Evaluarea predispozitiei genetice

Aprecierea riscului individual de a dezvolta un cancer in cursul vietii (predispozitia genetica), valabil acolo unde se pot pune in evidenta mutatii genetice sau epigenetice cu rol cheie in declansarea procesului neoplazic. Pentru cancerul de san si ovar predispozitia genetica se poate aprecia prin determinarea mutatiei BRCA1 si BRCA2, aceste gene avand rol in mentinerea stabilitati genomice, prin in repararea defectelelor ADN si oprirea diviziunii celulara atunci cand defectele nu pot fi reparate.

Agregarea familiala este prezenta in < 25%din cancerele de san (ESMO), dintre acestea la aproximativ 20% din cazuri este prezenta mutatia BRCA1/2, in sub 1% sunt prezente mutatiile din sindroamele familiale ereditare Sindromul Li-Fraumeni – TP 53, Sindromul Peutz-Jeghers – STK 11, Sindromul Cowden – PTEN, Cancerul gastric difuz ereditar – CDH1 si peste 70% din cazurile cu aregare familiala raman fara explicatie prin mutatii genetice.

Incidenta mutatiei BRCA1/2, in populatia generala este de aproximativ 1/800 1/1000, depinzand mult de populatia testata. Testarea nu trebuie propusa oricui, fiind necesara selectia pacientul cu risc crescut de a fi purtator al unei mutatii semnificative, in gene cu penetranta mare.

Criteriile de selectie general acceptate sunt:

- familie cu 3 sau mai multe cazuri de cancer de san si/sau ovarian;
- cel putin unul cu diagnostic < 50 ani;
- 2 cazuri cu cancer de san <40 ani;
- cancer de san la un barbat si cancer ovarian sau cancer de san cu debut precoce la o femeie din familie;
- evreu Ashkenazi cu cancer de san diagnosticat<60 ani; debut precoce cancer de san bilateral; cancer de san si de ovar la aceeasi pacienta.

Chiar daca sunt respectate aceste criterii testarea ramane optionala – nivel de evidenta [IV, C].

- IV = dovezile vin din studii retrospective tip cohorta sau studii de caz
  C = dovezi insuficiente pentru eficacitate sau beneficiile nu depasesc riscul sau dezavantajele (evenimente adverse, costurile, ...), **optional**

Subiectul testat trebuie sa stie ca rezultatul poate sa fie pozitiv, adica este prezenta mutatia care in cursul vietii sale poate valida predispozitia, ca exista modalitati terapeutice care reduc impresionant riscul de deces prin cancer de san si ovar dar nu au dovedit eficienta in cresterea supravietuirii (a duratei de viata). Rezultatul poate sa fie incert, adica exista mutatii a caror semnificatie clinica nu este cunoscuta si implicit nu sunt modalitati terapeutice specifice, sau nu prezinta mutatia, ceea ce nu exclude complet riscul de a dezvolta un cancer de san in timpul vietii.

Pentru a creste eficienta testului au fost dezvoltate modele predictive – BRCAPRO, BOADICEA sau scor Manchester – dau o probabilitate *a priori* de 10-20% de a gasi o mutatie.

Pentru a creste utilitatea clinica au fost incluse criterii mai putin specifice dar care includ un potential beneficiu in managementul medical sau chirurgical al pacientei sau a familiei ei - adaugarea unor caracteristici patologice ale cancerului de san, cum ar fi carcinomul medular și fenotip triplu negativ, la femeile mai tinere de 50a fost evaluata ca o strategie valida - cost-eficienta pentru detectarea mutațiilor.

ESMO clinical guidelines

NCCN clinical guidelines