

## PRINCIPIILE ORGANIZĂRII SCREENING-ULUI ÎN FAMILIILE CU RISC ONCOLOGIC SPORIT

**Irina Tripac<sup>1</sup> – dr. med., Dumitru Sofroni<sup>1</sup> – dr. hab. med., prof. univ., Eugen Ancuța<sup>2</sup>,  
Lilian Guțu – dr. med., Veronica Ciobanu<sup>1</sup> – dr. med., Roman Balan<sup>1</sup> – dr. med.,  
Nicolae Eșanu<sup>1</sup> – dr., Eugeniu Goroșenco<sup>1</sup> – dr.,  
Institutul Oncologic, Republica Moldova<sup>1</sup>,  
Spitalul Cuza Vodă, Iași, România<sup>2</sup>  
Email: [i\\_iacovlev@yahoo.com](mailto:i_iacovlev@yahoo.com) Tel. +37369178909**

### Rezumat

Procentajul majorat de depistare a neoformațiilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredocolaterală agravată dictează necesitatea efectuării screening-ului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Este evident faptul, că la moment fiecare familie cu anamneză eredocolaterală agravată necesită o abordare individuală. Persoanele, care au un risc sporit ereditar canceros necesită screening special, comparativ cu cei din grupul de risc moderat, cărora li se va aplica programul standard de screening. Screening-ul rudelor asimptomatice din familiile cu anamneză oncologică agravată poate fi o parte componentă a unui program complex de profilaxie a tumorilor maligne, cu includerea aprecierii riscului familiei și sănătății pe parcursul întregii vieți. Din aceste considerente sunt necesare eforturi suplimentare îndreptate spre crearea criteriilor efecace și credibile, care ar permite depistarea potențialilor pacienți din grupurile cu risc majorat.

**Cuvinte-cheie:** screening, familiile cu risc oncologic sporit, profilaxia, tumorile maligne la femei

### Summary. Principles of organizing of screening in families with high oncology risk

The increased percentage of malignant tumors among families with inherited susceptibility history to cancer dictates necessity of screening among persons for early detection and cancer prevention. It is obvious that every family with inherited susceptibility history to cancer requires an individual approach. People who have an increased risk of hereditary cancer, needs special screening compared with those in the moderate risk group, where apply standard screening program. Screening of asymptomatic relatives from families with inherited susceptibility history to cancer can be a part of a comprehensive program of prevention of malignant tumors, with the inclusion of family and health risk assessment throughout their lives.

**Key words:** screening, inherited susceptibility history to cancer, prophylaxis, malignant tumors in women

### Резюме. Принципы организации скрининга в семьях высокого онкологического риска

Высокий процент выявления злокачественных новообразований среди лиц из семей с отягощенным наследственным анамнезом диктует необходимость проведения скрининга этих семей с целью раннего выявления и профилактики рака. Очевидно, что в каждая семья с отягощенным раковым анамнезом нуждается в индивидуальном подходе. Люди, которые имеют повышенный риск наследственного рака, нуждается в специальном скрининге по сравнению с теми, кто находится в умеренной группе риска, в которой применяются стандартные программы скрининга. Скрининг бессимптомных родственников из семей с отягощенным раковым анамнезом должен быть частью комплексной программы профилактики злокачественных опухолей, с включением семей и оценки риска здоровья на протяжении всей их жизни.

**Ключевые слова:** скрининг, семьи с отягощенным анамнезом, профилактика, злокачественные опухоли у женщин

### Introducere

Conform deciziei Organizației Mondiale a Sănătății, prin termenul de screening se subînțelege „investigarea pacienților, care poate fi efectuată în mod rapid și în masă și, care poate duce la clasificarea pacienților, precum și delimitarea „posibililor bolnavi” de „posibilii sănătoși”.

Majoritatea metodelor de diagnosticare nu pot fi utilizate din cauza volumului mare de muncă și cheltuielilor sporite.

În ultimul timp, se atestă tendința creșterii ferme a morbidității de formațiuni maligne și a mortalității cauzate de acestea. Anual se înregistrează până la 10 mln. de cazuri noi de maladii oncologice și peste 16,2 mln. de oameni mor de cancer [1,2].

Problema fundamentală în tratamentul cancerului constă în adresarea tardivă a pacientului la medic și ca urmare, depistarea stadiilor avansate ale procesului, în momentul când tratamentul radical al cancerului este deja imposibil. La momentul actual, prac-

tic la 70% din pacienți, cancerul organelor genitale feminine este inițial depistat la stadiile III-IV, când tratamentul este deja neefectiv [3].

Profilaxia cancerului cu diversă localizare se bazează, mai întâi, pe cercetarea și cunoașterea factorilor de risc. La baza concepției contemporane a cancerogenezei se află procesul multifactorial și multistadial. Se consideră, că la apariția formațiunilor maligne se află factorii ce provoacă mutațiile de gene atât genetice, cât și extrambientale [5].

Este important să menționăm, că doar 10% din tumorile maligne sunt provocate în mod nemijlocit de factorii ambientali, în timp ce un rol important în dezvoltarea cancerului îl joacă factorul genetic [6].

Unul din factorii principali de depistare precoce a cancerului, la momentul actual, este formarea grupurilor de risc la apariția tumorilor [7]. Totuși, în pofida numărului mare al noilor metode diagnostice, orientate spre depistarea și formarea grupurilor de risc oncologic, în cazul screening-ului de masă nu există o metodă universală [8].

La etapa actuală s-au identificat cel puțin 8 sindroame ereditare, care se manifestă prin predispoziție familială la apariția cancerului organelor genitale feminine. Trei din ele se manifestă prin predispoziție familială la cancerul unei și aceleiași localizări: cancer ovarian familial, cancer endometrial familial, cancer mamar familial.

Cinci sindroame se caracterizează prin predispoziție sistemică la apariția cancerului ovarian (CO), mamar (CM), endometrial (CE) și a altor câtorva localizări:

- sindromul cancerului mamar/ovarian familial;
- sindromul cancerului mamar/ ovarian/ endometrial/;
- sindromul cancerului mamar/endometrial/ovarian/rectal familial (sindromul Lynch-II);
- sindromul cancerului mamar/endometrial/organelor tractului gastrointestinal/pulmonar familial;
- sindromul endometrial/organelor tractului gastrointestinal familial.

Unul din cele mai răspândite sindroame ale cancerului ereditar al organelor genitale feminine este sindromul Lynch-II - cancer colorectal nepolipozic ereditar (CCNE) [9].

În prezent, o serie de savanți au depistat un șir de mutații genetice legate de acest sindrom, care în stare normală remediază devierile de ADN - hMLH1, hMSH2, PMS1, PMS2 și MSH6 [10].

Unul din semnele cele mai caracteristice ale CCNE îl constituie nivelul înalt de instabilitate al genomului, și anume, instabilitatea succesiunilor de microsatețiți [11]. Dereglările, ce au loc în succesiunile de microsatețiți, care confirmă posibilele defecțiuni

genice, provoacă dereglări în formarea complexelor de reparație, care mențin exactitatea ADN-ului în procesul de replicare [12].

Metodele de screening existente sunt puțin efective și permit depistarea neoformațiunilor doar la 2% din cazuri. Prin urmare, un caracter prioritar în acest caz se atribuie prelucrării și introducerii în practica medicală a noilor metode standard de screening, admisibile și pentru oricare alte instituții [5].

Screening-ul va corespunde următoarelor cerințe: să posede o sensibilitate și specificitate înaltă, să pricinuiască daune minime sănătății persoanelor examinate; aparatajul trebuie să fie simplu în exploatare și întreținere, valoarea cheltuielilor trebuie să fie admisibilă [13].

În ceea ce privește efectivitatea unei sau altei metode de screening, poate fi apreciată în baza reducerii morbidității din cauza cancerului în regiunea, în care s-a desfășurat screening-ul, în comparație cu regiunile, în care screening-ul nu s-a efectuat. Screening-ul familiilor cu anamneză de cancer agravat corespunde cerințelor indicate mai sus.

**Material și metode:** În prealabil, în prima etapă a screening-ului pentru identificarea grupurilor cu risc oncologic sporit s-a efectuat o analiză a bazei de date a arborilor genealogici ai familiilor cu risc crescut de cancer ereditar. În conformitate cu datele obținute, a fost elaborată strategia de creare a registrului familiilor cu anamneză ereditară agravată, care presupune nu numai crearea unei baze de date, dar și folosirea operativă a acestor date în cadrul monitorizării persoanelor cu risc sporit de cancer ereditar și familial.

**Rezultate:** Acest sistem trebuie să se constituie din realizarea măsurilor de screening pe etape, inclusiv:

1. înregistrarea familiilor cu predispoziție ereditară pentru cancerul organelor reproductive la femei în conformitate cu datele investigației genealogice;
2. formarea grupurilor de risc sporit de cancer ereditar;
3. selectarea metodelor de screening eficiente în funcție de tipul oncopatologiei prezente în familie (sindroame ereditare familiale, NMPM);
4. identificarea persoanelor cu patologii precanceroase și cancer;
5. identificarea persoanelor cu risc oncologic genetic determinat (depistarea mutațiilor germinale);
6. monitorizarea clinică specializată a stării de sănătate a persoanelor cu risc sporit de cancer ereditar.

Prima etapă a screening-ului include ansamblul măsurilor de organizare, orientate spre atragerea familiilor, care suferă de neoformațiuni maligne (cancer de corp uterin, cancer ovarian, cancer mamar și

cancer de colon) la consultația medico-genetică. Ca indicații pentru consultația genetică urmează a fi utilizate criteriile clinico-genealogice cunoscute de predispunere ereditară la neoformațiunile maligne:

- anamneza familială agravată (existența a două și mai multe rude, afectate de cancer de corp uterin, cancer ovarian, cancer mamar și cancer de colon);
- forma verticală de transmitere a maladiei în familie (mamă-fiică);
- prezența în familie a bolnavilor cu tumori primare-multiple, inclusiv afectarea bilaterală a organelor pare;
- existența în familie a persoanelor afectate la vârstă fragedă – până la 40 ani.

Metodele cele mai veridice de depistare a patologiilor canceroase și precanceroase ale sistemului de reproducere feminin:

- examinarea fizică a organelor bazinului mic și glandelor mamare;
- determinarea markerilor tumoralii;
- mamografia;
- tomografia computerizată a organelor bazinului mic;
- rezonanța magnetică nucleară a organelor bazinului mic;
- tomografia cu emisie de pozitroni a organelor bazinului mic;
- sonografia transabdominală și transvaginală cu examenul Doppler.

Screening-ul trebuie să corespundă următoarelor exigențe:

- să dispună de sensibilitate și specificitate,
- să dăuneze minim sănătatea pacienților;
- utilajul trebuie să fie simplu în exploatare și conținut, costul cheltuielilor să fie acceptabil.

La exigențele indicate se referă metoda de investigație neinvazivă: sonografia transabdominală și transvaginală cu examenul Doppler, care permite să

depisteze un spectru larg de patologii. În diagnoza precoce a cancerului endometrial această metodă permite de a îmbunătăți aprecierea stării endometrului și miometrului (structura și grosimea acestuia). În baza indicilor ecografici e posibil de determinat profunzimea invaziei în stratul muscular al uterului, dimensiunile, localizarea tumorii.

Pentru a aprecia eficacitatea ecografiei pentru depistare precoce a patologiei oncologice ereditare a organelor genitale feminine la 361 de rude de gradul I de rudenie bolnave din familii cu forme ereditare CE, CO, CGM se făcea vizită la oncoginecolog, după care pacientele suspectate de patologie urmau să facă o sonografie.

În prealabil, la prima etapă a screening-ului, pentru identificarea grupurilor cu risc oncologic sporit se efectua o analiză a bazei de date a arborilor genealogici familiilor cu risc sporit de cancer ereditar înregistrate în Cancer Registrul.

Familiile au fost divizate în trei grupuri: **cu risc sporit**, care au cuprins familiile pacienților, în care există 3 și mai multe cazuri de neoformațiuni maligne.

**Grupul cu risc mediu** a fost constituit din familiile cu 2 cazuri de neoformațiuni maligne.

În **grupul cu risc redus** au intrat familiile bolnavilor de cancer fără risc ereditar.

În procesul screening-ului în familiile pacienților cu risc sporit de cancer ereditar au fost cercetate 361 rude de gradul I de rudenie din 145 familii ale probanzilor cu cancer endometrial, ovarian, mamar, colonului și cancer primar multiplu și a fost identificată o patologie sau alta a organelor genitale. În total au fost depistate 388 cazuri de patologii benigne și maligne.

Patologie oncoginecologică a fost diagnosticată în 336 (93,1±1,33%) cazuri.

Printre rude de gradul I formațiuni benigne au fost depistate în 249 (69,0±2,43%, p<0,001) cazuri.

Tabelul 1

**Frecvența formațiunilor benigne ale organelor genitale feminine la rudele de primul grad conform grupei de risc**

	Risc sporit ( $n_1=185$ )		Risc mediu ( $n_2=69$ )		Risc redus ( $n_3=107$ )		$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	Abs.	$P_1 \pm Es, \%$	Abs.	$P_2 \pm Es, \%$	Abs.	$P_3 \pm Es, \%$			
Hiperplazia endometrului	48	25,9±3,22	18	26,1±5,29	13	12,1±3,16	*	***	**
Miom uterin	34	18,5±2,86	7	10,1±3,63	23	21,5±3,97	*	*	**
Chisturi ovariene	21	11,1±2,31	4	5,8±2,81	15	14,0±3,36	*	*	*
Polipi endometriali	14	7,4±1,93	4	5,8±2,81	16	15,0±3,45	*	*	**
Adenomioză	21	11,1±2,31	6	8,7±3,39	10	9,3±2,81	*	*	*
Anexită	7	3,7±1,39	1	1,4±1,44	-	-	*	*	***
Chisturi ale colului uterin	-	-	1	1,4±1,44	1	0,9±0,93	*	*	*

\* p>0,05 \*\* p<0,05 \*\*\* p<0,01

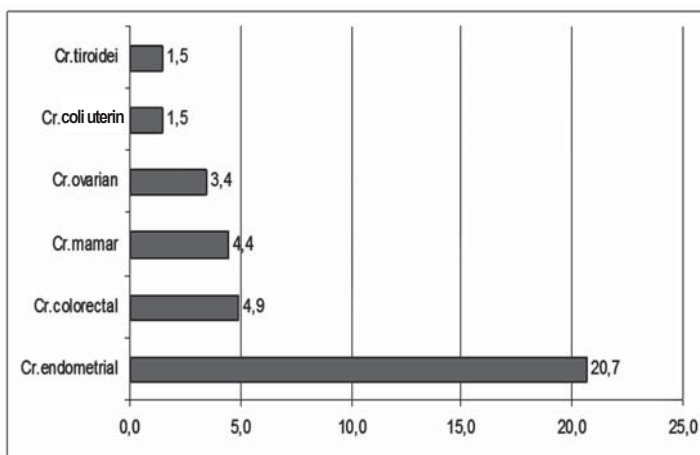


Fig. 1. Frecvența formațiunilor maligne la rudele de primul grad (%)

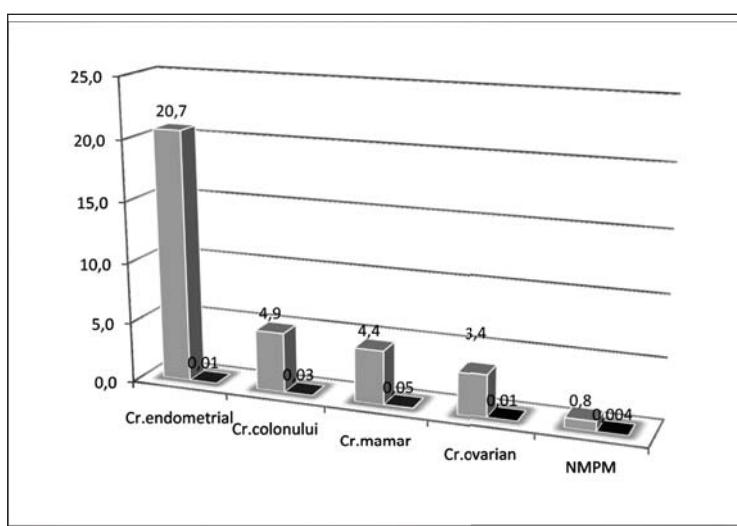


Fig. 2. Rezultatele cercetării rudelor probanzilor afectați de cancerul organelor reproductive, colorectal și neoplazii maligne primar multiple (total)

Frecvența formațiunilor benigne este următoarea: hiperplazia endometrului - 68 (27,1±2,82%) cazuri, miom uterin - 62 (25,0±2,74%) cazuri.

Chisturi ovariene (inclusiv foliculare, corp galben, de retenție) au fost depistate la 39 (15,7±2,31%) rude examinate.

Polipi endometriali au fost decelați la 39 (15,7±2,31%) rude, adenomioză - 34 (13,6±2,17%) cazuri, anexită - 4 (1,4±0,75%) cazuri, chisturi ale colului uterin (chisturi Naboth) - 4 (1,4±0,75%) cazuri.

Patologii maligne au fost depistate în 132 (36,5±2,53%, p<0,001) cazuri (Fig. 1).

Printre rudele de gradul întâi în aceste familii cancer endometrial a fost depistat la 75 (20,7±2,84%) rude examinate, cancer colorectal a fost depistat la 18 (4,9±1,14%), cancer ovarian - 12 (3,4±0,96%), cancer mamar 4,4% și alte NFM în câte 1,9%, cifre ce depășesc frecvența populațională pentru CE de 1591 ori, NMPM - de 700 ori, CO de 492 ori, CCR de 197 ori și pentru CGM de 96 ori (Fig. 2).

Structura după stadii a cancerului endometrial depistat este următoarea (Fig. 3):

- stadiul I - 61 (81,3±4,5%) cazuri,
- stadiul II - 9 (12,0±3,75%) cazuri,
- stadiul III - 5 (6,7±2,88%) cazuri.

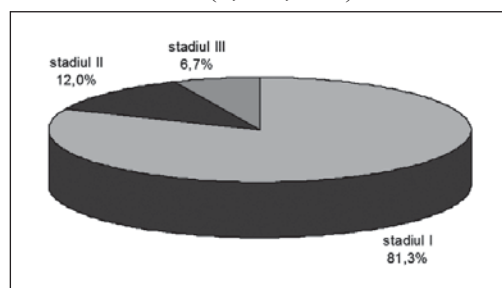


Fig. 3. Structura cancerului endometrial conform stadiului în care a fost depistat (%)

Analizând frecvența formațiunilor maligne ale organelor genitale feminine depistate la rudele de primul grad în raport cu nivelul de risc nu s-a constatat o diferență statistic semnificativă (Tab. 2).

Tabelul 2

**Frecvența formațiunilor maligne ale organelor genitale feminine la rudele de primul grad conform grupei de risc**

	Risc sporit ( $n_1=185$ )		Risc mediu ( $n_2=69$ )		Risc redus ( $n_3=107$ )		$P_{1,2}$	$P_{1,3}$	$P_{2,3}$
	Abs.	$P_1 \pm Es_1, \%$	Abs.	$P_2 \pm Es_2, \%$	Abs.	$P_3 \pm Es_3, \%$			
Cancer ovarian	5	2,7±1,19	1	1,4±1,44	6	5,6±2,22	*	*	*
Cancer endometrial	39	21,1±3,00	16	23,2±5,08	20	18,7±3,77	*	*	*
<i>stadiul I</i>	39	21,1±3,00	12	17,4±4,56	16	15,0±3,45	*	*	*
<i>stadiul II</i>	-	-	4	5,8±2,81	1	0,9±0,93	**	*	*
<i>stadiul III</i>	-	-	-	-	3	2,8±1,60	-	*	*

**Discuții:** Procentajul majorat de depistare a neoformațiunilor maligne printre membrii familiilor cu anamneză eredocolaterală agravată dictează necesitatea efectuării screening-ului la aceste persoane cu scopul depistării precoce a formelor incipiente de cancer și profilaxiei secundare a cancerului. Este evident faptul, că la moment fiecare familie cu anamneză eredocolaterală agravată necesită o abordare individuală. Persoanele, care au un risc sporit ereditar canceros necesită screening special, comparativ cu cei din grupul de risc moderat, cărora li se va aplica programul standard de screening. Screening-ul rudelor asimptomatice din familiile cu anamneză oncologică agravată poate fi o parte componentă a unui program complex de profilaxie a tumorilor maligne, cu includerea aprecierii riscului familiei și sănătății pe parcursul întregii vieți. Din aceste considerente sunt necesare eforturi suplimentare îndreptate spre crearea criteriilor eficiente și credibile, care ar permite depistarea potențialilor pacienți din grupurile cu risc majorat.

**Concluzie:** Rezultatele implementării în practica clinică a unei asemenea abordări va permite crearea sistemului oncogenetic de asistență profilactică acordată persoanelor cu genotip oncopatologic agravat.

#### Bibliografie

1. Комарова Л. Е. Снижение смертности от рака молочной железы как результат программ скрининга. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку 2006. с. 73-77.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 г. В кн.: Москва, 2007; С.160.
3. Сафронникова Н. Р., Мерабишвили В. М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболе-

ваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции. Пособие для врачей. Санкт-Петербург. 2005.

4. Махсон А. Н., Брандт Н. Б., Алексеев С. Г., Новожилова Е. Н., Новожилов М. В., Миронова Г. А., Баранов А. Н. и соавт. Новые возможности и перспективы ранней диагностики злокачественных опухолей. IX Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. Москва. 2005. с. 11-14.

5. Хасанов Р. Ш., Шакиров К. Т., Гилязутдинов И. А., Карпенко Л. Г. Совершенствование организационных технологии раннего выявления злокачественных новообразований. IV съезд онкологов и радиологов СНГ. Избранные лекции и доклады. Баку. 2006. с. 77-80.

6. Ганина К. П., Полищук Л. З., Бучинская Л. Г. Цитоморфология и цитогенетика рака эндометрия. Киев. 1990. 160 с.

7. Акуленко Л. Генетика и рак органов женской репродуктивной системы. Медицинская газета. Москва. 2005.

8. Лазарев А. Ф., Петрова В. Д., Терехова С. А. Многофакторный анализ и цифровые технологии при формировании групп высокого онкологического риска. X Российский онкологический конгресс. Материалы конгресса. Москва. 2005. с.49-52.

9. Van den Bos Maartje, van den Hoven Mabel, Jongejan Esther. More Differences Between HNPCC-related and Sporadic Carcinomas From the Endometrium as Compared to the Colon. American Journal of Surgical Pathology 2004; 28(6):706-711.

10. Vasen H. F., Mecklin J. P., Khan P. M. et al. The International Collaborative Group on Hereditary NPCC. Dis. Colon Rectum 1991; 3(5):424-5.

11. Peltomäki et al. Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary non-polyposis colorectal cancer kindred. Gastroenterology 1997;113(4):1146-58.

12. Miyaki M., Konishi M., Tanaka K. et al. Germ-line mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat. Genetic. 1997; 17(3):271-2.