

Mereuță Ion, d.h.m., prof. unv., șef catedra de oncologie, hematologie și radioterapie USMF „N.Testemițanu”,  
Șveț Veronica, doctorand, asistent universitar, catedra de oncologie, hematologie și radioterapie  
USMF „N.Testemițanu”, Republica Moldova

## **PROTOCOL VERSUS TRATAMENT PERSONALIZAT ÎN CANCERUL MAMAR**

### **VERSUS THE PROTOCOL PERSONALIZED TREATMENT IN BREAST CANCER**

**Introducere.** În ultimii ani pentru optimizarea tratamentului cancerului mamar a fost adoptat Protocolul clinic instituțional și național. Tratamentul în acest caz era indicat pentru tot grupul de bolnave cu cancer mamar. Aspectul individualizat era parțial ignorat. Actualmente majoritatea specialiștilor, savanților susțin conceptul tratamentului

personificat în cancer la general și a cancerului mamar în special. Acest deziderat se confirmă nu numai de aspectul individual al bolnavei cu cancer mamar, dar și prin particularitățile biologice, molecular-genetice, a celor imunohistochimice a carcinomului mamar.

**Scopul lucrării:** Studiarea atitudinii față de tratamentul protocolar și personificat al cancerului mamar a specialiștilor din diferite țări.

**Materiale și metode:** Au fost studiate datele bibliografice de specialitate din diferite țări și opiniile medicilor oncologi din țară privitor la tratamentul personificat al bolnavelor cu cancer mamar versus tratament protocolar.

**Rezultate:** Specialiștii oncologi din TEC și E, mai ales din Franța, Italia, Spania, Singapore, Marea Britanie, dar și din Ucraina, Belarusi consideră că, dat fiind particularitățile individuale, personale ale carcinomului mamar, terapia trebuie să fie nu protocolară, dar personificată. Anume dereglările moleculare pot servi ca agenți terapeutici. Așa apar alte entități ale carcinomului mamar selectiv, individualizat. Aceste particularități oncogenice ale protein-kinazei (AKT1), receptorilor protein-kinazelor (ERBB2 sau HER - 2), factorului de creștere a fibroblaștilor (FGFR1), a fatidil-inozitol-bifosforat -3 kinazei  $\alpha$  (PIK3CA) pot sta la baza tratamentului personificat. Savații argumentează driverul oncogenic este definit ca alterație genetică singulară sau multiplă care determină progresarea tumorii. Analiza genomică a cancerului mamar primar și metastatic a identificat un număr mare de potențiali driveri tumorali și deci conceptul mai multor entități genomice în cancerul mamar. Una dintre cele mai cunoscute mutații este în ERBB2, însă tratamentul acestor cancere cu inhibitori ai tirozin-kinazei nu a fost eficient. Agenții noi ca alpelisib și taselesib, care se află în faza I de studii, și sînt direcționați asupra subunității catalitice a tirozin-kinazei au rezultate încurajatoare. Altă alterație specifică include PIK3CA, care presupune amplificarea ciclului D1. La 10% dintre acești pacienți cu cancer mamar ER+, este prezentă și amplificarea FRGF, care răspund bine la tratament cu dovitinib și lucetanib.

Alte mutații care au atras atenția recent includ alterații ale protein kinazei B (4% din pacienți) care pot fi tratați cu inhibitori ai proteinkinazei B și inhibitori ai mTOR. O altă mutație include pacienți cu cancer ER-, PR-, HER2-, dar pozitivi pentru EGFR, care pot beneficia de tratament cu inhibitori ai EGFR.

Au mai fost identificați alți driveri tumorali, valoarea lor clinică la moment nu este clară.

Studierea driverilor tumorali are trei probleme importante de soluționat:

1. crearea și menținerea unei baze de date de alterări genetice, cu specificarea mutației din clona tumorală primară sau subclonele apărute pe parcursul evoluției tumorii

2. determinarea impactului asupra tratamentului a prezenței sau lipsei alterațiilor genetice

3. determinarea dacă driverii tumorali pot servi țintă pentru agenții terapeutici existenți sau de perspectivă.

Testele genomice sunt utile pentru determinarea mecanismelor de rezistență la medicamentele convenționale. Mutații ale receptorilor ER1 au fost determinate în 10 – 30% din cancerele metastatice ER+, rezistente la terapie hormonală. Interesant este faptul că foarte puține tumori primare au mutații ale ER1 la stadiile inițiale. Aceasta sugerează faptul că aceste mutații sînt expresate foarte slab în tumorile primare, sau apar pe parcursul tratamentului. Două tehnici diferite pot fi utilizate pentru identificarea și tratamentul clonei letale.

1. Identificarea subclonei letale în tumoarea primară prin secvențiere genomică masivă – fapt care se face cu succes pentru cancerul de prostată. Acest fapt ar permite efectuarea unui tratament neoadjuvant pentru eradicarea clonei letale.

2. Identificarea clonei letale apărute în timpul tratamentului prin monitorizarea ADN circulant.

Pe lînga identificarea clonelor letale secvențierea genomică poate fi folosită pentru determinarea heterogenității tumorii, care este în sine, un factor de pronostic negativ. Studiile recente au arătat heterogenitatea tumorală în cancerul mamar.

Cercetătorii mai subliniază necesitatea identificării mecanismelor de evoluție tumorală personificată.

1. identificarea defectelor de reparație a ADN – poate fi utilă în tratamentul cancerelor BRCA1/2 pozitive, sugerând sensibilitatea acestora la agenți alchilanți.

2. identificarea instabilității genomice și heterogenității tumorale – acumularea alterațiilor genomice este legată de rezistența la everolimus. În perspectivă acest fapt ar putea fi folosit pentru crearea agenților personalizați de blocare a procesului de mutagenază.

3. descifrarea mecanismelor de mutații.

Un alt aspect al tratamentului personificat ar fi și identificarea impactului mecanismelor imune asupra răspunsului la tratament.

Mecanismele imune, în special acumularea limfocitelor ce infiltrază stroma tumorală are efect asupra tratamentului. Datele recente sugerează că prezența anumitor antigeni tumorali pot induce un răspuns imun al gazdei, fapt ce ameliorează tratamentul. Acest fapt presupune că unele clone ar putea răspunde la imunoterapie prin inhibarea celulelor tumorale la „punctul de control” al T-limfocitelor.

**Concluzii:** Majoritatea savanților susțin tratamentul personificat al cancerului mamar versus tratament protocolar. Tratamentul personalizat al cancerului mamar impune implementarea în practică a cercetărilor genomice, imunohistochimice, a răspunsului imun și identificarea noilor driveri tumorali și chiar necesitatea unei noi clasificări histologice și imunohistochimice a carcinomului mamar. Continuarea cercetărilor imunogenetice, identificarea mutațiilor, a polimorfizmului asociat cu riscurile metastatice.