



InoMed

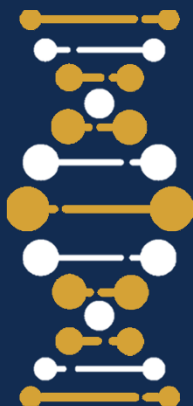
Centrul pentru Inovație
în Medicină



Medicina de precizie



cancerul de sân





SUMAR

1. Introducere
2. Diagnostic de precizie
3. Terapii moderne
4. Screeningul cancerului de sân în era medicinei de precizie
5. Prevenția personalizată
6. Inițiative internaționale

Introducere

Datorită progreselor științifice, înțelegerea cancerului a trecut de la o afecțiune incurabilă la un spectru de boli caracterizate prin modificări moleculare specifice, comportamente clinice diferite și răspunsuri diferite la tratamentele sistemice. În ultimul deceniu, pentru anumite forme de cancer se poate discuta despre control pe termen foarte lung sau chiar vindecare prin prisma inovațiilor terapeutice, alături de inovațiile în materie de prevenție, screening, diagnostic.

Cancerul de sân este cel mai frecvent tip de neoplasm diagnosticat, determinând 1 din 8 cazuri de cancer la nivel mondial. În 2020 erau aproximativ 2,3 milioane de cazuri noi la nivel global și peste 680.000 de decese, cu variații mari între regiunile geografice¹. Începând cu anul 2021, cancerul de sân a devenit cel mai frecvent tip de cancer diagnosticat, depășind cancerul pulmonar. În România, cancerul de sân are cea mai mare incidență dintre neoplasmelor care afectează femeile, iar ratele de mortalitate sunt peste media UE.

Dacă trendurile actuale rămân neschimbate, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează până în 2040, peste 3 milioane de cazuri noi și 1 milion de decese, ca o consecință a creșterii și îmbătrânirii populației². Cancerul de sân avansat e asociat cu o supraviețuire generală medie de 3 ani și o rată de supraviețuire la 5 ani de 25%³.

Cu toate acestea, în ultimii 20 de ani, mortalitatea determinată de acest tip de cancer este în scădere ca rezultat al programelor de screening, diagnosticului de precizie și noilor opțiuni terapeutice, atât în stadiul localizat, cât și în cancerul de sân metastatic^{4,5}.

Diagnostic de precizie

Cancerul mamar este eterogen atât la nivel histologic, dar și la nivel molecular. Înțelegerea caracteristicilor biologice s-a schimbat semnificativ în ultimele decenii și astăzi poate fi definit pe baza profilului genetic, indicatorilor hormonal sau expresia anumitor factori de creștere⁶.

Determinarea statusului receptorilor hormonal reprezintă una dintre abordările clasice, prin testarea IHC (imunohistochimie) fiind detectată prezența receptorilor pentru estrogen (ER), progesteron (PR) și HER2. La începutul anilor 2000, datorită evoluției tehnologiilor pentru analiză genomică, erau publicate primele date asupra profilului expresiei genice în cancerul de sân⁷. În următorii 20 de ani, studii bazate pe IHC și analiza genetică folosind microarele și, ulterior, secvențiere genomică, au facilitat definirea unor subtipuri moleculare în cancerul de sân⁸. Au fost identificate inițial 4 subtipuri de cancer mamar:

¹ <https://www.iarc.who.int/news-events/current-and-future-burden-of-breast-cancer-global-statistics-for-2020-and-2040/>

² [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(22\)00144-8](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(22)00144-8)

³ <https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer/consensus-recommendations-advanced-breast-cancer-abc-5>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6677666/>

⁵ https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.1008

⁶ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2020.632079/full>

⁷ <https://www.nature.com/articles/35021093>

⁸ https://www.webcir.org/revistavirtual/articulos/2021/5_junio/chi/molecular_subtypes_of_breast_cancer.pdf

luminal-like, basal like, normal-like și HER2 pozitiv; tipul luminal fiind împărțit în două categorii (luminal tip A și B)⁹. Conform consensului St. Gallen sunt recunoscute următoarele tipuri de cancer de sân pe baza caracteristicilor moleculare:

- **Luminal de tip A (ER+, PR+, HER-)**. În această categorie sunt incluse tumorile cu cel mai bun prognostic și cel mai redus potențial proliferativ, tumorile care exprimă receptori hormonal. Cancerul de sân HR + (hormone receptor pozitive) reprezintă cel mai frecvent tip de cancer de sân (aproximativ 80% din cazuri). Receptorul pentru estrogen (ER) este unul dintre primii biomarkeri identificați pentru neoplasm. În general, tumorile sunt bine diferențiate, mai puțin agresive și pacienții au un prognostic mai bun comparativ cu tumorile ER-.
- **Luminal de tip B (ER+, PR+, HER+)**. Tumorile depind mai puțin de estrogen, fiind o categorie de cancere mai agresive decât cea anterioară. Aceste tumori cresc mai rapid și pot fi HER2 negative sau pozitive, având un nivel ridicat al markerului Ki-67.
- **HER2 pozitiv (ER-, PR-, HER2+)**. Supraexpresia **HER2** se înregistrează la 20% din cazurile de cancer de sân, fiind asociată cu o evoluție agresivă și o rată ridicată a mortalității. Oncogena HER2 a fost descoperită în 1985 și este considerată prima țintă terapeutică în cancerul de sân. Trastuzumab, un anticorp monoclonal umanizat a revoluționat arsenalul terapeutic atât în stadiile incipiente, cât și în cancerul de sân avansat. În 1998, FDA a aprobat trastuzumab ca prima terapie țintită pentru cancerul de sân¹⁰. Deși HER2 este un marker pentru agresivitate crescută a tumorii, administrarea de trastuzumab a transformat prognosticul pacienților diagnosticați cu această formă de cancer.
- **Basal-like (ER-, PR-, HER2-)**. 50-70% dintre cancerele incluse în această categorie sunt triplu-negative (TNBC). Lipsa receptorilor ER, PR și HER2 în TNBC determină absența răspunsului la terapie endocrină sau la terapii țintite. Agresivitatea acestor tumori este determinată de pierderea proteinei pRb1, mutații la nivelul genei TP53 și mutații implicate în mecanismele de reparare a ADN-ului precum cele care afectează gena BRCA1. În 2011 s-a propus o clasificare a TNBC în 6 subtipuri, fiecare având un anumit răspuns la chimioterapie¹¹. Noi generații de terapii au fost aprobate în ultimii 3 ani, precum imunoterapia anti PD-L1 și conjugatele anticorp-medicament care au adus schimbări majore în managementul cancerului de sân triplu negativ.

Medicina de precizie în oncologie e definită prin „folosirea terapiilor care oferă beneficii unor subseturi de pacienți ale căror tumori prezintă anumite caracteristici moleculare sau celulare, cel mai adesea înțelese drept modificări genomice și modificări în expresia proteinelor” (ESMO, 2018).

În cancerul de sân, mai multe studii randomizate prospective au demonstrat valoarea prognostică a testelor bazate pe analiza expresiei genice, devenind parte din standardul clinic. **Biomarkerii de prognostic și predictivi detectați prin metode de imunohistochimie** (ER, PR, HER2, Ki67) ghidează decizia terapeutică în stadiile incipiente. Mecanismele în care sunt implicați acești markeri pot fi caracterizate și prin evaluarea expresiei genice. Dezvoltarea de teste bazate pe analiza transcriptomică din ultimul deceniu a facilitat înțelegerea biologiei tumorale în detaliu și permite o precizie mai mare în conduita terapeutică.

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6926136/>

¹⁰ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095882X18300069>

¹¹ <https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01296-5>

Testele multigenice frecvent utilizate în practică includ: Oncotype DX, MammaPrint, Prosigna One. **Oncotype DX** este cel mai utilizat test molecular pentru informarea deciziei terapeutice, aduce valoare predictivă pentru răspunsul la terapia hormonală în cancerul de sân HR+ și se recomandă de ghidurile NCCN și Consensul St. Gallen. Testul are și valoare prognostică, estimând riscul de recurență pe o perioadă de 10 ani. Testarea se realizează prin qRT-PCR și include un panel de 21 de gene pentru care se cuantifică expresia genică. **Prosigna** oferă informații cu privire la prognostic și în scop de cercetare. Testul evaluează expresia a 50 de gene și se bazează pe analiza ARN. **MammaPrint** include 70 de gene implicate în reglarea ciclului celular, invazie, proliferare, angieneză, metastaze¹². Testarea se bazează pe microrețele ARN. Testul clasifică subtipurile moleculare ale tumorii și estimează riscul de recurență pe o perioadă de 10 ani pentru pacienții netratați și pacienții tratați cu hormonoterapie.

Noi dovezi susțin testarea biomarkerilor genetici

Mai recent, **studiul MINDACT** a arătat că, pe baza analizei semnăturii moleculare a celor 70 de gene incluse în testul MammaPrint, **se poate identifica o categorie de pacienți cu risc genomic scăzut de recurență la distanță a cancerului de sân, în pofida caracteristicilor clinice de risc înalt** (mărimea tumorii, gradul de diferențiere, statusul ganglionilor limfatici). Identificarea acestor pacienți are implicații clinice importante, permițând **evitarea chimioterapiei adjuvante** și a reacțiilor adverse asociate acestora. Noi date prezentate în cadrul Congresului Societății Americane de Oncologie Clinică (ASCO 2021) demonstau utilitatea testului în identificarea unei categorii de pacienți cu risc foarte scăzut care pot beneficia chiar și de reducerea tratamentului hormonal, care în anumite cazuri se asociază cu reacții adverse importante¹³.

Pacienții cu cancer de sân care sunt pozitivi pentru receptorul de estrogen (ER α) primesc tratament cu inhibitori de aromatază, care au rolul de a bloca producția de estradiol (hormon care activează receptorul și determină creșterea tumorală). Terapia țintită cu inhibitorii de kinaze ciclin-dependente CDK 4/6, asociată terapiei hormonale, a demonstrat beneficii importante în ceea ce privește creșterea supraviețuirii și îmbunătățirea calității vieții pacienților și au fost autorizate în ultimii ani pentru tratamentul de linia I al cancerului de sân.

Tumorile mamare HR+ pot deveni, însă, rezistente în timp la inhibitorii de aromatază. **Mutațiile de la nivelul genei ESR1**, care codifică receptorul de estrogen, determină astfel de mecanisme de rezistență la terapia endocrină în cancerul de sân metastatic, iar tumorile evoluează astfel încât nu mai necesită estradiol pentru a crește. Mutațiile ESR1 se asociază cu un prognostic nefavorabil, însă identificarea lor precoce în cursul tratamentului poate reduce semnificativ riscul de recurență. Mutațiile ESR1 sunt rare la momentul diagnosticului, fiind detectate la mai puțin de 5% din pacienți. La momentul progresiei bolii, în urma tratamentului de linia I cu un inhibitor de aromatază, mutațiile se regăsesc la aproximativ 40% din cazuri. Studiul PADA-1 este primul care a demonstrat că la cei mai mulți pacienți, **mutațiile de la nivelul genei pentru receptorul de estrogen, asociate cu fenomenele de rezistență, pot fi detectate și țintite înainte de progresia tumorală**¹⁴. Rezultatele au fost prezentate în cadrul Simpozionului de la San Antonio dedicat Cancerului de Sân (SABCS 2021, San Antonio Breast Cancer Symposium). Supraviețuirea fără progresia bolii se dublează la pacientele cu cancer de sân HR+, HER2 -, care trec de

¹² <https://www.intechopen.com/books/biomarker-indicator-of-abnormal-physiological-process/biomarkers-in-breast-cancer>

¹³ <https://meetinglibrary.asco.org/record/201559/abstract?cid=DM7781&bid=82370342>

¹⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03079011>

la combinația inhibitor de aromatază cu palbociclib, la combinația fulvestrant cu palbociclib, dacă mutațiile de la nivelul genei ESR1 sunt detectate timpuriu.

Studiul MAINTAIN¹⁵, publicat în 2022, arată o diferență semnificativă în ceea ce privește supraviețuirea în funcție de prezența biomarkerului ESR1. Persoanele care prezintă **mutații ESR1** au avut o supraviețuire mai redusă (2,8 luni versus 8,3 luni în cazurile ESR1 wildtype), ceea ce sugerează că ar putea fi necesare noi metode pentru identificarea subgrupurilor de pacienți care au cele mai mari beneficii în urma terapiei țintite.

Un studiu prezentat în cadrul congresului anual al Asociației Americane de Oncologie Clinică (ASCO 2022) au arătat rolul biomarkerilor în ghidarea și personalizarea managementului terapeutic, ceea ce ar putea duce la evitarea radioterapiei și a efectelor secundare asociate în fazele inițiale ale cancerului de sân. Pacienții cu cancer mamar tip luminal A de grad scăzut în vârstă de peste 55 de ani, ar putea avea nevoie numai de terapie endocrină după intervenția chirurgicală conservatorie, în funcție de screeningul bazat pe biomarkeri, și ar putea evita astfel radioterapia, dacă prezintă niveluri scăzute ale biomarkerului Ki67.

Recomandările Societății Europene de Oncologie pentru utilizarea secvențierii de nouă generație (NGS) în cancerul de sân

Grupul de Lucru pentru Medicina de Precizie din cadrul ESMO a emis următoarele recomandări, în 2020, privind utilizarea NGS în cancerul de sân metastatic:

- Nu este necesară testarea NGS de rutină pentru pacienții cu cancer de sân metastatic, luând în considerare faptul că secvențierea pentru identificarea anomaliilor somatice nu poate substitui testarea liniei germinale pentru determinarea statusului BRCA, testarea PIK3CA poate fi realizată prin PCR, iar testarea HER2 poate fi realizată prin imunohistochimie.
- Având în vedere numărul mare de modificări care se încadrează în nivelul II ESCAT, este importantă includerea pacienților cu cancer de sân metastatic în programe de screening molecular și în studii care evaluează terapii țintite (**AKT1, PTEN, ERBB2, ESR1 și NF1**).

În funcție de acționabilitatea clinică, ESMO recomandă prioritizarea următorilor biomakeri:

➤ HER2

Amplificările HER2 sunt predictive pentru beneficiul clinic în urma terapiei anti-HER2, care determină creșterea supraviețuirii globale și supraviețuirii fără progresia bolii. Terapiile țintite aprobate pentru această indicație includ pe lângă trastuzumab, pertuzumab și lapatinib. Neratinib (un inhibitor tirozin kinazic pan HER) a demonstrat răspunsuri favorabile la pacienții cu **mutații** la nivelul HER2.

➤ BRCA1/2

Mutațiile prin pierdere de funcție la nivelul a două gene importante pentru repararea ADN-ului, BRCA1 și BRCA2 sunt detectate la 30% dintre persoanele cu un istoric familial de cancer de sân sau ovarian. Există un risc cumulativ de apariție a cancerului de sân de 57-87% pentru mutația BRCA1, și de 41-85% pentru mutația BRCA2. Pe lângă valoarea prognostică, mutațiile liniei germinale, la nivelul genelor

¹⁵ <https://dailynews.ascopubs.org/do/cdk4-6-inhibition-plus-endocrine-therapy-extends-post-progression-pfs-hr-positive-her2>

BRCA1/2 au valoare predictivă pentru tratamentul cu inhibitori PARP. Olaparib este primul inhibitor PARP aprobat pentru tratarea cancerului mamar în SUA și UE.

➤ **Mutațiile căii PI3K/AKT/mTOR**

Până la 50% dintre cancerelor mamare HR+ și 25% din cancerelor triplu negative prezintă hiperactivarea căii de semnalizare PI3K/AKT/mTOR. Cele mai frecvente sunt mutațiile punctiforme la nivelul **PIK3CA** în tumorile HR+ și **mutațiile în gena PTEN** cu pierdere de funcție, în cancerul de sân triplu negativ. Această cale de semnalizare e afectată și în cancerelor HER2+, unde este implicată în rezistența la agenți anti-HER2, mai ales din cauza mutațiilor PIK3CA. Având în vedere aceste mecanisme, țintirea diferitelor componente ale acestei căi este esențială pentru tratamentul mai multor subtipuri de cancer mamar.

Aproximativ 40% dintre cancerelor de sân HR+, HER2 – prezintă **mutații activatoare PIK3CA** (phosphatidylinositol 3-kinase) care determină rezistența la terapia endocrină. PIK3CA este gena care corespunde unei familii de proteine (PI3K) implicate în multiple procese celulare precum proliferare, angiogeneză și apoptoză. Mutația PIK3CA este considerată un factor de prognostic negativ. De asemenea, pacienții care prezintă această mutație au un răspuns mult mai scăzut la inhibitorii de tirozin kinaze, precum lapatinib și trastuzumab. Mutația are valoare predictivă și asupra răspunsului la terapia hormonală adjuvantă.

Alpelisib, un inhibitor PI3K crește supraviețuirea fără progresia bolii la pacienții cu cancer de sân HR+/HER2- care prezintă mutații la nivelul PIK3CA. Agenția Europeană a Medicamentului a autorizat aleplisib în luna iunie 2020.

În aproximativ 7% din cazurile de cancer de sân HR+, calea PI3K este activată printr-un mecanism alternativ care implică **gena AKT1**. Terapiile țintite care inhibă calea PI3K au intrat deja în practică (everolimus -mTOR, aleplisib – PI3K) iar noii agenți care urmăresc diferite mecanisme de rezistență sunt în curs de investigație (ex. capivasertib – inhibitor AKT).¹⁶

- **Fuziunile NTRK** sunt au o prevalență de sub 1% în tumorile solide frecvente în populație dar apar în anumite cancer rare cu o frecvență ridicată. În cancerul de sân se corelează cu fenotipul secretor¹⁷.
- **Mutațiile ESR1** apar la 20% dintre pacienții tratați cu inhibitori de aromatază și sunt asociate cu răspuns la terapiile selective care degradează receptorul de estrogen.
- De asemenea, pierderea **expresiei genei NF1** au fost identificate ca un mecanism de rezistență endocrină (rezistență la tamoxifen)¹⁸.

Caracterizarea multiomică a cancerului de sân

Cancerul de sân reunește mai multe entități caracterizate prin particularități moleculare și clinice. Deși în ultimul deceniu au apărut numeroase opțiuni terapeutice inovatoare de tipul terapiilor țintite și imunoterapiilor, recurențele și capacitatea de metastazare rămân încă provocări majore în practică. Prin tehnologiile *omice* se pot surprinde comprehensiv mecanismele implicate în carcinogeneză. La începutul secolului 21, dezvoltarea tehnologiilor inovatoare de tipul secvențierii genomice și

¹⁶ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.662232/full#h3>

¹⁷ [https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029\(20\)32618-1/fulltext](https://www.esmooopen.com/article/S2059-7029(20)32618-1/fulltext)

¹⁸ <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/26/3/608>

spectrometriei de masă au condus la conturarea unor noi domenii – genomica, transcriptomica, metabolomica, care permit studiere cancerului la o rezoluție fără precedent¹⁹.

Noile studii raportează identificarea de noi biomarkeri de prognostic pe baza metodelor multi-omice și analizei bioinformatică²⁰.

Recent publicat în Cell, în **studiul I-SPY 2** s-a realizat o caracterizare comprehensivă, multi-omică a tumorilor de sân și s-au definit biomarkeri specifici pentru pacienții la risc înalt. Pentru realizarea studiului s-a folosit un nou design, de tip „platformă”, care permite evaluarea mai multor terapii în paralel cu scopul de a determina care funcționează mai bine pentru un anumit subtip de cancer de sân²¹. Astfel, s-au evidențiat subtipuri distincte de cancer de sân, cu relevanță în practica medicală pentru alegerea tratamentului potrivit și prioritizarea terapiilor țintite.

De asemenea, pe lângă integrarea datelor comprehensive despre seturi de molecule, tehnologia permite și caracterizarea spațială de înaltă rezoluție a cancerului, cu impact în alegerea tratamentului. De exemplu, beneficiile adăugării imunoterapiei la chimioterapie pentru tratamentul neoadjuvant al pacienților cu cancer mamar triplu negativ pot fi evaluate prin intermediul unei noi tehnologii – imagistica prin citometrie în masă, care detectează expresia proteică la nivelul unei singure celule, indicând simultan și localizarea acesteia în cadrul micromediului tumoral²².

Screeningul cancerului mamar în era medicinei de precizie

Rata relativă de supraviețuire la 5 ani în cancerul de sân crescut cu până la 90% datorită extinderii programelor de screening și a progreselor terapeutice. Participarea în programe de screening e asociată cu o reducere a mortalității de cel puțin 30% și o scădere de a riscului de boală severă de 40%²³.

Dezvoltarea tehnicilor de secvențiere de nouă generație facilitează implementarea pe scară largă a testării moleculare. Deși genele BRCA1 și 2 sunt cel mai bine studiate, 2-3% din femeile cu un diagnostic de cancer de sân prezintă mutații la nivelul ATM, CHEK2 și PALB2, gene implicate în repararea ADN-ului, a căror prevalență este similară cu cea a mutațiilor BRCA1 și 2. Variantele patogene la nivelul genelor BRCA1, BRCA2 și PALB2 sunt asociate cu un risc înalt de dezvoltare a cancerului mamar, iar ghidurile actuale recomandă ca purtătoarelor să li se prezinte opțiunea de mastectomie pentru reducerea riscului de cancer mamar, pe lângă intensificarea strategiilor de screening. Persoanele care prezintă mutații la nivelul genelor ATM și CHEK2 au un risc moderat de cancer de sân (aproximativ dublu față de persoanele din populația generală) și sunt candidate pentru realizarea screeningului la vârste mai mici, prin mamografie, dar și testare prin rezonanță magnetică nucleară (RMN).

În prezent, ESMO recomandă testarea RMN anuală începând de la 20-29 de ani și RMN anuală cu sau fără mamografie la 30-75 de ani, în cazul mutațiilor PALB2 și CHEK2. Pentru mutațiile ATM se recomandă RMN anual.

Inițiativa Comisiei Europene pentru Cancerul de Sân a publicat în 2021 o sinteză cu privire la dovezile acumulate pentru realizarea screeningului în cancerul mamar. Cel mai mare beneficiu în urma

¹⁹ <https://www.nature.com/articles/s41389-022-00393-8>

²⁰ <https://www.nature.com/articles/s41417-022-00473-2>

²¹ [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(22\)00216-1](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(22)00216-1)

²² <https://aacr.ent.box.com/s/q3sjfuwppw69o8hf1epsbrnhy62nyu7k>

²³ <https://insightsimaging.springeropen.com/articles/10.1186/s13244-020-00905-3#Abs1>

screeningului a fost demonstrat pentru grupa de vârstă 50-69 de ani²⁴, date susținute și un raport IARC din 2015. Astfel, se recomandă mamografie anuală sau la 2 ani pentru femeile cu vârste cuprinse între 50-69 de ani²⁵. Mamografiile regulate pot fi realizate și în cazul femeilor cu vârste cuprinse între 40-49 de ani și 70-74 de ani (dovezi de clasa IIB). În cazul femeilor cu un istoric familial sugestiv, cu sau fără mutații BRCA documentate, se recomandă realizarea unei examinări RMN și a unei mamografii anuale (pot fi concomitente sau să alterneze).²⁶

Identificarea mutațiilor la nivelul genelor BRCA1/2 înainte de diagnosticarea cancerului de sân este corelată cu o rată de supraviețuire mai mare, conform unui studiu publicat în 2020, în **JAMA Oncology**. Rata de supraviețuire la 5 ani este de 94% pentru femeile care cunoșteau faptul că prezintă o mutație patogenă BRCA1/2 înainte de a primi diagnosticul de cancer mamar. Pacientele care nu își cunoșteau statusul de purtător al mutației genetice la momentul diagnosticului de neoplasm mamar, au înregistrat o medie a șansei de supraviețuire la 5 ani de 78%²⁷.

De asemenea, studii recente demonstrează cost-eficiența programelor de screening populațional pentru BRCA1/2, chiar și în țări cu venituri reduse. O analiză publicată în revista *Cancers* a demonstrat cost-eficiența testării genetice pentru statusul BRCA1/2. Includerea acestei testări într-un program de screening al cancerului ovarian și de sân, ar putea preveni un număr semnificativ de cazuri și de decese din aceste cauze. Conform datelor reieșite din analiză, o testare genetică universală, realizată la scară largă, ar putea preveni între 2.319 și 2.700 de cazuri de cancer de sân pentru fiecare milion de femei, precum și între 327 și 449 de cazuri de cancer ovarian pentru fiecare milion de femei²⁸.

Un alt studiu publicat în *JAMA Oncology*, la începutul anului 2022, a arătat că pentru femeile la care se identifică mutații la nivelul genelor **ATM**, **CHEK2** și **PALB2**, **inițierea testării prin rezonanță magnetică nucleară (RMN), între 30 și 35 de ani, la care se adaugă mamografia după 40 de ani, ar putea fi strategia optimă de screening, care poate reduce cu peste 50% mortalitatea asociată cancerului de sân**²⁹.

Noi instrumente de screening

Modificările epigenetice reprezintă modificări chimice ale ADN-ului care nu determină mutații dar influențează activitatea unei gene în anumite momente. Aceste modificări se acumulează de-a lungul vieții și sunt influențate atât de factori genetici cât și de mulți alți factori precum dieta, fumatul, expunerea la hormoni, etc. **Testarea celulelor de la nivelul colului uterin** ar putea deveni o metodă de selecție a femeilor care au risc înalt de a dezvolta și alte tipuri de cancer, în afară de cele determinate de infecția cu HPV. Două studii publicate în 2022 *Nature Communications* raportează o nouă metodă care permite identificarea persoanelor predispuse la apariția cancerului de sân și a celui ovarian, în stadii pre-simptomatice, prin **analiza unor markeri epigenetici**. Testul **WID (Women's Risk Identification)** este similar testului Babeș-Papanicolau, însă acesta analizează modificările epigenetice și detectează cu până la 30% mai multe cazuri de cancer sân și cancer ovarian, comparativ cu metodele standard³⁰.

²⁴ <https://www.nature.com/articles/s41416-021-01521-8>

²⁵ <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0969141321993866>

²⁶ <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/>

²⁷ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2768011>

²⁸ <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/7/1929>

²⁹ <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/article-abstract/2789164>

³⁰ <https://www.nature.com/articles/s41467-021-26615-y#Sec9>

Terapii moderne

Terapiile sistemice au evoluat semnificativ în ultimii 20 de ani. Inhibitorii de aromatază au transformat managementul cancerului de sân incipient iar terapia țintită cu anticorpi monoclonali a schimbat prognosticul pacienților cu cancer de sân HER2 pozitiv.

Terapiile țintite determină supraviețuirea pe termen lung chiar și în formele avansate de boală, cu păstrarea calității vieții pacienților

În ultimul deceniu abordările terapeutice în cancerul de sân HR+ s-au concentrat asupra combinării terapiei hormonale convenționale cu noi terapii țintite pentru combaterea mecanismelor de rezistență la terapia hormonală. Cele două direcții principale de cercetare includ inhibarea căii mTOR/PIK3CA și interferarea mecanismelor implicate în reglarea ciclului celular prin **țintirea kinazelor ciclin dependente (CDK4/6)**. Mai mulți inhibitori CDK4/6 au fost autorizați pentru cancerul de sân metastatic HR+/ HER2: palbociclib, ribociclib, abemaciclib, demonstrând eficacitate și siguranță atât în linia I cât și în linia a II-a de tratament. Studii de referință din programele MONALEESA, PALOMA, MONARCH au arătat că introducerea timpurie a acestor terapii țintite determină rate superioare ale supraviețuirii fără progresia bolii, supraviețuirii globale și a ratei generale de răspuns, cu impact favorabil asupra calității vieții pacienților. Beneficiile asupra supraviețuirii se mențin indiferent de linia de tratament, partenerul hormonal folosit sau statusul legat de menopauză (și la femeile în premenopauză și la cele în post-menopauză).

Inhibitorul NTRK **larotrectinib** este indicat într-un tip rar de cancer de sân triplu negativ (carcinom mamar de tip secretor avansat) care prezintă fenomenul de fuziune la nivelul ETV6-NTRK3³¹. Larotrectinib este autorizat în Uniunea Europeană pentru tumorile solide care prezintă fuziuni NTRK³².

Aproximativ 5% dintre pacienții cu cancer de sân prezintă mutații BRCA la nivelul liniei germinale, care sunt mai frecvente în cancerul de sân triplu negativ. Utilizarea inhibitorilor PARP a crescut semnificativ opțiunile terapeutice și cancerul de sân BRCA+. În 2018, olaparib și talazoparib au devenit primele terapii specifice pentru pacienții cu cancer de sân metastatic BRCA+, HER2-, aprobate de FDA. Cei doi agenți au fost aprobați pentru indicația de monoterapie pe baza a două studii ample de fază III care au demonstrat creșterea ratei de supraviețuire³³.

Imunoterapia

Inhibitorii punctelor de control au fost explorați în tratamentul TNBC datorită caracteristicilor acestor tumori precum imunogenicitatea crescută, expresia ridicată a markerului PD-L1. Pe baza studiilor IMPASSION130 și KEYNOTE-355, **atezolizumab și pembrolizumab** – doi anticorpi monoclonali- au primit aprobare din partea autorităților internaționale pentru tratamentul TNBC, în combinație cu chimioterapie³⁴. În cancerul de sân, valorile PD-L1 sunt corelate cu nivelul de infiltrare cu limfocite la nivel tumoral și au valoare în ghidarea tratamentului cu atezolizumab³⁵.

Instabilitatea microsatelitară ridicată (MSI-H) reprezintă un biomarker care indică deficite la nivelul unor mecanisme de reparare ADN-ului. Tumorile care prezintă MSI-H sunt susceptibile la tratamentul

³¹ <https://link.springer.com/article/10.1007/s12254-020-00578-0#Sec3>

³² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vitrakvi>

³³ <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300060521991019>

³⁴ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2112651>

³⁵ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fbioe.2021.680315/full>

cu imunoterapie bazată pe inhibitori ai punctelor de control iar agentul anti PD-1, **pembrolizumab** poate fi utilizat pentru tumorile solide MSI-H, inclusiv în cancerul de sân³⁶.

Cancerul de sân HER-2 low poate fi țintit terapeutic

Terapiile de tip **ADC (antibody-drug conjugates)** sunt tratamente țintite care combină caracteristicile anticorpilor monoclonali de a se lega cu specificitate de antigene de suprafața de la nivelul celulelor tumorale cu agenți citotoxici. Acestea ajung la nivel tumoral unde eliberea agentul citotoxic, care este mult mai puternic decât chimioterapia standard, însă efectele asupra țesutului sănătos sunt minime. Pentru pacienții care au progresat în urma terapiilor anti-HER2, FDA a aprobat în 2020 Enhertu (fam-trastuzumab deruxtecan-nxki) în cancerul de sân avansat. Enhertu este un anticorp monoclonal direcționat împotriva receptorului 2 al factorului uman de creștere epidermală (HER2), conjugat cu un inhibitor de topoizomerază, care este toxic pentru celulele canceroase³⁷. În ianuarie 2021, terapia a primit autorizare condiționată în UE³⁸.

Mai mult de jumătate dintre pacienții cu cancer de sân care în prezent sunt încadrați în categoria HER2- (o formă de cancer de sân, asociată cu un prognostic nefavorabil) au de fapt o **expresie HER2 scăzută (HER2 low)**. Un alt studiu care va schimba modul în care cancerul de sân este diagnosticat și clasificat este DESTINY Breast04. Trastuzumab-deruxtecan redus la jumătate riscul de progresie a bolii comparativ cu chimioterapia pentru pacientele cu cancer metastatic și expresie scăzută a receptorului HER2. De asemenea, a redus riscul de deces cu 36%. **Noile rezultate au implicații clinice majore deoarece conduc la definirea unei categorii distincte de pacienți cu cancer de sân metastatic (HER2 low)**. Astfel, în loc de a se discuta despre cancer de sân HER 2 pozitiv sau negativ, ca până acum, se va putea evalua exact care este expresia HER2, ceea ce ar putea extinde accesul la tratament pentru pacienții la care se detectează valori la graniță ale biomarkerilor.

Prevenția personalizată

Incidența crescută a cazurilor de cancer mamar în țările cu venituri mici reflectă și povara factorilor de risc de-a lungul timpului, precum menarha precoce, lipsa alăptării, consumul de contraceptive orale, terapia de substituție hormonală la menopauză, sedentarismul, consumul de alcool. Schimbări în prevalența factorilor de risc alături de creșterea detecției prin screening s-a reflectat în statisticile ultimelor decenii. Dacă în anii '80-'90 se înregistra o creștere semnificativă a cazurilor s-a observat o stabilizare și chiar un trend descendent începând cu anii 2000.

Fără intervenții, însă, se estimează că incidența cancerului de sân va crește cu peste 50% până în 2030. Aceasta este cauzată parțial și de creșterea ratelor de obezitate, care accelerează incidența și progresia cancerului de sân. Cancerele care prezintă receptori pentru estrogen sunt asociate cu greutatea în exces și incidența în creștere a acestora poate fi o consecință a epidemiei de obezitate care se întâmplă în multe țări.

Progresele în înțelegerea factorilor de risc implicați în cancer au condus la dezvoltarea unor modele de estimare a riscului mai complexe. Acestea includ factori care țin de stilul de viață, istoric familial alături

³⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6507064/>

³⁷ <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2021/03/19/1078-0432.CCR-20-4557>

³⁸ <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/enhertu-approved-in-the-eu-for-breast-cancer.html>

de date „omice”, care se acumulează în ritm rapid³⁹. Modelele de evaluare a riscului sunt într-o continuă dinamică iar pentru a atinge potențialul prevenției personalizate, toate aceste date trebuie integrate într-un sistem care permite intervenții precoce și adaptate fiecărui individ. În multe industrii (aerospațială, automobile), gemenii virtual (DT) sunt folosiți pentru a reduce riscul de erori și a optimiza ciclurile de producție. Și în sistemele de sănătate, fiecare persoană ar putea avea propriul DT de la momentul nașterii pentru optimizarea îngrijirii medicale pe tot parcursul vieții⁴⁰. În oncologie, primele aplicații ale acestor DT încep să fie dezvoltate iar Planul European pentru Controlul Cancerului cuprinde recomandări specifice legate de crearea unei baze de date pentru DT.

Era medicinei personalizate pune în prim plan și importanța acțiunilor fiecărui cetățean de a își înțelege riscul de boală și a adopta măsuri adecvate. Astfel, sunt din ce în ce mai importante strategiile axate **pe educație și influențarea comportamentelor sănătoase** iar studiile recente demonstrează fezabilitatea acestor intervenții la nivelul asistenței medicale primare⁴¹.

Inițiative internaționale pentru controlul cancerului de sân

Datorită înțelegerii factorilor de risc, introducerii programelor de screening și terapiilor inovatoare din categoria terapiilor țintite și imunoterapiilor, rata de supraviețuire la 5 ani în cancerul de sân a crescut la peste 90%. Cancerul de sân poate fi vindecat dacă este detectat în stadii incipiente sau chiar dacă este detectat în stadii metastatice, poate fi controlat pe termen lung prin metode terapeutice moderne, care nu afectează calitatea vieții pacienților. Toate aceste inovații pot schimba experiența individului diagnosticat cu cancer, a aparținătorilor confrunțați indirect cu diagnosticul de cancer, a cetățenilor la risc de a dezvolta cancer, pot eficientiza sistemele de sănătate și pot transforma societatea, dacă sunt implementate timpuriu.

Ca răspuns creșterea poverii globale a cancerului de sân și pentru combaterea mortalității premature, **OMS a lansat în 2021 Global Breast Cancer Initiative**. Inițiativa are ca scop reducerea mortalității prin cancer de sân prin creșterea accesului la diagnostic precoce și management comprehensiv al bolii. Eforturile de prevenție primară vizează factori modificabili precum reducerea obezității, consumului de alcool și sedentarismului și promovarea alăptării⁴².

Deși evoluția terapiilor pentru cancer mamar este una remarcabilă, accesul la tratamente inovatoare nu este la fel de facil pentru toate pacientele care ar putea să beneficieze de pe urma utilizării acestor medicamente. **În cadrul întâlnirii ASCO de anul acesta, a fost recunoscută importanța inovațiilor sociale, care ar trebui să însoțească progresele științifice. Organizația Mondială a Sănătății și Societatea Americană de Oncologie Clinică (ASCO) au lansat un parteneriat pentru promovarea accesului echitabil la inovațiile din oncologie, în cadrul Întâlnirii Anuale ASCO 2022.** Acest angajament va facilita coordonarea dintre activitățile instituțiilor și organizațiilor cu expertiză în domeniul oncologiei și strategiile naționale la nivelul statelor membre OMS. Parteneriatul are ca scop accelerarea implementării inițiativelor OMS legate de controlul cancerului de sân, cancerului de col uterin și cancerelor pediatrie.

³⁹ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091743522001232>

⁴⁰ https://www.researchgate.net/publication/356549752_Digital_twins_for_predictive_oncology_will_be_a_paradigm_shift_for_precision_cancer_care

⁴¹ <https://europepmc.org/article/med/33485309>

⁴² [https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776\(22\)00144-8/fulltext#secsectitle0075](https://www.thebreastonline.com/article/S0960-9776(22)00144-8/fulltext#secsectitle0075)

Planul European de Luptă Împotriva Cancerului este, de asemenea, aliniat cu viziunea ASCO de a utiliza inovațiile în oncologie pentru reducerea inegalităților. Pentru reducerea discrepanței dintre realitatea științifică și beneficiul clinic imediat, este necesară o nouă abordare care să pună de fapt în centru nevoile cetățenilor.



Proiect dezvoltat de **Centrul pentru Inovație în Medicină**

Pentru detalii suplimentare:

Dr. Marius Geantă

Președinte Centrul pentru Inovație în Medicină

Email: marius.geanta@ino-med.ro

Telefon: 0745.020.878