

**FACTORI DE RISC IMPLICAȚI
ÎN APARIȚIA CANCERULUI DE SÂN**

Autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestei lucrări

**BERCA LAVINIA MARIANA
NICA REMUS IULIAN
ADASCĂLULUI MARIAN
RADU IRINA
CIMPONERIU GHEORGHE DĂNUȚ**

**FACTORI DE RISC IMPLICAȚI
ÎN APARIȚIA CANCERULUI DE SÂN**



**EDITURA UNIVERSITARĂ
București, 2016**

Colecția MEDICINĂ

Redactor: Gheorghe Iovan
Tehnoredactor: Ameluța Vișan
Coperta: Laura Belc

Editură recunoscută de Consiliul Național al Cercetării Științifice (C.N.C.S.) și inclusă de Consiliul Național de Atestare a Titlurilor, Diplomelor și Certificatelor Universitare (C.N.A.T.D.C.U.) în categoria editurilor de prestigiu recunoscut.

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României

Factori de risc implicați în apariția cancerului de sân / Berca Lavinia
Mariana, Nica Remus Iulian, Adascălului Marian, ... - București : Editura
Universitară, 2016
ISBN 978-606-28-0437-4

I. Berca, Lavinia Mariana
II. Nica, Remus Iulian
III. Adascălului, Marian

618.19-006.6

DOI: (Digital Object Identifier): 10.5682/9786062804374

© Toate drepturile asupra acestei lucrări sunt rezervate, nicio parte din această lucrare nu poate fi copiată fără acordul Editurii Universitare

Copyright © 2016
Editura Universitară
Editor: Vasile Muscalu
B-dul. N. Bălcescu nr. 27-33, Sector 1, București
Tel.: 021 – 315.32.47 / 319.67.27
www.editurauniversitara.ro
e-mail: redactia@editurauniversitara.ro

Distribuție: tel.: 021-315.32.47 / 319.67.27 / 0744 EDITOR / 07217 CARTE
comenzi@editurauniversitara.ro
O.P. 15, C.P. 35, București
www.editurauniversitara.ro

CUPRINS

Prefață	9
Capitolul 1. CANCERUL DE SÂN - BOALĂ MULTIFACTORIALĂ ..	13
1.1 Complexitatea cancerului de sân.....	13
1.2 Factorii de risc pentru cancerul de sân.....	19
1.3 Referințe.....	21
Capitolul 2. FACTORII DE RISC COMPORTAMENTALI	27
2.1 Fumatul	27
2.2 Băuturile alcoolice.....	30
2.3 Dieta	32
2.4 Activitatea fizică	43
2.5 Referințe.....	44
Capitolul 3. FACTORII DE RISC CONSTITUȚIONALI	57
3.1 Factorii genetici.....	57
3.2 Sexul subiecților și pubertatea.....	58
3.3 Vârsta	59
3.4 Particularitățile reproductive.....	60
3.5 Antecedentele heredo-colaterale de boli maligne	63
3.6 Etnia	65
3.7 Parametrii antropometrici.....	65
3.8 Referințe.....	68
Capitolul 4. FACTORII DE RISC AMBIENTALI	76
4.1 Radiațiile ionizante.....	77
4.2 Factorii chimici	79
4.3 Factorii biologici	80
4.4 Referințe.....	87

Capitolul 5. PREDISPOZIȚIA GENETICĂ ȘI CANCERUL DE SÂN ..	100
5.1 Genele supresoare ale creșterii tumorale și pierderea heterozigozității...	106
5.2 Protooncogenele și amplificarea genomică.....	112
5.3 Instabilitatea genomică.....	115
5.4 Genele cu penetranță redusă în cancerul de sân.....	119
5.5 Componenta epigenetică a cancerului de sân.....	122
5.6 Epidemiologia genetică.....	123
5.7 Referințe.....	127

CONTENT

Content	5
Foreword	9
Chapter 1. BREAST CANCER - MULTIFACTORIAL DISEASE	13
1.1 The complexity of breast disease	13
1.2 The risk factors for breast disease	19
1.3 References	21
Chapter 2. BEHAVIORAL RISK FACTORS	27
2.1 Smoking	27
2.2 Alcohol drinks	30
2.3 Diet	32
2.4 Physical activity	43
2.5 References	44
Chapter 3. CONSTITUTIONAL RISK FACTORS	57
3.1 Genetic factors	57
3.2 Subject genders and the puberty	58
3.3 Age	59
3.4 Reproductive peculiarities	60
3.5 Heredo-collateral antecedents of malign diseases	63
3.6 Ethnicity	65
3.7 Antropometric parameters	65
3.8 References	68
Chapter 4. ENVIRONMENTAL RISK FACTORS	76
4.1 Ionising radiations	77
4.2 Chemical factors	79
4.3 Biological factors	80
4.4 References	87

Chapter 5. GENETIC PREDISPOSITION AND BREAST CANCER....	100
5.1 Suppressor genes of tumour growth and heterozygosity loss	106
5.2 Protooncogenes and genome amplification.....	112
5.3 Genome instability	115
5.4 Low penetrance genes in breast cancer	119
5.5 The epigenetic component of breast cancer	122
5.6 Genetic epidemiology	123
5.7 References	127

PREFAȚĂ

Dintre bolile cronice netransmisibile, boli influențate și determinate în mare măsură de stilul de viață, cancerul este printre cele mai complexe, având repercursiuni dintre cele mai grave și complicate asupra individului și familiei acestuia și, chiar mai mult, asupra sistemului de sănătate al unei țări.

Cartea de față, “Factori de risc implicați în apariția cancerului de sân”, printr-o documentare de excepție, reușește să sintetizeze ultimele evidențe științifice în ceea ce privește probabilitatea apariției și incidența acestei boli în corelație cu stilul de viață și determinismul genetic.

Cartea, structurată pe 5 capitole, abordează pe rând, posibii factori asociați riscului de dezvoltare a cancerului de sân, studiați de-a lungul timpului, de către echipe de cercetători de prestigiu din comunitatea științifică mondială.

Primul capitol al cărții, “Cancerul de sân - boală multifactorială”, printr-o sinteză reușită a multitudinii de informații, introduce subiectul de analiză, cancerul de sân, pornind de la complexitatea acestei boli și prezentând pe scurt ipotezele inițiale în ceea ce privește factorii de risc pentru cancerul de sân.

“Factorii de risc comportamentali” reprezintă subiectul celui de-al doilea capitol, care enumerează și analizează patru dintre cei mai importanți factori și, anume, fumatul, consumul de băuturi alcoolice, comportamentul alimentar - dieta - și activitatea fizică zilnică, factori care pot crește incidența apariției acestei boli, dar și modalitatea în care unii dintre ei, precum dieta și activitatea fizică, pot juca și rolul de factori de prevenție împotriva dezvoltării ei.

Influența acestor factori de risc comportamentali poate fi potențată de acțiunea factorilor de risc ambientali, unii dintre ei fiind prezentați în capitolul al patrulea al cărții. Radiațiile ionizante existente, dar și rezultate în urma unor accidente, precum cel de la Cernobîl, sau factorii chimici utilizați sau rezultați din procese industriale precum, industria construcțiilor, cosmetică, farmaceutică, industria alimentară și agricultură etc, conduc la o calitate a mediului care influențează sănătatea organismului uman, fiind favorizanți ai apariției cancerelor, în general. La aceștia se adaugă factorii

biologici - microorganismele - și, în special virusurile, pentru care s-a demonstrat clar relaționarea cu apariția cancerului, în cazul de față al celui de sân.

Factorii de risc constituționali, subiectul capitolului al treilea, prezintă particularitățile individuale ale organismului uman și anume, sexul, vârsta, particularități reproductive, etnia sau parametrii antropometrici în corelație cu incidența apariției cancerului de sân și introduce subiectul factorilor genetici, mult discutați, de altfel, în comunitatea științifică, care pot, la rândul lor, să constituie un serios factor de risc de apariție a bolii.

Astfel, ultimul capitol al cărții intitulat “Predispoziția genetică și cancerul de sân” prezintă influența factorilor genetici care pot fi implicați în apariția bolilor maligne și mecanismele prin care aceștia le pot declanșa și, anume, activarea protooncogenelor, inactivarea genelor supresoare de creștere tumorală și/sau instabilitatea genomului. Epidemiologia genetică dar și componenta epigenetică specifică a cancerului de sân, sunt, de asemenea, luate în discuție.

Cu o redactare impecabilă și cu o frază ușoară și plăcută lecturii, cartea este clar dedicată specialiștilor în domeniu dar, poate fi înțeleasă și de către toți cei interesați de subiect, având și un rol educativ în ceea ce privește adoptarea unui stil de viață sănătos și de prevenție a apariției acestei boli.

Director General IBA București
Membru corespondent al Academiei
de
Științe Agricole și Silvicultură

Nastasia Bebe

FOREWORD

Among the Non-transmissible Chronical Diseases, which are mostly influenced and determined by the life style behaviour, cancers are the most complex ones, having most severe and complicated consequences for the individuals and their family and, even more, for the health system of the country.

The present book „Risk factors involved in breast cancer appearance”, through an exceptional review, have succeeded to make a synthesis of the latest scientific evidences regarding the probability of occuring and the incidence of this disease, in connection with life style and genetic determinants.

The book, structured in five chapters, studies the possible factors associated with the risk of breast cancer development, researched during the time by the prestigious research teams within the worldwide scientific community.

The first chapter of the book: „Breast cancer - multifactorial disease”, through a successful synthesis of the multitude of existing data, introduces the studied subject: breast cancer, starting from its complexity and summarising the initial hypotheses concerning the risk factors for this disease.

„The behavioral risk factors” represents the subject of the second chapter, which presents and analyses four of the most important factors, such as: smoking, alcohol drinks intake, the eating behavior - diet - and the daily physical activity, factors which can increase the incidence of occurrence of this disease, but also the way in which some of them, such as diet and physical activity, can play a prevention role factors against disease development.

The influence of these behavioral risk factors can be positively influenced by the action of the environmental factors, some of them being presented in the fourth chapter of the book. The existing ionising radiations, but also resulted from some accidents, such as Chernobyl, or the chemical factors used or resulted from industrial processes, such as: civil engineering, cosmetics, pharma, food industry and agriculture etc., lead to a quality of the environment which is influencing the human health, being in favour of

cancer occurring, in general. To all of over said, biological factors - microorganisms - and especially viruses are added up, for which it has been obviously demonstrated the relationship with cancer occurring, in this case, the breast cancer.

The constitutional risk factors, the subject of the third chapter, presents the individual particularities of the human organism such as: gender, age, reproductive particularities, ethnicity or antropometry in correlation with the incidence of breast cancer and, introduces the subject of the genetic factors, studied a lot by the scientific community, which could be a serious risk factor for the disease occurring.

Thereby, the last chapter of the book, named: „Genetic predisposition and breast cancer” presents the influence of genetic factors, which could be involved in the occurring of the malign diseases and the mechanisms via those can trigger them, such as, protooncogenes activation, inactivation of the suppressor genes for tumor growth and/or genome instability. The genetic epidemiology, but also the specific epigenetic component of the breast cancer, are also taken into discussion.

Well writtten with an ease and coherent frases for lecturing, the book is obviously dedicated to the specialists in the field, but it can be also very well understood by all those who are interested by the subject, having also an educational role regarding the adoption of a healthy life style and prevention of this disease occurring.

Managing Director IBA, Bucharest
Corresponding Member of the Agricultural
and
Forestry Scientific Academy

Nastasia Belc

CAPITOLUL 1

CANCERUL DE SÂN – BOALĂ MULTIFACTORIALĂ

Cancerul este una dintre cele mai comune categorii de boli umane. Doar în anul 2012 cancerul a fost diagnosticat la 14 milioane de pacienți și a fost responsabil de 8,2 milioane de decese [1,2]. Cancerul de sân este considerat ca unul dintre cele mai comune tipuri de boli maligne identificate la femei. Denumirea de cancer de sân se referă la un grup de neoplazii care își au originea în celulele glandei mamare, mai ales în celulele care căptușesc ductele și în cele care participă la formarea lobulilor.

1.1 Complexitatea cancerului de sân

Dezvoltarea și evoluția bolilor maligne sunt considerate, în general, caractere complexe. Complexitatea cancerului de sân se regăsește la nivel genetic (ex. poligenia, pleiotropia, penetranța incompletă a mutațiilor patogene, particularitățile predispoziției genetice în funcție de sexul subiecților), fiziopatologic (ex. diferite căi fiziopatologice pot fi responsabile de apariția aceluiași fenotip, interacțiunea dintre diferiți factori genetici, de mediu și comportamentali poate influența particularitățile evolutive ale bolii), fenotipic (ex. celulele tumorale pot dobândi caractere noi cum ar fi rezistența la tratament) sau populațional (ex. incidența bolii, stadiul în care este stabilit diagnosticul și distribuția mutațiilor patogene prezintă diferențe inter-populaționale semnificative). Particularități privind vârsta la care boala debutează clinic, modelul său evolutiv sau distribuția geografică a principalelor subtipurilor de boală au fost raportate la unele populații [3].

Abordarea cancerului de sân ca o boală unică contribuie la obținerea unor rezultate discordante, dificil de comparat și interpretat [4,5,6].

Bolile maligne prezintă, în general, o tendință de agregare familială [7,8]. Această tendință reflectă expunerea membrilor familiei la aceiași factori de risc genetici (ex. anumite mutații sunt comune mai multor indivizi din cadrul aceleiași familii) și non-genetici (ex. expunere la aceiași factori de risc ambientali, stil de viață similar). Tendința de agregare familială a

cazurilor de cancer de sân a fost evidențiată la ambele sexe. S-a estimat că boala este de două ori mai frecventă la rudele de grad I ale pacientelor cu cancer de sân în comparație cu valorile raportate pentru populația generală [9]. Aproximativ 20 - 33% dintre bărbații cu cancer de sân provin din familii la care au fost diagnosticate multiple cazuri de cancer. Riscul unui individ de a dezvolta cancer de sân este crescut indiferent de sexul ancestorilor care au avut cancer [10].

În prezent, cancerul de sân este considerat una dintre cele mai frecvente afecțiuni maligne identificate la femei [11, 12, 13, 14] și o cauză majoră de mortalitate în întreaga lume. Se estimează că până la vârsta de 80 - 85 ani una din opt - nouă femei va dezvolta această boală. Inițial, s-a considerat că modelul care descrie rata deceselor cauzate de cancerul de sân pe parcursul vieții are un aspect caracteristic - cârligul lui *Clemmesen*. Acest model reflectă existența a două subtipuri de cancer de sân definite pe baza debutului în raport cu menopauza (formele cu debut în premenopauză și în postmenopauză) [15, 16, 17]. Analiza ulterioară a datelor înregistrate a evidențiat modificarea acestui model în relație cu diferiți factori (ex. posibilități de diagnostic precoce, tratament, creștere a speranței de viață etc) [18, 19, 20]. Cancerul de sân la bărbați este o condiție patologică care apare cu o frecvență de 1/1000 bărbați. Riscul de boală este de 100 de ori mai redus comparativ cu valorile estimate pentru femei [21]. În conformitate cu datele epidemiologice, boala reprezintă 1% din numărul total de cazuri de cancer de sân diagnosticate la nivel mondial [22] sau din toate tipurile de cancer care apar la bărbați [23]. Boala este diagnosticată, mai ales, la persoanele din grupa de vârstă 60 - 70 ani [Korde LA, 2010], iar graficul care descrie relația dintre incidență și vârstă nu este similar cu cel descris în cazul femeilor.

În ultimele decenii s-a acumulat o serie de date epidemiologice care a evidențiat tendința de creștere a incidenței bolii la nivel mondial și de păstrare a diferențelor intra- și inter-populaționale și a celor corelate cu sexul subiecților. Riscul de boală este cu o treime - o pătrime mai redus la persoanele originare din Asia sau din țările în curs de dezvoltare comparativ cu cele care provin din țările vestice [24, 25]. Îmbunătățirea metodelor de screening, de monitorizare și de diagnosticare contribuie la creșterea alarmantă a numărului de cazuri nou diagnosticate, la ambele sexe, în fiecare an [26]. În Marea Britanie, doar în anul 2004 au fost depistate 36900 cazuri noi de cancer de sân, valoare care reprezintă 32% din numărul total de cazuri nou depistate [27]. În anul 2014, în SUA, au fost diagnosticate mai mult de 230000 cazuri noi de cancer de sân, valoare care reprezintă aproximativ 30% din numărul total de cancere invazive raportate [28]. Incidența bolii, raportată după anul 1989 pentru populația din România a

crescut în mod constant și a ajuns la nivele ridicate, comparabile cu cele din țările vestice [29]. La nivel mondial sunt depistate, anual, câteva mii de cazuri de cancer de sân la bărbați care nu sunt distribuite uniform la populațiile investigate. În conformitate cu *American Cancer Society*, în anul 2009 au fost identificate în SUA aproximativ 1900 cazuri de cancer de sân la persoanele de sex masculin [30]. Valori mai mari ale incidenței au fost estimate în cazul bărbaților din regiunea sub-sahariană [31]. În general, se estimează că la bărbați boala este mai frecventă la negroizi și la non-hispanici și este mai rară la caucazieni și la hispanici [32].

Ermitage și Doll au lansat, în anul 1954, ipoteza privind evoluția stadială a tumorilor pe baza analizei relației dintre incidența bolii și vârstă [33]. Ulterior, Vogelstein și colaboratorii săi au adus dovezi noi în sprijinul acestei ipoteze, care a fost, însă, aplicată pentru cancerul de colon [34]. Cercetările realizate în perioada respectivă au arătat că evoluția stadială este o trăsătură comună tuturor tumorilor și nu o caracteristică a unor tipuri particulare de cancer. Cancerul de sân are o evoluție stadială, parcurgerea fiecărei etape fiind influențată de interacțiunile dintre factorii de risc, factorii protectivi [35] și unele particularități individuale (ex. sexul subiecților). Spre exemplu, riscul bărbaților de a dezvolta cancer de sân este crescut de prezența unor sindroame genetice (ex. sindromul *Klinefelter*, sindromul de insensibilitate parțială la androgen) [36, 37, 38, 39, 40, 41], de alterarea balanței hormonale, pubertatea târzie [42] sau de problemele de fertilitate [43]. Aceste forme particulare de cancer de sân, caracterizate prin prezența unor factori care cresc suplimentar riscul de apariție a bolii, au o incidență care este, totuși, cu aproximativ 70% mai redusă decât la femei. Numărul mare de factori care interferează cu riscul de boală și perioada îndelungată de timp în care aceștia pot acționa fac dificilă identificarea persoanelor care vor dezvolta boala [44]. Progresele realizate în ultimele decenii au permis, totuși, caracterizarea destul de precisă a grupelor de factori care conferă risc scăzut, moderat sau crescut de apariție a bolii. Posibilitatea de a defini unele grupe de risc reprezintă un factor pozitiv în dezvoltarea strategiilor de prevenție a bolii. Persoanele din grupele de risc crescut sunt incluse în programe de monitorizare intensivă a modificărilor de la nivelul sânului sau de tratament profilactic (ex. mastectomie și ooforectomie profilactică, chemoprevenție) [45], pentru a reduce incidența și mortalitatea atribuite bolii și impactul psihologic cauzat de conștientizarea implicațiilor pe care le are includerea în aceste grupe de risc.

Evoluția bolii poate fi estimată utilizând diferiți parametri, dintre care cei mai cunoscuți sunt: speranța de viață, absența bolii după 5 ani de la diagnostic și supraviețuirea timp de 5 ani fără forme specifice de cancer. Speranța de viață și șansele de vindecare prezintă variații semnificative,

corelate cu: vârsta și stadiul în care a fost diagnosticată boala, stilul de viață, accesul la resurse medicale, gradul de instruire etc. Prognosticul depinde, în general, de inițierea tratamentului încă din stadiile precoce ale cancerului de sân. La bărbați boala este diagnosticată, în general, în stadii mai avansate. Dintre cauzele care pot contribui la diagnosticarea bolii în stadii mai avansate cele mai cunoscute sunt: absența strategiilor de depistare și de monitorizare ale bărbaților din grupele de risc crescut și numărul redus de persoane care practică autoexaminarea periodică a glandei mamare.

La femei boala pare a fi mai agresivă dacă a debutat înainte de 40 de ani sau înainte de instalarea menopauzei [46, 47]. Cancerul de sân reduce speranța de viață la ambele sexe. [48]. Spre exemplu, *The American Cancer Society* a estimat că în SUA, în anul 2004, numărul de cazuri de cancer de sân depistate a fost de 215990 la femei, respectiv de 1450 la bărbați, iar numărul de decese înregistrate din cauza acestei boli a fost de 40110 la femei, respectiv 470 la bărbați [49]. Îmbunătățirea metodelor utilizate pentru stabilirea diagnosticului clinic și a posibilităților de a personaliza tratamentul au crescut speranța de viață și au redus mortalitatea pacienților cu cancer de sân. De asemenea, s-a constatat că modificarea stilului de viață după diagnosticarea bolii (ex. dietă redusă în grăsimi și bogată în fructe, legume și fibre vegetale; aport de foliați, vitamină C și caroteni; exerciții fizice regulate) poate crește speranța de viață a pacienților cu cancer de sân [50].

Progresele înregistrate în ultimele decenii în domeniile genomicii, transcriptomicii, proteomicii, biochimiei, fiziologiei, fiziopatologiei, farmacologiei, toxicologiei și epidemiologiei au permis acumularea de date noi privind bolile maligne, inclusiv cancerul de sân. Recent s-au pus la punct metode de integrare sistematică a datelor rezultate din diferite tipuri de studii (ex. epidemiologice, toxicologice, studii efectuate pe modele animale), pentru a putea identifica mai eficient relațiile fiziopatologice, cauzale, relevante pentru boala studiată [51]. O parte dintre rezultatele obținute a permis gruparea subtipurilor de cancer de sân pe baze moleculare, evidențierea și înțelegerea mai detaliată a mecanismelor fiziopatologice implicate în apariția bolii și îmbunătățirea metodelor de personalizare a tratamentului. Aceste realizări remarcabile contribuie la îmbunătățirea calității vieții și la creșterea speranței de viață a pacienților [52].

Există mai multe sisteme de clasificare a cancerului de sân [53]. Unul dintre cele mai populare sisteme de clasificare se bazează pe tendința de agregare familială a cazurilor. În acest sistem sunt descrise forme sporadice și forme familiale de cancer de sân. Formele sporadice de cancer de sân sunt caracterizate prin incidență crescută și manifestare clinică după instalarea

menopauzei. Formele familiale de cancer de sân sunt mai rare, debutează la vârste mai timpurii și au tendința de a se agrega familial. La populația caucaziană aceste forme familiale de cancer de sân reprezintă aproximativ 10% din numărul total de cazuri de cancer de sân raportate [54]. Formele ereditare de boală sunt prezente doar la o parte din aceste cazuri și sunt determinate de mutații cu penetranță crescută în fenotip.

Complexitatea tumorilor mamare poate fi descrisă la diferite nivele: molecular, celular, fiziopatologic, clinic, paraclinic. Câteva exemple care evidențiază heterogenitatea manifestărilor clinice și dificultățile legate de abordarea terapeutică sunt prezentate în Figurile 1.1 - 1.4. Cancerul de sân poate fi clasificat și pe baza unor caracteristici topografice, anatomice, histologice, moleculare etc. Spre exemplu, tumorile unilaterale sunt mult mai frecvente (97,40 - 99,00%) în comparație cu cele bilaterale. Sistemele de clasificare pe baze moleculare tind, însă să se impună în domeniul oncogeneticii. Unul dintre cele mai populare sisteme de clasificare ale cancerului de sân se bazează pe exprimarea receptorilor pentru hormoni (ex. receptorii pentru estrogeni și progesteron) sau factori de creștere (ex. *HER2*) la nivelul celulelor tumorale. Dezvoltarea posibilităților de secvențiere ale acizilor nucleici și reducerea costurilor pentru secvențierea genomică au permis dezvoltarea unui nou sistem de clasificare. Principalele profile moleculare de cancer de sân, enumerate în ordinea descrescătoare a frecvenței cu care sunt raportate, sunt: *Luminal A*, *Luminal B*, *Bazal*, *HER2* și *Claudin-low* [55, 56]. Aceste profile au fost corelate și cu prognosticul bolii. Profilul *Luminal A* are, probabil, cel mai bun prognostic iar la polul opus se găsesc profilele *Luminal B* și *Bazal*.

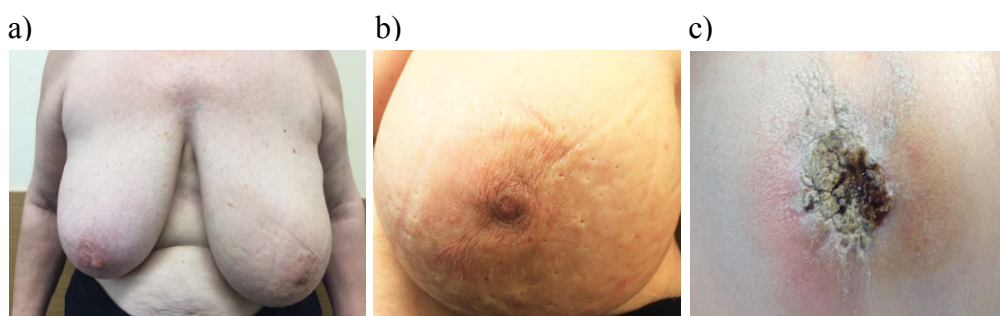


Fig 1.1. a) și b) Mastită carcinomatoasă sân stâng; c) tumoră neoplazică sân stâng la bărbat*.

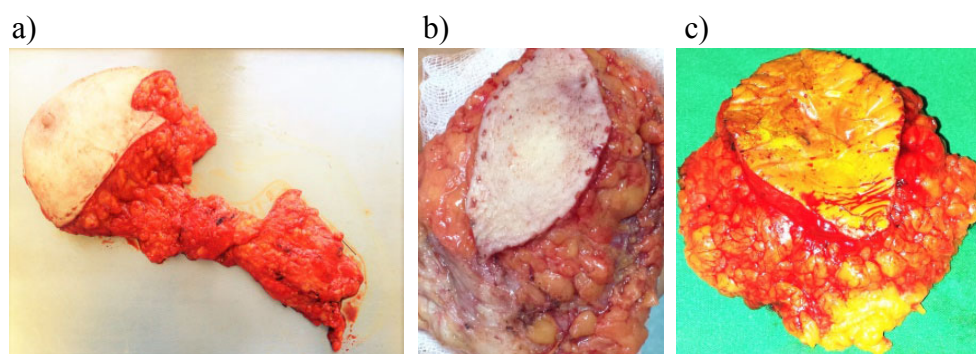


Fig. 1.2. a) Ablația sânelui neoplazic în bloc cu țesutul limfoganglionar axilar; b) și c) Rezecție tumorală neoplazică cu margini de siguranță în limite oncologice*.

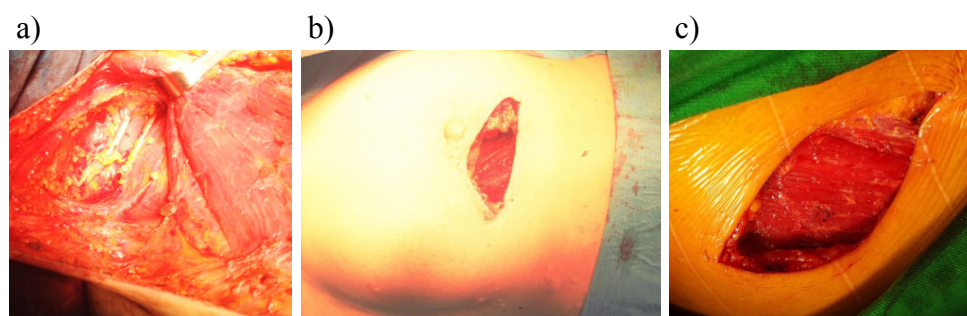


Fig. 1.3. a) Status postablație sân și axilă dreaptă – mușchi pectorali, vase și nervi axilari; b) și c) Rezecție tumoră sân – mușchi pectoral*.



Fig 1.4. Identificarea ecografică a nodulului de sân și “ancorarea” leziunii*. (*Pozele prezentate fac parte din arhiva personală a Dr. Nica Remus Iulian)

1.2 Factorii de risc pentru cancerul de sân

Toate procesele tumorale sunt caracterizate prin apariția unor proliferații celulare. În formele mai agresive de boală se observă și remodelarea matricei extracelulare, însoțită de neoangiogeneză. Cancerul de sân, asemănător tuturor proceselor maligne, are o evoluție stadială, care presupune inițierea, dezvoltarea și progresia tumorilor. Parcurgerea acestor etape poate dura câteva decenii și este legată de factorii de risc și protectivi care acționează asupra organismului și care pot modifica predispoziția genetică pentru boală. Se consideră că fiecare persoană are un risc particular de boală ținând cont de numărul mare de factori de risc, de diversitatea combinațiilor potențiale și de perioada îndelungată în care pot acționa.

Relațiile dintre diferiți factori de risc sau protectivi și malignizare au fost postulate de câteva secole și investigate la nivel de organism, țesuturi, celule sau molecule. Primele observații au fost efectuate asupra frecvenței bolilor maligne la unele categorii profesionale. Spre exemplu, în anul 1713, Bernardino Ramazzini a postulat că, la călugărițe, există o relație între celibat și apariția mai frecventă a cancerului de sân [57]. Cercetările realizate după anii 1940 - 1950 au fost focalizate pe mecanismele moleculare care puteau explica observațiile raportate în practica medicală, iar rezultatele au fost verificate prin teste efectuate pe diferite sisteme de studiu. Cercetările desfășurate ulterior au fost focalizate pe factorii reproductivi și pe cei care pot modifica nivelul hormonilor sexuali. Deoarece acești factori de risc au fost identificați la mai puțin de jumătate dintre pacienți [58], s-a trecut la o

analiză extensivă a factorilor comportamentali, constituționali sau ambientali care pot modifica riscul de apariție a cancerului de sân.

Factorii de risc pentru cancerul de sân prezintă unele particularități corelate cu sexul subiecților. Factorii de risc specifici femeilor au fost mult mai bine caracterizați comparativ cu cei care acționează la bărbați. Într-un studiu de tip cross-sețional au fost centralizate răspunsurile furnizate de către 300 femei cu vârste cuprinse între 18 - 25 ani, din Pakistan. Prelucrarea datelor din chestionarul de autoevaluare a scos în evidență faptul că 76% dintre respondente prezentau între 1 și 6 factori de risc pentru boală. Cele mai multe dintre acestea au avut unul (30%), doi (30%) sau trei (13%) factori de risc pentru cancer de sân [59]. Alte studii au indicat că cel mai mare risc de boală la femei este conferit de mutațiile germinale cu penetranță crescută (ex. unele mutații în genele *BRCA*) [60, 61], modificările histologice apărute la nivelul țesuturilor din glanda mamară (ex. prezența proliferărilor celulelor la persoane cu istoric familial pozitiv pentru boală: RR = 18) [62, 63], carcinomul ductal sau lobular *in situ*: RR ~ 17) [64, 65], prezența cancerului în antecedente (ex. cancer de sân invaziv (RR = 6,8) [66, 67], antecedentele heredo-colaterale pozitive (ex. rude de gradul I care au cancer de sân: RR = 3,6; mai ales, dacă boala a debutat înainte de instalarea menopauzei: RR = 3,3), nuliparitatea [68, 69] etc.

Datele referitoare la contribuția factorilor de risc la apariția cancerului de sân la bărbați sunt mai lacunare. Studiile realizate la pacienții de sex masculin au avut o putere statistică mai redusă și au condus la rezultate și mai heterogene în comparație cu investigațiile efectuate la femei. În urma unei cercetări de tip caz-control, desfășurate asupra unor persoane din SUA, în perioada 1983 - 1986, s-a evidențiat rolul pubertății târzii și al alterării balanței hormonilor sexuali (ex. deficitul de androgeni coroborat cu exces de estrogeni) în creșterea riscului de apariție a cancerului de sân la bărbați [Thomas DB, 1992]. Compararea datelor înregistrate de la 2405 pacienți și 52013 controlii, care au făcut parte din *The Male Breast Cancer Pooling Project*, a indicat că o parte dintre parametrii antropometrici evaluați conferă risc de cancer de sân la bărbați. Dintre acești parametri, rezultate semnificative au fost obținute pentru greutate (OR = 1,36; 95% CI: 1,18 - 1,57), înălțime (OR = 1,18; 95% CI: 1,01 - 1,38) și IMC (OR = 1,30; 95% CI: 1,12 - 1,51). Riscul de boală la bărbați este crescut suplimentar și de alte caractere fiziologice sau patologice, dintre care cele mai frecvente sunt: ginecomastia (OR = 9,78; 95% CI: 7,52 - 12,7), diabetul zaharat (OR = 1,19; 95% CI: 1,04 - 1,37) și sindromul *Klinefelter* (OR = 24,7; 95% CI: 8,94 - 68,4) [70]. Riscul de apariție a cancerului de sân la bărbații cu sindrom *Klinefelter* poate fi modificat prin creșterea raportului dintre nivelele de estrogen / androgen [71], creștere care poate stimula