Căutați țesut paratiroidian patologic (masă bine circumscrisă, ovală sau alungită, hipoecogenă comparativ cu glanda tiroidă adiacentă) de-a lungul marginii posterioare a lobilor tiroidieni sau lângă polii lor inferiori.

^{99m}Tc-sestamibi SPECT sau SPECT/CT

- administrarea intravenoasă de tehnetiu (^{99m}Tc) sestamibi;
- Imagini făcute cu o cameră gamma la 10 min (faza incipientă) și 120 min (faza târzie) după injectarea traserului radioactiv.
- Există o urmă a traserului radioactiv diferită în țesuturile hiperactive paratiroide în comparație cu tiroida (absorbția devine din ce în ce mai evidentă în timpul fazei târzii);

RMN / CT

- metode de localizare a doua linie, în special pentru paratiroida ectopică (retrofaringian, mediastin);
- majoritatea adenoamelor paratiroide (92,7%) sunt hiperamplificatoare.

MEN 1: diagnosticul tumorilor neuroendocrine pancreatice, pulmonare, timice și gastrice

Nume	Peptidă/peptide biologic active secretate	Incidență pe milion pe an	% MEN1	Principalele simptome / semne
Insulinom	Insulină	1-3	4-5	Simptome hipoglicemice (100%)
ZES	Gastrină	0.5-2	20-25	Durere (79-100%) Diaree (30-75%) Simptome esofagiene (31-56%)
VIPom	VIP	0.05-0.2	6	Diaree (90-100%) Hipokaliemie (80-100%) Deshidratare (83%)
Glucagonom	Glucagon	0.01-0.1	1-20	Eczemă (67-90%) Intoleranță la glucoză (38-87%) Scădere în greutate (66-96%)

GRHom	GHRH	Necunoscut	16	Acromegalie (100%)
Somatostatinom	Somatostatina	Rar	45	Diabet (63-90%) Colelitiaza (65-90%) Diaree (35-90%)

VIP – polipeptidul vasoactiv intestinal; (GHRH) Hormonul de eliberare a hormonului de creștere

Source: <https://eced.squarespace.com/s/2017-02-01-MEN1-Screening.docx>

Screeningul pentru tumorile neuroendocrine pancreatice include echilibrul biologic (profil hormonal: gastrină, glucagon, peptidă vaso-intestinală, polipeptidă pancreatică, cromogranină A, insulină).

Tumorile pancreatice pot fi vizualizate cu imagistica prin rezonanță magnetică nucleară, tomografie computerizată sau ecografie endoscopică.

CT sau RMN toracic pentru detectarea tumorilor pulmonare și timice. Endoscopie gastrică cu biopsie (la cei cu hipergastrinemie) pentru depistarea ulcerului peptic și a carcinoidului gastric tip II.

Scintigrafie cu somatostatina

MEN 1: diagnostic de adenom hipofizar

- Explorarea pentru detectarea tumorilor hipofizare secretoare include echilibrul hormonal (prolactină, IGF1) care se adaptează și la tabloul clinic.

- Imagistic, rezonanța magnetică nucleară, mai ales dacă există argumente hormonale și clinice (dureri de cap, tulburări de vedere, semne clinice sugestive ale disfuncției hipofizare).

- Testele hormonale pot fi extinse dacă se identifică o tumoare hipofizară (secretă sau nu) pentru a exclude o posibilă insuficiență hipofizară.

MEN1 - tumoră hipofizară - imagistică

RMN:

- modalitatea fundamentală imagistică preoperatorie și postoperatorie.

- imagini sagitale și coronale - câmp vizual mic; secțiuni subțiri (≤ 3 mm);

Secvențele îmbunătățite post-gadolinu sunt obținute cu saturație de grăsime pentru a îmbunătăți contrastul dintre patologie și baza craniului.

MEN 1: Imagistica microfenomului hipofizar

- T1: iso (10%) sau ușor hipointensă

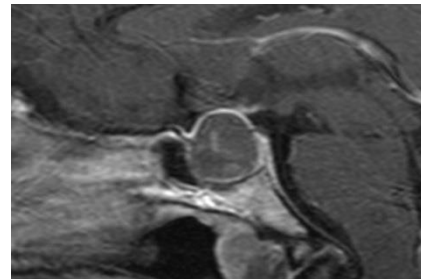
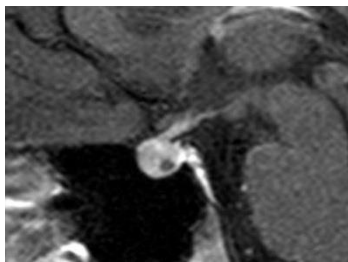
- T2: iso / ușor hipo (GH)/ușor hiperintens

- T1 + C: hipotensiune precoce/hiperintensă întârziată - localizare precisă la candidații pentru chirurgie

- Rare - necroză (hipointensă T1, hiperintensă T2)

- Semne indirecte: deviație a infundibulului, convexitate asimetrică, înclinare ușoară a acoperișului sinusului sfenoid

- Diagnostic diferențial: chistul despica al lui Rathke



MEN 1: Macroadenom hipofizar - imagistică

Solid, moale (indent la diafragma sellae), cu necroză și hemoragie, mai întâi extinde sella, apoi crește în sus;

T1: izo sau hipointens/eterogen

T2: iso/ușor hipo (GH)/hiperintens

T1 + C: îmbunătățire intensă

Necroza (degenerescență chistică):

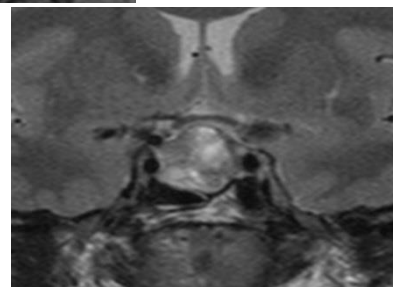
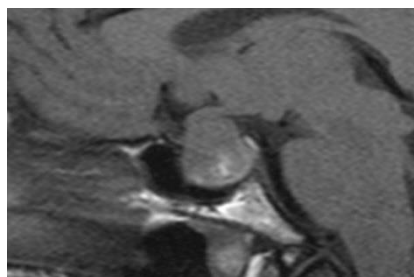
T1: hipo, iso sau hiperintens

T2: hiperintens +++

T1 + C: îmbunătățirea inelului

Hemoragie:

T1- nivel hiperintens/lichid sanguin



MEN 1: diagnosticul tumorilor neuroendocrine pancreatice - imagistică

- Imagistica tumorilor neuroendocrine pancreatice:

- MDCT: multifazic: neîmbunătățit (pentru a identifica calcificări sau hemoragii) + contrast intravenos iodat la 4-5 mL pe secundă + fază tardivă arterială + fază venoasă portală; grosimea feliei de 2-3 mm pentru revizuirea diagnosticului și la imagini de 0,625 mm pentru reconstrucții multiplanare coronare și sagitale;

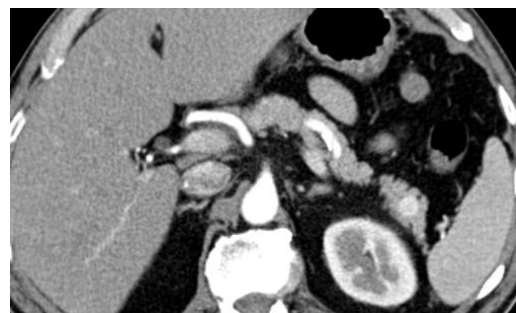
- leziunile sunt hipervascularizate comparativ cu țesutul pancreatic în faza arterială târzie; sensibilitate medie de 73% și specificitate de 96%.

- Gastrinoamele sunt cea mai frecventă tumoare pancreatică neuroendocrină funcțională în sindromul MEN 1 și se manifestă frecvent prin implicare duodenală multifocală.

- Studii nucleare - ¹¹¹In-octreotidă (analog somatostatină) SPECT; sensibilitate pentru PNET de aproximativ 70-90%.

FDG PET/CT este folosit ca o tehnică complementară, deoarece PNET-urile nu demonstrează de obicei o absorbție suficientă decât dacă sunt slab diferențiate;

Noi agenți PET/CT: analogi de somatostatină marcați cu galiu: DOTA-TOC; DOTA-NOC;



DOTATATE, GaTate);

- Ecografie endoscopică
- rata medie de detectare a tumorilor neuroendocrine de 90%.

Programarea testelor în MEN1

Tumora (frecvența estimată)	Teste biochimice anuale	Testele imagistice
Adenom paratiroidian (90%)	Calciu (în special iCa^{2+}) PTH	Ecografia gâtului și sestamibi, dacă se propune creșterea calciului și se propune intervenția chirurgicală
Gastrinom (40%)	Niciunul, cu excepția cazului în care suspiciunea clinică sau imagistica identifică tumora (tumorile)	RMN abdominal din 2 în 2 ani*
Insulinom (10-30%)	Niciunul, cu excepția cazului în care suspiciunea clinică sau imagistica identifică tumora (tumori)	RMN abdominal din 2 în 2 ani*
Alte tumori entero-pancreatice (30-70%)	Niciunul, cu excepția cazului în care suspiciunea clinică sau imagistica identifică tumora (tumori)	RMN abdominal din 2 în 2 ani*
Tumori hipofizare anterioare (30-40%)	Prolactină, IGF1	RMN hipofizar fără contrast din 2 în 2 ani*
Carcinoizi timici și bronșici (~ 3%)	Niciunul (de obicei non-secretor, dar are potențial malign))	CT toracic cu doză mică la vârsta de 18 ani sau la momentul diagnosticului (dacă mai târziu) CT toracic cu doză mică la vârsta de 40 ani RMN toracic* din 2 în 2 ani dacă nu s-a efectuat CT toracic
Leziuni suprarenale (~20%)	Niciunul, cu excepția cazului în care simptomele apar sau identifică o tumoră > 1 Renină, aldosteron, U & Es 24 de ore UFC, test de suprimare a dexametazonei peste noapte 24 metanefrine urinare Testosteron total DHEA-S	RMN abdomen* din 2 în 2 ani

Sursa: <https://eced.squarespace.com/s/2017-02-01-MEN1-Screening.docx>

MEN2: tumori caracteristice și anomalii genetice asociate

MEN2 (10 cen-10q11.2)		
MEN2A	MTC (90%)	RET
	Feocromocitom (50%)	634, missens
	Adenom paratiroidian (20-30%)	e.g. Cys → Arg (~85%)
Doar MTC	MTC (100%)	RET
		618, missens (>50%)
MEN2B (cunoscut și ca MEN3)	MTC (> 90%)	RET
	Feocromocitom (40-50%)	918, MET → Thr (>95%)
	Anomalii asociate (40-50%)	
	Neuroame mucoase	
	Marfanoid habitus	
	Fibrele nervoase ale corneei medulate	
	Megacolon	

Source: Thakker RV et al. (2012)

Corelația dintre genotip și fenotip. Clasificarea riscului ATA în MEN2

Risc ATA	Mutație	Subtip MEN	Fenotip
A	G321R ^{106, 107}	MEN2A, FMTC	MTC
	531/9 duplicarea perechilor de baze ¹⁰⁶	MEN2A, FMTC	MTC
	532 duplicare ¹⁰⁹	MEN2A, FMTC	MTC
	C515S ¹¹⁰	MEN2A, FMTC	MTC
	G533C ^{111,112}	MEN2A, FMTC	MTC, PHE
	R600Q ^{113, 114}	MEN2A, FMTC	MTC
	K603E ¹¹⁵	MEN2A, FMTC	MTC
	Y606C ^{107, 116}	MEN2A, FMTC	MTC
	635/insertie ELCR; T636P ¹⁰⁷	MEN2A, FMTC	MTC, PHE
	S646L ^{117, 110}	MEN2A, FMTC	MTC, HPT
	K666E ¹⁰⁷	MEN2A, FMTC	MTC, PHE
	E768D ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	N777S ¹²⁰	MEN2A, FMTC	MTC
	L790F ¹²¹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	Y791F ¹²¹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	V804L ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	V804M ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	G819K ¹¹⁷	MEN2A, FMTC	MTC
	R833C ¹²²	MEN2A, FMTC	MTC
	R844Q ¹²³	MEN2A, FMTC	MTC
	R866W ¹²⁴	MEN2A, FMTC	MTC
	S891A ^{117, 125, 126}	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	R912P ¹¹⁷	MEN2A, FMTC	MTC
B	C609F/R/G/S/Y ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT, HSC
	C611R/G/F/S/W/Y ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT, HSC
	C618R/G/F/S/Y ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT, HSC
	C620R/G/F/S/W/Y ¹¹⁹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT, HSC
	C830R/F/S/Y ¹²⁷	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT
	D631Y ¹²³	MEN2A, FMTC	MTC
	633/9 duplicarea perechilor de baze ¹²⁰	MEN2A, FMTC	MTC, HPT
	634/12 duplicarea perechilor de baze ¹²⁹	MEN2A, FMTC	MTC, HPT
	V804M+V7781 ¹²⁰	MEN2A, FMTC	MTC
C	C834R ¹³¹	MEN2A	MTC, PHE, HPT, CLA
	C624G/F/S/W/Y ¹²¹	MEN2A, FMTC	MTC, PHE, HPT, CLA
D	V804M+E805K ¹²²	MEN2B	MTC, PHE
	V804M+Y806C ¹²²	MEN2B	MTC, PHE
	V804M+S904C ¹²⁴	MEN2B	MTC, PHE
	A883F ^{125,126}	MEN2B	MTC, PHE
	M918T ¹¹⁹	MEN2B	MTC, PHE

Sursă: Krampitz and Norton (2014)

Diagnostic MEN2

- Testarea genetică pentru identificarea mutațiilor specifice
- La cei cu mutații identificate este necesar să se realizeze un profil biologic:
 1. Dozajul de calcitonină (carcinom medular tiroidian);
 2. Dozajul de calciu și parathormon (PTH) (hiperparatiroidism primar);
 3. Doza de metanefrină și catecolamine urinare (feocromocitom).

Examen genetic - oncogen RET

- Testarea genetică pentru depistarea mutațiilor oncogenei RET se efectuează la: rude de gradului 1 al pacientului index, părinții copiilor cu fenotip clasic MEN2B, pacienți cu amiloidoză cutanată, sugari sau copii mici cu boală Hirschsprung, pacienți cu carcinom medular
- Testarea inițială pentru MEN2A: exonul 10 (codonii 609, 611, 618 și 620), exonul 11 (codonii 630 și 634), exonii 8, 13, 14, 15 și 16.
- Testarea inițială pentru MEN2B: exonul 16 (codonul M918T), dacă mutația este absentă, este testat exonul 15 (codonul A883F). Dacă aceste două mutații nu sunt identificate, trebuie investigată întreaga regiune RET.
- În funcție de mutațiile identificate, pacienții pot fi clasificați în 4 categorii de risc: cel mai mare risc **D** (M918T + toate mutațiile MEN2B) și cel mai mic risc **A**.

Diagnosticul MTC

- Celule C secretate de tiroidă: ACTH, MSH, cromogranină, neurotensină, calcitonină, antigen carcinoembrionar (CEA).
- Dintre toate aceste produse de secreție de calcitonină și CEA, acestea sunt cei mai valoroși markeri tumorali pentru carcinomul medular tiroidian.
- Concentrația lor serică este direct legată de masa celulelor tumorale de C, dozajul fiind util atât ca metodă de diagnostic, cât și ca mijloc de urmărire a recidivelor.
- Valorile calcitoninei > 100 pg/ml au o valoare predictivă pozitivă de 100% pentru carcinomul medular tiroidian.
 1. Ecografie tiroidiană cu biopsie aspirativă cu ac fin pentru noduli selectați conform criteriilor TI-RADS (raportare imagistică tiroidiană și sistem de date).
 2. Dacă rezultatul biopsiei nu este concludent sau doar sugestiv pentru MTC, calcitonina, dozarea aspirației și chiar și imunohistochimia se pot efectua pentru markerii de tipul: calcitonină, ECA, cromogranină.
 3. La pacientul cu nodul tiroidian cu rezultat histologic (după puncția fină a acului) de carcinom medular tiroidian și valori crescute ale calcitoninei este indicată pentru mutația germinală RET.
 4. Pentru cei cu mutație (-), urmați cu strictețe explorările necesare tratamentului chirurgical.
 5. La cei cu mutație (+), scanările sunt efectuate pentru feocromocitom și hiperparatiroidism primar.

Test de diagnostic în MTC în funcție de nivelul de risc ATA

Nivelul de risc ATA	Testarea genetică	Ecografie de gât	Calcitonină serică	Tiroidectomia
A	< 3-5 y	> 3-5 y	> 3-5 y	Poate întârzia peste vârsta de 5 ani în cazul calcitoninei anuale și ecografia gâtului, antecedente MTC indolente, preferința familiei
B	< 3-5 y	> 3-5 y	> 3-5 y	Luați în considerare înainte de vârsta de 5 ani
C	< 3-5 y	> 3-5 y	> 3-5 y	Înainte de vârsta de 5 ani

D	Imediat	Imediat	Imediat	Imediat
---	---------	---------	---------	---------

Source: Krampitz and Norton (2014)

Diagnosticul de feocromocitom

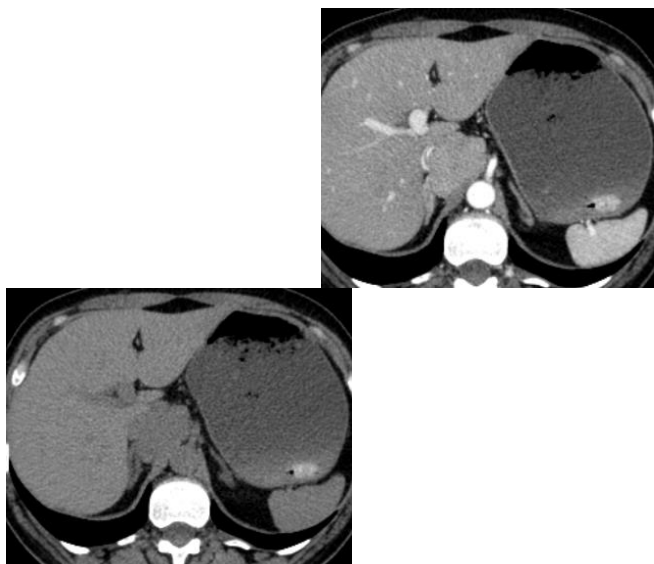
- Testarea unui posibil feocromocitom trebuie efectuată la pacienții cu MTC.
- Indiferent de MEN2A sau MEN2B, diagnosticul unui posibil feocromocitom este foarte important înainte de orice manevră terapeutică asupra tumorilor endocrine asociate sindromului.
 - Dozarea metanefrinelor plasmaticice sau metanefrinelor urinare fracționate.
 - Pentru localizare, se recomandă efectuarea tomografiei computerizate, cu excepția cazurilor în care această metodă este contraindicată atunci când se recomandă rezonanța magnetică nucleară.
 - Scintigrafia cu Iod123-metaiodobenzilguanidină (MIBG) este recomandată la pacienții cu feocromocitom metastatic sau înainte de radioterapia I-MIBEG.
 - Tomografie cu emisie de pozitroni (PET) / CT 18F-fluorodeoxiglucroză (18FFDG) / scanare CT la pacienții cu feocromocitom metastatic.

Diagnosticul diferențial al feocromocitomului sindromic

BOALA	GENA	CARACTERISTICI CLINICE
Neurofibromatoza tip 1	NF1	Pete café au lait Pistruire axilară și inghinală Neurofibroame
Boala Von Hippel – Lindau (VHL)	VHL	Hemangioblastoamele Chisturi ale ligamentelor renale, pancreatice, epididimale și largi Carcinom cu celule renale Tumori neuroendocrine pancreatice
Sindroame relaxate SDHX	SDHD (PGL1), SDHB (PGL4), SDHC (PLG3), SDHAF2 (PGL2), SDHA (PLG5)	Cap și gât, paraganglioame toracice, abdominale Adenom hipofizar Carcinom tiroidian papilar Carcinom cu celule renale Tumori stromale gastrointestinale (GIST)

Feocromocitom - Imagistică

- Tomografie computerizată cu mai multe detectoare (MDCT): localizare și caracterizare a leziunii
 - CT neîmbunătățit:
 - aspect variat: solid/complex sau chistic.
 - hemoragia crește densitatea;
 - calcificări în 10% din feocromocitoame
- CT cu contrast îmbunătățit: îmbunătățire omogenă sau variabilă/avidă a componentelor solide.
- Spălarea contrastului în feocromocitoame se poate suprapune atât cu leziuni benigne, cum ar fi adenoame, cât și cu leziuni maligne.



RMN

- La imagistica ponderată T2: o leziune strălucitoare „cu bec” comparabilă cu intensitatea semnalului LCR - aspect clasic doar la 11% până la 65% din feocromocitoame.
- 35% din cazuri - intensitate redusă a semnalului.
- La imagistica ponderată T1: izointensă la mușchi și hipointensă la ficat;
- Rare: grăsime microscopică care are ca rezultat pierderea semnalului la RMN cu schimbare chimică (ecou dual în imagistica ponderată T1 și fază opusă), imitând adenoamele.
- Pe secvențe cu contrast îmbunătățit: îmbunătățirea/variabila avidă a gadoliniului în funcție de prezența zonelor chistic-necrotice.
- **¹³¹I-MIBG/123 Iod-metaiodobenzilguanidină (MIBG) scintigrafie** = imagistică funcțională; recomandat în feocromocitomul metastatic sau înainte de radioterapia I-MIBEG.
- MIBG = analog de norepinefrină care localizează mai întâi nervii adrenergici presinaptici și țesutul simpatomedular și apoi în veziculele de stocare citoplasmatică.
- Absorbția este proporțională cu numărul de granule neurosecretorii din tumoră => aspectul caracteristic al feocromocitomului este absorbția focală unilaterală.
- Sensibilitatea 123I MIBG variază de la 77% la 90% cu o specificitate de 95–100%.

PET / CT

- **¹⁸F-Fluorodopamină, ¹⁸F-Dihidroxifenilalanină DOPA** (un precursor al dopaminei) - sensibilitate ridicată pentru boala metastatică (până la 100%). Fluorul-18-fluorodopamina are o sensibilitate de până la 100% pentru feocromocitoamele primare și a descris feocromocitoame care au dat rezultate negative în imagistica MIBG.
- **¹⁸F-FDGFDG** (un analog al glucozei care vine prins în celule) este utilizat pentru PET-CT, pentru a distinge leziunile suprarenale benigne și maligne.
- CT PET 68-Ga-DOTATATE este o modalitate mai sensibilă pentru a detecta boala pozitivă a receptorilor de somatostatina, în special la persoanele cu boală metastatică.
- Scintigrafia octreotidă, o tehnică care măsoară absorbția tumorală a unui radioizotop analog somatostatina, poate fi utilizată pe lângă scintigrafia MIBG, deoarece unele tumori MIBG negative sunt pozitive cu scintigrafia octreotidă. Sensibilitatea este destul de scăzută. Scintigrafia octreotidă a fost în mare parte înlocuită de CT PET 68-Ga-DOTATATE, acolo unde este disponibilă, datorită sensibilității semnificativ mai mari.

Tratamentul tumorilor pancreatice

- În cazul tumorilor pancreatice funcționale, se recomandă intervenția chirurgicală

simptomatică, atunci când este posibil.

- Pentru ameliorarea simptomelor clinice (hiperaciditate, diaree), se recomandă inhibitori ai pompei de protoni (analogi ai somatostatinei).

- Tratamentul chirurgical în tumorile pancreatice nefuncționale este controversat, fiind recomandat numai în cazul tumorilor de peste 1 cm și/sau cu creștere semnificativă în decurs de 6-12 luni.

- În cazul tumorilor nerezecabile, se recomandă analogi ai somatostatinei, terapia biologică, chimioterapia, radioterapia.

- Sunitinib și everolimus sunt indicați în forme inoperabile sau metastatice ale tumorilor pancreatice bine diferențiate.

Tratamentul tumorilor pulmonare, timice și gastrice neuroendocrine

- Tratament chirurgical (când este posibil) pentru tumorile carcinoide bronșice și tumorile timusului.

- Când boala este avansată, pot fi utilizate chimioterapia și radioterapia.

- În cazul carcinoidelor gastrice de tip II dacă acestea sunt sub 10 mm se monitorizează endoscopic și cele mai mari necesită rezecție endoscopică cu gastrectomie totală sau parțială.

Tratamentul tumorilor hipofizare

- Rezecția adenomului hipofizar prin chirurgie hipofizară transfenoidală

- Radioterapia prin Gamma Knife

- Agoniști dopaminergici utilizați în tratamentul medical al prolactinoamelor, analog somatostatinei în adenomul somatotropinei.

Tratamentul MTC

- Tratament chirurgical (tiroidectomie totală) cu rezecție a metastazelor în funcție de amploarea bolii.

- Tiroidectomia profilactică se efectuează la pacienții cu risc extrem de ridicat în primul an de viață, la cei cu risc crescut înainte de vârsta de 5 ani și la cei cu risc moderat când nivelurile de calcitonină încep să crească.

- După tiroidectomie totală, tratament de substituție a hormonului tiroidian (levotiroxină).

- În cazurile de boală avansată: terapie sistemică cu inhibitori ai tirozin kinazei vandetanib sau cabozantinib.

Tiroidectomie profilactică pentru MTC

Nivelul de risc NANETS pentru MTC	Cele mai frecvente mutații ale codonilor	Vârsta la tiroidectomia profilactică
Nivel 1 (Ridicat)	609	Până la vârsta de 5-10 ani
	630	
	768	
	790	
	791	
	804	
	891	
Nivel 2 (Mai ridicat)	611	Până la vârsta de 5 ani
	618	
	620	

	634	
Nivel 3 (Cel mai ridicat)	883	În primele 6 luni de viață (de preferință în prima lună de viață)

Nivel de risc ATA	Tiroidectomia
A	Poate întârzia peste vârsta de 5 ani în cazul calcitoninei anuale și ecografiei gâtului, antecedente MTC indolente, preferința familiei.
B	Luați în considerare înainte de vârsta de 5 ani
C	Înainte de vârsta de 5 ani
D	Imediat

Krampitz & Norton, Cancer 2014; 120:1920–31.

Tratamentul feocromocitomului

- Tratament chirurgical care trebuie să precedă tratamentul chirurgical al MTC sau hiperparatiroidismului.
- Adrenalectomia subtotală pentru conservarea funcției suprarenale și evitarea insuficienței corticale suprarenale care necesită terapie de substituție.
- În formele bilaterale, se va efectua adenalectomia subtotală bilaterală (pe cât posibil).
- În cazul instalării insuficienței cortico-suprarenale, se instituie un tratament de substituție cu acetat de hidrocortizon și fludrocortizon.

Tratamentul în PHEO / PGL

	Scenariu	Intervenție
Stadializare și blocaj	Creșterea normetanefrinei în plasmă sau urină și/sau metanefrină	a. blocant alfa-adrenoceptor, de ex. doxazosin 1-2 mg, creșteți 2-4 mg săptămânal până la doza maximă tolerată pentru ≤ 30 mg / zi b. Studii de localizare CT, RMN sau PET / CT.
Etapă localizată	Toracică sau abdominală/pelvică	Rezecție curativă, dacă este sigură
	HN	Chirurgie, radiații cu fascicul extern, terapie locoregională sau așteptare atentă. Dacă nu este posibil, urmați algoritmul pentru boala malignă 5.3.1
Etapă metastatică	Normetanefrina și/sau metanefrina crescute în plasmă sau urină	a. Doxazosina paliativă 1-2 mg, crește 2-4 mg săptămânal. Echilibrați doza maximă tolerată cu calitatea vieții.
	Boală limitată	b. Înainte de începerea oricărui tratament, doxazosin conform 1.1. Chirurgie, radiații externe sau terapie locoregională dacă sunt sigure și cu morbiditate acceptabilă. Dacă nu, treceți la 3.3.1
	Boala diseminată	Tratament medical pentru ameliorarea efectului hormonal sau de masă alternativ la progresia bolii. Efectuați scintigrafia ¹²³ I-MIBG și PET / CT ⁶⁸ Ga-DOTATATE
	Prima linie ¹³¹ I-MIBG sau ⁶⁸ Ga- DOTATATE pozitiv ^a	¹²³ I-MIBG = ⁶⁸ Ga- DOTATATE alegeți ¹³¹ I-MIBG. ¹²³ I-MIBG > ⁶⁸ Ga- DOTATATE alegeți ¹³¹ I-MIBG ¹²³ I-MIBG < ⁶⁸ Ga- DOTATATE alegeți ¹⁷⁷ Lu- DOTATATE
	A doua linie sau prima linie ¹²³ I-MIBG/ ⁶⁸ Ga- DOTATATE	Prioritatea I. Re-provocare ¹²³ I-MIBG sau ⁶⁸ Ga-DOTATATE Prioritatea II. BCV, ^a dacă statutul de performanță al OMS > 1 sau dorește să nu fie internat în spital, treceți la 3.5.3. Prioritatea III. Temozolomidă. Inhibitor al tirozin kinazei sau terapie experimentală.

Sursa: Crona J et al. Endocr (2017)

Tratamentul hiperparatiroidismului

Opțiunile chirurgicale includ:

- explorarea și îndepărtarea tuturor celor 4 glande paratiroide
- 3,5 paratiroidectomie
- îndepărtarea glandelor ipsilaterale dacă se observă o singură glandă anormală în

imagistică

Argumentele pro și contra fiecărei abordări trebuie discutate cu pacientul

Timectomia concomitentă trebuie luată în considerare în momentul intervenției chirurgicale paratiroidiene, în special la bărbați și la cei cu antecedente familiale de carcinoid timic.

Mesaj final

- Markerii tumorali în tumorile endocrine ereditare sunt foarte utili în diagnostic și mai departe pentru urmărirea terapiei.
- Pentru fiecare tip de tumoră se recomandă testarea hormonului sau hormonilor secretați de glanda endocrină specifică implicată.
- Testele imagistice sunt necesare pentru diagnosticul corect și variază de la ecografia simplă cu biopsie de aspirație cu ac fin (ca în MTC) până la scanare CT, IRM, MIBG sau FDG-PET (ca în feocromocitomul malign).
- Pe lângă îndepărtarea chirurgicală, terapia trebuie să blocheze hipersecreția hormonală prin resurse medicale.
- Prioritizarea terapiei în cazul tumorilor multiple este obligatorie în special în feocromocitom sindromic.

Bibliografie

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011

Wells SA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Feb;25(2):T1-T13. doi: 10.1530/ERC-17-0325

Crona J, Taieb D, Pacak K. New Perspectives on Pheochromocytoma and Paraganglioma: Toward a Molecular Classification. *Endocr Rev*. 2017;38(6):489-515. doi:10.1210/er.2017-00062

Ye L, Ning G. The molecular classification of hereditary endocrine diseases. *Endocrine*. 2015 Dec;50(3):575-9. doi: 10.1007/s12020-015-0674-y

Leung K, Stamm M, Raja A, Low G. Pheochromocytoma: The Range of Appearances on Ultrasound, CT, MRI, and Functional Imaging. *AJR* 2013; 200: 370-378. 10.2214/AJR.12.9126

Smith JR, Oates ME. Radionuclide imaging of the parathyroid glands: patterns, pearls and pitfalls. *Radiographics*. 2004;24:1101-1115. doi: 10.1148/rg.244035718.

Tamm EP, Bhosale P. State-Of-The-Art Imaging of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 April ; 25(2): 375-400. doi:10.1016/j.soc.2015.11.007.

Else T, Greenberg S, Fishbein L. Hereditary Paraganglioma-Pheochromocytoma Syndromes. 2008 May 21 [Updated 2018 Oct 4]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020.

Krampitz GW, Norton JA. RET Gene Mutations (Genotype and Phenotype) of Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma. *Cancer* 2014;120:1920-31

II.10. Bune practici clinice în gestionarea sindroamelor ereditare rare (tip Li Fraumeni)

Obiective de învățare

- să afle despre cele mai bune practici clinice în managementul multidisciplinar al sindroamelor rare de cancer ereditar (RHS)
- să înțeleagă baza moleculară și eterogenitatea susceptibilității genetice de a dezvolta cancer. Tulburări genetice rare: să învețe despre bolile genetice prin cartografierea genelor
- să fie familiarizați cu principalele sindroame ereditare ale cancerului și să trimită pacienții către unități genetice specializate pentru cancer, pentru consiliere genetică adecvată și pentru a aborda îngrijorările specifice asociate fiecărei susceptibilități genetice.
- să învețe cum să recunoască, să diagnosticheze, să trateze și să ofere recomandări de prevenire pacienților cu susceptibilitate genetică a liniei germinale:
 - Sindromul Li Fraumeni
 - Boala Cowden
 - Sindromul Peutz-Jegers
 - Sindromul Von Hippel Lindau

Introducere

Un sindrom al cancerului sau sindromul cancerului familial este o tulburare genetică în care mutațiile genetice moștenite la una sau mai multe gene predispun persoanele afectate la dezvoltarea cancerelor și pot provoca, de asemenea, debutul precoce al acestor tipuri de cancer.

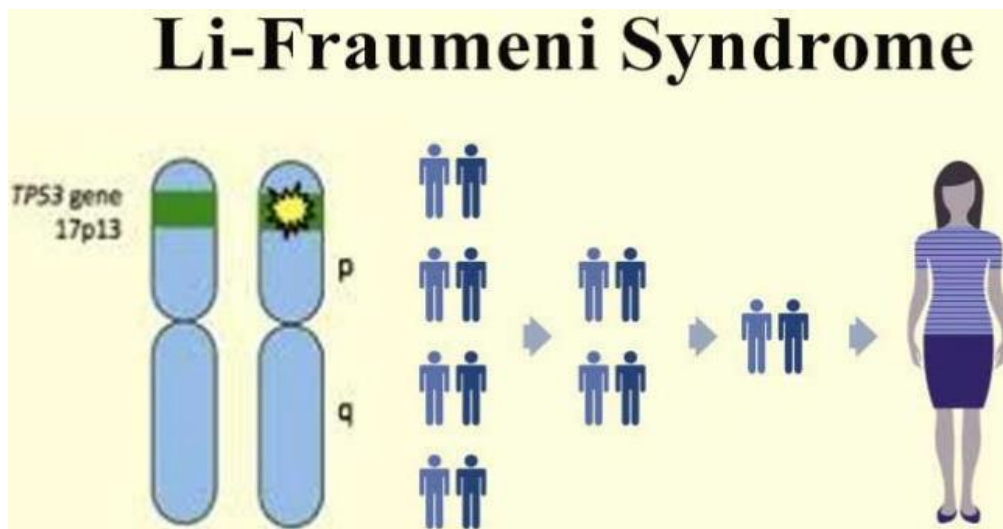
- Sindroamele canceroase prezintă adesea nu doar un risc ridicat pe parcursul vieții de a dezvolta cancer, ci și dezvoltarea mai multor tumori primare independente.
- Multe dintre aceste sindroame sunt cauzate de mutații ale genelor supresoare tumorale, gene implicate în protejarea celulei împotriva cancerului. Alte gene care pot fi afectate sunt genele de reparare a ADN-ului, oncogenele și genele implicate în producerea vaselor de sânge (angiogeneza).
- Exemple frecvente de sindroame de cancer moștenite sunt: sindromul Li Fraumeni, boala Cowden, sindromul Peutz-Jegers și sindromul Von Hippel Lindau.

Sindromul Li-Fraumeni

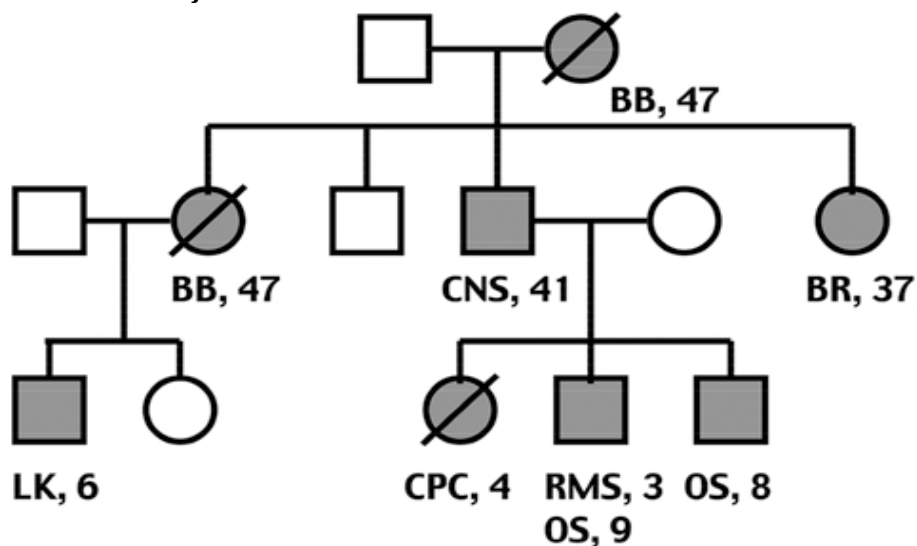
- Sindromul Li-Fraumeni (LFS) este o afecțiune moștenită care se caracterizează printr-un risc crescut pentru anumite tipuri de cancer.
- Persoanele afectate dezvoltă adesea cancer la o vârstă mai timpurie decât se așteptau și pot fi diagnosticate cu mai mult de un cancer pe parcursul vieții lor.
- LFS este în primul rând asociat cu sarcoame (cancere musculare, osoase sau țesutului conjunctiv), cancer mamar, tumori cerebrale, leucemie și carcinom adrenocortical; cu toate acestea, multe alte tipuri de cancer au fost raportate la persoanele cu această afecțiune.
- Este cauzat de modificări (mutații) ale genei TP53 și este moștenit în mod autosomal dominant. Managementul poate include screening-ul cancerului cu risc crescut și/sau intervenții chirurgicale profilactice.
- Persoanele cu LFS prezintă un risc de aproximativ 50% de a dezvolta cancer până la vârsta de 40 de ani și până la o probabilitate de până la 90% până la vârsta de 60 de ani, în timp ce femeile au un risc de aproape 100% de a dezvolta cancer în timpul vieții, datorită riscului crescut semnificativ de cancer mamar. Multe persoane cu LFS dezvoltă două sau mai multe tipuri de cancer primar de-a lungul vieții.

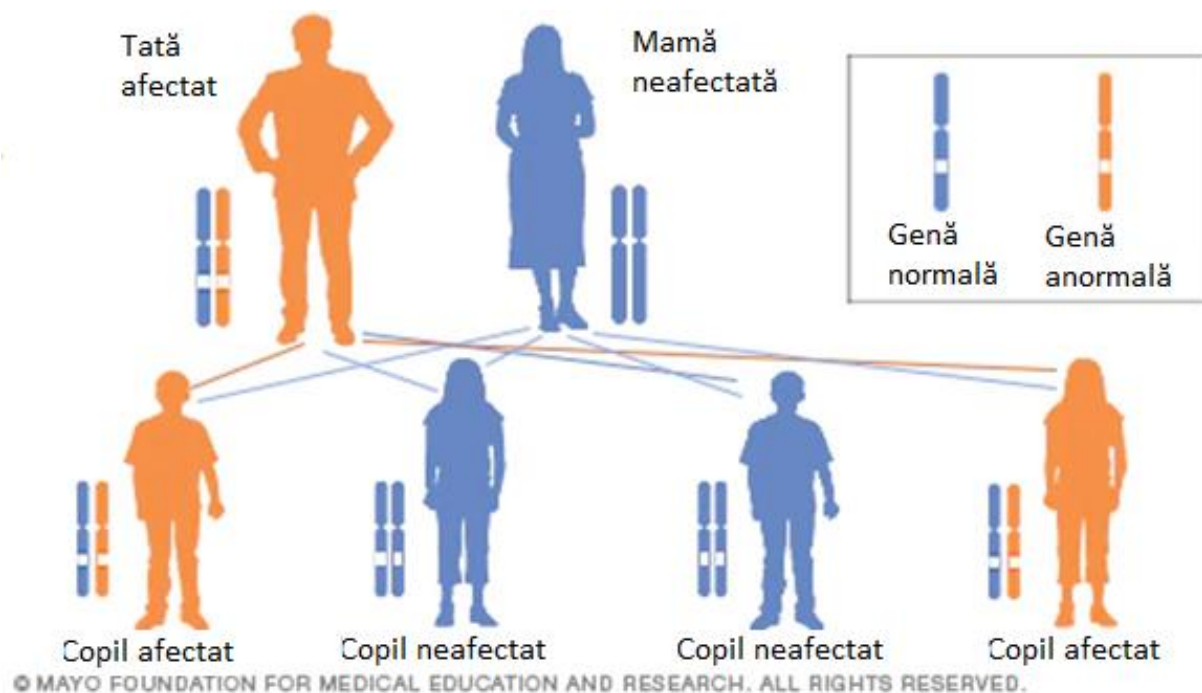
Cum se moștenește LFS?

- În mod normal, fiecare celulă are 2 copii ale fiecărei gene: 1 moștenită de la mamă și 1 moștenită de la tată. LFS urmează un model de moștenire autosomal dominant. Asta înseamnă că, chiar dacă o mutație se întâmplă în doar 1 din cele 2 copii ale genei TP53, acea persoană va avea LFS.
- Majoritatea persoanelor cu LFS au o copie normală a TP53 și o copie mutată (modificată) a TP53, cel mai adesea deoarece au moștenit copia mutată a TP53 de la un părinte care a fost, de asemenea, afectat de LFS. Cu toate acestea, se estimează că 25% dintre persoanele cu LFS nu au antecedente familiale ale afecțiunii; au o mutație *de novo* (nouă) în gena TP53.
- Indiferent dacă o persoană moștenește o mutație sau mutația apare pentru prima dată la o persoană, acea persoană are 50% probabilitate să transmită copia normală a genei TP53 și 50% probabilitate să transmită copia mutată a gena copilului său. Un frate, o soră sau un părinte al unei persoane care are o mutație are, de asemenea, 50% probabilitate să aibă aceeași mutație.



Li Fraumeni - moștenirea autosomal dominantă





Pedigree al unei familii cu sindrom Li-Fraumeni. Cercurile/pătratele umplute reprezintă membrii afectați; barele reprezintă membrii decedați ai familiei. Numerele reprezintă vârsta la diagnostic.

BB = cancer mamar bilateral;
 SNC = tumoare cerebrală;
 BR = cancer mamar unilateral;
 LK = leucemie;
 CPC = carcinom plex coroidian;
 RMS = rabdomiosarcom;
 OS = osteosarcom.

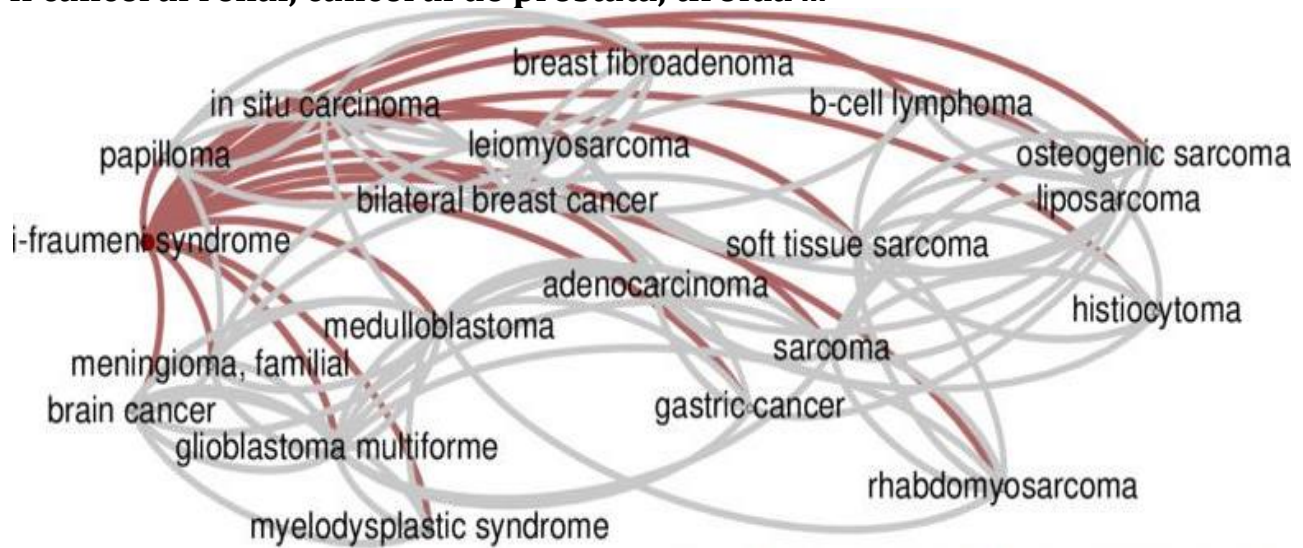
Cum se moștenește LFS?

- Aproximativ 80% din familiile cu caracteristicile sindromului Li-Fraumeni (LFS) au o modificare identificabilă (mutație) în gena TP53.
- P53 este o genă supresoare tumorală, ceea ce înseamnă că ea codifică o proteină care împiedică creșterea și divizarea celulelor prea rapid sau într-un mod necontrolat.
- Mutățiile din TP53 au ca rezultat o proteină defectă care nu este în măsură să își îndeplinească rolul normal. Acest lucru contribuie la dezvoltarea multor tipuri diferite de tumori găsite în LFS.

Semne și simptome

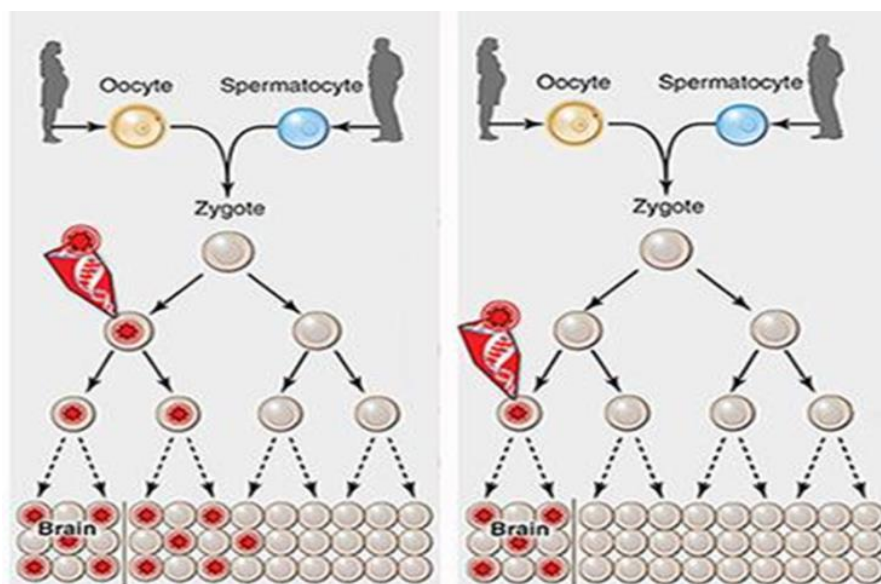
- LFS poate fi suspectat dacă cineva are antecedente personale sau familiale de cancer prezentate în LFS.
- Există anumite tipuri de cancer rare, caracteristice sindromului, care ar trebui să alerteze clinicienii cu privire la potențialul unui diagnostic de LFS.
 - Cancerele cele mai strâns asociate (cancerele de bază) cu LFS includ:
 - Sarcom de țesut moale, adenocarcinom pulmonar, tiroidă, celule germinale gonadale (ovarian, testicular), prostată
 - Osteosarcom, melanom, rinichi, carcinom suprarenal
 - Cancer de sân, tumori gastro-intestinale (colon, pancreas)
 - Tumori cerebrale și SNC (gliom, carcinom plex coroidian, subtip SHH meduloblastom, neuroblastom), leucemie acută.

Sindromul Li Fraumeni include, de asemenea, cancere de bază, cum ar fi cancerul renal, cancerul de prostată, tiroida ...



Li Fraumeni este asociat foarte frecvent cu mozaicismul

- În genetică, un mozaic sau mozaicism implică prezența a două sau mai multe populații de celule cu genotipuri diferite la un individ care s-a dezvoltat dintr-un ou fertilizat. S-a raportat că mozaicismul este prezent la 70% din embrionii în stadiul de clivaj și 90% din embrionii în stadiul de blastocist derivați din fertilizarea in vitro.
- Mozaicismul genetic poate rezulta din multe mecanisme diferite, inclusiv nedisjunctia cromozomială, decalajul anafazic și endoreplicarea.
- Cea mai comună formă de mozaicism găsită prin diagnostic prenatal implică **trisomii**.
- Mozaicism: testul părinților și al fraților nu este util, dar testul copiilor purtători de mutație este obligatoriu (și trebuie propus diagnosticul preimplantar).



Sindromul Li-Fraumeni - criterii pentru diagnostic

- Sindromul Li-Fraumeni asociază: sarcoame, osteosarcoame, tumori cerebrale, sân, leucemie și carcinoame suprarenale.
- Acest sindrom de predispoziție pentru cancer este moștenit ca o tulburare autosomală dominantă și este asociat cu anomalii ale proteinei p53 (TP53). Responsabil pentru ~ 1% cancer de sân.

Tabelul 2 – Criterii clinice pentru sindromul Li-Fraumeni (Birch)

Proband cu orice cancer sau sarcom din copilărie, tumoare cerebrală sau tumoare adrenocorticală diagnosticată înainte de vârsta de 45 de ani

ȘI

Rudă de gradul I sau II cu cancer LFS (sarcom, cancer mamar, tumoare cerebrală, tumoare adrenocorticală sau leucemie) la orice vârstă

ȘI

Rudă de gradul I sau II cu orice cancer sub vârsta de 60 de ani

Tabelul 1. 2009 Criteriile Chompret pentru screeningul mutației liniei germinale TP53

Criteriu

I. Proband cu tumoră aparținând spectrului tumoral LFS (de exemplu, sarcom de țesut moale, osteosarcom, tumoră cerebrală, cancer de sân premenopauzal, carcinom adrenocortical, leucemie, cancer bronhoalveolar pulmonar) înainte de vârsta de 46 de ani ȘI cel puțin o rudă de gradul I sau II cu tumoră LFS (cu excepția cancerului de sân dacă probandul are cancer de sân) înainte de vârsta de 56 de ani sau cu tumori multiple; SAU

II. Proband cu tumori multiple (cu excepția tumorilor mamare multiple), dintre care două aparțin spectrului tumoral LFS și prima a apărut înainte de vârsta de 46 de ani; SAU

III. Pacient cu carcinom adrenocortical sau tumoră plex coroidiană, indiferent de istoricul familial.

Abreviere: LFS, Sindrom Li Fraumeni

Pacienți Li-Fraumeni - evitați radiografiile

– Prezentarea/gestionarea sindromului Li-Fraumeni necesită indicarea evitării razelor X (TDM de exemplu) și radioterapie, dacă este posibil. Într-adevăr, radioterapia este prima cauză a celui de-al doilea cancer la purtătorul mutației.

– În general, radioterapia trebuie evitată la pacienții cu sindrom Li-Fraumeni, deoarece indivizii prezintă un risc crescut de cancer secundar indus de radiații. În mod similar, trebuie evitată expunerea la scanări CT sau la raze X.

– La pacienții cu LFS care au primit RT pentru cancerul lor primar, 40% au dezvoltat o malignitate secundară în domeniul RT. Sarcomul țesuturilor moi a fost tipul predominant de cancer secundar în câmpul RT, în timp ce cancerul de sân a fost cel mai frecvent în afara câmpului RT.

– Deci, trebuie făcută urgent analiza pentru diagnostic și adaptarea terapeutică înainte de radioterapie, dacă este posibil!

Găsiți un specialist!

- Dacă aveți nevoie de sfaturi medicale, puteți căuta medici sau alți profesioniști din domeniul sănătății care au experiență cu această boală. Puteți găsi acești specialiști prin organizații de suport, studii clinice sau articole publicate în reviste medicale. De asemenea, vă recomandăm să contactați o universitate sau un centru medical terțiar din zona dvs., deoarece aceste centre tind să vadă cazuri mai complexe și să dispună de tehnologie și tratamente de ultimă generație.

- Dacă nu găsiți un specialist în zona dvs., încercați să contactați specialiști la nivel național sau internațional. Este posibil să vă poată îndruma către cineva cunoscut prin intermediul conferințelor sau cercetare. Unii specialiști pot fi dispuși să se consulte cu dvs. sau cu medicii locali prin telefon sau prin e-mail, dacă nu puteți călători la ei pentru îngrijire.

Cine să se testeze?

- persoanele cu risc crescut de sindrom Li-Fraumeni pe baza caracteristicilor lor clinice
- criterii Chompret
- Femeile cu cancer mamar cu debut precoce (mai puțin de 30 de ani) și fără mutație BRCA1 sau BRCA2 detectabilă.
- Persoanele cu carcinom adrenocortical indiferent de vârstă sau antecedente familiale.
- Persoanele cu carcinom plex coroidian, indiferent de vârstă sau antecedente familiale.
- Persoanele dintr-o familie cu o mutație TP53 cunoscută.
- Testarea prenatală poate fi luată în considerare pentru sarcinile cu risc în situații în care a fost identificată o mutație specifică TP53.

Metode de screening al sindromului Li-Fraumeni - Adulți

- Evaluare generală/examen fizic complet la fiecare 6 luni
- Evaluare promptă făcută de medicul primar pentru orice probleme medicale
- Cancer de sân/autoexaminare (vârsta de 18 ani și peste)
- Examen clinic de sân de două ori pe an (vârsta de 20 de ani și peste)
- Screening anual RMN de sân (vârste cuprinse între 20-75 de ani) - în mod ideal, alternativ cu RMN anual al întregului corp (o scanare la fiecare 6 luni)
- Luați în considerare mastectomia bilaterală care reduce riscul

(Rețineți că utilizarea ecografiei și a mamografiei a fost omisă)

- Tumoră cerebrală (vârsta de 18 ani și peste)
- RMN cerebral anual (primul RMN cu contrast - ulterior fără contrast dacă RMN-ul anterior este normal)
- Sarcom de țesut moale și os (vârsta de 18 ani și peste)
- RMN anual al întregului corp
- Ecografia abdomenului și pelvisului la fiecare 12 luni
- Cancer gastro-intestinal (vârsta de 25 de ani și peste)
- Endoscopie superioară și colonoscopie la fiecare 2-5 ani)
- Melanom (vârsta de 18 ani și peste)
- Examen dermatologic anual
- De asemenea, menționat, pentru familiile în care cancerul de sân a apărut deja la sau în jurul vârstei de 20 de ani - autoexaminarea și screeningul pot fi luate în considerare cu 5-10 ani înainte de cea mai timpurie vârstă de debut cunoscută. Același lucru este recomandat pentru cancerle gastro-intestinale - luați în considerare screeningul cu 5 ani înainte de debutul cunoscut al unui cancer gastro-intestinal în familie.

Sindromul Li – Fumeni - screening

• Pentru familiile în care cancerul de sân a apărut deja la sau în jurul vârstei de 20 de ani - conștientizarea și screeningul pot fi considerate cu 5-10 ani înainte de cea mai timpurie vârstă de debut cunoscută.

• Același lucru este recomandat pentru cancerule gastro-intestinale - luați în considerare screeningul cu 5 ani înainte de debutul cunoscut al unui cancer gastro-intestinal în familie.

Screening sindrom Li-Fraumeni-copii (de la naștere până la vârsta de 18 ani)

- Evaluare generală
- Examinare fizică completă la fiecare 3-4 luni
- Evaluare promptă făcută de medicul primar pentru orice probleme medicale
- Carcinom suprarenocortical
- Ecografia abdomenului și pelvisului la fiecare 3-4 luni
- În caz de ecografie nesatisfăcătoare, teste de sânge la fiecare 3-4 luni
- Tumoră pe creier
- RMN cerebral anual (primul RMN cu contrast - ulterior fără contrast dacă RMN-ul anterior este normal și nu există o anomalie nouă)
 - Sarcom de țesut moale și os
 - RMN anual al întregului corp

Sindromul Cowden - definiție

- Tulburare autosomal dominantă cu trichilemomi faciali, keratoză acrală, papiloame mucoase orale, polipi intestinului subțire și colorectal
- Denumit și sindrom hamartom multiplu
- Risc crescut de malignitate (cancer la sân și tiroidă), dar nu la polipi
- Polipii au aceeași histologie ca și sindroamele prolapsului mucoasei (colita cistică profundă)
- Histologie - caracteristici hamartomatoase cu dezorganizare și proliferare a mucoasei musculare
- Sindromul tumoral hamartom **PTEN** (fosfatază și tensin omolog) include boala Cowden (sindrom hamartom multiplu), sindromul Bannayan-Riley-Ruvulcaba (BRRS), **sindromul Proteus** și **sindromul tip Proteus**, care au toate mutații PTEN 1.200.000 de persoane



Sindromul Proteus

• Sindromul Proteus este o tulburare rară caracterizată prin creșterea excesivă a diferitelor țesuturi ale corpului. Cauza tulburării este o variantă mozaică într-o genă numită **AKT1**. O creștere excesivă asimetrică disproporționată apare într-un model mozaic (adică un model aleatoriu „neuniform” al zonelor afectate și neafectate). Persoanele afectate pot prezenta o mare varietate de complicații care pot include malformații scheletice progresive, tumori

benigne și maligne, malformații ale vaselor de sânge (malformații vasculare), boli pulmonare buloase și anumite leziuni ale pielii. La unii oameni, se pot dezvolta condiții care pun viața în pericol, legate de coagularea sângelui, inclusiv tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară.

- Această afecțiune se caracterizează prin diferite leziuni cutanate și subcutanate, inclusiv malformații vasculare, lipoame, hiperpigmentare și mai multe tipuri de nevi. Se crede că nevii cerebriformi sunt caracteristici tulburării. Creșterea excesivă progresivă, asimetrică a membrelor este patognomonică, iar pacienții au un habitus neobișnuit al corpului.

Criterii de diagnostic pentru sindromul Proteus

Constatări majore

- Creșterea excesivă distorsionantă, progresivă, de obicei cu debut postnatal, rezultând adesea în distorsiunea asimetrică a arhitecturii scheletice. Hemimegal-encefalia poate fi prenatală.

- Nevi de țesut conjunctiv cerebriform (CCTN), un tip specific de nev de țesut conjunctiv care se caracterizează prin caneluri profunde și girații, așa cum se observă la suprafața creierului.

- Nevul epidermic liniar verrucos (LVEN), un nev striat, pigmentat, aspru, care urmează adesea liniile lui Blaschko și poate fi prezent oriunde pe corp.

- Disregularea adipoasă, incluzând excesul de creștere lipomatoasă și lipoatrofia.

Altele:

- Malformații vasculare, inclusiv malformații capilare cutanate, modelare venoasă proeminentă sau varicozități și malformații limfatice

- Creșterea excesivă a altor țesuturi, cel mai frecvent splină, ficat, timus și tractul gastro-intestinal

- Tumori, cel mai frecvent meningioame. Au fost de asemenea raportate cistadenomele ovariene, cancerul de sân, adenomul monomorf parotid, mezoteliom și altele.

- Degenerare pulmonară buloasă

- Trăsături faciale dismorfice, inclusiv dolichocefalie, față lungă, fisuri palpebrale înclinate în jos și/sau ptoză minoră, punte nazală deprimată, nări largi sau antevertite și gură deschisă în repaus.

Sindromul tip Proteus

- Sindromul de tip Proteus descrie pacienții care nu îndeplinesc criteriile de diagnostic pentru sindromul Proteus, dar care împărtășesc o multitudine de trăsături clinice caracteristice ale bolii. Prevalența este necunoscută.

- Principalele caracteristici clinice includ creșterea excesivă a scheletului, creșterea hamartomatoasă a mai multor țesuturi, nevi de țesut conjunctiv cerebriform, malformații vasculare și nevi epidermici liniari. Mutațiile genei PTEN se găsesc în 50% din cazurile de sindrom asemănător Proteusului, făcându-le parte din grupul sindromului PTEN hamartom.

Sindromul Cowden

• Sindromul Cowden (cunoscut și sub denumirea de boală Cowden și sindrom hamartom multiplu) este o afecțiune autozomal dominantă, caracterizată prin excrescențe benigne denumite hamartomuri, precum și un risc crescut pe viață de cancer de sân, tiroidă, uter și alte tipuri de cancer.

• Este asociat cu mutații în PTEN pe 10q23.3, o genă supresoare tumorală cunoscută sub numele de fosfatază și tensină omologă, care are ca rezultat dereglarea căii mTOR care duce la erori în proliferarea celulară, ciclul celular și apoptoza.

• Mutațiile germinale PTEN sunt rare și extrem de penetrante.

• Cele mai frecvente afecțiuni maligne asociate sindromului sunt adenocarcinomul mamar (25-50%), urmat de uter ginecologic (5-28%), adenocarcinomul tiroidei (7%), carcinoamele renale, cu celule scuamoase ale pielii (4%), iar restul din colorectal, gastrointestina superioară, piele și creier/cognitiv.



Sindromul Peutz Jegers



Sindromul Peutz Jeghers - diagnostic

• **Sindromul Peutz-Jeghers** este o tulburare autosomală dominantă în care pot apărea polipi hamartomatoși în tot tractul gastro-intestinal. Acești polipi sunt histologic diferiți pentru

sindromul Peutz-Jeghers, și majoritatea pacienților au, de asemenea, pigmentare mucocutanată caracteristică. Există un risc crescut de multe tipuri de cancer, inclusiv un risc de cancer colorectal de 39% pe viață.

- Testarea genetică este indicată pentru a confirma diagnosticul și la rudele purtătorilor de mutație cunoscuți. Peste 90% dintre pacienții care îndeplinesc criteriile clinice pentru sindromul Peutz-Jeghers au o mutație patogenă identificabilă în gena STK11 [2]. În 38-50% din cazuri mutațiile patogene sunt *de novo* și nu moștenite. [2]. Multe sunt deleții care nu sunt preluate în secvențiere, aceasta necesitând MLPA.

Persoanele cu cel puțin 2 dintre următoarele caracteristici pot fi considerate a avea PJS:

- Cel puțin 2 polipi hamartomatoși de tip Peutz-Jeghers în intestinul subțire
- Pistruire caracteristică a gurii, buzelor, degetelor sau degetelor de la picioare
- Cel puțin o rudă diagnosticată cu PJS

Persoanelor care îndeplinesc aceste criterii li se recomandă să efectueze teste genetice pentru a căuta o mutație moștenită în gena STK11. Mai multe informații sunt prezentate mai jos.

Monitorizarea bărbaților și femeilor cu sindrom Peutz-Jeghers (mutații STK11)

Screening pentru cancer de sân și ovarian pentru femei

- Examen clinic de sân la fiecare 6 luni, începând cu vârsta de 30 de ani
- RMN și mamografie mamară anuală, începând cu vârsta de 30 de ani
- Examenul pelvian anual și frotiu PAP, începând cu vârsta de 18-20 ani
- Luați în considerare ecografia transvaginală, începând cu vârsta de 18-20 de ani

Screening pentru cancer la bărbați

- Examen testicular anual

Recomandări pentru bărbați și femei cu Peutz-Jeghers

- Colonoscopie la fiecare 2-3 ani, începând de la sfârșitul adolescenței
- Endoscopie superioară la fiecare 2-3 ani, începând de la sfârșitul adolescenței
- CT al intestinului subțire, RMN sau endoscopie cu capsulă video începând cu vârsta de 8-10 ani, cu urmărire până la vârsta de 18 ani, apoi la fiecare 2-3 ani
- Colangiopancreatografie prin rezonanță magnetică cu contrast sau ultrasunete endoscopică la fiecare 1-2 ani începând cu vârsta de 30-35 de ani

Opțiuni de reproducere

- Pentru pacienții de vârstă reproductivă, de consiliat cu privire la opțiunile pentru diagnostic prenatal și reproducere asistată, inclusiv diagnostic genetic pre-implantare.

Risc pentru rude

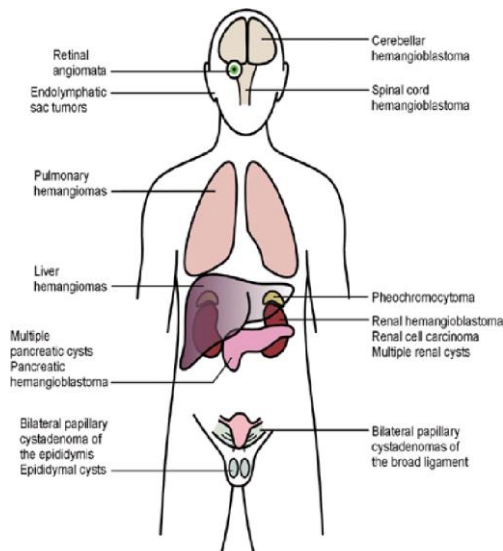
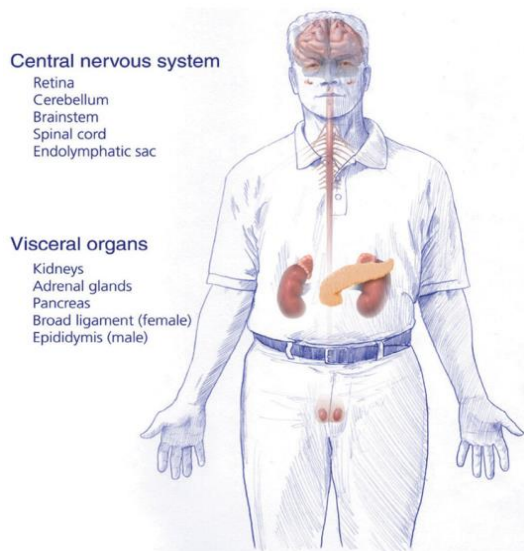
- Consiliați rudele cu privire la posibilul risc de cancer moștenit, opțiunile de evaluare a riscurilor și gestionarea acestora.
- Recomandați consiliere genetică și luarea în considerare a testelor genetice pentru rudele cu risc.

Ce este boala Von Hippel Lindau?

- **Sindromul Von Hippel Lindau (VHL)** este o afecțiune autosomal dominantă, asociată cu mutații ale genei VHL. Această genă este localizată pe cromozomul 3 și codifică o proteină

implicată în ubiquitinarea și degradarea factorului inductibil al hipoxiei (HIF).

- Lipsa degradării **HIF** determină supraexprimarea factorului de creștere vascular-endotelial F (VEGF). Cele mai frecvente caracteristici clinice sunt hemangioblastoamele retiniene și ale sistemului nervos central, dar este, de asemenea, frecvent asociată cu carcinoame ale celulelor renale, feocromocitoame și paraganglioame și, ocazional, cu tumori neuroendocrine pancreatice .



Manifestările inițiale ale bolii VHL

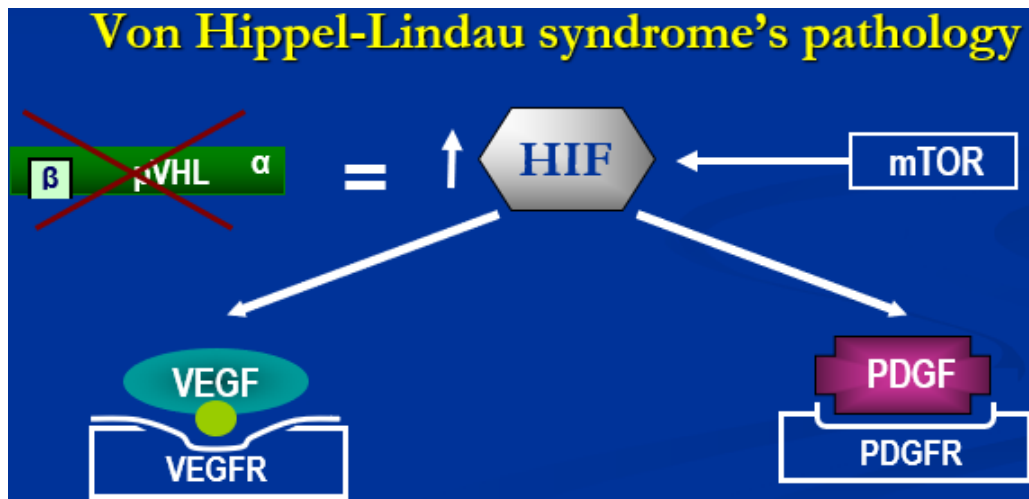
Manifestările inițiale ale bolii pot apărea în copilărie, adolescență sau maturitate, cu o vârstă medie la prezentarea inițială de aproximativ 26 de ani. Spectrul tumorilor asociate cu VHL include:

- Hemangioblastoamele creierului (cerebelului) și ale coloanei vertebrale
- Hemangioblastoamele capilare retiniene (angioame retiniene)
- Carcinoame renale cu celule clare (RCC)

Sindromul Von Hippel-Lindau

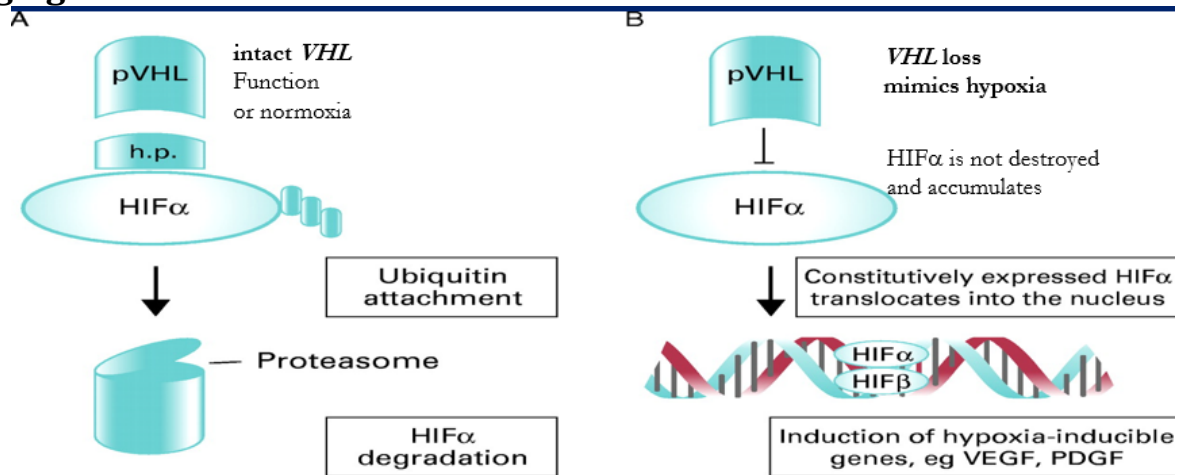
- Sindromul Von Hippel-Lindau (VHL) este o afecțiune ereditară asociată cu tumori care apar în mai multe organe.

- Tumorile din VHL includ hemangioblastoamele, care sunt tumori ale vaselor de sânge ale creierului, măduvei spinării și ale ochilor. Tumorile oculare se mai numesc și angioame retiniene. Persoanele cu VHL au, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta carcinom renal cu celule clare, care este un tip specific de cancer renal; feocromocitom, care este o tumoare a glandei suprarenale; și un tip de tumoare pancreatică cunoscută sub numele de tumoare pancreatică neuroendocrină. Alte caracteristici ale VHL includ chisturile renale, care sunt saci închiși, de obicei umpluți cu lichid; chisturi pancreatice, cistadenoame epididimale, care sunt tumori lângă testiculele unui om; și tumori ale sacului endolinfatic, care sunt tumori ale urechii și care pot cauza pierderea auzului.



Sursa: Kaelin WG. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:673–682

Funcționarea aberantă a genei von Hippel-Lindau (VHL) reglează angiogeneza



Rini BI *et al. J Clin Oncol* 2005; 23:1028-1043

Copyright © American Society of Clinical Oncology

Motivarea utilizării agenților anti-angiogenici în mRCC

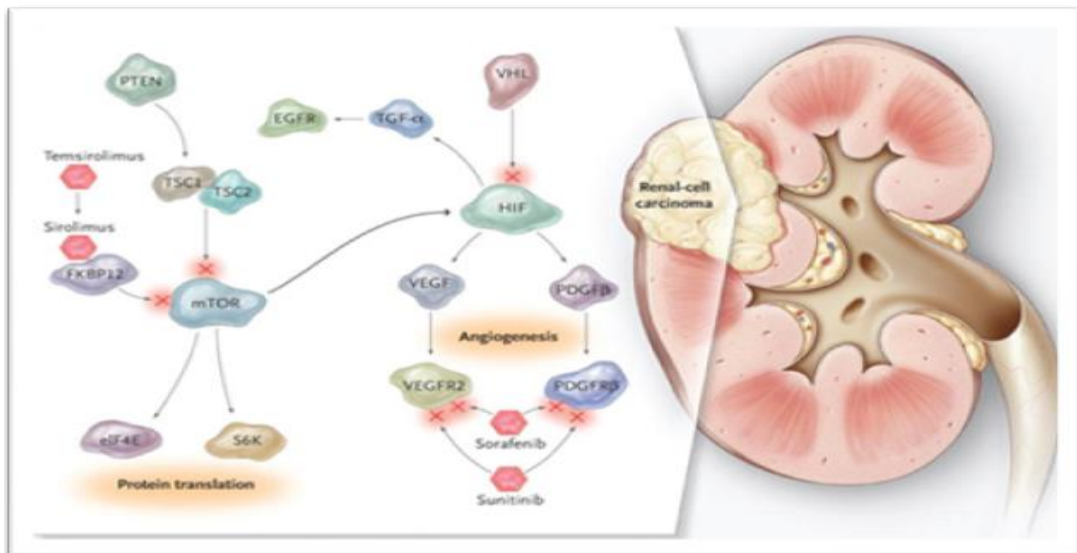
- RCC: tumori de origine epitelială diferită
- Rezultatul diferitelor anomalii genetice
- Diferite caracteristici morfologice
- **Cel mai frecvent tip: celulă clară: pierderea/mutația genei VHL**
- Permite transcrierea genelor induse de hipoxie



Arvid Lindau (1926)



Eugen von Hippel (1904)



Latif și colab. (1993) descriu relația dintre mutația VHL și cc-RCC
Sursa: Zambrano NR et al. J Urol 1999; 162:1246-58

Recomandări de urmărire pentru pacienții asimptomatici (I)

> Vârsta de 5 ani

- ecografie abdominală
- Examinarea fundului de ochi
- metanefrine urinare și plasmatice
- audiogramă (la fiecare 2 ani)

anual

Recomandări de urmărire pentru pacienții asimptomatici (II)

> vârsta de 15 ani

- ecografie abdominală
- examinarea fundului de ochi
- metanefrine urinare și plasmatice

de continuat anual

- audiogramă (la fiecare 2 ani)
- primul RMN sistematic al SNC (encefal + coloană vertebrală); această imagine trebuie să fie reînnoită la fiecare 2 ani în absența leziunilor sau în fiecare an în cazul în care leziunile trebuie monitorizate
- frecvența poate fi adaptată în funcție de dimensiunea și numărul de leziuni și de opinia neurochirurgului

Recomandări de urmărire pentru pacienții asimptomatici (III)

> vârsta de 18 ani

- mai întâi RMN abdominal sistematic, apoi alternând anual cu o ecografie abdominală în absența leziunilor

Dacă sunt detectate una sau mai multe leziuni, frecvențele RMN pot fi anuale sau pot fi adaptate în funcție de mărimea și numărul leziunilor;

O scanare abdominală trebuie efectuată numai în cazul unei leziuni mai bine caracterizate sau înainte de o posibilă intervenție chirurgicală;

- examinare a fundului de ochi, metanefrine urinare și plasmatice, audiogramă (la fiecare 2 ani), primul RMN sistematic SNC (encefal + coloană vertebrală), așa cum s-a recomandat înainte.

Sursa: Réseau National de Référence pour Cancers Rares d'Adulte PREDIR et Association VHL France

Tratament

• Cele două opțiuni principale de tratament sunt fotocoagularea pe leziuni mai mici și crioterapia pentru cele mai mari. Sunt necesare mai multe tratamente cu fotocoagulare sau crioterapie pentru a distruge complet tumora. Observarea leziunilor mai mici poate fi o opțiune, deoarece se știe că unele rămân stabile ani de zile sau chiar regresează.

• Se știe acum că VHL provoacă o suprareglare sau sunt sensibili la mulți factori de creștere, inclusiv VEGF și PDGF. Prin urmare, agenți antiangiogeni, cum ar fi bevacizumab (Avastin), au fost utilizați atât intravenos, cât și intravitreal.

• Până în prezent, studii limitate, inclusiv experiența instituțională, au descoperit că terapia anti-VEGF reduce cantitatea de exudație și poate îmbunătăți vederea, dar nu modifică dimensiunea leziunii. De remarcat, atât terapia sistemică anti-VEGF, cât și terapia fotodinamică, combinată cu terapia anti-VEGF intravitreală pentru hemangioblastomul cerebelos, au fost încercate cu un anumit succes.

• Leziunile mici sunt cel mai bine gestionate cu fotocoagulare timpurie. Leziunile mari răspund mai bine la crioterapie, dar de obicei au un prognostic slab.

Mesaj final

• Sindromul ereditar rar (SRE), cum ar fi sindromul Li-Fraumeni, poate avea un impact psihologic și emoțional profund asupra pacienților și poate fi complicat și mai mult de relațiile cu părinții și alți membri ai familiei

• Pentru membrii familiei RES cărora li s-au oferit teste genetice și consiliere, s-a observat că suferința specifică cancerului a fost asociată cu o calitate a vieții mai scăzută, un risc perceput mai mare de a avea o mutație TP53, fără antecedente personale de cancer și o un număr mai mare de rude de gradul I afectate de cancer.

Bibliografie

Lynch syndrome | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program". rarediseases.info.nih.gov. Retrieved 4 October 2019.

Christian P. Kratz, Maria Isabel Achatz, Laurence Brugières et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. Clin Cancer Res. 2017.

Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F et al. ESMO Guidelines Committee Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019 Vol 30: 1558-1571

Malloff ET. Genetic counseling In :*Cancer Principles and Practice of Oncology-Handbook of clinical cancer genetics*. Wolters Kluwer/Lipincott Williams&Wilkins.2013: 1-22.

Jasperson KW. Genetic testing by cancer site: Colon (Nonpolyposis). In Matloff ET (ed) *Cancer Principles and Practice of Oncology-Handbook of clinical cancer genetics*. Wolters Kluwer/Lipincott Williams&Wilkins.2013: 71-92

II.11.1 Șanse oferite de chirurgia profilactică în programul personalizat de monitorizare oncogenetică – Cancer de sân și ovarian

Obiective de învățare

- cunoașterea rolului principal al chirurgiei profilactice în prevenirea cancerului de sân și ovarian la pacienții cu risc ridicat
- indicații, avantajele și dezavantajele chirurgiei profilactice
- cunoașterea principalelor tipuri de intervenții chirurgicale, complicațiile și posibilitățile de reconstrucție după mastectomie

Introducere

• Odată ce au detectat purtătorii de mutații genetice, departamentele de genetică trebuie să recomande fie metode de monitorizare, fie chiar tratamente pentru a reduce riscul de a dezvolta boala la care purtătorul este predispus.

• Factorul genetic este implicat în apariția a 5-10% din cancerul de sân. Principalele tulburări genetice care cresc riscul de cancer mamar – mutații BRCA1 sau BRCA2 cele mai recunoscute:

- riscul pe toată durata vieții pentru cancerul de sân este de la 50% până la 85% în rândul purtătorilor BRCA1 și aproximativ 45% în rândul purtătorilor BRCA2;
- femeile cu origini de evrei Ashkenazi sunt cunoscute a fi la risc ridicat pentru mutația BRCA, deși ele pot înregistra, de asemenea, procente mai mari pentru alte mutații;

• Cele mai multe cazuri moștenite de cancer mamar au fost asociate cu două gene: BRCA1 și BRCA2. Femeile cu o genă BRCA1 anormală par să aibă un prognostic mai rău decât femeile cu o genă BRCA2 anormală.

• Un rezultat pozitiv al testului indică faptul că o persoană cu mutație BRCA1 sau BRCA2 are un risc crescut de a dezvolta anumite tipuri de cancer. Cu toate acestea, s-ar putea ca femeile care moștenesc o mutație BRCA1 sau BRCA2 să nu facă niciodată cancer mamar sau ovarian.

Managementul purtătorilor de BRCA

- Recomandare de supraveghere/screening:
 - Mamografie digitală cu sau fără tomosinteză digitală a sânelor anual începând cu vârsta de 30 de ani
 - RMN de sân trebuie efectuat anual începând cu vârsta de 25 până la 30 de ani.
- Chimioprevenție
- Salpingo-ovariectomie bilaterală
 - Nu există dovezi privind eficacitatea screeningului cancerului ovarian
- Mastectomia profilactică bilaterală

Ce este „chirurgia profilactică”?

Potrivit Institutului Național al Cancerului,

• „Chirurgia profilactică este o formă de intervenție chirurgicală al cărei scop este de a minimiza sau preveni riscul de a dezvolta cancer într-un organ sau glandă care încă nu a

dezvoltat cancer și este cunoscută a avea un risc crescut de a dezvolta cancer.”

„**O intervenție chirurgicală** pentru îndepărtarea unui organ sau glandă care nu prezintă semne de cancer, în încercarea de a preveni dezvoltarea cancerului acelui organ sau glandă. **Chirurgia profilactică** este uneori aleasă de persoanele care știu că prezintă un risc crescut de a dezvolta cancer. ”

Ce este „mastectomia profilactică”?

- „**Mastectomia profilactică** este o **intervenție chirurgicală** pentru îndepărtarea unuia sau a ambilor sâni pentru a reduce riscul de a dezvolta **cancer mamar**. Potrivit Institutului Național al Cancerului, mastectomia profilactică la femeile care au o mutație genică BRCA1 sau BRCA2 poate reduce riscul de a dezvolta cancer de sân cu 95% ”.

- „**Mastectomia profilactică** poate reduce șansele de a dezvolta cancer de sân la femeile cu risc crescut de boală: pentru femeile cu mutație BRCA1 sau BRCA2, mastectomia profilactică reduce riscul de a dezvolta cancer de sân cu 90 până la 95%.”

Mastectomia profilactică

- Se așteaptă să provoace o creștere a speranței de viață în comparație cu screening-ul; în același timp, este eliminată anxietatea dezvoltării neoplaziei, care poate influența calitatea vieții la purtătorii BRCA.

- Există multe variante tehnice pentru mastectomia profilactică. Dintre toate variantele, mastectomia care conservă mamelonul a devenit favorită - aceasta este o intervenție care îndepărtează glanda mamară, dar păstrează areola, mamelonul și pielea care acoperă glanda mamară. Această intervenție are avantaje cosmetice și se realizează fie printr-o incizie axilară, în pliul submamar, fie una radială. Această procedură chirurgicală nu compromite rezultatul oncologic/profilactic.

- Pentru a efectua o mastectomie care conservă mamelonul în condiții bune și cu rezultate bune, echipa chirurgicală trebuie să aibă multă experiență. O atenție deosebită trebuie acordată pentru a nu lăsa țesut mamar macroscopic, în special la extremitățile glandei, extensii (de exemplu: coada axilară), pliul submamar sau în apropierea mamelonului și a areolei.

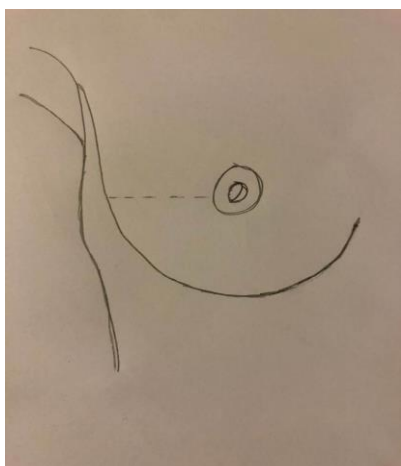
- De asemenea, disecția trebuie efectuată cu precizie, lambourile cutanate și complexul mamelonar trebuie pregătite meticulos pentru a nu compromite vascularizarea.

- Toți pacienții care au beneficiat de mastectomie bilaterală profilactică pot beneficia, de asemenea, de reconstrucție mamară, în absența contraindicațiilor. Impactul negativ al mastectomiei este, de asemenea, redus, atât fizic, cât și psihologic.

- Este indicat să se efectueze investigații imagistice complete (ecografie mamară, mamografie și RMN mamar) ori de câte ori un pacient alege mastectomia profilactică bilaterală. Scopul acestor investigații este de a minimiza riscul de detectare a cancerului ocult la examenul patologic final.

- Biopsia ganglionului sentinela în mastectomia profilactică este controversată, dar nu este recomandată pentru un potențial carcinom ocult.

Tipuri de incizie – mastectomie cu conservarea mamelonului



Incizie orizontală



Incizie verticală



Incizie inframamară
subcutanată

Mastectomia profilactică

Există câteva probleme de discutat cu pacientul înainte de a decide efectuarea unei mastectomii profilactice:

- În aproximativ 5% din cazuri, există riscul dezvoltării unei boli neoplazice pe țesutul mamar ectopic sau restant.

- Morbiditatea și complicațiile chirurgicale apar în 15-20% din cazuri. Acestea includ ischemie sau necroză a pielii sau a mamelonului, hematom, serom, infecții, precum și complicații ale reconstrucției mamare care pot continua îndepărtarea implantului.

- Într-o proporție considerabilă de cazuri, sunt necesare reintervenții pentru corectarea imperfecțiunilor sau datorate complicațiilor

- Prezența sechelelor precum lipsa sensibilității la areolă și mamelon, parestezie sau senzație de durere

- Necesitatea reajustării la o nouă imagine corporală

- Reconstrucția sânelui după mastectomia profilactică poate fi efectuată folosind:

- Reconstrucția mamară pe bază de implant

- Reconstrucția sânelui autolog

- Nu au existat diferențe în ceea ce privește calitatea vieții legate de sănătate între aceste două grupuri.

- Pacienții la care reconstrucția sânelui a folosit implanturi au fost semnificativ mai puțin satisfăcuți decât cei la care reconstrucția a fost efectuată cu țesut autolog.

- Beneficiile mastectomiei profilactice par a fi mai mari la femeile mai tinere decât la femeile în vârstă. Acest lucru se datorează faptului că femeile mai tinere au mai mulți ani de viață în față.

- Pentru o femeie în vârstă de 30 de ani care are o mutație genică *BRCA1* sau *BRCA2*, mastectomia profilactică poate adăuga 3-5 ani la durata vieții sale;

- Pentru femeile de 60 de ani și peste, câștigul duratei de viață după o mastectomie profilactică este mic.

- Cancer de sân contralateral - mastectomie profilactică contralaterală

- Purtătorii BRCA cu cancer mamar prezintă un risc mai mare de cancer mamar contralateral, 25% comparativ cu cei care nu sunt purtători, 3-6%.

- Riscul este mai mare pentru purtătorii BRCA 1

- Mastectomia profilactică contralaterală reduce riscul de cancer mamar contralateral cu 91-93%.

- Beneficii pentru supraviețuire – niciunul/unele studii nu sugerează beneficii în a doua decadă de urmărire după diagnosticul primului cancer mamar.

Salpingo-ovariectomia profilactică

- Meta-analiza a arătat că salpingo-ovariectomia profilactică reduce semnificativ riscul de cancer ovarian la pacienții cu mutații BRCA 1 și BRCA 2.

- Tratamentul de substituție hormonală utilizat după salpingo-ovariectomie profilactică nu crește riscul de cancer mamar.

- Salpingo-ovariectomia profilactică poate fi realizată prin abordare laparoscopică (chiar și prin acces trans-mamar) în același timp cu mastectomia și reconstrucția mamară. Avantaje: rezultate cosmetice bune fără a crește rata complicațiilor.

- NCCN recomandă femeilor care suferă o mutație *BRCA1* sau *BRCA2* să facă ovariectomie profilactică între 35-40 de ani (sau după finalizarea fertilității).

- Femeile cu mutație *BRCA2* tind să fie diagnosticate cu cancer ovarian la o vârstă mai târzie decât femeile cu mutație *BRCA1*. Deci, femeile cu mutație *BRCA2* care au avut mastectomie profilactică bilaterală pot întârzia ovariectomia până la vârsta de 40-45 de ani.

Cancer peritoneal primar după intervenția chirurgicală profilactică:

Incidență 1-2%

Intervalul de la chirurgia profilactică la cancerul peritoneal variază de la 12 la 84 de luni.

Cancerele ovariene și peritoneale primare sunt histologic similare cu epiteliul mullerian.

Comparativ cu cancerul ovarian, cancerul peritoneal primar se caracterizează prin pierderea heterozigotității la locii cromozomiali și supraexpresia oncogenei HER2 pe imunohistochimie.

Cancer peritoneal după intervenție chirurgicală profilactică:

Posibilele mecanisme care ar putea explica originea cancerului peritoneal după salpingo-ovariectomie profilactică:

- prezența leziunii precanceroase/carcinoamelor intraepiteliale tubare seroase în timpul salpingectomiei și posibilitatea ca leziunea să se fi metastazat la peritoneu înainte de procedura profilactică
 - salpingo-ovariectomia a fost incompletă, ceea ce înseamnă că ar putea exista un rest ovarian sau tubar postoperator.
 - originea primară a cancerului peritoneal/originea apendicelui

Chirurgie profilactică

Institutul Național al Cancerului din Franța a prezentat beneficiile supraviețuirii după intervenția chirurgicală profilactică (KURIAN 2010):

- salpingo-ovariectomie profilactică efectuată la 40 de ani -

15% pentru femeile cu mutație BRCA1

6% pentru femeia cu mutație BRCA2

- Mastectomia profilactică efectuată la 30 de ani

13% pentru femeile cu mutație BRCA1

8% pentru femeile cu mutație BRCA2

Mesaj final

- Mastectomia profilactică poate fi monitorizată, în majoritatea cazurilor, în același timp cu reconstrucția sânilor - un element psihologic foarte important

- Salpingo-ovariectomia profilactică poate fi efectuată în același timp cu mastectomia profilactică, cu cicatrici minime sau cu impact psihologic

- Mastectomia profilactică nu implică îndepărtarea ganglionului sentinelă sau

limfadenectomia axilară, evitând neajunsurile acestor proceduri suplimentare

- Chirurgia profilactică nu reduce în totalitate riscul de a dezvolta cancer mamar sau ovarian

Bibliografie

Choosing high-risk screening vs. surgery and the effect of treatment modality on anxiety and breast-specific sensuality in BRCA mutation carriers. Rojas KE¹, Butler E², Gutierrez J³, Kwait R⁴, Laprise J⁵, Wilbur JS⁵, Spinette S⁶, Raker CA⁵, Robison K⁵, Legare R⁵, Gass J⁵, Stuckey A⁵. *Gland Surg.* 2019 Jun;8(3):249-257.

Differences between screen-detected and interval breast cancers among BRCA mutation carriers. Pilewskie M¹, Zabor EC², Gilbert E³, Stempel M³, Petruolo O³, Mangino D³, Robson M⁴, Jochelson MS⁵. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 May;175(1):141-148.

Perioperative Management of Women Undergoing Risk-reducing Surgery for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. AlHilli MM¹, Al-Hilli Z². *J Minim Invasive Gynecol.* 2019 Feb;26(2):253-265.

Complications, risk factors, and patients-reported outcomes after skin-sparing mastectomy implafollowed by breast reconstruction in women with BRCA mutations. Moberg IO¹, Schou Bredal I², Schneider MR³, Tønseth KA⁴, Schlichting E⁵. *J Plast Surg Hand Surg.* 2018 Aug;52(4):234-239.

The Use of Sentinel Lymph Node Biopsy in *BRCA1/2* Mutation Carriers Undergoing Prophylactic Mastectomy: A Retrospective Consecutive Case-Series Study. Câmara S¹, Pereira D², André S², Mira B³, Vaz F³, Oom R⁴, Marques JC⁵, Leal de Faria J⁴, Rodrigues Dos Santos C⁴. *Int J Breast Cancer.* 2018 Jan 1;2018:1426369.

Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. Marchetti C¹, De Felice F², Palaia I³, Perniola G⁴, Musella A⁵, Musio D⁶, Muzii L⁷, Tombolini V⁸, Panici PB⁹. *BMC Womens Health.* 2014 Dec 12;14:150.

Prophylactic Surgery: For Whom, When and How? Mau C¹, Untch M¹. *Breast Care (Basel).* 2017 Dec;12(6):379-384

Impact of preoperative BRCA1/2 testing on surgical decision making in patients with newly diagnosed breast cancer. Yadav S¹, Jinna S², Pereira-Rodrigues O², Reeves A³, Campian S³, Sufka A³, Zakalik D^{3,4}. *Breast J.* 2018 Jul;24(4):541-548.

Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. Eleje GU¹, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Aug 24;8

Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. Lostumbo L¹, Carbine N, Wallace J, Ezzo J. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4)

Bilateral prophylactic mastectomy in BRCA mutation carriers: what surgeons need to know. Franceschini G, Di Leone A, Terribile D, Sanchez MA, Masetti R. *Ann Ital Chir.* 2019;90:1-2.

Breast cancer treatment in mutation carriers: surgical treatment. Biglia N¹, D'Alonzo M, Sgro LG, Tomasi Cont N, Bounous V, Robba E. *Minerva Ginecol.* 2016 Oct;68(5)

Prophylactic mastectomy with immediate reconstruction combined with simultaneous laparoscopic salpingo-oophorectomy via a transmammary route: a novel surgical approach to female BRCA-mutation carriers. Perabò M¹, Fink V, Günthner-Biller M, von Bodungen V, Friese K, Dian D. *Arch Gynecol Obstet.* 2014 Jun;289(6)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology: Genetic/familial high-risk assessment—breast, ovarian and pancreatic cancer. Version 1.2020. <http://www.nccn.org>, 2020.

Lostumbo L, Carbine NE, Wallace J. Prophylactic mastectomy for the prevention of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* (11):CD002748, 2010

Hartmann LC, Lindor NM. The role of risk-reducing surgery in hereditary breast and ovarian cancer. *N Engl J Med*. 374(5):454-68, 2016.

Primary peritoneal cancer in *BRCA* carriers after prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. Christos Iavazzo,¹ Ioannis D. Gkegkes,² and Nikolaos Vrachnis³. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2016; 17(2): 73–76.

Contralateral prophylactic mastectomy: current perspectives. Katharine Yao,¹ Mark Sisco,² and Isabelle Bedrosian³. *Int J Womens Health*. 2016; 8: 213–223.

Contralateral Prophylactic Mastectomy in Women with Unilateral Breast Cancer Who Are Genetic Carriers, Have a Strong Family History or Are just Young at Presentation. Victoria Teoh,* Marios-Konstantinos Tasoulis, and Gerald Gui. *Cancers (Basel)*. 2020 Jan; 12(1): 140.

Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. D Gareth R Evans,^{1,*} Richard Clayton,² Paul Donnai,² Andrew Shenton,¹ and Fiona Lalloo¹. *Eur J Hum Genet*. 2009 Nov; 17(11): 1381–1385.

 **II.11.2. Șanse oferite de chirurgia profilactică
în cadrul programului de monitorizare oncogenetică
personalizată - Cancer colorectal**

Obiective de învățare

- Să știe care este abordarea chirurgicală optimă la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială
- Să știe care este abordarea chirurgicală optimă la pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers
- Să știe care este abordarea chirurgicală optimă în sindromul Lynch

Introducere

- Sindroamele foarte penetrante, cum ar fi sindromul Lynch (LS), polipoza adenomatoasă familială (FAP) și alte sindroame de polipoză reprezintă 3-5% din toate diagnosticele CRC, deși factorii ereditari reprezintă aproximativ 35% din riscul de cancer colorectal (CRC);
- progrese în diagnosticul genetic, controlul endoscopic sau chirurgical, precum și intervențiile în stilul de viață = oportunități de prevenire a CRC și tratament eficient la persoanele susceptibile.
- intervențiile de reducere a riscurilor includ supravegherea endoscopică, precum și abordările chirurgicale preventive;
- Diferite strategii în funcție de tipul de risc ereditar.

Abordarea chirurgicală optimă la pacienții cu polipoză adenomatoasă familială (FAP)

- Cancerul de colon se va dezvolta inevitabil la pacienții cu FAP dacă nu este îndepărtat colonul.
- Proctocolectomia va preveni cancerul de colon la pacienții cu FAP.
- Chirurgia profilactică poate fi planificată de obicei la un moment adecvat pacientului, pe baza riscului de cancer, evaluat colonoscopic.
- Momentul și alegerea procedurii chirurgicale ar trebui să ia în considerare educația, planificarea familială și dezvoltarea emoțională a pacientului și fiabilitatea acestora pentru participarea la evaluări ulterioare.

Abordarea chirurgicală optimă la pacienții cu FAP - alegerea intervenției chirurgicale

Supravegherea colonoscopică permite evaluarea poverii și distribuției adenomului, ghidând momentul și tipul de intervenție chirurgicală profilactică necesară în funcție de:

1. numărul de polipi rectal,
2. dimensiunea polipilor;
3. prezența displaziei de grad înalt,
4. genotip
5. consecințele funcționale ale procedurii chirurgicale.
6. respectarea supravegherii de urmărire.

Colectomie totală cu anastomoză ileorectală (IRA)

- pacienții cu o prezervarea rectului (<20 polipi) dacă toate adenoamele rectale au un diametru <5 mm și orice polip > 5 mm poate fi îndepărtat endoscopic.

- Decizia de a prezerva rectul se ia pe baza riscului viitor al cancerului rectal, fenotipul polipozei în rect, pe considerente funcționale și pe genotip.

Proctocolectomie și anastomoză anală a sacului ileal (IPAA)

- cancer rectal,
- povară mare de polipi rectali (> 20 adenoame sincrone, adenoame cu displazie de grad înalt, adenoame mari (> 10 mm)),
- fenotip sever (> 1000 adenoame sincrone)
- pacienții cu respectarea slabă a supravegherii ulterioare.

Proctocolectomie totală cu ileostomie finală

- pentru pacienții cu:

1. funcție slabă a sfincterului,
2. incontinență,
3. cancer rectal distal,
4. cancerele care necesită radiație,
5. pentru a evita consecințele funcționale ale unei puni ileoanale.

- Frecvența mișcărilor peristaltice, defecația nocturnă și utilizarea tampoanelor de incontinență sunt mai frecvente la puna ileală, deși urgența fecală este redusă.

- Disfuncția sexuală, restricția dietetică sau complicațiile postoperatorii nu sunt semnificativ diferite între cele două tehnici (IRA și IPAA).

- Se recomandă o examinare extinsă pentru a verifica manifestările extracolonică înainte de rezecția colorectală.

- Fecunditatea femeilor cu FAP:

- înainte de operație și după colectomie cu anastomoză ileorectală s-a raportat că este similară cu cea a populației generale.

- a scăzut la 54% în urma proctocolectomiei cu anastomoză pungă-anală ileală.

- problemele de fertilitate postoperatorie par a fi mai frecvente la femeile care au avut prima procedură chirurgicală la o vârstă mai mică.

Se recomandă ca reducerea semnificativă a fecundității feminine după anastomoza pungă-anală ileală să fie comunicată femeilor tinere cu FAP înainte de operație.

Sursa: Nieuwenhuis MH, Douma KF, Bleiker EM, et al. Fertilitatea feminină după intervenția chirurgicală colorectală pentru polipoză adenomatoasă familială: un studiu transversal la nivel național. Ann Surg 2010; 252:341-4

Indicații pentru excizia rectală după IRA:

1. dezvoltarea cancerului rectal,
2. Polipi > 10 mm diametru,
3. polipi cu displazie de grad înalt,
4. creșteri importante ale numărului de polipi între examinări.

Rezultatele funcționale după conversia unui IRA în IPAA sunt similare procedurilor IPAA primare. Ratele de complicație și ratele de eșec ale punii sunt raportate a fi similare, dar conversia la IPAA nu va fi posibilă la un procent mic de pacienți.

von Roon AC, Tekkis PP, Lovegrove RE și colab. Compararea rezultatelor anastomozei ileală pungă-anală pentru polipoză adenomatoasă familială cu și fără anastomoză ileorectală anterioară. Br J Surg 2008; 95: 494-8.

Abordarea chirurgicală optimă la pacienții cu FAP - Risc de neoplazie și cancer în punga ileală

- un risc foarte mic de adenocarcinom după un IPAA, dezvoltat în mucoasa rectală reziduală sau în zona de tranziție anală (ATZ) (75%) și în componenta ileală a pungii (25%).
- În prezent, aproape toate pungile sunt construite cu ajutorul dispozitivelor de capsare, ceea ce duce la conservarea mucoasei ATZ.
- Riscul de adenom al IPAA la 10 ani este de 45-51% după IPAA capsat.
- Riscul cumulativ de a dezvolta un carcinom de pungă la 10 ani de urmărire este de 1%.
- Un studiu clinic Mayo - timpul mediu până la dezvoltarea displaziei = 149 luni.
- Astfel, deși riscul de displazie severă și cancer este scăzut, se recomandă pe tot parcursul vieții supravegherea endoscopică anuală a oricărei mucoase rectale rămase, a mucoasei ATZ și a pungii ileale.

Abordarea chirurgicală optimă la pacienții cu sindrom Peutz-Jeghers

- polipectomie electivă pentru prevenirea complicațiilor legate de polip.
- Polipii intestinului subțire cu o dimensiune mai mare de 1,5-2 cm (sau mai mici dacă sunt simptomatici) ar trebui luați în considerare pentru rezecția electivă pentru a preveni invaginația.

(GRADUL dovezilor: scăzut; Puterea recomandării: slabă)

Abordarea chirurgicală optimă în sindromul Lynch (LS)

- Pacienții care îndeplinesc criteriile Amsterdam pentru diagnosticarea cancerului colorectal ereditar nepolipozic (HNPCC) au un risc de cancer colorectal pe viață care se apropie de 50% și o rată a cancerului metacronic de aproximativ 25%;
- **Fără chirurgie profilactică;**
- **Colonoscopie de supraveghere** (vârsta debutului trebuie stratificată în funcție de gena asociată LS).
- **Pentru pacienții cu LS care dezvoltă cancer - rezecția chirurgicală** reprezintă terapia de primă linie.
- Cele două proceduri chirurgicale luate în considerare sunt colectomia segmentară (tratarea leziunii maligne) versus colectomia totală (tratarea leziunii maligne și ca prevenire secundară a cancerului metacronic);
- Colectomia totală (TC) este operația preferată pentru cancerul de colon primar de către unii autori, în special la persoanele afectate mai tinere și la cei cu fenotipuri mai severe;
- Stupart DA și colab. (Colorectal Dis. 2011 Dec; 13 (12): 1395-9) au comparat supraviețuirea după TC cu colectomia segmentară (SC) în HNPCC într-un studiu prospectiv de cohortă; după 6 ani de urmărire, cancerul de colon metacronic a apărut la 21% dintre pacienții cu SC și la niciunul dintre pacienții cu TC. Riscul de a dezvolta cancer metacronic după SC a fost de 20% la 5 ani.
- Cu toate acestea, nu există dovezi clare că o intervenție chirurgicală mai extinsă conferă un beneficiu de supraviețuire și conferă un risc mai mare de diaree cronică și/sau incontinență.

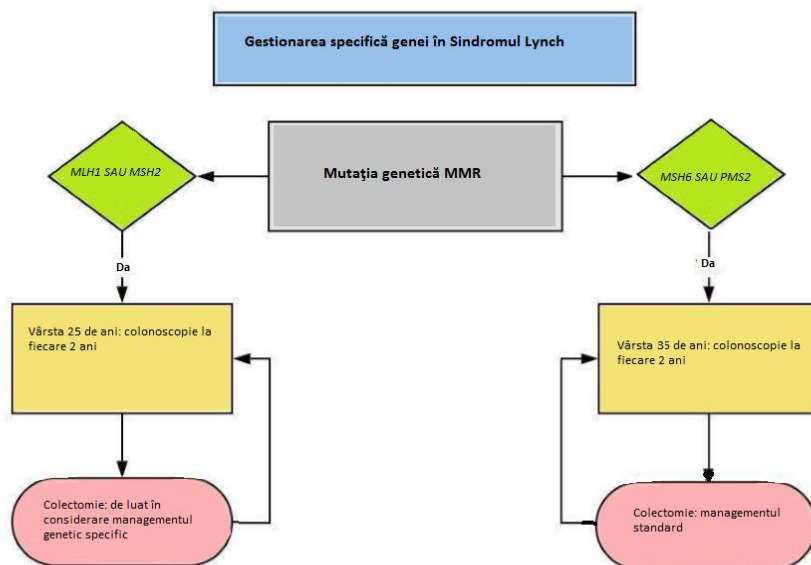
Abordarea chirurgicală optimă în sindromul Lynch (LS) - alegerea intervenției chirurgicale

Influențată de:

- riscurile de cancer metacronic;
- localizarea tumorii (două treimi din cancerele de colon apar în colonul proximal),
- consecințele funcționale ale intervenției chirurgicale;
- vârsta pacientului,

- dorințele pacientului.

Abordarea chirurgicală optimă în sindromul Lynch (LS)



La pacienții cu LS cu mutații MLH1 sau MSH2 care dezvoltă cancer de colon sau neoplazie colonică care nu se pretează controlului endoscopic

colectomie segmentară vs totală / aproape totală

- pentru pacienții cu LS cu mutații MSH6 sau PMS2 nu există dovezi suficiente pentru beneficiul oncologic al colectomiei extinse peste rezecția segmentară.
- Atunci când excizia abdominală-perineală poate fi evitată, o rezecție anterioară standard este o opțiune rezonabilă pentru tratarea cancerelor rectale la pacienții cu LS, chiar dacă colonul rezidual prezintă un risc ridicat de neoplazie metacronică.
- Există un risc crescut de cancer endometrial (al doilea cel mai frecvent), ovar, stomac, intestin subțire, tract hepatobiliar, tract urinar superior, creier și cancer de piele.
- Histerectomia profilactică și salpingo-ovarietomia efectuate după finalizarea fertilității au beneficii potențiale de salvare a vieții.

Mesaj final

- Colectomia subtotală sau totală reprezintă o recomandare preferată în prezent pentru persoanele cu risc ereditar de cancer de colon;
- Cu toate acestea, decizia cu privire la amploarea intervenției chirurgicale ar trebui să ia în considerare riscul pacientului de apariție a cancerelor suplimentare, riscul chirurgical cu rezecție suplimentară și preferințele pacientului.
- Momentul operației este decis în funcție de riscul de cancer pe baza constatărilor colonoscopiei.

Bibliografie

Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (Lynch sdr)

Valle L, de Voer RM, Goldberg Y, et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Molecular Aspects of Medicine* 2019; 69: 10-26

Stupart DA, Goldberg PA, Baigrie RJ, Algar U, Ramesar R. Surgery for colonic cancer in HNPCC: total vs segmental colectomy. *Colorectal Dis.* 2011 Dec;13 (12):1395-9

Boland PM, Yurgelun MB, Boland CR. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA Cancer J Clin.* 2018 May;68(3):217-231.

Guidelines for the management of hereditary colorectal cancer from the British Society of Gastroenterology (BSG)/ Association of Coloproctologists of Great Britain and Ireland (ACPGBI)/ United Kingdom Cancer Genetics Group (UKCGG). Revised Friday, 04, October, 2019. Available at <https://www.bsg.org.uk/resource/guidelines-for-the-management-of-hereditary-colorectal-cancer.html>

Kalady, M. F. and Church, J. M. (2015), Prophylactic colectomy: Rationale, indications, and approach. *J. Surg. Oncol.*, 111: 112-117

Hereditary polyposis colorectal cancer syndromes-

Stjepanovic et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 0: 1-14, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz233

Buisine MP, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al. La polypose associée à MUTYH : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) [MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)]. *Bull Cancer.* 2020;107(5):586-600. doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.004

Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57(5): 704-713.

Melnitchouk N, Saadat LV, Bleday R, Goldberg JE. A decision analysis for rectal-sparing familial adenomatous polyposis: total colectomy with ileorectal anastomosis versus proctocolectomy with IPAA. *Dis Colon Rectum* 2019; 62(1): 27-32.

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50(5): 636-641.

Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2439-2450.

Bleijenberg AG, Ijspeert JE, van Herwaarden YJ et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5- year international cohort study. *Gut* 2019

Rodriguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* 2019; 51(2): 142-151.

Kelley, R.K.; Van Bebber, S.L.; Phillips, K.A.; Venook, A.P. Personalized medicine and oncology practice guidelines: a case study of contemporary biomarkers in colorectal cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011, 9, 13-25.

II.12. Monitorizarea pacienților cu cancer ereditar (adaptarea asistenței medicale - medicină personalizată)

II.12.1. Monitorizarea pacienților diagnosticați cu cancer ereditar și a familiilor acestora

Obiective de învățare

Se va învăța despre:

- Ce este screeningul genetic, consilierea genetică și testarea genetică?
- Cine este candidat la consiliere genetică?
- Ce ar spune un rezultat pozitiv al testului genetic despre riscul de cancer?
- Monitorizarea cancerului ereditar de sân și ovarian.
- Monitorizarea cancerelor colo-rectale ereditare.
- Ce este chimioprevenția?

Introducere

- Sindromul cancerului ereditar - un tip de tulburare moștenită în care există un risc mai mare decât normal pentru anumite tipuri de cancer.
- Majoritatea cancerelor sunt sporadice. Sindroamele cancerului ereditar sunt cauzate de mutații (modificări) la anumite gene transmise de la părinți la copii. Într-un sindrom de cancer ereditar, anumite tipare de cancer pot fi observate în cadrul familiilor.
- Aceste tipare includ: a avea mai mulți membri apropiați ai familiei (cum ar fi o mamă, fiica și sora) cu același tip de cancer, dezvoltarea cancerului la o vârstă fragedă sau dezvoltarea a două sau mai multe tipuri de cancer la aceeași persoană.
- Exemple de sindroame ale cancerului ereditar sunt: sindromul ereditar al sânelui și al ovarului, sindromul Li-Fraumeni, sindromul Cowden și sindromul Lynch, numit și *sindromul cancerului familial* și sindromul cancerului moștenit.

Cancerul este sporadic, familial sau ereditar?

Cum putem ști?

1. Istoricul familial
2. Testarea genetică
3. Sfatul genetic (consiliere)



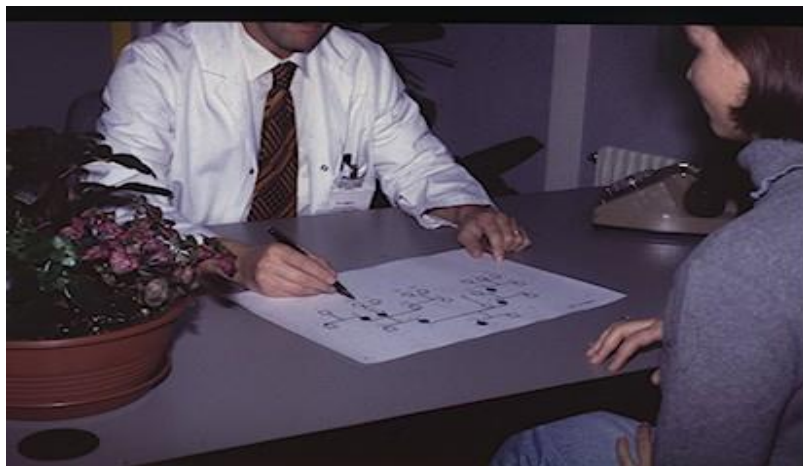
Ce trăsături din istoricul personal al familiei unei persoane sugerează cancer ereditar?

- Vârstă fragedă la diagnostic (tipic <50 de ani): sân, colon și uter
- Mai mulți membri ai familiei din aceeași familie, cu același cancer
- Mai multe tipuri de cancer din familie cunoscute a fi cauzate de o singură mutație genetică (de exemplu, sân/ovarian; pancreatic; colon/uterin/ovarian; colon/polipi/tumori desmoide/osteome)
- Cancere multiple la aceeași persoană: sân, ovar, pancreas, colon, polipoză
- Cancere bilaterale (pe ambele părți)
- Cancere rare (adică cancer de sân la bărbați, cancer tiroidian, retinoblastom)
- Etnie (evrei Ashkenazi, mutație 1/40 BRCA)
- Patologie specială (triplu negativ), cancer <60; cancerul măduvei osoase sunt mai

frecvente la femeile cu cancer ereditar de sân și ovarian, colon cu instabilitate microsatelitară (MSI +) sau imunohistochimie (IHC), care crește riscul de sindroame ereditare de cancer de colon.

Ce este screeningul genetic, consilierea și testarea genetică?

Deoarece mutațiile genetice care cauzează cancere ereditare și familiale sunt rare în populație (<1%), istoricul familial este cel mai bun mod de a identifica persoanele care suferă de mutații în cancerule de predispoziție ereditare și genetice.



Ce este consilierea genetică pentru cancerul ereditar?

În timpul consilierii genetice, un consilier genetic se întâlnește cu dvs. pentru a:

- Examina istoricul personal și familial al cancerului
- Crea un arbore genealogic, cunoscut și sub numele de pedigree
- Furniza o evaluare personalizată a riscului de cancer
- Discuta dacă se recomandă testarea genetică
- Furniza recomandări pentru depistarea și prevenirea crescută a cancerului
- Oferi sprijin psihologic și urmărire
- Deținerea de informații limitate despre diagnosticile de cancer la membrii familiei sau o familie mică poate face mai dificilă evaluarea corectă a probabilității de cancer ereditar. Cu toate acestea, acest lucru nu ar trebui să vă împiedice să vedeți un consilier genetic.
- histerectomii.

Screeningul trebuie adaptat sistematic la istoricul familiei! (de exemplu, dacă un cancer endometrial este descris la vârsta de 30 de ani în familie, histerectomia ar putea fi efectuată înainte de starea post-menopauză).

Cine sunt candidații la screeningul genetic?

- Un istoric personal al unui diagnostic de cancer înainte de vârsta de 50 de ani
- La orice vârstă, un istoric personal cu:
 - Cancer ovarian epitelial
 - Cancer de sân masculin
 - Cancer pancreatic
 - Cancer de prostată metastatic
- Aceleași tipuri de cancer sau conexe la 2 sau mai mulți membri ai familiei apropiate, cum ar fi cancerul de sân la o mamă și la fiica ei
- Mai multe tipuri de cancer primar la 1 persoană, cum ar fi cancerul de colon și stomac sau cancerul de sân care apare la ambii sâni
- Ascendență specială, cum ar fi ascendența evreiască Ashkenazi cu antecedente personale sau familiale de cancer mamar, ovarian sau pancreatic.

Cine este candidat la consiliere genetică?

- Doar 5-10% din cele mai multe tipuri de cancer se datorează unei mutații cu un singur „driver” în genele dominante susceptibile la cancer
- Ceea ce trebuie să facă specialistul este să identifice pacienții cu risc crescut de mutație ereditară.
 - Primul factor, vârsta tânără, sugerează chiar și în absența unui istoric familial un risc crescut de mutație a liniei germinale în mai multe tipuri de cancer.
 - Al doilea factor este prezența aceluiași cancer la mai multe rude din aceeași parte a pedigree-ului.
 - Al treilea factor este aglomerarea diferitelor tipuri de cancer cunoscute a fi cauzate de mutația unei singure gene dintr-o familie (de exemplu, sân, ovar/pancreas sau colon/ovar/uter).
 - Al patrulea factor de risc este prezența mai multor tipuri de cancer primar la o singură persoană.
 - În al cincilea rând, prezența unui cancer neobișnuit pentru un sex (de exemplu, cancer de sân la bărbați).
 - În al șaselea rând, etnia (de exemplu, hepatita are o incidență mare a mutațiilor BRCA1/2) și cea din urmă, histologia (de exemplu, cancerul de sân la femeile cu BRCA 1 a și mutațiile triple negative)
 - Foarte important, deși rar, prezența unei malformații ereditare asociate cu sindroame ereditare rare (de exemplu, autism, circumferință craniană mare, tumori desmoide)

Consilierea și testarea genetică

- Consilierea genetică implică o **discuție** despre istoricul dumneavoastră personal sau familial de cancer. Este de obicei recomandat persoanelor sau familiilor cu mai multe cazuri de cancer diagnosticate la vârste neobișnuit de mici.
- Consilierii genetici vă vor spune despre conceptele științifice care se referă la **testarea genetică** și vă vor ajuta să decideți ce teste genetice, dacă acestea există, ar putea fi utile pentru dvs.
 - Testarea genetică implică un **test de sânge simplu** și poate fi utilizat pentru a obține o estimare mai precisă a riscului de cancer. În unele cazuri, testarea genetică se poate face pe probe de țesut păstrate de la rude decedate.
 - Testarea genetică nu este necesară pentru o **evaluare a riscului de cancer**. Cu toate acestea, în unele cazuri, vă poate ajuta pe dumneavoastră și medicul dumneavoastră să luați decizii importante cu privire la îngrijirea medicală.
 - Decizia de a se supune testării genetice este o alegere personală care poate fi făcută la momentul sesiunii de consiliere sau la o dată viitoare. **Consilierea** genetică nu necesită testare genetică, iar testarea genetică poate să nu fie utilă pentru toți cei care primesc consiliere genetică.

Care sunt tipurile de teste genetice?

- Testarea genetică poate oferi informații despre genele și cromozomii unei persoane. Tipurile de testare disponibile includ:
 - **Screening-ul nou-născutului** este utilizat imediat după naștere pentru a identifica tulburările genetice care pot fi tratate la începutul vieții (de exemplu, copiii testați pentru fenilcetonurie și hipotiroidismul congenital (o tulburare a glandei tiroide)).
 - **Testarea de diagnosticare** este utilizată pentru a identifica sau exclude o afecțiune genetică sau cromozomială specifică. În multe cazuri, testarea genetică este utilizată pentru a confirma un diagnostic atunci când se suspectează o anumită afecțiune pe baza semnelor și simptomelor fizice. Testarea de diagnosticare poate fi efectuată înainte de naștere sau în orice

moment al vieții unei persoane, dar nu este disponibilă pentru toate genele sau toate afecțiunile genetice.

- **Testarea purtătorului** este utilizată pentru a identifica persoanele care poartă o copie a unei mutații genetice care, atunci când este prezentă în două copii, provoacă o tulburare genetică. Acest tip de testare este oferit persoanelor care au antecedente familiale de tulburări genetice și persoanelor din anumite grupuri etnice cu risc crescut de afecțiuni genetice specifice.

- **Testarea prenatală** este utilizată pentru a detecta modificările genelor sau cromozomilor fătului înainte de naștere. Acest tip de testare este oferit în timpul sarcinii dacă există un risc crescut ca bebelușul să aibă o tulburare genetică sau cromozomială.

Ce tipuri de teste genetice sunt disponibile?

- Un consilier genetic poate analiza împreună cu dvs. ce tip de testare genetică este recomandată pe baza istoricului dvs. personal și familial și a oricăror teste genetice anterioare pe care le-ați fi putut face.

- Tipurile de testare genetică includ:

- **Un panel multi-gene:** Acest tip de testare permite analiza mai multor gene la un moment dat. Deoarece mai multe gene diferite pot provoca aceleași tipuri de cancer sau conexe, acest tip de testare este adesea recomandat.

- **Testarea specifică locului:** acest tip de testare poate fi recomandat dacă un membru al familiei a avut teste genetice care au identificat o mutație specifică.

Gene de testat

- BRCA1/2: sân și ovarian
- MLH1, MSH2, MSH6, PMS2: Colon/endometru/stomac/ovarian
- PTEN: sân/endometru/tiroidă
- P53 (ECAM): sân, creier, sarcom, leucemie, cancer cortical suprarenal
- APC/MYH: Colon, polipi de colon
- CDH1: sân/stomac
- P16: Melanom/ pancreatic
- Si altele!



Care sunt posibilele rezultate ale testelor genetice?

- **Pozitiv:** Aceasta înseamnă că testarea a descoperit o mutație genetică cunoscută pentru a crește riscul de a dezvolta un anumit tip sau tipuri de cancer.

- Dacă rezultatul testului dvs. genetic este **pozitiv, membrii familiei dumneavoastră riscă să moștenească mutația.**

- **Negativ:** Aceasta înseamnă că testarea nu a găsit o mutație în niciuna dintre genele incluse în test.

- **Neconcludent sau o variantă de semnificație incertă:** acest lucru înseamnă că testarea a constatat o modificare a unuia sau mai multor gene incluse în test, dar nu este clar dacă această modificare determină sau nu un risc crescut de cancer.

- Dacă anterior ați avut teste genetice care includeau doar **1 sau câteva gene** și rezultatul dvs. a fost negativ sau neconcludent, poate fi recomandată testarea genetică suplimentară.

Consecințele predicției riscului de cancer ereditar

Comportament medical diferit

- Monitorizarea unei populații SĂNĂTOASE, cu risc major de îmbolnăvire
- **Depistarea precoce:** reducerea mortalității prin cancer
- **Prevenire:** reducerea incidenței cancerelor
- **Transmiterea genelor:** consiliere; niciun risc excesiv la jumătate din familiile care nu au moștenit mutația

Pași în consilierea genetică

- Informații prin consiliere genetică
- **Istoric familial**
 - Căutarea dismorfologiilor (anomalii congenitale, tumori benigne, anomalii dermatologice)
 - Testarea genetică - evaluarea riscurilor:
 - care este probabilitatea ca persoana să dezvolte cancer?
 - care este probabilitatea ca un cancer în familie să fie cauzat de o singură mutație genică?
 - care este probabilitatea de a identifica mutația genei respective cu mijloacele pe care le avem la dispoziție (cunoștințe + tehnici de laborator)?
 - Opțiuni de monitorizare și atenuare a riscurilor

Cine ar trebui să ia în considerare testarea genetică a riscului de cancer?

- Persoanele care sunt îngrijorate dacă istoricul familial le pune în pericol de cancer ar trebui să se consulte cu un consilier genetic.
- **Sugerarea unui sindrom de cancer ereditar** include:
 - Cancerul a fost diagnosticat la o vârstă **neobișnuit de tânără**
 - La aceeași persoană au apărut mai **multe tipuri diferite de cancer**
 - Cancer **în ambele organe** într-un set de organe pereche (de exemplu, ambii rinichi sau ambii sâni)
 - Mai multe rude de gradul I (părinții, frații sau copiii unei persoane) au același tip de cancer (de exemplu, o mamă, o fiică și surori cu cancer de sân); membrii familiei cu cancer mamar sau ovarian; membrii familiei cu cancer de colon și cancer endometrial
 - Cazuri neobișnuite de un anumit tip de cancer (de exemplu, cancer de sân la un bărbat)
 - **Prezența unor defecte congenitale** despre care se știe că sunt asociate cu sindroame de cancer moștenite, cum ar fi anumite creșteri cutanate necanceroase (benigne) și anomalii scheletice asociate cu neurofibromatoza de tip 1.
- A fi membru al unui grup rasial sau etnic despre care se știe că prezintă un risc crescut de a avea un anumit sindrom de susceptibilitate la cancer moștenit și de a avea una sau mai multe dintre caracteristicile de mai sus.
- Mai mulți membri ai familiei cu cancer.

Care este rolul consilierii genetice în testarea genetică pentru un sindrom de cancer ereditar?

Această consiliere ar trebui să fie efectuată de un consilier genetician instruit sau de un alt profesionist din domeniul sănătății care are experiență în domeniul geneticii cancerului. Consilierea genetică acoperă de obicei multe aspecte ale procesului de testare, inclusiv:

- O evaluare a riscului ereditar de cancer pe baza istoricului medical personal și familial al unei persoane

Discuție despre:

- o Adecvarea testării genetice și potențialele daune și beneficii ale testării
- o Implicațiile medicale ale rezultatelor pozitive, negative și incerte ale testelor
- o Posibilitatea ca un rezultat al testului să nu fie informativ (adică ar putea găsi o variantă al cărei efect asupra riscului de cancer nu este cunoscut)
- o Riscurile psihologice și beneficiile rezultatelor testelor genetice
- o Riscul de a transmite o variantă copiilor
- o Impactul testării pentru familie
- o Cel mai bun test de efectuat
- Explicația testului (testelor) specific (e) care ar putea fi utilizate și a preciziei tehnice a testului (testelor) și interpretarea acestora

Ce ar spune un rezultat pozitiv al testului genetic despre riscul de cancer?

- Dacă nu ați fost diagnosticat anterior cu cancer, este posibil să aflați că aveți un risc crescut de a dezvolta un anumit tip de cancer.
- Dacă ați avut anterior cancer, puteți afla că aveți un risc crescut de a dezvolta un alt cancer.

De asemenea, dacă ați avut cancer, rezultatul testului genetic pozitiv vă poate ajuta medicul să stabilească ce tip de tratament poate fi cel mai eficient pentru dumneavoastră. Cercetările privind aceste tipuri de tratamente țintite sunt în curs de desfășurare.

Gestionarea riscului de cancer mamar

- Dacă rezultatul testului dvs. este **pozitiv**, aveți o serie de opțiuni pentru a vă gestiona riscul. Operația de reducere a riscurilor nu este singura opțiune.
- În cele din urmă, nu există un răspuns corect sau greșit despre ceea ce ar trebui să faceți - este o decizie pe care doar dumneavoastră o puteți lua.
- **Examinarea regulată a sânilor**
- Dacă aveți gena BRCA1/2 defectă, este o idee bună să fiți conștienți de modificările sânilor.
- Acest sfat se aplică și bărbaților cu gena BRCA2 defectă, deoarece aceștia prezintă și un risc crescut de cancer de sân (deși într-o măsură mai mică).

Care sunt unele dintre beneficiile testării genetice pentru sindroamele de susceptibilitate la cancer moștenite?

Testele genetice pot avea beneficii, indiferent dacă o persoană primește un rezultat pozitiv sau negativ.

- Un test informativ negativ poate oferi persoanei **liniște sufletească** că o variantă genică dăunătoare nu a fost moștenită.
- Un rezultat **pozitiv** al testului oferă persoanei o oportunitate de a înțelege și, în unele cazuri, de a-și gestiona riscurile de cancer.
- Pentru persoanele care sunt deja diagnosticate cu cancer, rezultatele testelor genetice le pot ajuta să ia decizii cu privire la tratamentul lor și să înțeleagă riscul lor pentru alte tipuri de cancer.
- Testarea genetică oferă membrilor familiei o oportunitate de a afla despre propriile riscuri de cancer.

Testarea genetică poate avea potențiale prejudicii emoționale, sociale și financiare, inclusiv:

- Stresul psihologic al învățării că cineva are o variantă genetică care crește riscul de cancer și trebuie să decidă dacă să împărtășească aceste descoperiri cu rudele de sânge
- Rezultatele unui test neinformativ, cum ar fi un raport al unei variante de semnificație incertă (VUS), crește incertitudinea și poate crește stresul până când rezultatele sunt clarificate

- Vinovăția supraviețuitorului la aflarea că nu există o variantă dăunătoare care să fie prezentă la ceilalți membri ai familiei
- Costul testării în sine și testarea suplimentară, dacă nu este acoperită de asigurare
- Probleme de confidențialitate și discriminare
- Informații incorecte sau înșelătoare furnizate de Centrul de diagnostic și tratament sau de testarea genetică clinică

Ce înseamnă rezultatele testelor genetice?

• **Rezultat pozitiv.** Un rezultat pozitiv al testului înseamnă că laboratorul a găsit o variantă genetică care este asociată cu un sindrom de susceptibilitate la cancer moștenit. Un rezultat **pozitiv** poate:

- Pentru o persoană care are cancer, să îi confirme faptul că boala s-a datorat probabil unei variante genetice moștenite și să o ajute la orientare în alegerea tratamentului.

- Să indice un risc crescut de a dezvolta anumite cancere în viitor și să ajute la o gestionare viitoare a situației pentru a reduce acest risc.

- să furnizeze informații importante care îi pot ajuta pe ceilalți membri ai familiei să ia decizii cu privire la propria îngrijire a sănătății, cum ar fi dacă trebuie să efectueze teste genetice pentru a vedea dacă au moștenit și ei varianta.

- Persoanele care au un rezultat pozitiv al testului care indică faptul că au un risc crescut de a dezvolta cancer în viitor pot lua măsuri pentru a reduce riscul de a dezvolta cancer sau pentru a descoperi cancerul mai devreme, inclusiv:

- Verificarea la o vârstă mai mică sau mai des pentru semne de cancer.

- Reducerea riscului de cancer prin administrarea de medicamente sau prin intervenții chirurgicale pentru îndepărtarea țesutului „cu risc”. (Aceste abordări ale reducerii riscurilor sunt opțiuni pentru doar câteva sindroame de cancer moștenite.)

- **Schimbarea comportamentului personal** (cum ar fi renunțarea la fumat, exerciții fizice mai multe și consumul unei diete mai sănătoase) pentru a reduce riscul anumitor tipuri de cancer.

- Obținerea de ajutor pentru a ghida deciziile privind fertilitatea și sarcina.

- **Rezultat negativ.** Un rezultat negativ al testului înseamnă că laboratorul nu a găsit varianta specifică pe care testul a fost conceput să o detecteze.

- Un astfel de rezultat al testului se numește **negativ adevărat**. Un rezultat negativ adevărat nu înseamnă că nu există risc de cancer, ci mai degrabă că riscul este probabil același cu riscul de cancer în populația obișnuită.

- Atunci când o persoană are antecedente puternice de cancer în familie, dar nu s-a constatat că familia are o variantă cunoscută asociată cu un sindrom de cancer ereditar, un rezultat negativ al testului este clasificat ca **negativ neinformativ** (adică, de obicei, nu oferă informație).

- În cazul unui **rezultat negativ** al testului, este important ca medicii și consilierii genetici ai persoanei să se asigure că persoana respectivă primește un screening adecvat al cancerului pe baza istoricului personal și familial al persoanei respective și a oricăror alți factori de risc pe care îi pot avea. Chiar și atunci când testarea genetică este negativă, unele persoane pot beneficia în continuare de o supraveghere crescută pentru cancer.

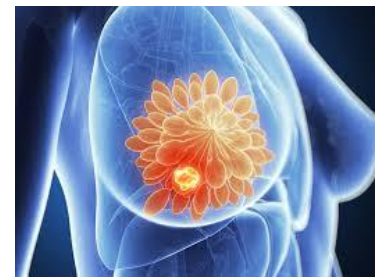
Cancer de sân

A.O., femeie, vârsta 32, Iasi

- S-a prezentat cu extindere globală, indurație a pielii și aspectul de coajă de portocală al sânelui drept (apărut în februarie 2006, în timpul alăptării).

Biopsie de aspirație cu ac fin:

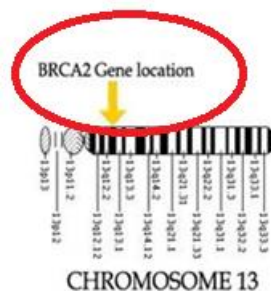
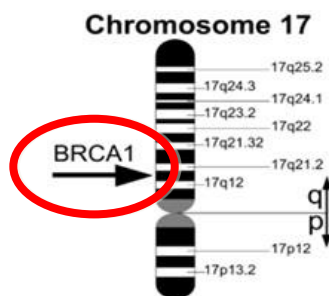
- citologie malignă, cu aspecte ale carcinomului ductal invaziv (G3)



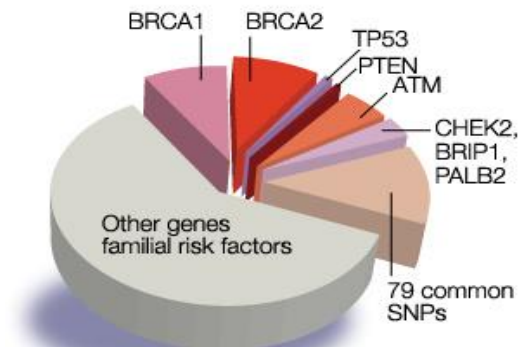
Cancerle de sân și de ovar

★ Majoritatea (90%) cancerelor ereditare de sân și ovariene sunt asociate cu mutații în două gene: **gene** de susceptibilitate pentru cancerul de sân tip 1 și 2 (**BRCA1** și **BRCA2**).

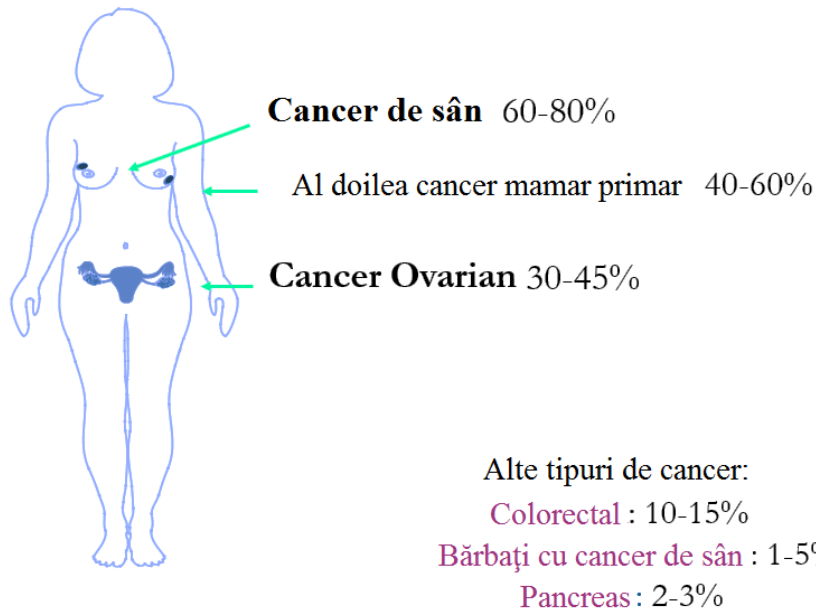
★ Mai puțin frecvent, cancerul de sân se datorează altor sindroame ereditare de cancer, cum ar fi **sindroamele Li-Fraumeni** și **Cowden**, care sunt legate de mutațiile genelor TP53 și PTEN (fosfatază și omolog tensinic).



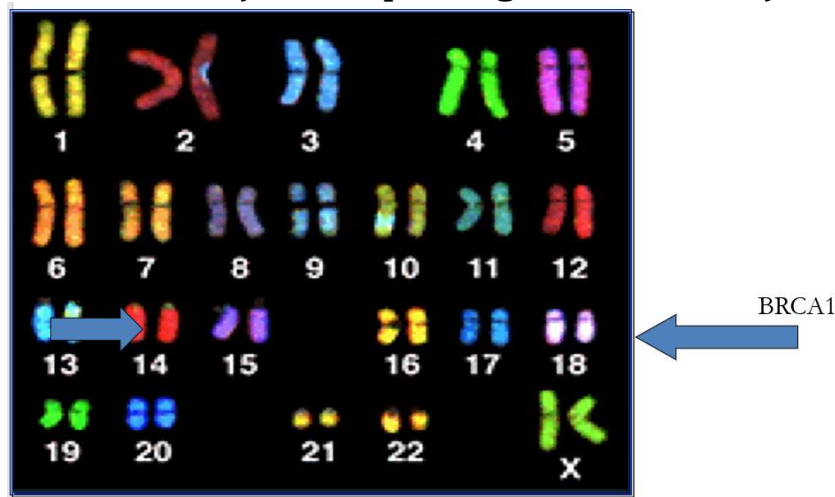
Contribution of known genes to familial aggregation of breast cancer



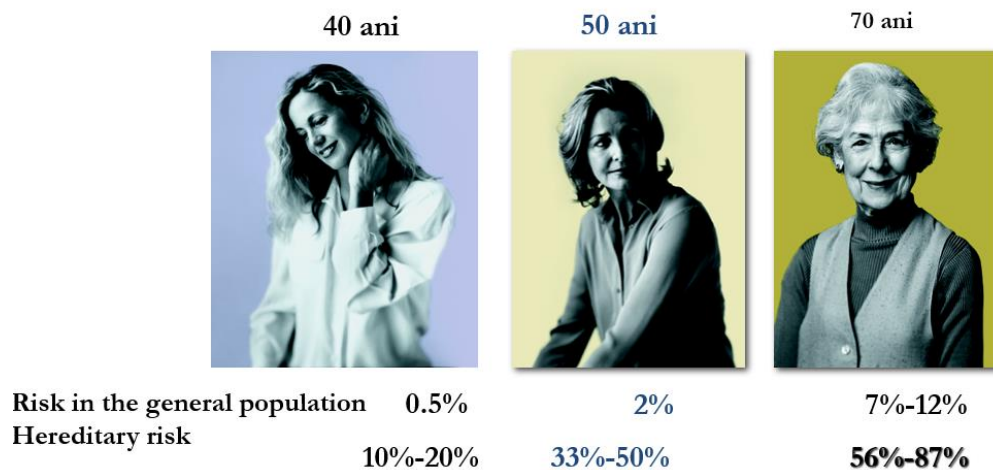
Cancerle asociate cu mutații BRCA1/2: Risc pe viață



Fiecare celulă conține 2 copii ale genelor BRCA1 și BRCA2



BRCA1/2 sunt la fel de importante în apariția cancerelor sporadice în cancerelor de sân și ovariene prin pierderea alelelor în 30-70%; 5-10% cu predispoziție genetică



- Diagnosticat la orice vârstă cu ≥ 2 rude de sânge de gradul I, II sau III cu cancer pancreatic la orice vârstă

- Rudă de sânge masculină, de gradul I, II sau III, cu cancer de sân

- Pentru o persoană de etnie asociată cu o frecvență mai mare a mutațiilor (de exemplu, evreii Askenazi), s-ar putea să nu fie necesar un istoric familial suplimentar

C. Antecedente personale de cancer ovarian epitelial/trompă uterină/cancer peritoneal primar

D. Istoricul personal al cancerului de sân la bărbați

E. Antecedente personale de cancer pancreatic la orice vârstă cu ≥ 2 rude de sânge de gradul I, II sau III cu cancer de sân și/sau ovarian și/sau cancer pancreatic la orice vârstă

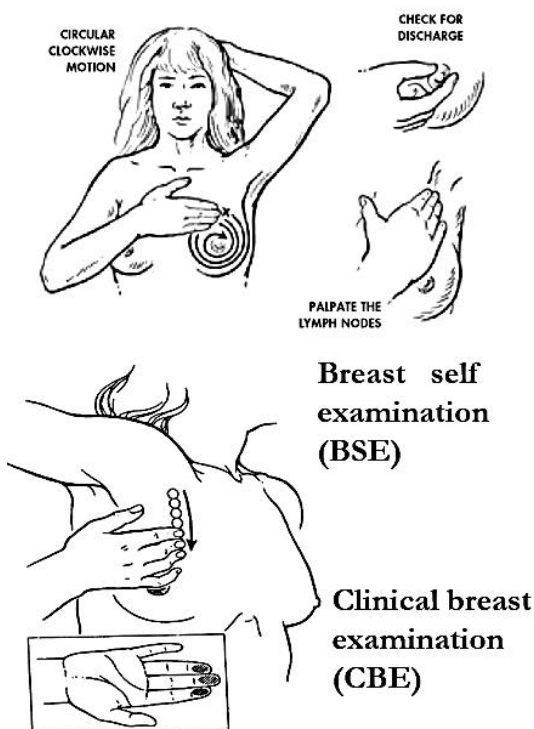
F. Numai istoric familial:

- Ruda de sânge de gradul I sau II care îndeplinește oricare dintre criteriile de mai sus

- rudă de sânge de gradul III cu cancer de sân și/ sau ovarian/trompă uterină/cancer peritoneal primar cu ≥ 2 rude de sânge de gradul I, II sau III cu cancer de sân (cel puțin un cancer de sân ≤ 50 de ani) și/sau ovarian/trompa uterină/cancer peritoneal primar.

G. Boală ereditară cu risc de cancer mamar (Cowden, Werner, Bloom, Fanconi, Peutz-Jeghers etc.)

Cancer de sân: screening



Mammogram



MRI



Ultrasound

Monitorizarea persoanelor cu mutații genice BRCA1/2

Procedură	Vârstă la care se aplică	Frecvența
Autoexaminarea sânilor	18 ani	Lunar
Examen clinic al sânilor	30 ani	De două ori pe an
Mamografie	30 ani	Anual

RMN	25 ani	Anual
-----	--------	-------

www.nccn.org
Cancer 2004
NEJM 2004

Cancer colorectal

Clasificarea genetică și epidemiologică a CRC

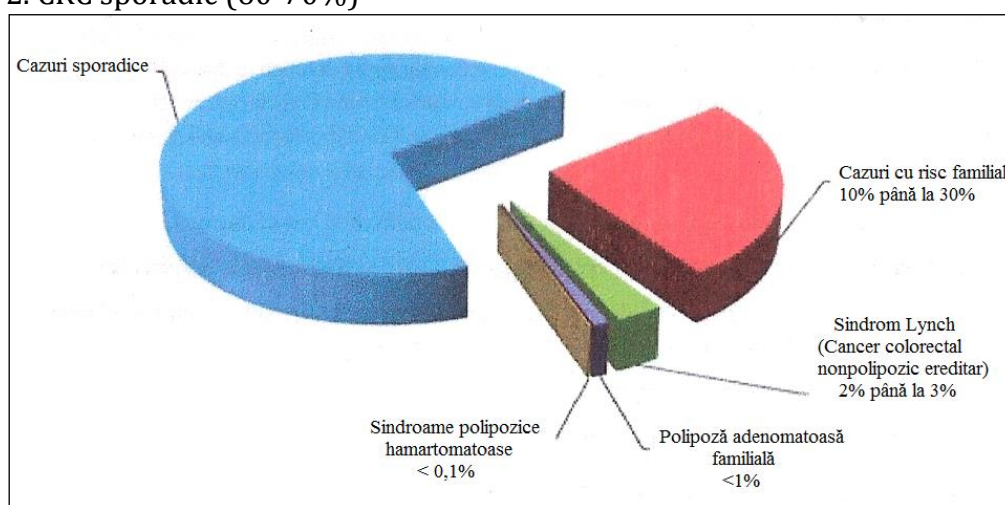
1. Sindroame CRC ereditare (5-10%)

Sindromul Lynch (HNPCC)

Sindromul FAP

CRC familial (25-30%)

2. CRC sporadic (60-70%)



Colorectal cancers arising in various family risk setting (National Cancer Institute, USA, 2014)

Cancere colo-rectale familiale

- **Aproximativ 5% -6%** dintre CCR sunt asociate cu mutații ale liniei germinale care conferă o predispoziție ereditară la CCR de familie.
- Sindroamele CCR familiale sunt:
 - - Sindromul Lynch
 - - Sindroame asociate cu mutații APC: FAP clasic/FAP atenuat (AFP)/polipoză asociată MUTYC (MAP) / CCR de tip X
- Entități ereditare rare: sindromul Peutz Jagers

Sindroame de cancer de colon polipozic

• Polipoza colonică familială (FAP) este cauzată de o mutație a liniei germinale a genei APC (polipoză adenomatoasă a colonului) care apare la 1 din 10.000 de indivizi.

Polipoză adenomatoasă familială (FAP)

• Incidență: 1 din 5000-10.000 1% din totalul CRC. Penetranță estimată pentru adenoame > 90%.

• Riscul tumorii extracolice (IG superior, desmoide, osteom, tiroidă, creier, altele)

Caracteristică: > 100 până la 1000 adenoame în colorect.

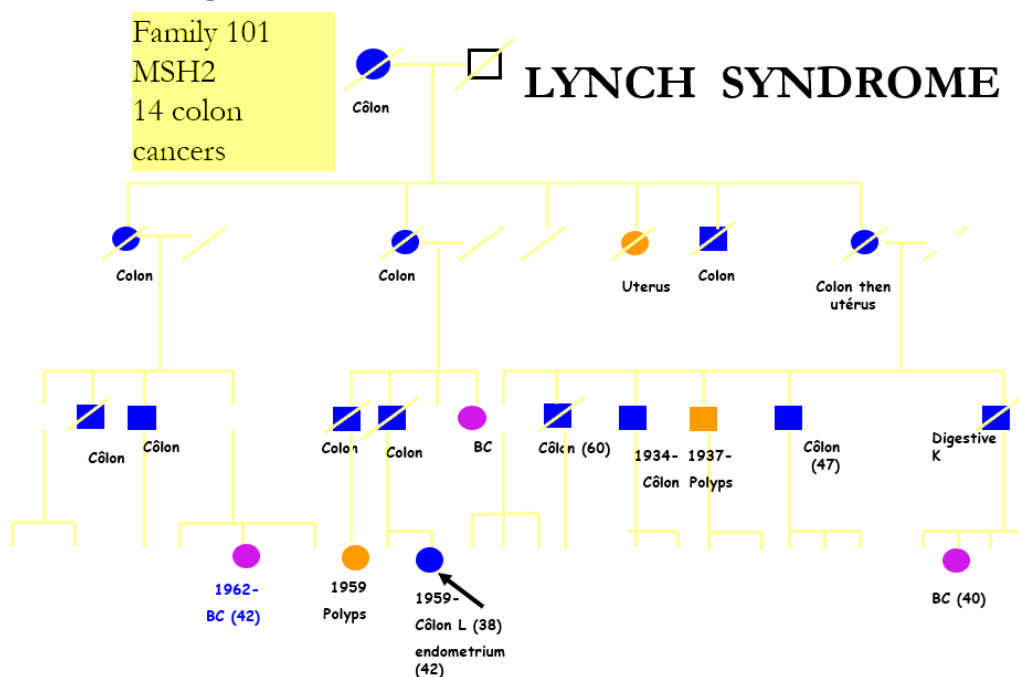
Polipoza netratată duce la un risc de cancer de 100%

Sindroame de polipoză

• Adenoame clasice AP la colon și rect <1% din CCR asociate cu mutații germinale ale APC
• FAP atenuat (AFAP) > 20 adenoame colo-rectale, dar <100 adenoame cu mutații ale APC și MUTYH- prezintă un risc crescut de CCR.

• FAP asociat cu MUTYH (MAP) la vârsta de 50 <100 adenoame.

• CRC familial de tip X



Cancerle ereditare non-polipoză (HNPCC)

✳ Cancerul ereditar non-polipozic (HNPCC) se referă la sindromul Lynch și este o boală genetică autoimună dominantă care prezintă un risc crescut de cancer de colon (2-3%), precum și alte tipuri de cancer, inclusiv: endometru, ovar, stomac, intestin subțire, tract hepato-biliar, tract urinar, creier și piele.

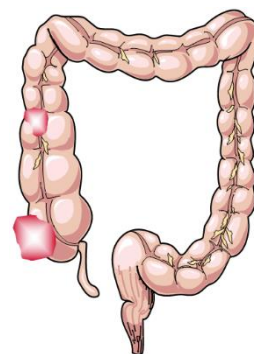
✳ Defectul HNPCC în asimetria reparării ADN-ului duce la instabilitatea microsateliților, cunoscută și sub numele de MSI-H, care este marca HNPCC. Mutații în 6 **gene de reparare a defectelor de împerechere (MMR): MLH1, MSH2, MSH6 și PMS2 și sau EPCAM/TACSD1 (adăugare ASCO)**

✳ Microsateliții sunt bucăți de secvențe de ADN în care o singură nucleotidă sau grupare de nucleotide este multiplicată de mai multe ori.

✳ MSI crescut = MSI-H

✳ Trei grupuri majore de cancer MSI-H (MSI, instabilitate MicroSatelite) pot fi recunoscute după criterii histopatologice: (1) localizare corectă, cancer slab diferențiate (2)

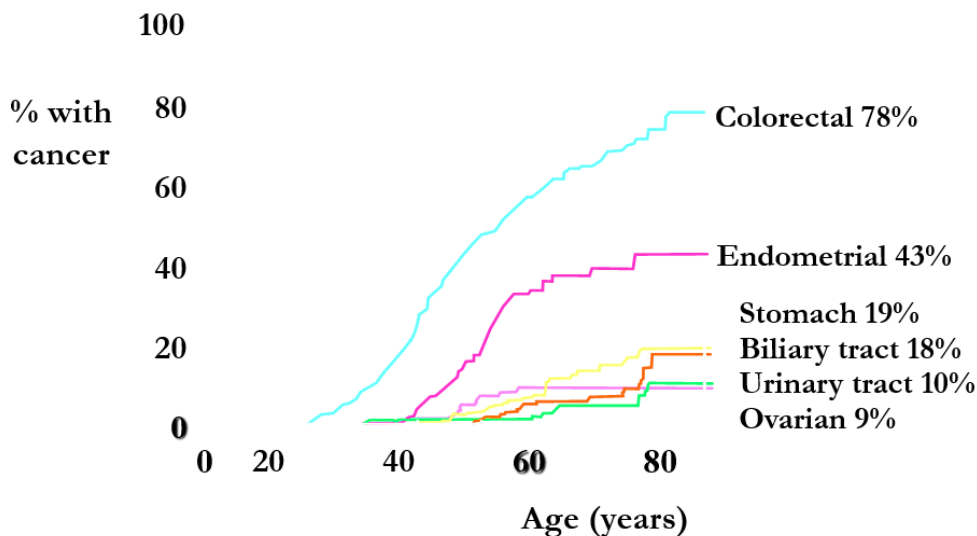
cancere mucinoase (3) adenocarcinoame în orice locație care prezintă orice nivel măsurabil de limfocite intraepiteliale (TIL)



Caracteristicile clinice ale cancerului de colon non-polipoză (HNPCC)

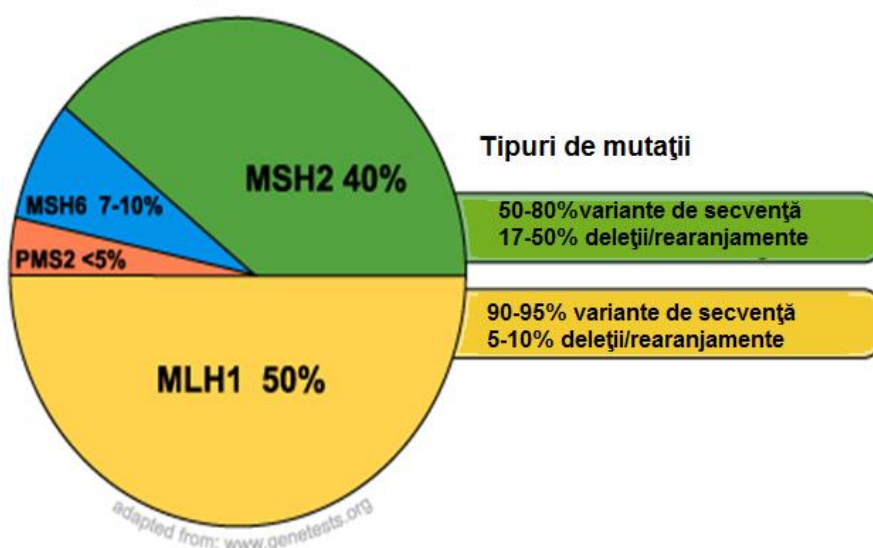
- Cancerele HNPCC pot fi recunoscute după criterii histopatologice:
- (1) locație corectă, cancere slab diferențiate
- (2) cancerele mucinoase
- (3) adenocarcinoame în orice locație care prezintă orice nivel măsurabil de limfocite intraepiteliale (TIL)
- Cancere extracolonic: endometru, ovar, stomac, pancreas, rinichi și ureter, intestin subțire, bilă, urinar și creier.

Riscul de cancer în HNPCC

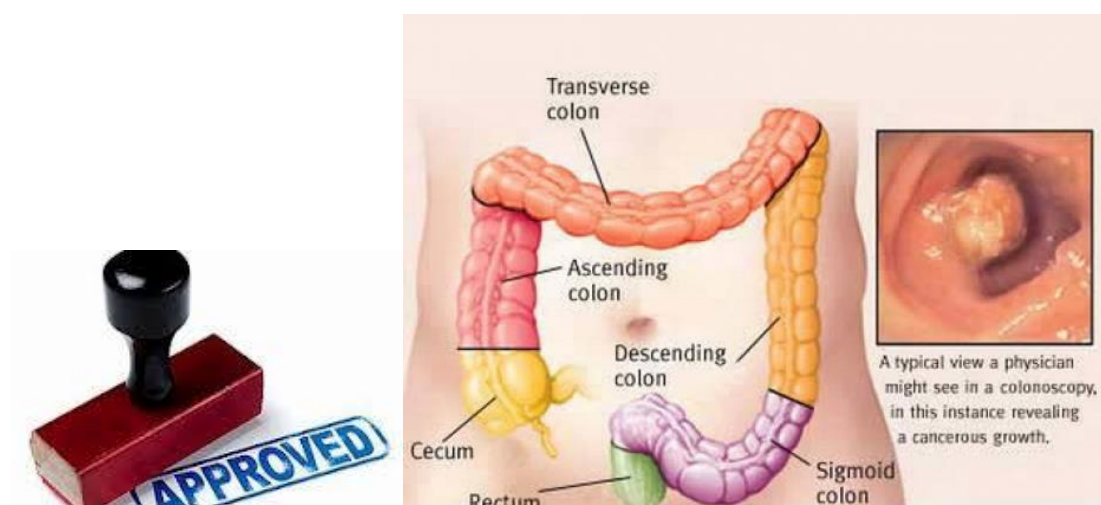


Aarnio M et al. *Int J Cancer* 64:430, 1995

Mutații HNPCC



Ghiduri Bethesda revizuite pentru testarea tumorilor colorectale 1997 (revizuite în 2004)



Tabelul 1

Ghiduri Bethesda revizuite pentru testarea tumorilor colorectale pentru instabilitatea microsateliților

Tumorile trebuie testate pentru instabilitate microsatelitară în următoarele situații:

1. Cancer colorectal diagnosticat la un pacient care are mai puțin de 50 de ani.
2. Prezența tumorilor colorectale sincrone, metacronice sau alte tumori asociate HNPCC, indiferent de vârstă.
3. Cancer colorectal cu histologie MSI-H, diagnosticat la un pacient care are mai puțin de 60 de ani
4. Cancer colorectal diagnosticat cu tumoră asociată HNPCC una sau mai multe rude de gradul I cu tumoră asociată HNPCC, cu unul dintre cancere diagnosticat la vârsta de sub 60 de ani.
5. Cancer colorectal diagnosticat la două sau mai multe rude de gradul I sau II, cu tumori asociate HNPCC, indiferent de vârstă

¹Tumori asociate HNPCC includ tumori colorectale, endometriale, de stomac, ovariene, de pancreas, ureter și pelvis renal, tract biliar și craniene (de obicei glioblastom, așa cum se poate vedea în sindromul Turcot), adenoame de glande sebacee, și keratoacantoame ca în sindromul Muir-Torre, și carcinom al intestinului subțire

² Tumorile MSI-H se referă la modificări în unul sau mai mult din cele cinci paneele de markeri microsatelitari recomandați de Institutul Național de Cancer

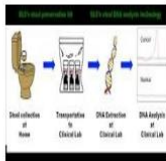
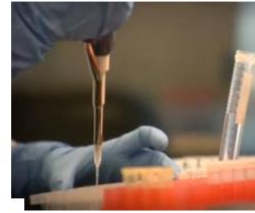
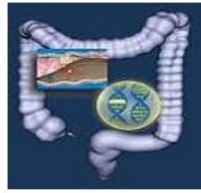
³ Prezența tumorilor cu limfocite infiltrate, reacția limfocitară tip Crohn, diferențierea mucinoasă cu inel cu pecete sau modelul de creștere medulară

⁴ Nu a existat consens în rândul participanților la workshopuri sau privind includerea criteriului de vârstă în ghidul de mai sus; participanții au votat păstrarea vârstei mai mici de 60 de ani în ghiduri.

HNPCC = cancer colorectal ereditar nonpolipozic; MSI-H = instabilitate microsatelitară ridicată
Adaptat din Umar sci. 1371

Teste ADN pentru fecale

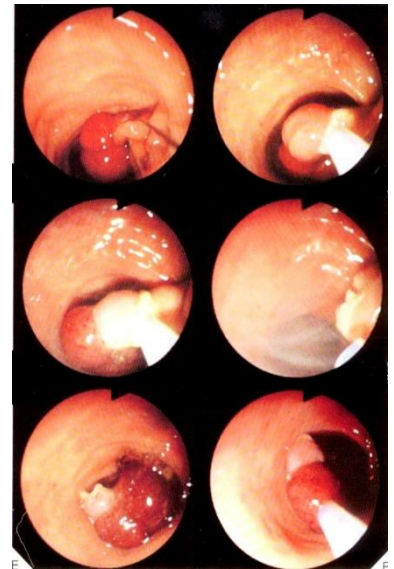
- Non-invaziv
- Fără pregătirea intestinului
- Fără restricții alimentare
- Bazate pe o singură mostră de scaun
- Detectează neoplasme proximale și distale în egală măsură
- Studii de screening în curs



Colonoscopie

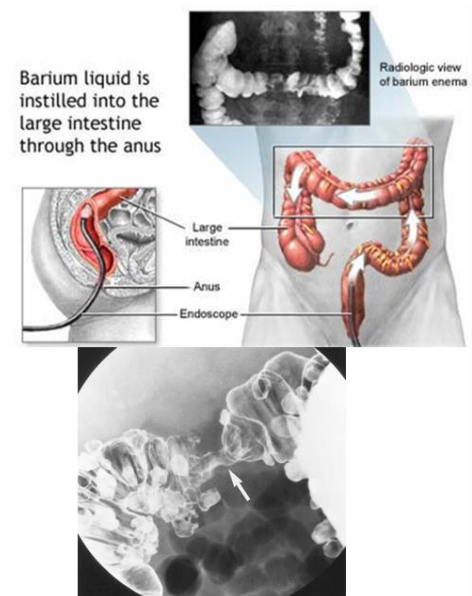
- Cea mai bună metodă de screening
- Vizualizează în 90% din cazuri întreaga căptușeală a colonului
- Biopsie/Polipectomie/marcare a leziunilor
- Standardul în poligoane
- Bază - stratificarea riscului pentru screening
- Complicații severe rare
- Cost ridicat
- În 2012- "Screeningul cu sigmoidoscopie flexibilă reduce decesele prin CCR!
- Un studiu amplu efectuat pe 154.000 de pacienți urmat timp de 11,9 ani a arătat o reducere de 21% a incidenței CCR și a deceselor cu 26%

(N. Engl J Med 2012; 366; 2345-2357)

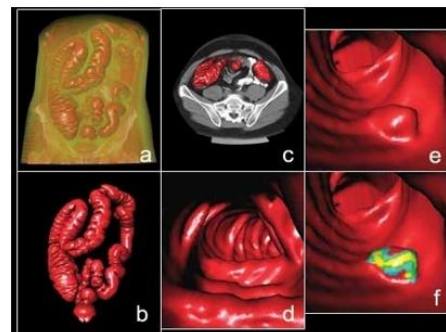
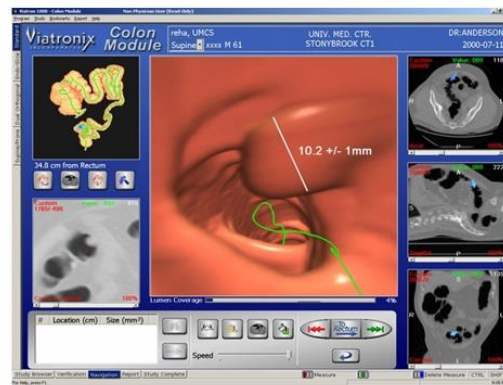


Clisma cu bariu cu contrast dublu (DCBE)

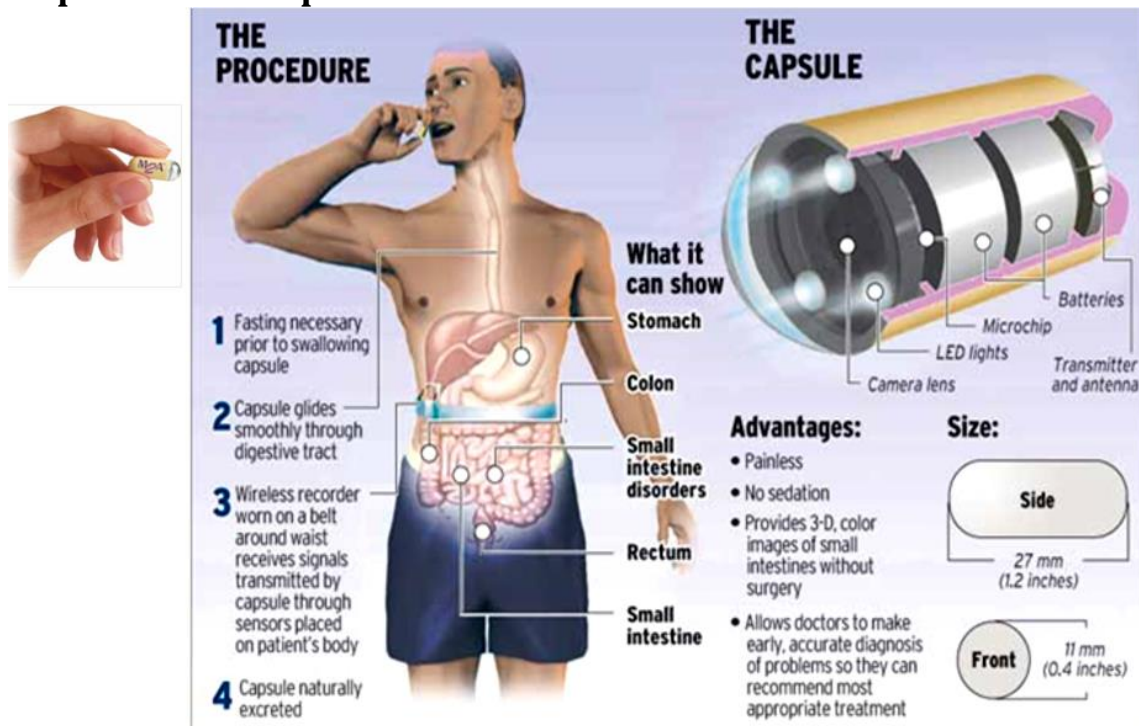
- Sensibilitate scăzută
- Pregătirea extensivă a intestinului
- Cost ridicat
- Lipsa unor studii bine concepute



Colonoscopie „clasică” și virtuală



Capsula endoscopică



O recomandare de screening pentru cancerul colorectal

- Screening-ul CCR începe la vârsta de 50 de ani
- La persoanele cu antecedente familiale de cancer de colon care au apărut la predecesori la vârsta de <60 de ani, se recomandă inițierea ascensiunii cu 10 ani mai mult decât cea mai tânără vârstă la care a apărut la ruda de gradul I.

Screening

- CR: colonoscopie la fiecare 1-2 ani, începând cu 20-25 de ani sau cu 5 ani înainte de cel mai tânăr caz din familie. Fără limită de vârstă!
- Cancer de sân și ovarian: de ex. ecografie ginecologică și pelvină (nr. CA-125) și biopsie de aspirație în fiecare an de la vârsta de 30 până la 35 de ani. Histerectomia și salpingo-ovariectomia pot fi luate în considerare atunci când copiii nu sunt doriți.
- Cancer gastric: detectarea prezenței *Helicobacter pylori* și eradicarea acestuia în purtătorii de mutații. La persoanele cu incidență ridicată a CG, unele persoane recomandă fibroscopie la fiecare 1-3 ani.
- Alte tipuri de cancer Lynch: supravegherea periodică NU este recomandată din cauza sensibilității și specificității reduse.

Sindromul Lynch - screening

- CCR: colonoscopie la fiecare 1-2 ani, începând cu 20-25 de ani sau cu 5 ani înainte de cel mai tânăr caz din familie. Fără limită de vârstă!
- Cancer de sân și ovarian: de ex. ecografie ginecologică și pelviană (nr. CA-125) și biopsie de aspirație în fiecare an de la vârsta de 30 până la 35 de ani. Histerectomia și salpingo-ovariectomia pot fi luate în considerare atunci când copiii nu sunt doriți.
- Cancer gastric: detectarea prezenței *Helicobacter pylori* și eradicarea acestuia la purtătorii de mutații. La persoanele cu incidență ridicată a CG, unele persoane recomandă

fibroscopie la fiecare 1-3 ani.

- **Alte tipuri de cancer Lynch:** supravegherea periodică a altor tipuri de cancer pe baza istoricului familial (ex. Tipuri de cancer urinar).

Chimioprevenție

- Măsurile de chimioprevenție nu sunt incluse în ghidul ESMO!
- Datele recente din Programul de prevenire a adenomului colorectal/carcinomului au indicat o reducere cu 60% a riscului de CCR asociat cu sindromul Lynch dacă se administrează aspirină 600 mg/ și cel puțin 2 ani de studiu randomizat. Doza optimă nu este cunoscută.
- Nu există suficiente dovezi pentru a recomanda rutina de aspirină!
- Pentru FAP absența datelor eficiente de chimioprevenție.
- Datele privind AINS-ul uleioase, Sulindac și Celecoxib pot fi considerate un tratament pentru reducerea numărului de polipi din colon și nu pentru duodenal! Efecte secundare cardiace!

Mesaj final

- Cancerul nu este de obicei moștenit, dar unele tipuri - în principal cancer de sân, ovarian, colorectal și de prostată - pot fi puternic influențate de gene și pot apărea în familii.
- Testarea genetică este acum disponibilă pentru unele tipuri de cancer ereditar.
- Chiar dacă o variantă de susceptibilitate la cancer este prezentă într-o familie, nu înseamnă neapărat că toți cei care moștenesc varianta vor dezvolta cancer.
- Testarea genetică implică un test de sânge simplu și poate fi utilizat pentru a obține o estimare mai precisă a riscului de cancer.
- Consilierea genetică pentru cancerul ereditar este importantă.

Bibliografie

- Malloff ET. Genetic counseling. In Cancer Principles and Practice of Oncology-Handbook of clinical cancer genetics. Wolters Kluwer/Lipincott Williams&Wilkins.2013: 1-22.
- Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, J Balmaña, E Martinelli, ESMO Guidelines Committee Author Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee Author, *Ann Oncol* 2018, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz233>
- Shaman KM, Chitenden A. Genetic testing by cancer site: breast. In Malloff ET (ed) Cancer Principles and Practice of Oncology-Handbook of clinical cancer genetics. Wolters Kluwer/Lipincott Williams&Wilkins.2013: 71-92.
- Anna P. Sokolenko, Evgeny N. Imyanitov Molecular Diagnostics in Clinical Oncology. *Biology, Medicine Published Mol. Biosci.* 2018, 2:10.3389/fmolb.2018.00076

II.12.2. Monitorizarea pacienților cu cancer colorectal ereditar (adaptarea asistenței medicale - medicină personalizată)

Obiective de învățare

- să înțeleagă managementul cancerului colorectal ereditar
- să cunoască supravegherea persoanelor cu risc crescut de a dezvolta CCR ereditar (HCRC)
 - Sindromul Lynch
 - Sindromul polipozei ereditare
 - să cunoască informațiile generale privind monitorizarea post-tratament și particularitățile în monitorizarea pacientului diagnosticat cu cancer colorectal ereditar (HCRC)

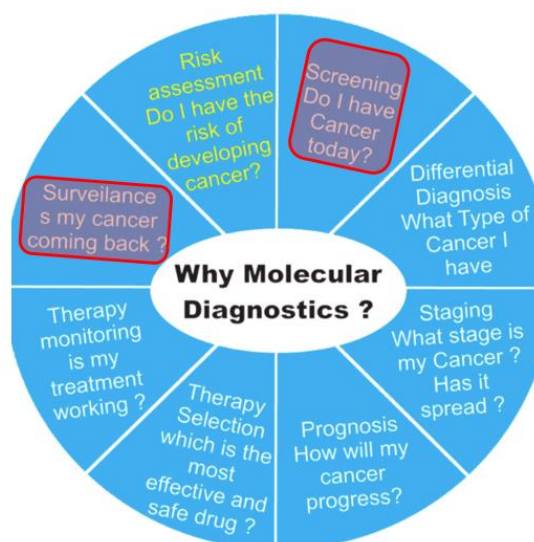
Introducere

Medicina personalizată adaptează managementul medical la istoricul personal al pacientului, profilul genomic și/sau biomarkeri specifici.

Genetica și epigenetica cancerului de colon sunt bine caracterizate și sunt cunoscuți biomarkeri pentru detectarea precoce. Toate aceste fapte oferă o oportunitate pentru o abordare preventivă a cancerului.

I. Managementul în cancerul colorectal ereditar

- Determinarea riscului individual de cancer colorectal ereditar
 - **Supravegherea persoanelor cu risc ridicat**
 - Diagnosticul precoce al cancerului
 - Stadializarea tumorii identificate
 - Screeningul cancerelor extracolice
 - Stabilirea prognosticului bolii neoplazice
 - Selectarea terapiei adecvate
 - Monitorizarea tratamentului oncologic
 - **Urmărirea post-tratament cu scopul identificării timpurii a unei eventuale recurențe/metastaze tumorale**



II. Recomandări de supraveghere pentru persoanele cu risc crescut (purători de mutație sănătoși) - NPHCRC: Sindromul Lynch-

TIPUL DE CANCER	SUPRAVEGHERE	
	metode	protocol
Cancer colorectal	- colonoscopie la fiecare 1-2 ani - cromoendoscopia cu carmin indigo adăugată la colonoscopia standard este mai eficientă decât colonoscopia singură	-începând cu vârsta de 20-25 de ani sau începând cu 5 ani înainte de cel mai mic caz din familie -nu este stabilită nicio limită superioară pentru oprirea supravegherii.

Cancer endometrial și ovarian	- Examinare ginecologică - Ecografie transvaginală + • analiza antigenului cancerului 125 (CA 125) pentru cancerul ovarian • histeroscopie pentru supravegherea endometrială • biopsie endometrială	- Se recomandă vizite regulate de supraveghere ginecologică și chirurgie profilactică - Supravegherea cancerului endometrial și ovarian trebuie să fie adaptată sistematic la istoricul familiei! - anual, începând cu vârsta de 30-35 de ani. - Discutați într-o echipă de consultare multidisciplinară despre histerectomia profilactică cu ovariectomia bilaterală pentru purtătorii de mutații care au terminat fertilitatea sau sunt în postmenopauză - dacă un cancer endometrial este descris la vârsta de 30 de ani în familie, histerectomia ar putea fi efectuată înainte de starea post-menopauză
--------------------------------------	---	--

TIPUL DE CANCER	SUPRAVEGHERE	
	metode	protocol
Cancer gastric	- testarea și tratarea Helicobacter pylori (H. pylori) la purtătorii mutației. - endoscopie digestivă superioară	- gastroendoscopie superioară la fiecare 1-3 ani, începând cu vârsta de 30-35 de ani (în regiunile cu incidență crescută a cancerului gastric și în familiile cu antecedente de neoplasme gastrice)
Alte cancere asociate cu Sindromul Lynch	- Screeningul pentru alte tipuri de cancer asociate cu sdr Lynch trebuie să fie adaptat sistematic la istoricul familiei! - supravegherea nu este recomandată în mod obișnuit din cauza sensibilității și specificității scăzute. - de luat în considerare: - <i>supraveghere pancreatică</i> - imagistica prin rezonanță magnetică anuală (RMN) și/sau supravegherea prin ecografie endoscopică (EUS) - <i>tract urinar</i> în caz de antecedente familiale (ruda de gradul I cu cancer) - cancerele tractului urinar superior și ale vezicii urinare sunt legate în principal de mutațiile MSH2 (supravegherea ar trebui să vizeze persoanele cu mutații din prezentul capitol).	
Familiile cu sindrom Lynch fără mutație ar putea avea screening Lynch (rude de gradul I).		

II. Recomandări de supraveghere pentru persoanele cu risc crescut (purători de mutație sănătoși) - NPHCRC: sindrom CRC X familial –

Tip de cancer	Risc de cancer	SUPRAVEGHERE	
Cancer colorectal	- Moderat, doar CRC	- Colonoscopie la 3-5 ani	- Începând cu vârsta de 40 de ani sau începând cu 5-10 ani înainte de cel mai tânăr caz din familie

II. Recomandări de supraveghere pentru persoanele cu risc crescut (purători de mutație sănătoși) - HPCRC: polipoză adenomatoasă ereditară

TIP DE CANCER	SUPRAVEGHERE	
	metode	protocol
Cancer colorectal	Sigmoidoscopie flexibilă Colonoscopie	- <i>La pacienții cu FAP clasic</i> - sigmoidoscopia flexibilă/colonoscopia trebuie efectuată la fiecare 2 ani, începând cu vârsta de 12-15 ani până la diagnosticarea adenoamelor. - după detectarea adenoamelor, colonoscopia trebuie efectuată la fiecare 1-2 ani până la planificarea colectomiei. - <i>La pacienții cu FAP atenuat APC (AFAP)</i> - supravegherea colonoscopică trebuie făcută la fiecare 1-2 ani, începând cu vârsta de 18-20 de ani - după detectarea adenoamelor, colonoscopia trebuie efectuată anual până la planificarea colectomiei.

TIP DE CANCER	SUPRAVEGHERE	
	metode	protocol
Adenoame duodenale	Endoscopie digestivă superioară	- la fiecare 5 ani începând cu vârsta de 25-30 de ani sau în momentul diagnosticării polipozei colonice atât pentru pacienții clasici FAP, cât și pentru cei cu AFAP - Dacă sunt detectate adenoame, supravegherea este ghidată de clasificarea Spigelman: - Spigelman stadiul I - la fiecare 5 ani, - Spigelman stadiul II - la fiecare 3 ani, - Spigelman stadiul III - la fiecare 1-2 ani, - Spigelman stadiul IV la fiecare 6 luni sau chirurgie profilactică pentru - se recomandă supravegherea endoscopică suplimentară cu vedere laterală la pacienții cu stadiile III și IV ale Spigelman și/sau afectarea

		papilară.
Cancer tiroidian	Palparea tiroidei anual și/sau ecografie	- anual, începând cu vârsta de 25-30 de ani
Tumori desmoide	CT/RMN	- în caz de antecedente familiale pozitive pentru tumorile desmoide
Alte cancere asociate cu PAF	Pentru alte localizări de cancer decât colon, duodenal, tiroidă, desmoidă, asociate spectrului, screening-ul trebuie adaptat sistematic la istoricul familiei! Screeningul pentru alte tipuri de cancer extracolonic nu este justificat din cauza prevalenței lor scăzute și/sau a impactului clinic limitat <i>*biallelic MUTYH mutation carriers are at increased risks of developing urinary bladder and ovarian cancers and monoallelic carriers are at increased risks of gastric, liver, breast, and endometrial cancers.</i> <i>*purtătorii de mutații bialelelici MUTYH prezintă riscuri crescute de a dezvolta cancer de vezică urinară și cancer ovarian, iar purtătorii monoalelici prezintă riscuri crescute de cancer gastric, hepatic, mamar și endometrial.</i>	

Clasificarea Spigelman pentru polipoză duodenală în polipoză adenomatoasă familială (FAP)

Variabila	1 punct	2 puncte	3 puncte
Număr de polipi	1-4	5-20	>20
Mărimea polipilor (mm)	1-4	5-10	>10
Histologie	tubular	tubulovilos	vilos
Displazie	slab	moderat	sever
Stadiul 0 - 0 puncte; Stadiul I - 4 puncte; Stadiul II - 5-6 puncte; Stadiul III - 7-8 puncte; Stadiul IV - 9-12 puncte.			

III. Monitorizarea post-tratament a pacientului diagnosticat cu cancer colorectal - prezentare generală-

- Plan de monitorizare post-tratament
- obiective:

- detectarea și prevenirea efectelor adverse ale terapiei
- detectarea precoce a recidivelor
- oferirea de sprijin psihologic

- Protocolul de monitorizare a pacientului diagnosticat cu cancer colorectal constă în vizite medicale regulate și investigații specializate
- este adaptat (personalizat) tipului de cancer, stadiului bolii și tipului de tratament administrat
- vizitele de evaluare trebuie să includă:
 - anamneză
 - examen clinic complet
 - determinarea antigenului carcinoembrionar (ECA) util în detectarea recurențelor
 - determinarea altor markeri în funcție de tipul cancerului (de ex. CA 125)
 - sigmoidoscopie standard/colonoscopie sau cromoendoscopie
 - investigații imagistice (ultrasunete, CT, RMN, radiografie toracică) pentru a detecta eventuala progresie sau recurență a tumorii primare sau identificarea metastazelor.

IV. Particularități în monitorizarea post-tratament a pacientului diagnosticat cu cancer colorectal ereditar non-polipozic

SINDROM	DIAGNOSTICUL CAZULUI INDEX (cu cancer)	TRATAMENT	MONITORIZARE
Lynch	- Clinic: Amsterdam, Bethesda - screening molecular (țesut tumoral) MSI și/sau IHC pentru proteine MMR - Testarea genetică a liniei germinale: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM	- rezecția tumorii - alte tratamente în funcție de stadiu	Endoscopie anuală a restului de colon sau rect
CRC X Familial	- Clinic: Amsterdam, Bethesda - screening molecular (țesut tumoral) fără deficit de MMR - Testarea genetică a liniei germinale: necunoscută	- rezecția tumorii - alte tratamente în funcție de stadiu	La fel ca populația obișnuită

SINDROM	DIAGNOSTICUL CAZULUI INDEX (cu cancer)	TRATAMENT	MONITORIZARE
Polipoză adenomatoasă familială - forma completă (FAP)	- Colonoscopie > 100 adenoame - Screening molecular (țesut tumoral) - nici unul - Testarea genetică a liniei germinale: APC	- Colectomie totală sau subtotală la apariția adenoamelor - Îndepărtarea endoscopică a adenoamelor duodenale	- După colectomie subtotală: examen rectal q 6-12 m - După colectomie totală - examen punga q 1-2 ani - Duodenoscopie de la 6 luni la 5 ani conform stadiului Spigelman - Examen anual al tiroidei
Polipoză adenomatoasă familială atenuată (aFAP)	- Colonoscopie - a. 2 rude 10-99 adenoame (> 30 de ani) - b. 1 rudă a pacientului cu CRC cu 10-99 adenoame (> 30 de ani) - Testarea genetică a liniei germinale: APC	- Colectomie totală sau subtotală la apariția adenoamelor - Îndepărtarea endoscopică a adenoamelor duodenale	- După colectomie subtotală: examen rectal q 6-12 m - După colectomie totală - examen punga q 1-2 ani - Duodenoscopie de la 6 luni la 5 ani conform stadiului Spigelman

APC - polipoză adenomatoasă coli, MSI - instabilitate microsatelitară, MMR - proteine de reparare a nepotrivirii, FAP - Polipoză adenomatoasă familială, aFAP - Polipoză adenomatoasă familială atenuată, polipoză asociată MAP- MUTIH

SINDROM	DIAGNOSTIC AL CAZULUI INDEX (cu cancer)	TRATAMENT	MONITORIZARE
MAP	Clinic: mutațiile bialelelice MUTYH trebuie suspectate la pacienți: - cu FAP sau aFAP cu un model recesiv de moștenire. - diagnosticat cu CRC înainte de vârsta de 50 de ani - cu > 10 polipi colonici (adenomatos/serat). Colonoscopie - prima colonoscopie cu cromoendoscopie la vârsta de 20 de ani, apoi la 25 și 30 de ani în caz de normalitate și cel puțin o dată la 2 ani de la această vârstă. Testarea genetică a liniei germinale: - analiza multigenă unică a genelor implicate în polipoza adenomatoasă colorectală (APC, MUTYH, POLE, POLD1, NTHL1) (suprapunerea fenotipului clinic al sindroamelor de polipoză).	Tratament endoscopic - Rezecția tuturor polipilor identificați, dacă este posibil Operație atunci când polipii nu pot fi controlați endoscopic: - colectomia cu anastomoză ileorectală trebuie luată în considerare în absența implicării rectale; - dacă implicarea rectală este substanțială, este indicată o proctocolectomie totală cu anastomoză ileo-anală (când este posibilă conservarea sfincterului).	Supraveghere colorectală: - După efectuarea intervenției chirurgicale, se recomandă a fi continuată, cu intervale de supraveghere de 1-2 ani a segmentului colorectal rămas; Supravegherea gastrică și a intestinului subțire: - strategia de supraveghere cu endoscopie digestivă superioară cu cromoendoscopie se determină pe baza monitorizării polipilor duodenali, efectuarea unei prime endoscopii la vârsta de 25 de ani, apoi, în caz de normalitate, la 30 de ani și în final la o rată în funcție de existența și severitatea implicării duodenale evaluate folosind scorul Spigelman Tegument - Examen dermatologic pentru identificarea și tratamentul leziunilor „sebacee”;

APC - polipoză adenomatoasă coli, FAP - Polipoză adenomatoasă familială, aFAP - Polipoză adenomatoasă familială atenuată, polipoză asociată MAP- MUTIH

Mesaj final

- Pentru persoanele cu cancer colorectal ereditar, prevenirea și depistarea precoce prin supraveghere activă pot crește supraviețuirea și îmbunătăți calitatea vieții.
- Specialiștii implicați în îngrijirea pacienților cu cancer gastro-intestinal ar trebui să fie

familiarizați cu principalele sindroame de cancer ereditar și să trimită pacienții către unități genetice de cancer specializate pentru consiliere genetică adecvată și pentru a aborda preocupările specifice asociate fiecărei susceptibilități genetice.

- Protocolul de supraveghere poate fi adaptat în funcție de modificarea genetică și istoricul familial al cancerului.

Bibliografie

Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome (Lynch sdr)

Stjepanovic et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 30: 1–14, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz233

Moller P, Seppala T, Bernstein I et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66: 464–472.

Rahmi G, Lecomte T, Malka D et al. Impact of chromoscopy on adenoma detection in patients with Lynch syndrome: a prospective, multicenter, blinded, tandem colonoscopy study. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2): 288–298.

Vasen HF, Blanco I, Aktan-Collan K et al. Revised guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (HNPCC): recommendations by a group of European experts. *Gut* 2013; 62(6): 812–823.

Canto MI, Harinck F, Hruban RH et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013; 62(3): 339–347.

Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354(3): 261–269.

Myrhoj T, Andersen MB, Bernstein I. Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer. *Fam Cancer* 2008; 7: 303–307

Lindor NM, Rabe K, Petersen GM et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005; 293(16): 1979–1985.

Kelley, R.K.; Van Bebber, S.L.; Phillips, K.A.; Venook, A.P. Personalized medicine and oncology practice guidelines: a case study of contemporary biomarkers in colorectal cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011, 9, 13–25.

Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome

Stjepanovic et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 30: 1–14, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz233

Buisine MP, Bonadona V, Baert-Desurmont S, et al. La polypose associée à MUTYH : synthèse et actualisation des recommandations françaises établies en 2012 sous l'égide de l'Institut national du cancer (INCa) [MUTYH-associated polyposis: Review and update of the French recommendations established in 2012 under the auspices of the National Cancer Institute (INCa)]. *Bull Cancer*. 2020;107(5):586-600. doi:10.1016/j.bulcan.2020.02.004

Vasen HF, Moslein G, Alonso A et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008; 57(5): 704–713.

Melnitchouk N, Saadat LV, Bleday R, Goldberg JE. A decision analysis for rectal-sparing familial adenomatous polyposis: total colectomy with ileorectal anastomosis versus proctocolectomy with IPAA. *Dis Colon Rectum* 2019; 62(1): 27–32.

Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002; 50(5): 636–641.

Groen EJ, Roos A, Muntinghe FL et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2439–2450.

Bleijenberg AG, Ijspeert JE, van Herwaarden YJ et al. Personalised surveillance for serrated polyposis syndrome: results from a prospective 5- year international cohort study. *Gut* 2019

Rodriguez-Alcalde D, Carballal S, Moreira L et al. High incidence of advanced colorectal neoplasia during endoscopic surveillance in serrated polyposis syndrome. *Endoscopy* 2019; 51(2): 142–151.

Kelley, R.K.; Van Bebber, S.L.; Phillips, K.A.; Venook, A.P. Personalized medicine and oncology practice guidelines: a case study of contemporary biomarkers in colorectal cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2011, 9, 13–25.

II.12.3. Monitorizarea pacienților cu cancer ereditar endocrin (adaptarea îngrijirii medicale - medicină personalizată) Tumori endocrine

Obiective de învățare

- Înțelegerea necesității urmăririi pe tot parcursul vieții a pacienților cu sindrom MEN.
- Abilitatea de a selecta pacienții pentru monitorizare în funcție de vârstă și tipul MEN.
- Abilitatea de a planifica vizitele de monitorizare și testele necesare fiecărui pacient specific.

Introducere

- Monitorizarea tumorilor endocrine ereditare are ca scop urmărirea pacientului după diagnostic din punct de vedere clinic, imagistic și hormonal.
- Dozele hormonale sunt bazale și dinamice (teste de inhibare) și se efectuează la intervale de timp în funcție de tipul tumorii, vârstă și tratament.
- Explorarea imagistică este variabilă și depinde de glanda explorată, de tipul tumorii (agresivitate, extensie, atingere multiplă) și de metoda utilizată (ultrasonografie, tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică nucleară, scintigrafie, PET-CT).

Cuprins

- monitorizarea pacientului cu MEN1
- Monitorizarea MEN1 în cazul copiilor purtători de mutație
- monitorizarea pacientului cu MEN2
- monitorizarea copiilor cu MEN2
- monitorizarea feocromocitomului MEN2
- Mesaj final

Monitorizarea pacientului cu MEN1

Echipa de urmărire va fi multidisciplinară:

- endocrinologie
- gastroenterologie
- oncologie
- radiologie (medicină nucleară)
- chirurgie (endocrină, cardio-toracică, hipofizară, hepato-biliară)
- anatomopatolog (stadializare și notare)
- genetică clinică
- Verificări regulate chiar și la 6-12 luni și în funcție de simptomatologie, pacientul rămânând sub supraveghere pe tot parcursul vieții într-un centru cu experiență.
- Rudele purtătorilor asimptomatici de gradul I necesită control clinic, biologic și imagistic.

Screeningul pacienților cu MEN1

- Persoanele cu risc crescut de MEN1 (adică purtători de gene mutante) sunt supuse screeningului biochimic cel puțin o dată pe an și fac, de asemenea, teste imagistice pituitare și abdominale de bază (de exemplu, RMN sau CT), care ar trebui apoi repetate la intervale de 1 până la 3 ani.
- Screeningul ar trebui să înceapă în prima copilărie, deoarece boala se dezvoltă la unele persoane până la vârsta de 5 ani și ar trebui repetat pe tot parcursul vieții, deoarece boala s-ar putea să nu se manifeste la unii indivizi până în decada a opta.

- Istoricul screeningului și examinarea fizică trebuie să fie direcționate către simptome declanșatoare și semne de hipercalcemie, nefrolitiază, boală ulcerului peptic, neuroglicopenie, hipopituitarism, galactoree și amenoree la femei, acromegalie, boala Cushing și pierderea câmpului vizual și prezența lipoamelor subcutanate, angiofibroame și collagenomii.

- Screeningul biochimic trebuie să includă estimări ale calciului seric, PTH, hormonii gastrointestinali (de exemplu, gastrină, insulină cu glucoză, glucagon, VIP și polipeptidă pancreatică în repaus alimentar), cromogranină A, prolactină și IGF-I la toți indivizii și mai multe teste funcționale endocrine specifice trebuie efectuate la persoanele care prezintă simptome sau semne sugestive ale unui sindrom clinic.

- Screeningul radiologic ar trebui să includă RMN (sau scanare CT) a pancreasului, a glandelor suprarenale și a hipofizei, inițial ca linie de bază și apoi la fiecare 1 până la 3 ani, precum și imagistica pentru carcinoizi timici și bronșici utilizând CT sau RMN la fiecare 1–2 ani

Screening pentru MEN1

Manifestarea MEN1	Screening începând la vârsta	Screening clinic	Teste biochimice anuale	Imagistică
Insulinom	5 ani	Sincopă, amețelă, hipoglicemie documentată ↑ creștere	Test de toleranță la glucoză & insulină	Niciunul
Tumora neuroendocrină hipofizară	5 ani ⁺	Dureri de cap, modificări vizuale, galactoree ↑ creștere	Prolactină, IGF-1	RMN creier (la fiecare 3 ani)
Adenom paratiroidian / 1 ^o HyperPTH	8 ani	Dureri de spate, dureri osoase, slăbiciune, oboseală, modificări psihiatrice, pietre renale, greață, vomă, constipație. Fracturi multiple sau patologice.	Calciu ⁺⁺	Niciunul
Tumori neuroendocrine pancreatice	10 ani	În general, nu este identificat simptomatic. VIPoma poate provoca diaree abundentă. Glucagonom asociat cu hiperglicemie, greață, poliurie, sete.	(Cromogranina A, glucagon, proinsulină polipeptidă pancreatică, VIP) ⁺⁺⁺	RMN abdominal (anual)
Adenom suprarenal	10 ani	Niciunul	Niciunul	RMN (în același timp cu imagistică pancreatică)
Tumori neuroendocrine gastrointestinale, bronșice și timice	20 ani	Frecvent asimptomatic, dar antecedente de înroșire, diaree, respirație șuierătoare, edem sau dureri abdominale ar trebui să trezească suspiciuni.		CT/RMN torace și abdomen (la fiecare 2 ani)
Gastrinom (duodenal și pancreatic)	20 ani	Durere abdominală, ulgere gastrice. Utilizarea inhibitorului al pompei de protoni	Test de toleranță la gastrină	Niciunul

⁺ Supravegherea prin RMN trebuie începută de îndată ce pacientul este capabil să suporte un RMN fără sedare. Conform autorilor, aceasta se produce în mod normal la vârsta de aproximativ 5 ani, dar poate fi amânat în funcție de persoană.

⁺⁺ Hipercalcemia în screening ar trebui să determine evaluarea cu calciu seric și iPTH pentru a stabili diagnosticul de PHPT.

⁺⁺⁺ Tumorile pancreatice pot fi non-secretoare, ca urmare nu s-a demonstrat sensibilitate suplimentară prin screening biochimic.

(Data from Thakker et al. Ref: (5))

Monitorizarea MEN1 la copii purtători de mutație

Pacienții purtători de mutație trebuie monitorizați anual, începând din copilărie (**înainte de vârsta de 5 ani**), pentru a identifica manifestările clinice specifice:

1. Monitorizarea ritmului anual de creștere și dozarea de calciu ionic și PTH.
2. Dacă rata de creștere este mare (gigantism) sau scăzută (prolactinom, sindrom Cushing), sunt necesare teste specifice pentru diagnosticarea acestor patologii.
3. Dacă există o creștere în greutate, trebuie luat în considerare un posibil sindrom Cushing, fiind necesare teste specifice pentru a stabili cu certitudine patologia respectivă.
4. Depistarea de rutină a tumorilor hipofizare nu este necesară în absența simptomelor decât după vârsta de **10-15 ani**.
5. Dozarea de rutină a gastrinei, peptidei C, insulinei plasmatice, PRL, precum și imagistica hipofizei și a abdomenului nu sunt necesare până la **adolescență**.

Monitorizarea pacientului cu MEN2

- Pacienții trebuie monitorizați de-a lungul vieții pentru depistarea precoce a recidivelor. Verificările se efectuează la 6 luni sau 12 luni dacă pacientul este asimptomatic.

- Evaluarea include:

1. examen clinic

2. catecolamine de plasmă și urinare
3. antigenul embrion carcino (CEA)
4. calcitonină
5. calciu ionic și PTH (în caz de hipercalcemie)

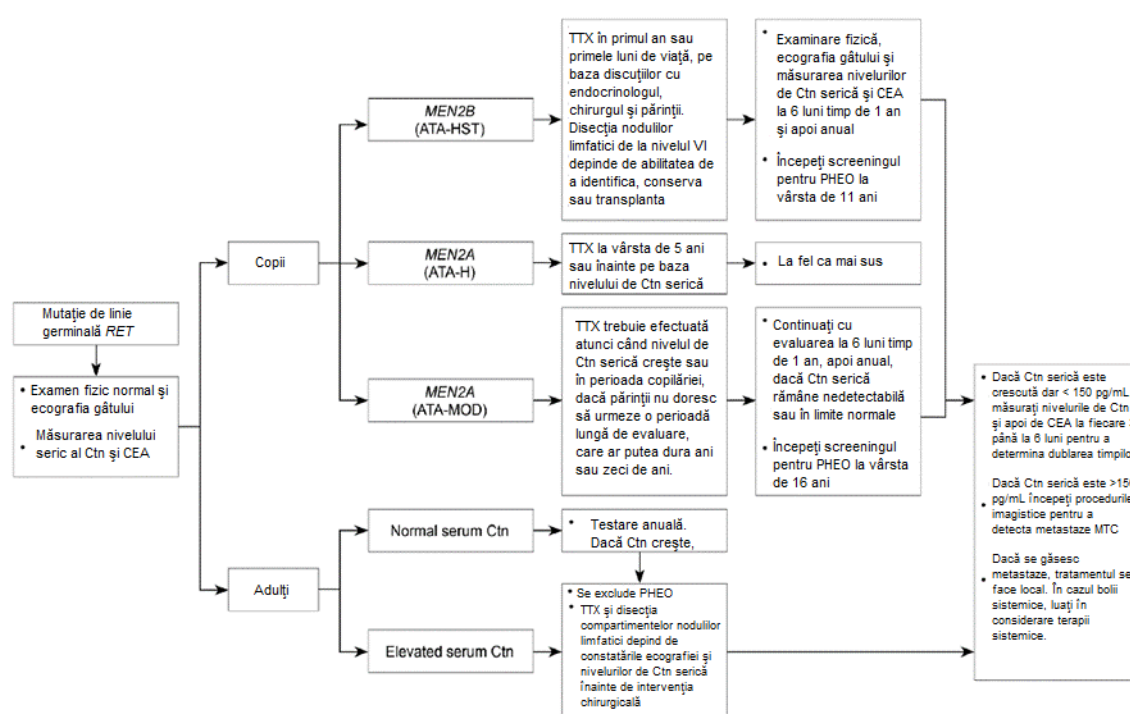
• Mutațiile codonilor RET (stratificate în trei niveluri de risc din MTC) pot prezice nu numai varianta sindromică MEN2 și vârsta de debut a MTC, ci și agresivitatea MTC.

• Recomandări detaliate despre monitorizare sunt derivate din cunoștințe despre codonul RET specific mutat și/sau dintr-un model familial clar.

Monitorizarea carcinomului medular tiroidian la MEN2

Monitorizarea se efectuează pe tot parcursul vieții, începând de la 3 luni post-operator și apoi la intervale mai lungi când nu există semne de recidivă în primul an post-operator.

- Dacă calcitonina este nedetectabilă, se măsoară la fiecare 6 luni în primul an după operație și apoi anual.
- Calcitonina nu mai poate fi măsurată după o perioadă variabilă de ani - timp în care valorile au rămas nedetectabile

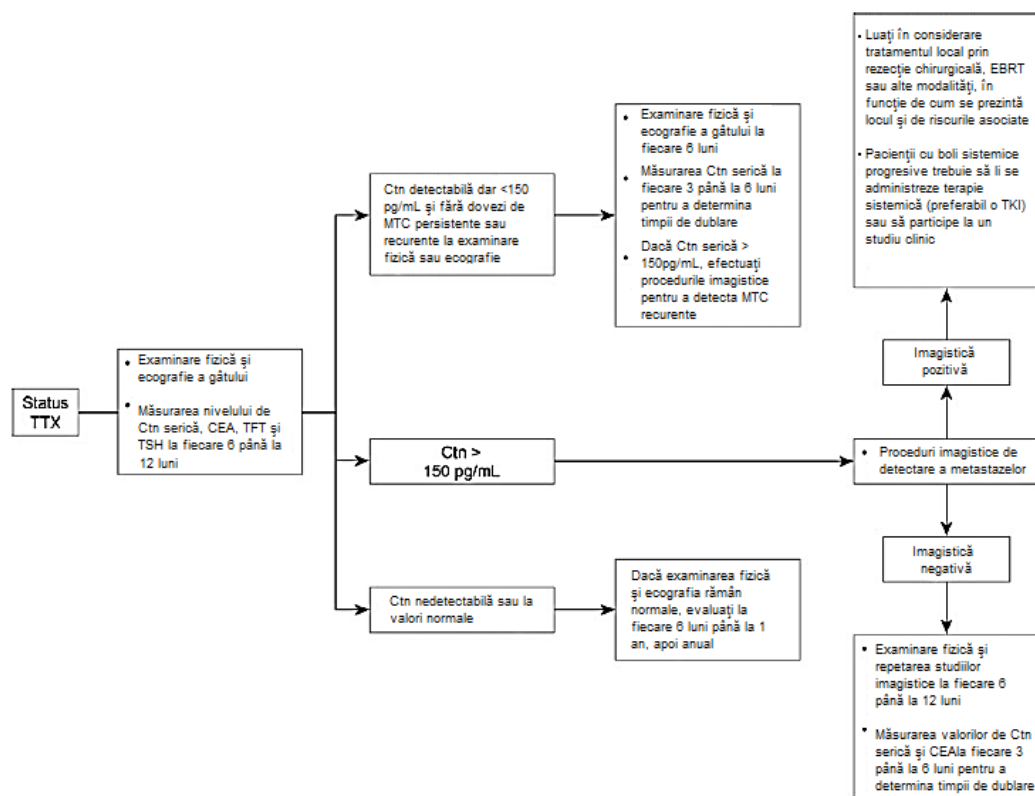


Managementul pacienților cu o mutație a liniei germinale RET detectată la screeningul genetic. ATA, American Thyroid Association categorii de risc pentru carcinomul tiroidian medular agresiv (MTC) (HST, cel mai mare risc, H, risc ridicat, MOD, risc moderat); Ctn, calcitonină; CEA, antigen carcinoembrionar; HPTH, hiperparatiroidism; PHEO, feocromocitom; RET, Rearanjat în timpul Transfecției; TTX, tiroidectomie totală; De la Wells și colab. (2015).

Monitorizarea CMT (carcinom medular tiroidian) post-op în MEN2

- Pacienții cu valori crescute ale calcitoninei postoperatorii, dar sub 150 pg/ml vor fi examinați prin ecografie cervicală. Dacă rezultatul este negativ, pacienții vor fi monitorizați clinic, biologic (calcitonină și CEA) și imagistică (ultrasonografie cervicală) la fiecare 6 luni.
- Dacă calcitonina post-operatorie depășește 150 pg/ml, pacientul trebuie verificat

imagistic (ultrasonografie cervicală, CT la nivelul gâtului și toracelui, abdomen, scintigrafie osoasă, schelet axial și RMN pelvian).



Managementul pacienților după tiroidectomie pentru carcinomul tiroidian medular persistent sau recurent.

Ctn, calcitonină; CEA, antigen carcinoembrionar; EBRT, radioterapie cu fascicul extern; MTC, carcinom tiroidian medular; TFT-uri, teste ale funcției tiroidiene; TSH, tirotropină; TKI, inhibitor al tirozin kinazei; TTX, tiroidectomie totală. De la Wells și colab. (2015).

Monitorizarea feocromocitomului MEN2

• Riscul de a dezvolta feocromocitom este, de asemenea, variabil în funcție de genotip. Datorită programelor de screening, feocromocitoamele pot fi diagnosticate la o vârstă fragedă și înainte ca simptomele să fie prezente.

• Pentru copiii din categoriile cu risc crescut, screeningul anual pentru feocromocitom ar trebui să înceapă la vârsta de 11 ani.

• Pentru copiii din categoria cu risc moderat, screeningul anual începe la vârsta de 16 ani.

• Testele de screening includ metanefrine fracționate în plasmă sau metanefrine urinare 24 de ore și normetanefrină.

• Dacă rezultatele biochimice sunt pozitive, următorul pas este imagistica suprarenală cu CT sau RMN. Dacă imagistica inițială nu este în măsură să identifice boala unilaterală de cea bilaterală, se poate efectua prelevarea venoasă suprarenală.

• După tratamentul chirurgical în feocromocitoamele unilaterale este extrem de important să se monitorizeze suprarenalele rămase, deoarece la majoritatea pacienților se va dezvolta un feocromocitom controlateral la aproximativ 10 ani după operație.

• Monitorizarea postoperatorie în feocromocitom este vitală în depistarea precoce a oricărei insuficiențe cortico-suprarenale care trebuie tratată prompt și corect.

Pacienții care au dezvoltat insuficiență cortico-suprarenală după îndepărtarea chirurgicală a feocromocitomului vor primi un tratament de substituție (glucocorticoid și mineralocorticoid) și vor fi avertizați asupra pericolului care le afectează viața dacă întrerup tratamentul.

- Screeningul biochimic anual începe la vârsta de 11 ani pentru pacienții cu risc crescut și până la vârsta de 16 ani pentru pacienții cu risc moderat.

- Testul ales pentru screening este calciu seric corectat pentru concentrațiile de albumină. Dacă este crescut, se măsoară hormonul paratiroidian seric (PTH), iar diagnosticul se stabilește cu niveluri ridicate sau necorespunzător de ridicate ale PTH serice în prezența hipercalcemiei.

Mesaj final

- Monitorizarea pacientului cu tumori endocrine ereditare diferă în funcție de tipul tumorii, caracterul sindromic, starea fiziologică (sarcină) și vârsta pacientului.

- Echipa de monitorizare este multidisciplinară (neo-natolog, endocrinolog, chirurg, oncolog, radiolog) pediatrie și medicină pentru adulți pentru a monitoriza pacienții care au boala și aparțin aceleiași familii.

- Fiecare tip de tumoare are o monitorizare specifică, care trebuie adaptată fiecărui pacient în mod individual.

- În majoritatea tumorilor endocrine ereditare, monitorizarea este permanentă, pacientul fiind urmărit pe tot parcursul vieții.

Bibliografie

Scherthaner-Reiter MH, Trivellin G, Stratakis CA. MEN1, MEN4, and Carney Complex: Pathology and Molecular Genetics. *Neuroendocrinology*. 2016;103(1):18-31. doi: 10.1159/000371819

Stratakis CA. Hereditary syndromes predisposing to endocrine tumors and their skin manifestations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016 Sep;17(3):381-388 Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011

Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML; Endocrine Society. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Sep;97(9):2990-3011

Wells SA Jr. Advances in the management of MEN2: from improved surgical and medical treatment to novel kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Feb;25(2):T1-T13. doi: 10.1530/ERC-17-0325

Ye L, Ning G. The molecular classification of hereditary endocrine diseases. *Endocrine*. 2015 Dec;50(3):575-9. doi: 10.1007/s12020-015-0674-y

II.13. Reglementări internaționale aplicabile în departamentul oncogenetic

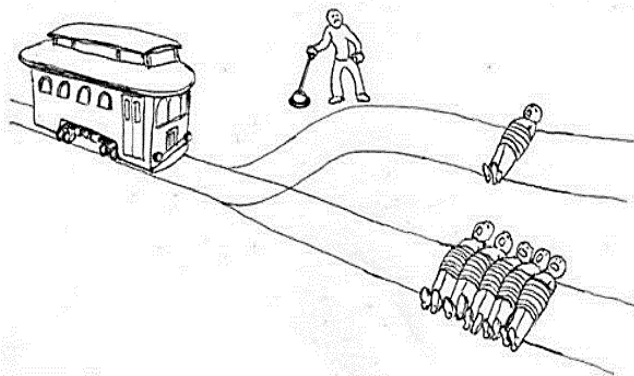
Obiective de învățare

După finalizarea cursului, participanții ar trebui să poată să:

- Identifice **problemele etice legate de testarea genetică**, care sunt reglementate de legile internaționale.
- Descrie cum să abordeze problemele etice relevante legate de testarea genetică în oncogenetică, în conformitate cu **legislația internațională**.

Introducere

- Studii de caz - revizuirea primei părți a cursului
- Lista reglementărilor internaționale referitoare la testarea oncogenetică
- Principalele probleme etice legate de testarea genetică în oncogenetică - reglementate de legislația internațională
- Fără discriminare și fără stigmatizare
- Servicii genetice
- Informații, consiliere genetică și consimțământ
- Testarea persoanelor care nu pot consimți
- Testarea pentru beneficiul membrilor familiei
- Viața privată și dreptul la informație
- Programe de screening genetic în scopuri de sănătate



Studiu de caz 1 - Deontologie, utilitarism, confidențialitate

Doctorul X are în vedere dacă va încălca sau nu încrederea. Pacientul său prezintă o boală cu transmitere sexuală pe care dorește să o trateze confidențial. Soția lui este și ea pacientul tău. Ce faci?

Studiu de caz 2: Dilema tramvaiului - Deontologie și utilitarism

- Te afli lângă un schimbător de macaz.
- Un tramvai se apropie de cinci persoane care sunt legate de șine unei linii .
- Tragerea pârghiei macazului va duce tramvaiul la o altă linie, unde este legată o singură persoană.
- Tragi maneta?

Studiu de caz 3: Testarea genetică pre-implantare

- Ion și Maria suferă amândoi de surditate.
- Maria este, de asemenea, infertilă, astfel încât cuplul recurge la FIV.
- Odată intrați în această procedură, li s-a oferit posibilitatea diagnosticării genetice pre-implantare (PGD), pe baza prezumției că nu doresc un copil cu surditate.
- Cu toate acestea, au solicitat ca din cei 9 embrioni obținuți, cel cu surditate

congenitală să fie implantat mai întâi (împreună cu oricare altul, neafectat). Restul - vor fi înghețați.

- Ce faceți în acest caz?

Studiu de caz 4: Testarea genetică fetală prenatală

- Un tânăr cuplu de pitici (acondroplazie) vrea să aibă un copil, motiv pentru care caută sfaturi genetice. Tânăra mamă este însărcinată (vârsta de gestație = 6 săptămâni).
- Ei solicită testarea genetică a fătului, spunând că vor avorta un făt care nu conține gena mutantă.
- Ați fi de acord să faceți acest diagnostic prenatal știind că un făt normal și sănătos ar putea fi avortat?

Studiu de caz 5: Testarea genetică a bolii Huntington - implicația rezultatelor

- Un pacient de vârstă mijlocie se află pe lista de așteptare pentru un transplant de inimă. Echipa medicală tocmai a aflat că pacientul are un risc de aproximativ 20% de a dezvolta boala Huntington și, ca urmare, necesită teste genetice pentru a obține date de prognostic.
- Ați efectua testarea ????

Studiu de caz 6: Testarea genetică pentru cancerul de colon și confidențialitate

- O persoană este supusă unui test genetic.
- Ea semnează consimțământul și se prelevează prima probă de sânge.
- Persoana moare (cancer de colon la 32 de ani).
- NU știm dacă rudele știu despre acest test (în consimțământul său specifică faptul că rezultatul testului trebuie transmis doar soțului).
- Soțul nu vrea să știe despre testarea genetică, deși au 2 băieți.



Putem contacta rudele?

Reglementări internaționale

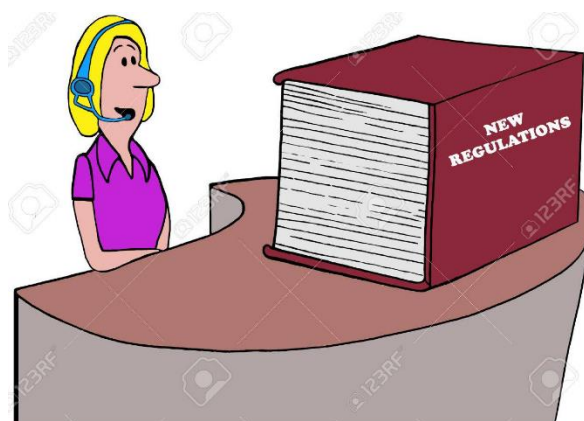
1. Documente cu acoperire globală

A. Documente orientative

- Asociația Medicală Mondială
- Declarația de la Helsinki: Recomandări care ghidează medicii în cercetarea biomedicală care implică subiecți umani
- Declarația de la Lisabona privind drepturile pacientului
- OMS: Calitate și siguranță în testarea genetică
- CIOMS: Ghiduri etice internaționale pentru cercetarea biomedicală care implică subiecți umani

b. Documente de drept internațional

- Declarația universală a UNESCO privind genomul uman și drepturile omului
- Declarația universală a UNESCO privind datele genetice umane (2003)



"Give me a couple years, and I can answer your simple question about the new regulations."

2. Documente cu acoperire europeană

a. Directivele Comisiei Europene

- Directiva **2004/23/CE** privind **stabilirea standardelor de calitate și siguranță pentru donare, procurare, testare, prelucrare, conservare, depozitare și distribuție** a țesuturilor și celulelor umane

- Directivele Comisiei 2006/17/CE - și 2006/86/CE - au stabilit cerințe tehnice specifice pentru procesele de procurare și preparare a țesutului uman și a celulelor.

b. Documente ale Consiliului Europei

- **Oviedo** - Convenția pentru protecția drepturilor omului și a demnității ființei umane în ceea ce privește aplicarea biologiei și a medicinei:

- Protocol adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicină, privind *Testarea genetică în scopuri de sănătate* (2008)

c. Documente europene de orientare

Avizul EGE nr. 18 - 28/07/2003 - Aspecte etice ale testării genetice la locul de muncă

Principalele probleme etice legate de testarea genetică în oncogenetică - acoperite de Protocolul adițional la Convenția de la Oviedo privind drepturile omului și biomedicină, referitoare la *Testarea genetică în scopuri de sănătate*

Primul instrument juridic internațional obligatoriu în acest domeniu

Fără discriminare și fără stigmatizare

- Este interzisă orice formă de discriminare împotriva unei persoane, pe baza patrimoniului său genetic.

- Se vor lua măsuri adecvate pentru a preveni stigmatizarea persoanelor/grupurilor în raport cu caracteristicile genetice.

Servicii genetice

Calitatea serviciilor genetice

Servicii genetice. Utilitatea clinică a testării genetice

Utilitatea clinică a unui test genetic trebuie să fie un criteriu esențial pentru a decide oferirea acestui test unei persoane sau unui grup de persoane.

Servicii genetice. Calitatea serviciilor genetice

- testele genetice îndeplinesc criteriile de validitate științifică și validitate clinică;
- program de asigurare a calității în fiecare laborator
- persoanele care furnizează servicii genetice au calificări adecvate

Servicii genetice. Monitorizarea individualizată a testelor genetice

Un test genetic în scopuri de sănătate poate fi efectuat numai sub supraveghere medicală individualizată.

- numai Slovenia, Norvegia și recent Republica Cehă au fost de acord să fie obligate de aceasta.

- Cu toate acestea, până în prezent, niciuna dintre aceste țări nu a pus în vigoare dispoziții care fac ilegale testele genetice legate de sănătate efectuate fără supravegherea medicală.

- Austria, Franța, Ungaria, Italia, Germania, Austria, Lituania, Olanda, Portugalia și Spania prescriu supravegherea medicală obligatorie și restricții în modul de efectuare a unor teste genetice.

Franța

- testele pot fi efectuate numai în scopuri medicale, cu prescripție medicală și realizate de un laborator autorizat (Cod civil 2006, LOI nr. 2011-814 2011);
- profesioniștii care pot prescrie teste genetice pot fi fie geneticieni, fie non-geneticieni, atâta timp cât sunt familiarizați cu situația medicală a pacientului și lucrează în strânsă relație cu un centru de referință;
- penalizarea utilizatorilor (adică consumatorii care comandă un test în afara cadrului clinic). Mai precis, încălcarea acestei prevederi se pedepsește conform codului penal cu o amendă de 3 750 euro.

Sursa: Borry P. et al (2012) Legislation on direct-to-consumer genetic testing in seven European countries. Eur J Hum Genet 20(7):715-721.

Germania

- **examinările genetice de diagnostic** pot fi efectuate de orice medic autorizat să practice medicina, în timp ce
- **examinările genetice predictive** pot fi efectuate numai de către medici specializați în genetică umană sau de către alți medici specializați calificați pe parcursul pregătirii lor medicale pentru a le efectua în domeniul lor specializat de practică.

Un test genetic

2 caracteristici principale:

- **Valabilitatea clinică** (precizia cu care un test prezice un anumit rezultat clinic)
- Disponibilitatea unui **tratament eficient** pentru situația clinică sau riscul identificat prin testare



Va afecta consilierea non-directivă și consimțământul informat

Informarea, consilierea genetică și consimțământul

- Persoanei implicate în testarea genetică i se vor furniza informații adecvate prealabile, în special cu privire la scopul și natura testului, precum și implicațiile rezultatelor acestuia: atât pentru individ, cât și pentru întreaga familie.
- Pentru testele genetice predictive, consilierea genetică adecvată va fi disponibilă pentru persoana în cauză. Testele în cauză sunt:
 - teste predictive ale unei boli monogene,
 - teste care servesc la detectarea predispoziției genetice sau a susceptibilității genetice la o boală,
 - teste care servesc la identificarea subiectului ca purtător sănătos al unei gene responsabile de o boală.
- Consilierea genetică se acordă în mod nedirectiv.
- O atenție specială trebuie acordată dacă responsabilitatea personală de a divulga informațiile genetice familiei se extinde și asupra copiilor mici.
- Sentimentele de vinovăție și stres în relație pot determina dacă, când și cum un părinte le spune copiilor despre un risc genetic.
- Decizia implică factori precum:
 - vârsta și capacitatea de a înțelege
 - severitatea bolii și disponibilitatea măsurilor profilactice

- Nu există reguli clare cu privire la modul și momentul informării copiilor cu privire la riscul genetic, părinții sunt sfătuiți să întârzie implicarea copiilor în procesul de consiliere genetică.

Informarea, consilierea genetică și consimțământul

În prezent, există 16 țări care cer consiliere genetică pentru anumite tipuri de teste genetice: Austria, Cipru, Republica Cehă, Estonia, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Letonia, Lituania, Norvegia, Slovacia, Slovenia și Spania.

Danemarca, Estonia,
Finlanda, Letonia,
Lituania,
Slovacia și România



În ciuda semnării și ratificării Convenției de la Oviedo, nu stipulează în mod explicit în legislația națională că ar trebui să fie obligatorie consilierea genetică pentru furnizarea de teste genetice legate de sănătate.

- Țările care au semnat doar, dar nu au ratificat Convenția de la Oviedo (deci, deși recunosc principiile subliniate de Convenție, nu au obligația de a introduce principiile acesteia în legislația lor națională) sunt Italia, Luxemburg, Olanda, Polonia și Suedia.

- Austria, Belgia, Germania, Irlanda și Marea Britanie nu au semnat și nu au ratificat Convenția de la Oviedo.

- În ciuda acestui fapt, legile austriece și germane oferă un cadru detaliat pentru consilierea genetică în contextul testării genetice.

- Un test genetic poate fi efectuat numai după ce persoana în cauză și-a dat liberul consimțământul și în cunoștință de cauză.

- Persoana în cauză poate retrage în mod liber consimțământul în orice moment.

Austria, Republica Cehă, Franța, Germania, Ungaria, Irlanda, Italia, Norvegia, Portugalia, Slovacia, Slovenia, Spania, Suedia, Marea Britanie includ dispoziții specifice privind consimțământul informat în contextul testării genetice.

De exemplu. Spania:

(1) **scopul** analizei genetice;

(2) **locul** unde se va face analiza și modul în care proba biologică va fi tratată la sfârșitul analizei, indiferent dacă este vorba de **disocierea datelor de identificare** din probă, distrugerea acesteia sau alte tratamente;

(3) **persoanele care vor avea acces** la rezultatele analizei atunci când probele nu vor suferi un proces de disociere sau anonimizare;

(4) un avertisment cu privire la posibilitatea unor **descoperiri neașteptate** și posibilele implicații pentru el sau ea, precum și dreptul pacientului de a nu ști;

(5) un avertisment cu privire la **implicațiile potențiale ale acestor informații** pentru membrii familiei sale și interesul acestora, după caz, de a le transmite aceste informații;

(6) un acord pentru furnizarea de **consiliere genetică**, odată ce rezultatele analizei sunt obținute și evaluate.

Persoanele care nu pot să-și dea consimțământul

- un test genetic asupra unei persoane care nu are capacitatea de a consimți poate fi efectuat numai în beneficiul său direct.

- În cazul în care, conform legii, **un minor** nu are capacitatea de a consimți, **un test genetic asupra acestei persoane va fi amânat până la atingerea unei astfel de capacități**, cu excepția cazului în care această întârziere ar fi în detrimentul sănătății sau bunăstării sale.

- De exemplu: chiar dacă colonoscopia poate fi efectuată la 10-12 ani și, prin urmare, ne putem gândi rațional că trebuie făcut un test la minori, trebuie să evaluăm cu atenție dacă aceasta este o decizie urgentă cu un beneficiu direct înainte de vârsta de 18 ani. .

- **reprezentantului legal sau autorității** i se vor furniza informații adecvate prealabile, în special cu privire la scopul și natura testului, precum și implicațiile rezultatelor acestuia.

- Informațiile prealabile adecvate vor fi furnizate, de asemenea, **persoanei care nu este în măsură să consimțească** și pentru care este prevăzut testul, în măsura capacității sale de a înțelege.

- O persoană calificată va fi disponibilă pentru a **răspunde la posibile întrebări**.

Teste în beneficiul membrilor familiei: teste pe persoane care NU pot consimți în mod excepțional, dacă sunt îndeplinite următoarele condiții:

1. scopul testului este:

- să permită membrilor familiei în cauză să obțină un **beneficiu preventiv, diagnostic sau terapeutic** care a fost evaluat independent ca fiind important pentru sănătatea lor *sau*

- să le permită să facă o **alegere în cunoștință de cauză cu privire la procreație**;

2. **beneficiul preconizat nu poate fi obținut fără efectuarea acestui test**;

3. **riscul și povara intervenției sunt minime** pentru persoana care este supusă testului;

4. **beneficiul așteptat a fost evaluat independent ca fiind mai mare decât riscul** pentru viața privată care poate apărea din colectarea, prelucrarea sau comunicarea rezultatelor testului

5. s-a dat **autorizația reprezentantului persoanei** care nu poate consimți;

6. **persoana care nu poate consimți trebuie să participe**, în raport cu capacitatea sa de a înțelege și gradul de maturitate, **la procedura de autorizare**.

Testul nu se va efectua dacă această persoană se opune acestuia.

Teste în beneficiul membrilor familiei. Teste pe materiale biologice - atunci când nu este posibil să contactați persoana în cauză

- Când nu este posibil, cu eforturi rezonabile, să contactați o persoană pentru un test genetic în beneficiul membrilor familiei sale **asupra materialului său biologic prelevat anterior în alt scop**, testul va fi efectuat în în conformitate cu **principiul proporționalității**: în cazul în care beneficiul scontat nu poate fi obținut altfel și în cazul în care testul nu poate fi amânat.

Teste în beneficiul membrilor familiei. Teste asupra persoanelor decedate

Un test genetic în beneficiul altor membri ai familiei poate fi efectuat pe probe biologice:

- prelevate din corpul unei persoane decedate *sau*
- prelevate, atunci când era în viață, de la o persoană **acum decedată, numai dacă a fost obținut consimțământul** sau autorizația cerută de lege.

Convenția de la Oviedo, Protocol adițional la Convenția privind drepturile omului și biomedicină, privind testarea genetică în scopuri de sănătate

Viața privată și dreptul la informație

= dreptul la protecția datelor sale personale derivate dintr-un test genetic.

Dreptul de a cunoaște orice informație colectată despre sănătatea sa, derivată din acest test.

Concluziile extrase din test trebuie să fie accesibile persoanei în cauză într-o formă inteligibilă.

Dorința unei persoane de a nu fi informată trebuie respectată.

= dreptul la protecția datelor sale personale derivate dintr-un test genetic.

- **Eșantioanele biologice** → se utilizează și se depozitează numai în condiții care să asigure securitatea acestora și confidențialitatea informațiilor

- În cazul în care rezultatele unui test genetic efectuat asupra unei persoane pot fi relevante pentru sănătatea altor membri ai familiei, persoana testată trebuie să fie informată.

Regulamentul general privind protecția datelor (UE) 2016/679 (GDPR)



reglementează protecția datelor și confidențialitatea în Uniunea Europeană (UE) și Spațiul Economic European (SEE)

+

abordează transferul de date cu caracter personal în afara UE și SEE

Programe de screening genetic în scopuri de sănătate

Doar dacă este aprobat de organismul competent → acceptabilitate etică și îndeplinirea următoarelor condiții specifice:

- programul este **recunoscut pentru relevanța sa pentru sănătate** pentru întreaga populație sau sectorul de populație în cauză;
- **validitatea științifică și eficacitatea programului** au fost stabilite;
- sunt disponibile **măsuri preventive sau de tratament adecvate** cu privire la boala testată
- este asigurat **accesul echitabil** la persoanele în cauză
- **populația este informată în mod adecvat** cu privire la existența, scopurile și mijloacele de accesare a programului de screening, precum și natura voluntară a participării la acesta.

Mesaj final

Principalele probleme etice legate de testarea genetică în oncogenetică, acoperite de lege sunt:

- Dreptul la informații și consimțământul informat
- Protecția persoanelor care nu pot consimți la testarea genetică
- Respectarea confidențialității datelor cu caracter personal
- Calitatea testelor genetice și a serviciilor genetice

Testarea genetică în oncogenetică:

- Riscuri pentru viața privată pentru:
 - persoana în cauză
 - membrii familiei sale
- Dificultate de a înțelege implicațiile testului

Bibliografie

Additional Protocol to the Convention on Human Rights and Biomedicine concerning Genetic Testing for Health Purposes, available at <https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list/-/conventions/treaty/203>

Nicolás P., Ethical and juridical issues of genetic testing: a review of the international regulation., Crit Rev Oncol Hematol. 2009, 69(2):98-107.

Kalokairinou L, Howard HC, Slokenberga S, et al. Legislation of direct-to-consumer genetic

testing in Europe: a fragmented regulatory landscape. *J Community Genet*. 2018;9(2):117–132

Soini S. Genetic testing legislation in Western Europe-a fluctuating regulatory target *J Community Genet*. 2012;3(2):143–153

Ellen Wright Clayton, Barbara J Evans, James W Hazel, Mark A Rothstein, The law of genetic privacy: applications, implications, and limitations, *Journal of Law and the Biosciences*, 2019, 6 (1): 1–36

Definitions of Genetic Testing in European and other Legal Documents, available at <http://www.eurogentest.org/fileadmin/templates/eugt/pdf/BackgroundDocDefinitionsLegislationV10-FinalDraft.pdf>

Rutgers E, Balmana J, Beishon M, Benn K, Evans DG, Mansel R, Pharoah P, Perry Skinner V, Stoppa-Lyonnet D, Travado L, Wyld L., European Breast Cancer Council manifesto 2018: Genetic risk prediction testing in breast cancer, *Eur J Cancer*. 2019, 106:45-53.

Black L., McClellan KA, Avar D, Knoppers BM, Intrafamilial disclosure of risk for hereditary breast and ovarian cancer: points to consider, *J Community Genet* (2013) 4:203–214

Obiective de învățare

- cunoașterea aspectelor generale ale consilierii oncogenetice
- înțelegerea consilierii oncogenetice din perspectiva cognitiv-comportamentală individuală și familială
- cunoașterea aspectelor psiho-sociale ale consilierii genetice în contextul riscului genetic de cancer

Introducere

Abordarea multidisciplinară în oncogenetică își propune să faciliteze înțelegerea riscului de predispoziție genetică, precum și a posibilităților de gestionare medicală a acestui risc, fără a provoca reacții emoționale disfuncționale.

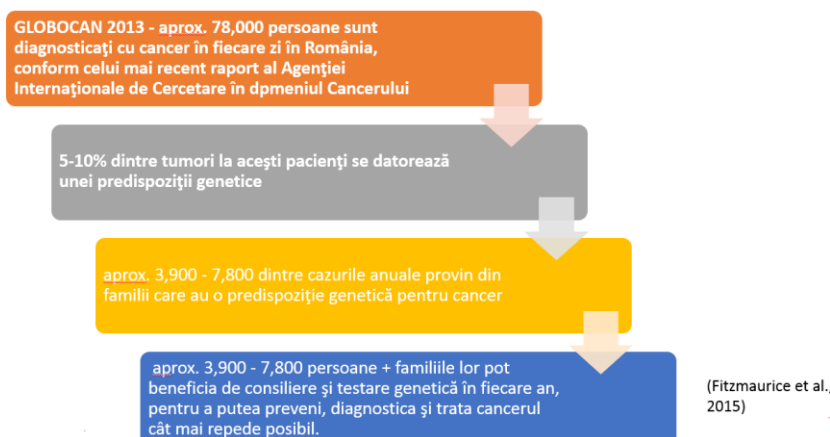
Deși testarea genetică poate fi privită ca o „simplă” colectare de sânge și analiză genetică, implicațiile psihosociale pentru pacienți și familiile acestora sunt substanțiale. Evaluarea necesității consilierii de a consulta un psiholog (asistent psihosocial) trebuie făcută pe parcursul întregului proces de testare genetică, inclusiv în perioada de monitorizare după ce sunt furnizate rezultatele testului.

Pentru ca beneficiul deplin al testării genetice să fie realizat, pacienții trebuie să respecte în cele din urmă recomandările de screening și de prevenire a cancerului.

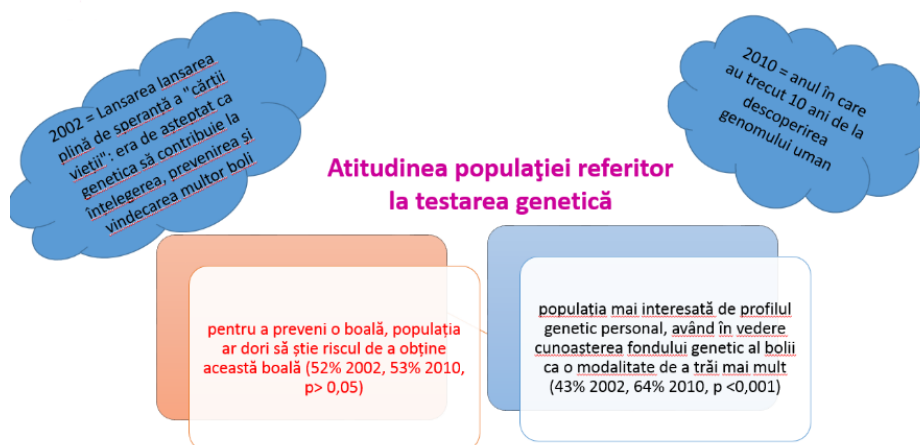
I. Consilierea oncogenetică - aspecte generale

Atât persoanele cu risc crescut, cât și populația obișnuită pot face cancer, iar populația obișnuită are dreptul la îngrijiri psihosociale și de sprijin necesare pentru a gestiona preocupările și temerile cu privire la riscul de cancer sau cele legate de screening, cum ar fi și de a primi informații pentru a le ajuta în urmărirea programelor de prevenție primară, secundară sau terțiară, în schimbarea comportamentului și a stilului de viață spre sanogeneză și orice provocări percepute legate de cancer, prevenire, screening.

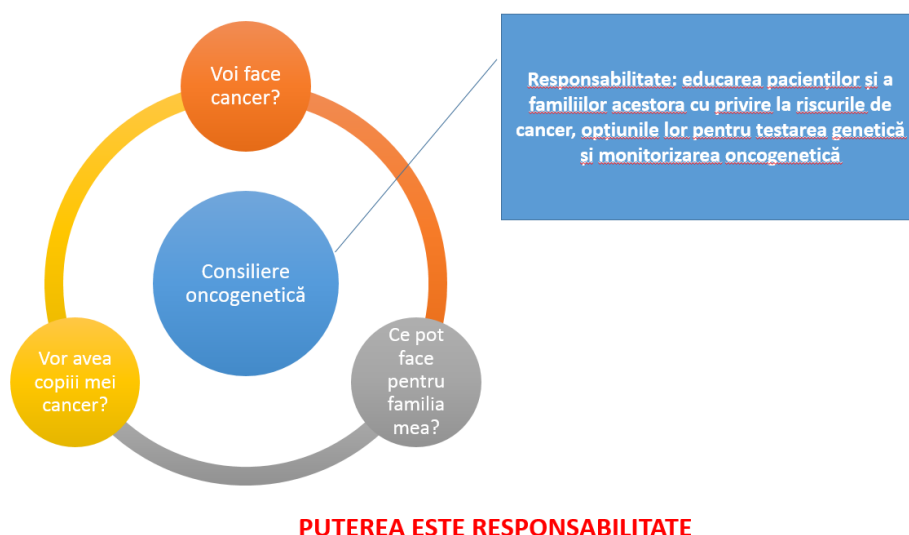
Conform standardelor de asistență psiho-socială în oncologie (www.ipos-society.org, www.capo.ca), persoanele cu risc ereditar au dreptul de a primi consiliere genetică și teste genetice care integrează pe deplin îngrijirea psiho-socială și de susținere pentru a facilita luarea deciziilor în cunoștință de cauză cu privire la opțiunile de reducere a riscurilor (de exemplu, chirurgie profilactică, chimioterapie preventivă).



Sursa: Fitzmaurice et al., 2015.



Source: Henneman et al., 2013.



• Conform definiției date de Societatea Americană de Genetică Umană, **consilierea genetică** este „un proces de comunicare care se ocupă de problemele umane asociate cu apariția sau riscul unei tulburări genetice într-o familie”.

• În 2006, Societatea Națională a Consilierilor Genetici (Resta și colab., 2006) a rafinat definiția **consilierii genetice** pentru a include **procesul de a ajuta oamenii să înțeleagă și să se adapteze la implicațiile medicale, psihologice, familiale ale contribuțiilor la modificările genetice** în debutul bolii/recurență, inclusiv integrarea următoarelor aspecte: interpretarea istoricului familial și medical pentru a evalua riscul apariției sau recurenței bolii; educație privind moștenirea genetică, testarea, gestionarea, prevenirea, resursele, starea actuală a cunoștințelor; consiliere în scopul luării unor decizii informate și adaptării la starea de risc.

Principiile care ghidează consilierea genetică sunt (Baker și colab., 1998):

- utilizarea voluntară a serviciilor de consiliere genetică;
- acces egal la servicii de consiliere genetică;
- educarea persoanei;
- transparență completă față de persoana sfătuită;

- consiliere nedirectivă;
- luarea în considerare a aspectelor psihosociale;
- asigurarea confidențialității (David et.al, 2007)

• Soerjomataram și colab. (2007) susțin că, în prezent, cel puțin o treime din toate cazurile de cancer pot fi prevenite, o altă treime poate fi diagnosticată precoce și tratată eficient.

• Studiile efectuate până în prezent susțin **existența a numeroși factori emoționali, cognitivi și comportamentali implicați în atitudinea indivizilor în ceea ce privește evaluarea propriului risc genetic de cancer**, urmărirea programelor de screening pentru cancer, decizia privind testarea genetică și aplicarea recomandărilor primite în urma informațiilor despre rezultate, testarea genetică.

Abordarea oncogenetică ar trebui să evidențieze un proces multidisciplinar care va asocia geneticieni, consilieri genetici, oncologi, specialiști în diverse domenii medicale și psiho-oncologi, pentru a răspunde mai bine la cele 3 dimensiuni principale:

- educație (nevoie de informații),
- ajuta la luarea unei decizii
- sprijin psihologic (ajutarea adaptării)

Schimbările regulate de informații între profesioniști permit colectarea de informații și percepții într-un tot comun pentru o mai bună înțelegere globală a așteptărilor, valorilor, alegerilor consilierilor și posibilelor lor dificultăți psihologice.

• Studiile au arătat că, în general, oamenii **cunosc prea puțin sau nu cunosc deloc propriul risc de a face cancer**. Chiar și persoanele care au devenit deja victime ale acestei boli nu sunt conștiente de riscul crescut de recurență comparativ cu populația obișnuită.

• Prin urmare, **specialiștii în consiliere genetică trebuie să știe cum percep familiile și cum își evaluează propriul risc de cancer și atitudinile și comportamentele preventive ale familiei**.

• Este important să înțelegem modul în care aceste persoane sunt conștiente de propriul risc de cancer, indiferent dacă acest risc este perceput diferit față de istoricul familial de cancer și care sunt implicațiile acestor percepții privind aderarea la programele de supraveghere, inclusiv efectuarea de teste specifice preventiv.

• În ceea ce privește **satisfacția persoanelor beneficiare de consiliere genetică**, mai multe studii au arătat că **majoritatea persoanelor care au beneficiat de consiliere genetică au fost mulțumite de această experiență**.

• Cu toate acestea, un studiu realizat pe 61 de femei care au participat la un program de testare genetică pentru BRCA1/2 arată că **satisfacția beneficiarilor referitoare la testarea genetică este influențată de variabile psihologice** precum optimismul, funcționarea familiei, stresul general și stresul specific legat de cancer.

• S-a demonstrat că **satisfacția beneficiarilor consilierii oncogenetice depinde în principal de calitatea și cantitatea informațiilor furnizate de consultant**, iar evaluarea strategiilor de adaptare a acestora a fost esențială pentru a minimiza consecințele emoționale ale testării genetice.

II. Consilierea și testarea genetică dintr-o perspectivă cognitiv-comportamentală individuală și familială

• Marteau & Weinman (2006) consideră că reprezentările individuale pentru diferite boli variază în măsura în care aceste boli includ factori genetici cauzali. Amenințările asupra sănătății, cauzate de factorii genetici, sunt adesea percepute ca fiind mai dificil de controlat, în comparație cu amenințările cauzate de factori/cauze comportamentale (fumat, dietă nesănătoasă, lipsa exercițiilor fizice) sau de mediu (expunere toxică la mediu).

• Rezultatele din genetică moleculară oferă persoanelor posibilitatea de a-și testa susceptibilitatea la dezvoltarea anumitor tipuri de cancer din cauza mutațiilor genetice,

generând în același timp atitudini diferite cu privire la cunoașterea riscului de a dezvolta boala.

- Oamenii nu lucrează izolat, ci își împărtășesc convingerile lor în general și convingerile lor privind sănătatea cu membrii familiei și mediul social din care fac parte, atunci când sănătatea lor este amenințată. Pe lângă convingeri, interacțiunile familiale influențează și mecanismele de adaptare psihologică și adaptare la boli sau la amenințarea la adresa sănătății.

- Cancerul ereditar, fiind o problemă familială, poate afecta direct sau indirect toți membrii săi în ceea ce privește reprezentările individuale despre boală, strategiile de adaptare și adaptare psihologică la boală sau la amenințarea pentru propria sănătate.

- Considerând comunicarea familială ca un factor important în funcționarea acesteia, Vangelisti (2012) recomandă ca, atunci când se evaluează fiecare familie în contextul riscului genetic și al impactului acestui risc, să se ia în considerare propriul model de comunicare, deoarece, ceea ce este funcțional din punctul de vedere al comunicării într-o familie, poate fi disfuncțional pentru alte familii.

- Variabilitatea penetrării sau a probabilității de a dezvolta boala din cauza mutației genetice (de la probabilitate mare la moderată, la probabilitate scăzută) poate afecta membrii familiei în ceea ce privește nivelul lor de incertitudine și anticiparea provocărilor cu care se vor confrunta.

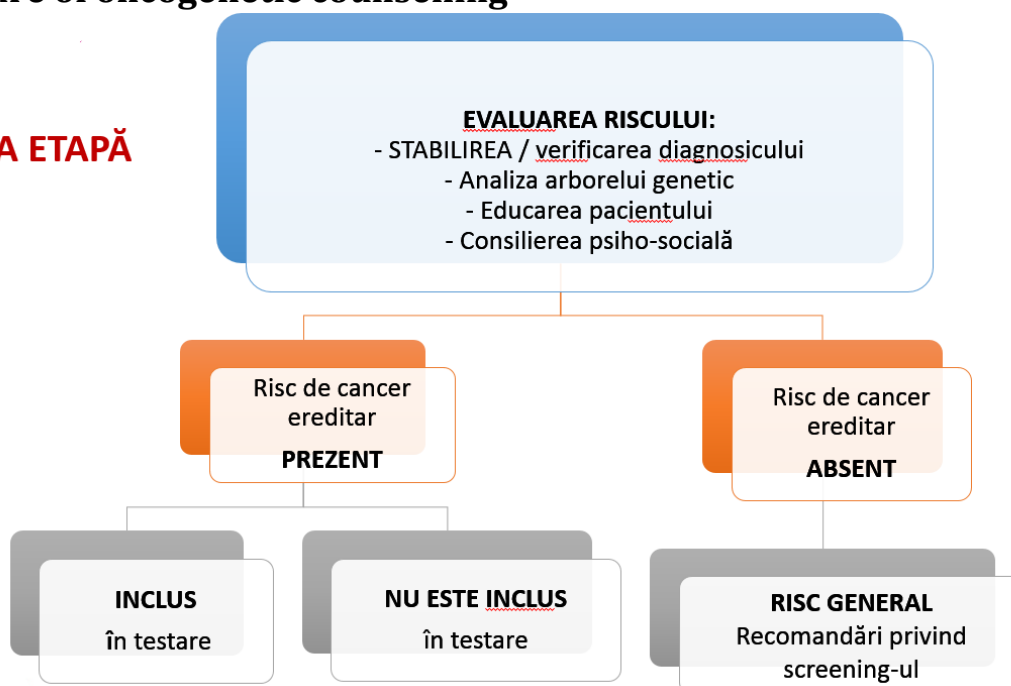
III. Aspecte psiho-sociale ale consilierii genetice în contextul riscului genetic de cancer

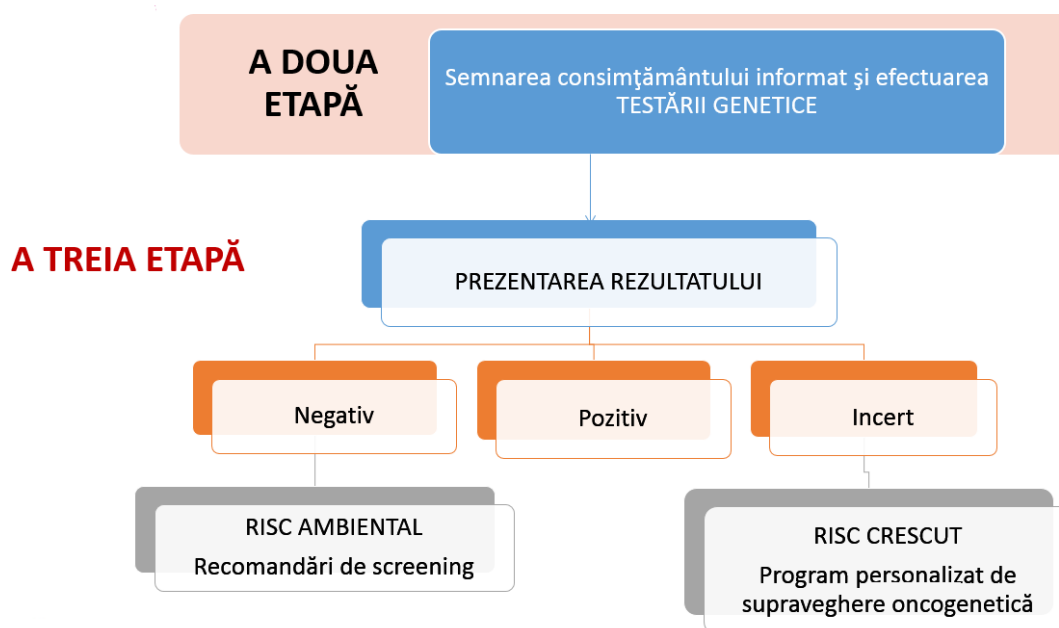
III.1. Obiectivele consilierului

- Să furnizeze pacienților informații exacte și utile
- Să identifice pacienții și familiile cu risc crescut de a dezvolta cancer ereditar
- Să ajute pacienții în efectuarea testelor genetice
- Să ajute pacienții, rudele lor și implicit sănătatea lor, prin intermediul persoanelor care activează în domeniul sănătății, să înțeleagă implicațiile rezultatelor testelor genetice
- Să ofere sprijin psiho-emoțional pacienților
- Să faciliteze direcționarea pacienților către anumite departamente medicale care se ocupă cu identificarea, detectarea și monitorizarea problemelor oncologice.

Structure of oncogenetic counselling

PRIMA ETAPĂ





III. 2. Relația pacient - consilier

- Se bazează pe valorile de îngrijire și respect pentru autonomia consilierului, pe individualitate, bunăstare și libertate. Principala preocupare a consilierilor genetici este reprezentată de interesele consilierilor.

- Trăsăturile morale importante pentru un consilier genetic conform lui Schneider (2011), sunt: compasiune, conștiințiozitate, discernământ, fidelitate, integritate, amabilitate, respect, credibilitate, sinceritate, înțelepciune.

Pentru a fi **consilier genetic etic**, Schneider (2011) consideră că acesta ar trebui să aibă capacitatea de a utiliza următoarele strategii:

- identificarea și soluționarea dilemelor etice în beneficiul consilierului
- ținerea evidențelor corecte și complete pe parcursul etapelor de consiliere pre și post-testare
- informații permanente cu privire la ultimele progrese în domeniul geneticii cancerului
- evaluarea autonomiei clientului
- manifestarea empatiei față de persoana consiliată
- respectarea confidențialității persoanei sfătuite
- respectarea intimității consilierului
- respectarea deciziilor consilierului
- transmiterea adevărului într-un mod adecvat, confortabil pentru persoana consiliată
- abordarea consimțământului informat ca proces și nu ca act.

III.3. Consiliere pre-testare

- Consilierea genetică este procesul de interpretare și comunicare a informațiilor referitoare la implicațiile medicale, psihologice și familiale ale bolilor genetice.

- Evaluarea istoricului personal și familial pentru a determina dacă există o predispoziție la cancerul fundamental.

- Găsirea și comunicarea acestor informații îi ajută pe pacienți și pe medicii lor să înțeleagă mai bine riscul de cancer al unei persoane.

- Stabilirea celui mai bun management al serviciilor medicale pentru consilier în ceea ce privește supravegherea cancerului și/sau reducerea riscurilor.

Obiectivele consilierii pre-testare

- Evaluarea unor cunoștințe anterioare privind riscul genetic, mutațiile genetice, testarea genetică
- Evaluarea impactului posibilelor rezultate ale testării genetice
- Evaluarea necesității consultării unui psiholog (asistent psiho-social)
- Sfaturi cu privire la decizii.

III. 3. a. Colectarea și interpretarea istoricului familial de cancer

• Mulți factori pot influența cunoștințele unei persoane cu privire la istoricul familial al bolii (alienare, adopție, pacientul a pierdut contactul cu membrii familiei). În multe familii, cancerul pur și simplu nu este discutat, astfel încât informațiile furnizate pot fi incorecte (de exemplu, confuzie tumorală malignă/benignă etc.).

• Trăsături ale arborelui genetic = matricea clinică - poate evalua riscul, poate oferi recomandări clinice și poate identifica un diagnostic

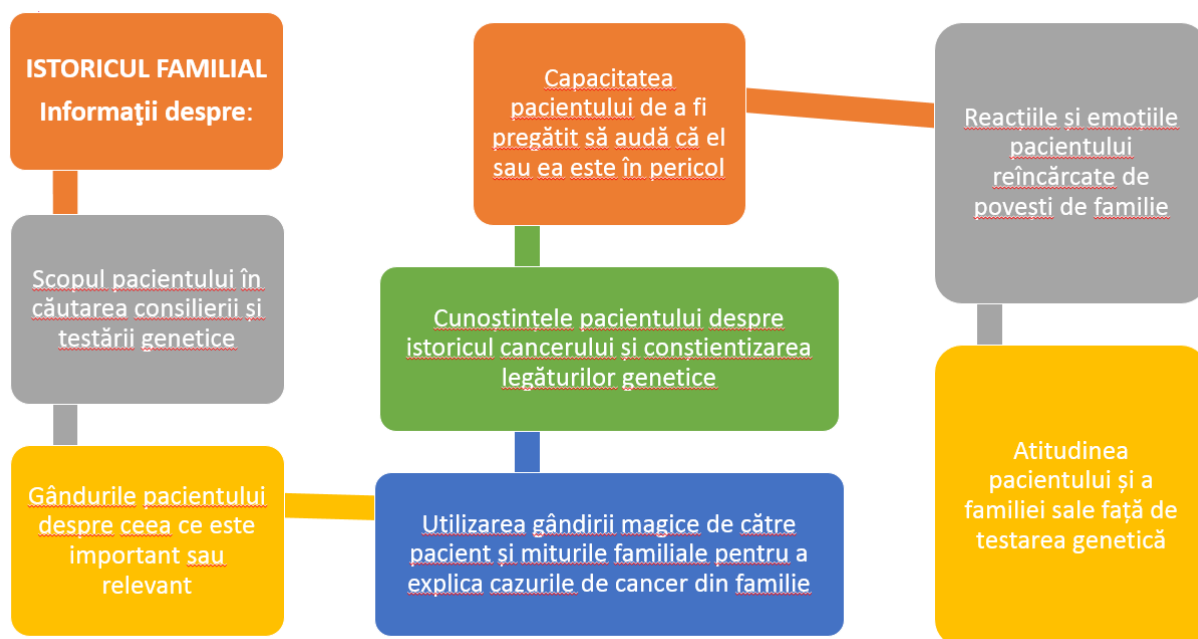
• Colectarea atentă și interpretarea corectă a istoricului personal și familial a bolilor de cancer ale unui pacient va constitui baza ședințelor de consiliere privind riscul ereditar de cancer.

Atenție la dinamica familiei și la nivelul de sprijin!

Arborele genetic - indică informații despre relațiile importante, inclusiv rudele pacientului și gradul de rudenie, numărul și sexul rudelor din fiecare generație și dacă sunt vii sau morți.

Evaluarea psiho-socială – informală, prin colectarea istoricului familiei, fie prin genogramă, fie prin harta colorată eco-genetică (dinamica familiei, stilul de comunicare, suport etc.).

FIȚI ATENȚI LA PUTERILE PACIENTULUI!



EVALUAREA STĂRII EMOȚIONALE



SFATURI pentru colectarea istoricului de familie

Să punem întrebări simple și specifice

Să evităm limbajul medical specializat

Spuneți-ne scopul fiecărei întrebări, dacă pacientul dorește să știe de ce punem această întrebare

Să ascultăm răspunsurile pacientului și să-l rugăm să clarifice unele probleme, dacă nu suntem siguri ce am înțeles

Ar trebui să evităm întreruperea pacientului, dar vom permite pacientului să ne întrerupă

Pentru a accepta evenimentele recente care au avut loc în viața de familie a pacientului; acest lucru va umaniza povestea pacientului

III. 3. b. Comunicarea riscului de predispoziție ereditară

- Istoricul familial al cancerului indică probabilitatea ca familia să aibă o predispoziție ereditară la cancer.
- Distincția între familiile „cu risc ridicat” și „cu risc scăzut” are un impact important asupra discuției de consiliere, trecând de la discuția despre opțiunile de testare la furnizarea de recomandări medicale.
- Consilierii genetici evaluează, explică și discută riscurile cu pacienții lor printr-un întreg proces de consiliere genetică
- Comunicarea riscurilor nu se concentrează exclusiv pe probabilitatea statistică ca pacientul să aibă o afecțiune genetică
- Comunicarea implică, de asemenea, toate sentimentele, convingerile și reacțiile cu privire la conceptul global de risc.

Risc	• probabilitatea ca un anumit eveniment să aibă loc • implică o anumită incertitudine cu privire la rezultat și cel puțin o consecință nedorită
Scopul principal al comunicării riscului de cancer	• furnizează pacientului informații suficiente pentru ca acesta să poată lua decizii cu privire la testele genetice sau medicale
Percepția riscului din punctul de vedere al pacientului	• se referă la modul în care pacienții reacționează la risc, îl înțeleg și îl asimilează ca risc personal • toți pacienții filtrează informațiile privind riscurile prin propriul lor filtru de experiențe și cunoștințe • ei pot vedea riscurile personale în mod diferit în timp sau ca urmare a unui eveniment important în viața lor • influențează modul în care pacienții vor utiliza datele de risc pentru a lua decizii

	• poate prezice dacă pacienții vor fi sau nu de acord cu testarea genetică
--	--

Factori cu impact asupra percepției privind riscul

Funcționarea cognitivă = modul de abordare a conceptelor statistice, probabilistice, gândirea abstractă, familiarizarea cu terminologia medicală

Emoțiile și modul de abordare a situației = pot afecta capacitatea de a înțelege și de a influența deciziile finale referitoare la testele genetice sau medicale. În general, cu cât frica de un posibil rezultat este mai mare, cu atât persoana va putea să-și asume riscul. Cancerul - un rezultat temut - unii pacienți pot insista asupra testării genetice, chiar dacă există o probabilitate redusă ca rezultatul să fie semnificativ.

Interacțiunile familiale = modul în care pacienții percep riscul este adesea puternic influențat de atitudinile membrilor familiei. Alți factori: stilul de comunicare al familiei, sistemul de valori, nivelul de sprijin/sprijin al familiei.

Euristic = de exemplu: cunoașterea unui număr de persoane cu aceeași boală, având sentimentul că boala este „peste tot”; pacientul a avut experiențe multiple și/sau negative cu boala în trecut; identificarea cu ruda bolnavă și încercând să simtă același lucru ca ea.

Greutatea de a percepe rezultatul = unii pacienți au dificultăți în a accepta că pot prezenta un risc crescut de boli cu rate ridicate de mortalitate și/sau morbiditate.

Experiențe personale = unii pacienți care au avut unele experiențe personale legate de această boală tind să le folosească drept cadre de referință în procesul de interpretare a propriului risc. De exemplu: uneori cei ale căror rude au murit din cauza acestei boli își vor vedea propriul risc personal cu o îngrijorare mai mare decât cei ale căror rude au avut boala și au supraviețuit. Cei care au avut unele experiențe personale cu această boală își pot supraestima propriul risc.

Tipul de personalitate = poate influența percepția riscului

- Concentrat asupra amenințării eșecului
- Optimist despre pesimist
- Persoana care caută informații suplimentare de la persoana care evită orice fel de informații
- Persoana care își asumă riscul în comparație cu persoana care evită riscul

III. 3.c. Luarea deciziilor privind testarea genetică

• Asistarea pacienților în luarea deciziilor cu privire la testarea genetică - un aspect important al consilierii oncogenetice.

• Deși unii pacienți vin la sesiuni de consiliere genetică cu gândul preconcept de a face testul sau nu, un număr de pacienți sunt indecizi și nu știu cum să procedeze.

• Principalele obiective ale procesului decizional al pacientului:

- ✓ Decizia pacientului trebuie să se bazeze pe o evaluare adecvată a opțiunilor și consecințelor, care să fie compatibilă cu valorile sale.
- ✓ Pacientul trebuie să simtă că a luat cea mai bună decizie în acel moment
- ✓ Procesul de consiliere genetică ar trebui să sprijine și să faciliteze punerea în aplicare a deciziei pacientului.

Modelul de luare a unei decizii medicale bazat pe o informație, partajat între clinician și pacient, răspunde la o situație de alegere între mai multe opțiuni:

- alegerea efectuării sau nu a unui test genetic
- alegerea de a cunoaște sau nu rezultatul acestui test, dacă se transmite sau nu informațiile primite, imediat sau ulterior, membrilor familiei
- alegere care implică opțiunea pentru supravegherea simplă sau prevenirea chirurgicală profilactică pentru a reduce riscul de a dezvolta cancer, aceasta fiind una dintre

cele mai complexe situații decizionale.

- Schneider (2012) consideră că reacția unei persoane consiliate în situația unui **risc ridicat de mutație genetică** poate varia foarte mult, în funcție de istoricul personal și familial și de bunăstarea emoțională în general, unii oameni considerând că temerile lor cu privire la aspectul cancerului sunt reale. În același timp, alte persoane care au negat posibilitatea unui risc crescut pot manifesta furie, neîncredere și teamă.

- În cazul unui **risc redus** ca persoana să poarte o mutație genetică, obținută din evaluarea istoricului individual și familial al bolii, atunci când consilierul genetic consideră că testarea genetică nu este indicată, oamenii pot reacționa în diferite moduri, unii arătând ușurare știind că riscul lor este similar cu cel al populației generale, alții arătând furie, crezând în predispoziția lor la boală.

- Revizuirea sistematică și actualizată a lui Cochrane (Hilgart și colab., 2012) asupra impactului consilierii oncogenetice asupra riscului de cancer mamar, inclusiv opt studii, a concluzionat că evaluarea riscului genetic al cancerului în timpul sesiunilor de consiliere contribuie la reducerea suferinței psihologice, generate de risc.

- Anxietatea, grijile, gândurile intruzive, frica, furia, vinovăția, percepția riscului pentru sine și pentru familia sa, factorii de stres psiho-social, impactul bolii asupra familiei sunt problemele psiho-sociale care trebuie evaluate în procesul de consiliere genetică și poate fi evidențiat în etapa de colectare a datelor privind istoricul familial de boală.

III. 3. d. Strategii de asistare a pacienților în luarea deciziilor

- Prezentarea tuturor factorilor relevanți
- Oferirea de asistență și nu recomandări
- Oferirea de încurajare și sprijin
- Sprijinirea pacienților în procesul de structurare a discuției astfel încât să fie utilă și neutră
- Utilizarea scenariilor de tip „cel mai bun caz/cel mai rău caz”
- Explorarea modului în care pacienții fac față altor situații legate de anumite circumstanțe medicale și deciziile luate în aceste cazuri
- Identificarea altor persoane (partener, rudă, prieten, medic curant) ale căror comentarii vă pot ajuta
- Încurajați pacientul să reflecteze și să delibereze temeinic înainte de a lua o decizie.

III. 3. e. Evaluarea psiho-socială

Stare emoțională

- procesul de testare genetică poate exacerba problemele psihologice
- întrebări referitoare la dispoziția pacientului, schimbări în obiceiurile, obiceiurile alimentare sau odihnă.

Impactul anticipat al rezultatelor

- descoperirea modului în care pacienții anticipează anumite rezultate și de ce așteaptă aceste rezultate este utilă pentru a oferi sprijinul necesar atunci când se prezintă rezultatul testului.

Resurse pentru a face față situației

- fiecare persoană își dezvoltă propriul mod de a face față situațiilor dificile, deși unele strategii sunt mai puțin sănătoase decât altele (discuții cu prietenii, mersul la sală, izolarea, senzații de amortire prin consumul de alcool sau droguri)
- Util: explorarea cu pacientul a modului în care poate planifica cum să facă față rezultatelor

Rețeaua de sprijin

- pacienții care par să nu aibă prieteni apropiați sau membri de familie vor avea nevoie de sprijin psihologic suplimentar
- unii simt nevoia să se izoleze, alții preferă să nu discute în timpul perioadei de consiliere cu oamenii pe care se pot baza

Alți factori majori de stres

- cancerul și toți factorii de stres care au legătură cu această boală trebuie abordați cu atenție - pot provoca o reacție mult mai intensă la aflarea rezultatelor testului genetic
- factorii de stres care nu sunt legați de cancer nu trebuie ignorați - un rezultat pozitiv poate adăuga un factor de stres suplimentar, potențial copleșitor

III. 4. Consilierea post-test

III. 4.a. Dezvăluirea rezultatelor

- Dezvăluirea rezultatului poate fi cel mai dificil aspect al procesului de testare atât pentru pacient, cât și pentru consilier
- Strategii utile pentru a dezvălui un rezultat într-un mod profesional și empatic:



- În ceea ce privește impactul testării moleculare atunci când există un risc genetic pentru familie, acest risc genetic poate afecta relațiile dintre frați, părinți și descendenți, partenerii pot avea dificultăți de adaptare și pot avea un nivel ridicat de îngrijorare pentru partenerul afectat (Williams și colab. , 2000), pot apărea dificultăți de planificare a vieții.

- O problemă cu implicații psiho-emoționale importante este generată de situația în care părintele care poartă mutația genetică trebuie să decidă când și cum să informeze adolescenții sau adulții descendenți.

- Alte provocări apar în jurul responsabilității de a notifica familia extinsă, mai ales atunci când aceasta este disfuncțională sau când există reprezentări diferite în ceea ce privește testarea genetică și adoptarea comportamentului preventiv.

- Implicații psiho-sociale ale testării genetice care ar trebui examinate la pacienți în timpul sesiunilor de consiliere oncogenetică

- ✓ Dacă s-a dovedit că o persoană are o mutație genetică, poate dezvolta sentimente de depresie, anxietate și vulnerabilitate
- ✓ Dezvăluirea informațiilor despre un rezultat pozitiv poate afecta relațiile de familie
- ✓ Testarea relevă o variantă de semnificație incertă, poate fi perturbatoare pentru pacienți, deoarece nu se știe dacă această variantă crește riscul unei persoane de a dezvolta cancer (sentimente crescute de suferință și nesiguranță).
- ✓ Un rezultat „adevărat negativ” poate provoca vinovăție individului, deoarece el nu a moștenit mutația genetică, la fel ca și ceilalți membri ai familiei
- ✓ Există posibilitatea de a găsi informații sensibile despre familie (non-paternitate sau

- adopte necunoscută)
- ✓ Discriminarea genetică.

III. 4. b. Consiliere în cadrul programului personalizat de supraveghere oncogenetică (screening, chirurgie profilactică)

- Opțiunile de reducere a riscului pentru persoanele cu risc de cancer ereditar includ screening-ul sau îndepărtarea chirurgicală profilactică a organelor de risc (mastectomie bilaterală profilactică, salpingo-ovariectomie profilactică, de exemplu).

- Discuția detaliată este asigurată de specialiștii respectivi (chirurghi, oncologi, gastroenterologi, ginecologi etc.), dar consilierul genetic are ocazia unică de a prezenta aceste concepte consilierilor în timpul sesiunilor de pre-testare.

- Dacă se identifică o mutație și subiectul trebuie să ia în considerare diferitele posibilități de supraveghere sau intervenție chirurgicală preventivă, consultarea cu un psiho-oncolog - obligatorie în cazul unei decizii de efectuare a unei mastectomii profilactice și recomandată cu tărie în decizia de a practica ovariectomie profilactică.

- Consilierea psihologică în acest context permite cântărirea avantajelor și dezavantajelor fiecărei opțiuni, verificând capacitatea subiectului de a-și anticipa propriile reacții în funcție de diferitele scenarii posibile și evocând situația psihologică față de el și familia sa.

- **Mastectomia bilaterală profilactică** este o alternativă radicală care s-a dovedit a fi eficientă în prevenirea dezvoltării cancerului de sân.

- Există diferențe importante între țări în ceea ce privește utilizarea mastectomiei profilactice. În Franța acceptabilitatea în rândul specialiștilor și a pacienților este scăzută, în timp ce în Anglia, Canada și Olanda acceptabilitatea este destul de mare.

- La nivel psihologic, mastectomia profilactică a arătat o scădere a preocupărilor legate de dezvoltarea cancerului, dar ar putea avea consecințe negative asupra respectului de sine, a relațiilor sexuale și a sentimentelor legate de feminitate.

- Studiu de monitorizare pe o perioadă de 14,5 ani după mastectomia profilactică (Frost și colab., 2000) 70% dintre femei au fost satisfăcute de procedură, 11% neutre, 19% nemulțumite. 74% au raportat un nivel scăzut de îngrijorare emoțională cu privire la dezvoltarea cancerului de sân. Majoritatea femeilor nu au raportat modificări în stabilitatea emoțională (68% / 23%), nivelul de stres (58% / 28%), stima de sine (69% / 13%), relațiile sexuale (73% / 4%), sentimentele de feminitate (67% / 8%).

- **Familia în ansamblu** ar trebui, de asemenea, luată în considerare. Cine îi va informa pe ceilalți membri ai familiei și cine îi va motiva să participe la acest proces? Care este modul de comunicare sau relație în cadrul familiei? Care sunt convingerile și valorile familiale în ceea ce privește sănătatea și abordarea medicală, curativă și preventivă?

- Miller și colab. (2005) subliniază că, deoarece implicațiile biologice ale informațiilor genetice se extind dincolo de riscul individual, este necesar să se dezvolte abordări și tehnici psiho-sociale pentru a sprijini familiile în procesul de adaptare la informațiile genetice, în procesul de luare a deciziilor și adoptarea comportamente sănătoase, luând în considerare examinarea etapei de dezvoltare a familiei, istoricul bolii în cadrul sistemului familial multigenerational, sistemul credințelor familiale, precum și semnificația bolii în familie.

Mesaj final

• *Comisia pentru Genetică Umană* consideră că profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să recunoască valoarea solidarității și altruismului familial, încurajând și facilitând schimbul adecvat de informații relevante între membrii familiei implicați direct în testarea genetică.

• Cele mai frecvente motive pentru testarea genetică în Europa au fost rezultatele testului care ar duce la un stil de viață mai sănătos și, în consecință, la o viață mai lungă, contribuie la o

mai bună cunoaștere a stării de sănătate și la cunoașterea riscului de a obține o anumite boli.

- Îngrijirea psihologică, după cum afirmă Stiefel și colab. (1997) și Decruyenaere și colab. (2000), este bine integrată în standardul procesului de testare genetică pentru a facilita adaptarea și sprijinul optim al consilierii indivizilor și familiilor acestora la riscul genetic de cancer.

Bibliografie

Anagnostopoulos F, Dimitrakaki C, Fitzsimmons D et al. Health beliefs and illness perceptions as related to mammography uptake in randomly selected women in Greece. *Journal of clinical psychology in medical settings* 2012, 19(2), 147-164, DOI 10.1007/s10880-011-9272-1.

Becker F, Van El CG, Ibarreta D et al. Genetic testing and common disorders in a public health framework: how to assess relevance and possibilities. *European journal of human genetics* 2011, 19, S6-S44.

Bradbury AR, Patrick-Miller L, Pawlowski K et al. Learning of your parent's BRCA mutation during adolescence or early adulthood: a study of offspring experiences. *Psycho-Oncology* 2009, 18(2), 200-208. DOI: 10.1002/pon.1384.

Cameron LD, Marteau TM, Brown PM et al. Communication strategies for enhancing understanding of the behavioral implications of genetic and biomarker tests for disease risk: the role of coherence. *Journal of behavioral medicine* 2012, 35(3), 286-298, DOI 10.1007/s10865-011-9361-5.

Christinat A, Pagani O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows. *Breast* 2013, 22(4), 375-382.

Daly MB. A Family-Centered Model for Sharing Genetic Risk. *The Journal of Law, Medicine & Ethics* 2015, 43(3), 545-551.

David D, Benga O, Rusu AS. *Fundamente de psihologie evoluționistă și consiliere genetică*. Polirom 2007, 33-245.

Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Welkenhuysen M et al. Cognitive representations of breast cancer, emotional distress and preventive health behaviour: a theoretical perspective. *Psycho-oncology* 2000, 9(6), 528-536.

Diefenbach MA, Hamrick N. Self-regulation and genetic testing, in Cameron LD, Leventhal H (Eds.) *The self-regulation of health and illness behaviour*; London, Routledge 2008, 314-327.

Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA oncology* 2015, 1(4), 505-527.

Grassi L, Riba M. *Clinical psycho-oncology: an international perspective*. John Wiley & Sons 2012, 223-236.

Henneman L, Vermeulen E, van El CG et al., Public attitudes towards genetic testing revisited: comparing opinions between 2002 and 2010, *European Journal of Human Genetics* 2013, 21, 793-799.

Hilgart JS, Coles B, Iredale R. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *The Cochrane Library* 2012, 134-179.

Kwiatkowski F, Dessenne P, Laquet C et al. Permanence of the information given during oncogenetic counseling to persons at familial risk of breast/ovarian and/or colon cancer. *European Journal of Human Genetics* 2012, 20(2), 141-147.

Leventhal H, Leventhal EA, Breland JY. Cognitive science speaks to the "common-sense" of chronic illness management. *Annals of Behavioral Medicine* 2011. 41(2), 152-163. DOI: 10.1007/s12160-010-9246-0.

Linsell L, Burgess CC, Ramirez AJ. Breast cancer awareness among older women. *British journal of cancer* 2008, 99(8), 1221-1225

Marteau TM, Weinman J. Self-regulation and the behavioural response to DNA risk information: a theoretical analysis and framework for future research. *Social science & medicine*

2006, 62(6), 1360-1368. DOI:10.1016/j.socscimed.2005.08.005.

Peterson SK. The role of the family in genetic testing: theoretical perspectives, current knowledge, and future directions. *Health Education & Behavior* 2005, 32(5), 627-639.

Peacey V, Steptoe A, Davíðsdóttir S, Baban A et al. Low levels of breast cancer risk awareness in young women: an international survey. *European journal of cancer* 2006, 42(15), 2585-2589.

Resta R, Biesecker BB, Bennett RL et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' task force report. *Journal of genetic counseling* 2006, 15(2), 77-83.

Riley BD, Culver JO, Skrzynia C et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling* 2012, 21(2), 151-161

Rolland JS. Cancer and the family: an integrative model. *Cancer* 2005, 104(S11), 2584-2595.

Schneider KA. *Counseling about cancer: strategies for genetic counseling*. John Wiley & Sons 2011, 187-402.

Williams JK, Schutte DL, Holkup PA, et al. Psychosocial impact of predictive testing for Huntington disease on support persons. *American Journal of Medical Genetics* 2000, 96(3), 353-359.