

پیشگیری از سرطان پستان در زنان دارای ژنهای جهش یافته BRCA1 و 2

دکتر سیما دلاوری^۱ - دکتر زهره شاهوردی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: در طی سالها علی رغم پیشرفت تکنیکهای جراحی و تشخیص، تاثیر کشنده سرطان پستان ادامه یافته است و با توجه به اینکه ما با نوعی بیماری روبرو هستیم که در بسیاری از بیماران از قبل به مرحله گسترش رسیده است، تشخیص بیماری باید چند سال زودتر صورت گیرد تا بتوانیم بر میزان مرگ و میر سرطان پستان تاثیر بگذاریم. سرطانهای فامیلی مشخص میتوانند با ژن جهش یافته ارثی مرتبط باشند. از جمله ژنهای BRCA1 و BRCA2 با سرطان پستان و تخمدان مرتبط میباشند. با توجه به اهمیت این ژنها و روشهای درمانی در حاملین ژن جهش یافته و تناقضاتی که در مورد روشهای درمانی پیشگیری وجود دارد، این مقاله تنظیم شده است.

مواد روشها: این مطالعه به روش مروری (Review Article) از نوع تحلیلی انجام گرفت که بطور سیستماتیک با استفاده از کلمات کلیدی Prophyllactic surgery-Increased surveillance-BRCA1-BRCA2- Hereditary predisposition -breast cancer -ovarian cancer-Chemoprevention به جستجوی مقالات در سایت www.pubmed.com سپس متن کامل مقالات در سایتهای ovid و proquest بین سالهای ۲۰۰۳-۱۹۹۴ پرداخته شد. تعداد ۵۰ منبع بدست آمد که با توجه به دستیابی به متن کامل مقالات از آنها استفاده گردید.

نتیجه گیری و توصیه ها: افزایش ریسک سرطان پستان در حاملین ژن جهش یافته BRCA1-2 مسجل میباشد. روش درمان خانمهایی که در ریسک بالای سرطان پستان قرار دارند از نظارت دقیق تا ماستکتومی پروفیلاکتیک (PM) و اوفورکتومی پروفیلاکتیک (PO) توصیه میشود. جهت روشن شدن و رفع تناقضات موجود نیاز به انجام تحقیق و بررسیهای بیشتر میباشد.

کلمات کلیدی: استعداد ارثی، جراحی پیشگیری، ژن BRCA، سرطان پستان، سرطان تخمدان

مقدمه:

خود ادامه میدهد اما این افزایش کمتر از میزان بروز سرطان پستان در

سرطان پستان در خانمها بندرت قبل از ۲۵ سال به جز موارد فامیلیال یافت میشود (۱).

از آنجایی که سرطان پستان در بسیاری از بیماران از قبل به مرحله

خطر سرطان پستان با افزایش سن در یک رابطه خطی مستقیم افزایش میابد (۳). افزایش سالیانه سرطان پستان در خانمهای آمریکایی

گسترش رسیده است باید تشخیص بیماری را چند سال زودتر انجام دهیم تا بتوانیم بر میزان مرگ و میر سرطان پستان تاثیر گذار باشیم (۳).

در سال ۲۰۰۲، ۲۰۵۰۰۰ تخمین زده شده است و میزان مرگ و میر در طی سال ۲۰۰۲ بیشتر از ۴۰۰۰۰ تخمین زده شده است (۸).

تشخیص زودرس نیازمند آگاهی از عواملی است که

تقریباً ۸۰-۷۵ درصد سرطانهای پستان در زنان بالای ۵۰ سال تشخیص داده میشوند (۳ و ۴). حدود ۶/۵ درصد تمام این سرطانها در زنان کمتر

سبب میشوند بیمار جزء بیماران پر خطر به حساب آید. هر چند در اغلب زنانی که مبتلا به سرطان پستان میشوند (۸۵٪) به جز سن، عامل

از ۴۰ سال رخ میدهد و ۱۵ درصد در زنان کمتر از ۵۰ سال اتفاق می افتد (۴). اگر چه بعد از یائسگی میزان بروز سرطان پستان به افزایش

خطر زای دیگری شناخته نشده است و بنابراین تمام زنان باید در معرض خطر در نظر گرفته شوند (۳).

۱- متخصص زنان و زایمان - بیمارستان بعثت نیروی هوایی ارتش جمهوری اسلامی ایران - بخش زنان و زایمان
۲- استادیار دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی - گروه زنان و زایمان

ریسک فاکتورهای سرطان پستان عبارتند از:

سن: یکی از بزرگترین ریسک فاکتورهای سرطان پستان سن میباشد (۷). شیوع سرطان پستان قبل از ۳۰ سال پایین میباشد (۷). در یک زن ۳۰ ساله میزان خطر سالانه ابتلا به سرطان پستان تنها ۱ در ۵۹۰۰ است، اما این میزان در ۵۰ سالگی به یک در ۵۹۰ و در ۷۰ سالگی به یک در ۳۳۰ افزایش میابد (۲). تخمین زده میشود که خانمهایی که تا ۸۵ سالگی زنده میمانند ۱ در ۹ در طول زندگی شانس سرطان پستان را دارند و این ریسک به طور هموزن در تمام جمعیت پخش نمی شود (۷). فاکتورهای محیطی و نحوه زندگی: علاقه بسیاری در مورد اثرات عوامل محیطی زندگی، عاداتهای فردی با بروز کانسرو وجود دارد، مانند رابطه کار سنیوزنها مانند سیگار و سرطان ریه، اما چنین رابطه ای هنوز مشخص نشده است.

مصرف الکل: در مطالعات متعدد گزارش شده است که نوشیدن یکبار در روز یا کمتر (حدود ۱۲ گرم) اثر قابل ملاحظه ای در ریسک سرطان پستان ندارد (۷ و ۳). در مطالعه فرا تحلیلی توسط Elisson و همکاران اشاره شده است که ریسک نسبی کانسر پستان ۷۱ برای یکبار نوشیدن در روز و ۷۲۱ برای دو بار نوشیدن در روز و ۷۴ برای ۳ بار نوشیدن در روز، نسبت به کسانی که الکل مصرف نمی کنند می باشد (۷). **شاخص توده بدنی (Body mass index):** اشاره گردیده که یکی از ریسک فاکتورهای کانسر پستان است چراکه بافت چربی منبع خارج غده ای استروژن bioavailable می باشد و در مطالعات زیادی پیشنهاد شده است که افزایش BMI باعث افزایش انسولین و فاکتورهای شبه انسولینی رشد شده که ریسک سرطان پستان را افزایش میدهد (۷ و ۴). **درمان جایگزینی با هورمون (Hormone replacement therapy):** اگرچه نقش آن مورد بحث است اما در بزرگترین مطالعه فراتحلیلی از ۵۱ تحقیق اپیدمیولوژیک در سال ۱۹۹۷ توسط گروه Collaborative گزارش گردیده است که برای مصرف کنندگان اخیر HRT که ۱ تا ۴ سال قبل هورمون مصرف میکردند ریسک نسبی ۷۳۵ پس از ۵ سال یا بیشتر هورمون درمانی افزایش داشته است و نوع هورمون درمانی (استروژن تنها یا استروژن و پروژسترون) در این افراد موثر نبوده است (۷ و ۴). WHI نیز حدود ۱۶۰۰۰ زن یائسه با سن بین ۵۰ تا ۷۹ سال با HRT را مورد بررسی قرار داد اما در سال ۲۰۰۲ بعلت افزایش میزان بیماری عروق کرونر و افزایش ریسک سکته مطالعه آنها متوقف شد اما آنها نیز نظر گروه قبلی را در رابطه با افزایش ریسک کانسر پستان در این افراد متذکر

شدند (۷). ریسک کسانی که HRT را بیشتر از ۵ سال است قطع کرده اند نسبت به کسانی که HRT نداشته اند بالاتر نیست (۷). در آن دسته از زنان واقع در سنین یائسگی که دارای عوامل خطرزای متعددی برای کارسینوم پستان هستند، یا به هیچ وجه تمایلی به افزایش یافتن خطر سرطان پستان

در خود ندارند، ممکن است روش محتاطانه این باشد که از ورزش، تعدیل غذایی و سایر روشهای غیر هورمونی استفاده شود (۲). **قرصهای جلوگیری از بارداری:** زنان جوانی که قبل از ۲۰ سالگی شروع به مصرف این قرصها میکنند در هنگام مصرف و ۵ سال پس از قطع آن با خطر نسبی بالاتری مواجه میشوند و در این دوره سرطان پستان نادر است (۴) و در نتیجه اثر این قرصها بر مقدار واقعی موارد سرطان پستان ناچیز خواهد بود (۴ و ۳ و ۲).

در متآنالیزی نیز احتمال سرطان پستان در سنین پیش از یائسگی در زنانی که قبل از اولین بارداری خود به مدت طولانی از این داروها استفاده کرده اند بالاتر بوده است. مقداری از این افزایش خطر در ارتباط با مصرف طولانی مدت قرصهای ضد بارداری قبل از اولین بارداری مشاهده شده است. در واقع ممکن است انعکاسی از دیر هنگام بودن اولین بارداری یا منارک زودرس باشد (۲ و ۳).

در مورد OCP روش محتاطانه این است که غیر از موارد فعال بودن زنان جوان نولی پار از نظر جنسی از مصرف زود هنگام و طولانی مدت آنها خودداری شود (۲).

مواجهه با اشعه (پرتو تابی): ریسک نسبی پرتو تابی یک گری (۱Gry) با یک دوره کمون ۱۰ سال ۱/۶۱ می باشد و نشان داده شده است که خانمهای جوان ریسک بالاتری از زنان مسن دارند (۷). میزان سرطان پستان در خانمهایی که تحت رادیو تراپی درمانی و یا در معرض بمبهای اتمی بوده اند بیشتر است و میزان خطر با کاهش سن و میزان اشعه بالاتر افزایش میابد (۲). افزایش ریسک با ماموگرافی با اشعه و با دوز پایین غیر محتمل است، مگر اینکه زمینه حساسیت به اشعه از قبیل هتروزیگوت بودن برای آتاکسیاتالانژکتازی وجود داشته باشد (۲). **عوامل باروری:** ریسک سرطان پستان با نولی پاریتی و اولین بارداری پس از ۳۰ سال افزایش میابد (۳ و ۱). منارک زودرس (زیر ۱۲ سال) ۷۳٪، منوپوز دیر رس ۷۲٪ ریسک نسبی سرطان پستان را افزایش میدهد (۷ و ۳ و ۱). در صورتی که حاملگی در سنین پایین باشد و به ترم نرسد اثر محافظتی ندارد و این بخاطر تغییرات سلولی در اواخر حاملگی اولفول

ترم و شیر دهی بعدی می باشد (۷).

خانمهایی که حامل ژن جهش یافته BRCA1-2 میباشند در صورتیکه یک حاملگی فول ترم داشته باشند نسبت به نولیپارهای حامل ژن جهش یافته تا سن ۴۰ سال امکان ایجاد کانسر پستان بیشتری دارند و ریسک با هر بچه تا ۳ بچه افزایش می یابد (۳۵).

هیپرپلازی و یا کارسینوم مهاجم یا Insitu: این موارد ریسک سرطان پستان را افزایش میدهد و در نتیجه در این افراد نظارت دقیق و ماستکتومی پروفیلاکتیک توصیه میشود (۷ و ۳ و ۱۰۲).

تغذیه: در برخی از مطالعات ارتباط ضعیفی بین بالا بودن میزان چربی در رژیم غذایی و افزایش خطر سرطان پستان نشان داده شده است و اما اکثر مطالعات نتوانسته اند، این ارتباط را ثابت کنند (۳ و ۱۰۲). در رژیمهای غذایی حاوی کمبود قابل توجه ویتامین A، احتمال پیدایش سرطان پستان افزایش میابد، اما رژیمهای غذایی غنی از ویتامین A خطر را کاهش نمی دهد (۱). در کشورهایی که افراد رژیمهای غذایی نامناسب و همراه با پر خوری و با میزان چربی بالا و فعالیت کم دارند، میزان بروز سرطان پستان افزایش می یابد.

عامل تعیین کننده مشترک مقاومت محیطی به انسولین و هیپرانسولینمی می باشد (۷ و ۳). این تغییر متابولیک اختصاصی کم کم به نوعی عامل مشترک در بیماریهای بالینی مختلف بویژه دیابت غیر وابسته به انسولین، عدم تخمک گذاری و سندرم تخمدان پلی کیستیک، هیپرتانسیون و دیس لیپیدمی تبدیل میشود (۳).

آلاینده های محیطی: تداخل این آلاینده ها از قبیل ارگانوکلرین و آفت کشها با اثر استروژن وجود دارد. اثر سموم محیطی در خطر سرطان پستان باید شدیداً بررسی شود (۲).

زمینه ژنتیکی: اغلب یک سوال پرسیده میشود: مادر و پدر من هر دو در اثر کانسر مرده اند، آیا من نیز محکوم به ابتلا به سرطان هستم؟ بر اساس اطلاعات اخیر، جواب باید به دقت بیان شود. شواهد جدید نشان میدهد که بسیاری از انواع سرطانها (شامل انواع معمول) تحت تاثیر عوامل محیطی و استعداد ارثی میباشند (۲). کمابیش تمام سرطانهای معمول که بصورت تک گیر اتفاق می افتند، بصورت فامیلی نیز گزارش شده اند. کارسینوماهای کولون، پستان، تخمدان و مغز از این قبیل می باشند (۲). تومور در دو یا بیشتر بستگان نزدیک مورد مشخص به وجود می آید و گاهی اوقات تومور دو طرفه یا متعدد می باشد. استعداد ژنتیکی یکی از فاکتورهای جذاب و جالب می باشد.

تغییراتی که در ساختار ژنها و یا بیان آنها ایجاد میشود، در این مورد مهم می باشد (۷). تقریباً ۲۰٪ بیماران با سرطان پستان سابقه فامیلی مثبت دارند و در ۵٪ از آنها موتاسیون خاصی مشخص شده است (۳۵-۱). کانسرهای فامیلیال با فنوتیپ مشخصی ارتباط ندارند. کانسرهای فامیلی مشخص میتوانند با ژن جهش یافته ارثی مربوط شوند. برای مثال ژنهای جهش یافته BRCA1-2 با کانسر پستان و تخمدان و پروستات و کولورکتال مرتبط می باشند (۳۴ و ۱۰۴).

سرطانهای فامیلیال تخمدان و پستان برای سالها توجه پزشکان را جلب کرده بودند تا سال ۱۹۷۱ که سندرم سرطان پستان و تخمدان شرح داده شد، از آن زمان تا کنون مطالعات اپیدمیولوژیک بسیاری در تاثیر ارث در این سرطانها صورت گرفته است (۲). نقطه اوج این مطالعات کشف ژن BRCA1 بر بازوی ژنی بلند کروموزوم ۱۷ (17q12-q21) بوده است که سبب سرطانهای پستان و تخمدان میشود. ژن دیگر BRCA2 می باشد که بر روی کروموزوم ۱۳ (13q12-q13) قرار دارد. BRCA1 در پاییز سال ۱۹۹۴ و BRCA2 در سال ۱۹۹۵ کشف شدند (۱-۱۶). این دو ژن مسئول ۷۵-۹۰ درصد از سرطانهای ارثی پستان و تخمدان می باشند (۵ و ۴). در سایر مطالعات اشاره شده است که ریسک سرطان پستان و تخمدان در حاملین جهش در BRCA1-2 در طول زندگی به ترتیب ۸۰٪ و ۴۰٪ است (۲۵ و ۲۴). کشف این ژنها سبب شد تستهای ژنتیکی حساس جهت شناخت این سرطانها بوجود آید (۱۲-۱). ۱۰۲ و BRCA دو ژن سرکوبگر تومور می باشند که در صورت فقدان عملکرد نرمال آنها احتمال بروز بالایی از تومورها بوجود می آید (۱۶ و ۱۰۲).

مادامی که پروتئوکورژنها، پروتئینهایی که رشد سلولها را باعث میشوند کد می کنند، محصولات ژنهای سرکوبگر تومور سعی در کند سازی تکثیر سلولی دارند. بنابراین ژن سرکوبگر تومور نامی صحیح نمی باشد زیرا فعالیت فیزیولوژیک این ژن کنترل رشد سلولی می باشد. از آنجایی که عدم وجود این ژنها یا عدم عملکرد صحیح این ژنها در بسیاری (احتمالاً در تمام) تومورهای انسانی مهم می باشند، این نام پابرجا مانده است.

پروتئین BRCA1 در بافتهای جنینی، تیموس، بیضه ها بیشتر یافت میشود و عملکرد آن ناشناخته است، اما احتمالاً عملکرد آن تنظیم نسخه برداری ژنها در سلولهای در حال تکثیر می باشد. هر چند در برخی مطالعات این مطلب تایید نشده است. همانند

خانوادگی مثبت، قویترین ریسک فاکتور پیش بینی کننده می باشد (۶). تشخیص و ارجاع بیماران وفامیلپهای باریسک بالا جهت مشاوره ژنتیک، می تواند مراقبت از این بیماران را بهبود بخشد (۸).

افزایش اطلاعات اخیر درباره ژنتیک سرطانها بطور مشخص مسئولیت پزشکان را افزایش داده است (۸). این واقعا غیر ممکن است که پزشکان کاملا از پیشرفت علمی در تشخیص، نظارت، درمان و توصیه های تستهای DNA آگاه باشند، به همین دلیل مشاوره ژنتیک توصیه میشود. بنابراین ضرورت دارد که پزشکان اطلاعات ژنتیک خود را افزایش دهند تا آمادگی بهتری در تشخیص سندرمهای ارثی سرطانها، درمان افراد باریسک بالا و بستگان آنها و ارجاع بیماران جهت تستهای ژنتیک مولکولی داشته باشند (۸).

افرادی که تحت بررسی ژنتیک قرار میگیرند باید آگاه باشند که روشی جهت توقف یا کاهش ریسک ژنتیک وجود ندارد (۲). اما آینده ای روشن در سالهای آتی وجود دارد و در حال حاضر نیز انتخابهایی برای این افراد در دسترس می باشد (۸).

مواد و روشها:

این مطالعه به روش مروری (Review Article) از نوع تحلیلی انجام گرفت که بطور سیستماتیک با استفاده از کلمات کلیدی ovarian cancer - BRCA1- BRCA2 - Hereditary predisposition - breast cancer - Chemoprevention-Prophylactic surgery به جستجوی مقالات در سایت WWW.Pubmed.com و سپس متن کامل مقالات در سایتهای Ovid و Proquest بین سالهای ۱۹۹۴ تا ۲۰۰۳ یعنی از حدود سالی که ژنهای BRCA1-2 کشف شدند تا کنون، پرداخته و اطلاعات لازم جمع آوری گردید. مقالات جستجو شده از نظر اهداف، روش کار، ابزار اندازه گیری متغیرها، بی گیری بیماران و آزمونها، روش تحلیل و روشهای تجزیه و تحلیل داده ها و بحث های انجام شده مورد نقد و بررسی قرار گرفت.

یافته و بحث:

بر اساس تحقیقات انجام شده در خانمها با ژن جش یافته BRCA1-2 ریسک تجمعی سرطان پستان تا سن ۳۰ سال ۱۹/۱٪، تا سن ۴۰ سال ۵۰/۸٪، تا سن ۶۰ سال ۵۴/۲٪ و تا سن ۷۰ سال ۸۵٪ میباشد (۳۴ و ۲۲). ریسک سرطان در پستان مقابل ۶۴٪ تا سن ۷۰ سالگی میباشد (۳۴). در جای دیگر ریسک سرطان پستان مقابل در افراد با جهش BRCA1-2 در طی ۱۲ سال میباشد و این ریسک بالاتر از بیماران در گروه تک گیر

BRCA1 و BRCA2 mRNA در بیضه ها تیموس و به میزان کمتری در پستان و تخمدان ظاهر میشود و علل آن ناشناخته است (۱۶ و ۱۲ و ۴ و ۳ و ۲). شباهتهایی در ساختمان و عمل این دو ژن گزارش شده است. این دو ژن به صورت غیر معمول در تعداد آگزونها و سایز encod و جفت بازهای آدنین و تیمین وسیع می باشند (۲). جهش در این ژنها در فامیلپهای باریسک بالای سرطان پستان و تخمدان نسبت به جمعیت عادی مشخص شده است و بیش از ۲۰۰ نوع جهش مختلف در BRCA1 در زنان وجود دارد که با سندرمهای توارثی سرطان پستان توام است (۱۶ و ۱۲ و ۶).

توزیع نابرابر جهشهای BRCA1 در بین گروه های نژادی مختلف، نمونه ای از صفات ژنتیکی است و دشواری غربالگری ژنتیکی را سبب شده است (۶). ۹۵-۹۰٪ موارد ابتلا به سرطان پستان بصورت خودبخودی می باشند و وابسته به یک نقص توارثی ژنی نمی باشند (۱۶ و ۴). در ۱۰-۵٪ مبتلایان به سرطان پستان جهش در این ژنهای سرکوبگر یافت میشود (۳۵-۱).

خانمی که دارای ژن جهش یافته BRCA1 است با خطر ابتلا به سرطان پستان به میزان ۸۵٪ در تمام طول عمر مواجهه است، در حالیکه خانمی که فاقد ژن جهش یافته است، ۱۱٪ احتمال خطر ابتلا به سرطان پستان را دارد (۱۷-۹). جهش BRCA1 و ۲ به میزان زیادی بیانگر خطر افزایش یافته بروز سرطان تخمدان به میزان ۴۰٪ میباشد (۱۷-۱۲). تخمین زده میشود که ۴/۰-۲/۰ درصد از زنان در ایالات متحده دارای BRCA1 جهش یافته هستند و ژن BRCA2 کمتر شایع است. در میان زنان یهودی اشکنازی شیوع این ژنهای جهش یافته تقریباً دو درصد است (۳). جهش در BRCA1 در موارد تک گیر (Sporadic) سرطان پستان و تخمدان ناشایع است (۴ و ۳ و ۲). هر چند کاهش بیان نرمال BRCA1 یا کاهش عملکرد BRCA1 انکار ناپذیر است (۴). Yang و همکاران در مطالعه ای کاهش بیان BRCA1 را در ۳۴/۴ درصد سرطانهای زودرس تک گیر پستان گزارش کردند (۴). میزان مرگ و میر سالانه این بیماران ۵ برابر بیشتر بوده است، بطور مشابه این کاهش عملکرد BRCA1 در سرطانهای تخمدان نیز ذکر شده است و این یافته نشان دهنده این میباشد که تومورهایی با غیر فعال شدن این ژنها با تومورهایی که دارای جهش در این ژنها هستند، مانند هم عمل می کنند و در نتیجه شاید پیش آگهی تومورهایی با غیر فعال شدن این ژنها مانند تومورهای با جهش این ژنها باشد (۴). پس از جنس و سن، سابقه

در دسترس میباشد :

۱- افزایش تحت نظر قرار گرفتن و نظارت دقیق

۲- کموپروویلاکسی (Chemoprevention)

۳- جراحی های پروفیلاکتیک

اهمیت استفاده از غربالگری با معاینه توسط خود فرد یا فرد دیگری ثابت نشده است هر چند حدود ۶۰٪ سرطانهای پستان از این طریق شناسایی می شوند (۲۷ و ۱۱). حساسیت (Sensitivity) معاینه توسط پزشک ۸۹-۱۷٪ تخمین زده شده است که تحت تاثیر مرحله و سایز تومور و تجربه فرد معاینه کننده میباشد (۳۴). معاینه توسط فرد در کنار معاینه پزشک بخصوص در افراد با ریسک در تشخیص زودرس سرطان پستان اهمیت دارد. (۳۴) در افراد با ریسک سرطان پستان ماموگرافی سالیانه از سن ۳۵-۲۵ سال توصیه می شود. (۳۴) اثر بخشی ماموگرافی در خانمهایی با ریسک متوسط ۶۹-۵۰ سال ثابت شده است و باعث کاهش مرگ و میر سرطان پستان به میزان ۴۰-۳۰٪ میشود.

در متآنالیزی از ۱۳ مطالعه بالینی، استفاده از ماموگرافی هر گروه سنی ۵۰-۷۴ سال علیرغم مثبتهای کاذب شانس مرگ در اثر کانسر پستان را تا ۲۶٪ کاهش میدهد. در گروه سنی ۴۹-۴۰ سال فایده بررسی توسط ماموگرافی هنوز روشن نیست و میزان مرگ در اثر کانسر پستان در گروهی که ماموگرافی شده بودند با گروه کنترل پس از ۷-۱۰ سال از اولین ماموگرافی مانند هم بوده است (Kerlikwle ۱۹۹۵). (۲۷ و ۱۱) افزایش دانسیته پستان و تغییرات دوره ای هورمونها از بزرگترین عوامل این تضاد میباشد (۱۱).

سونوگرافی و MRI شاید انتخاب مناسبی برای بررسی زنان با ریسک بالا باشد اما این فقط در مطالعات کوهورت اثبات شده است و در مطالعات اتفاقی آینده نگر جای بحث دارد. (۲۷ و ۱۱) در مورد بررسی سرطان تخمدان در کسانی که در ریسک قرار دارند معاینات لگنی و سونوگرافی واژینال ۹۰-۸۰٪ تخمین زده میشود. (۱۱) پیشگیری دارویی جای بحث دارد.

NSABP (National surgical adjuvant breast and bowel project) کاهش قابل ملاحظه ای را در کاهش سرطان پستان در این گروه ذکر کرد اما Royal Marsden یا گروه ایتالیایی این کاهش را ثابت کردند. در مطالعه ای با گروه کنترل، مصرف OCP در افراد با جهش ۲-BCRCA۱ حدود ۶۸٪ ریسک سرطان تخمدان کاهش داده است. (Narod ۱۹۹۸) اما باید توجه داشت با مصرف OCP افزایش ریسک سرطان پستان وجود

میباشد (۳۳). در این خانمها با BCRCA۱ جهش یافته ۱۰٪ کمتر یا کمتر میباشد (۲۲-۳۴). ریسک جمعی سرطان پستان در آقایان با BCRCA۲ جهش یافته حدود ۹٪ تا سن ۷۰ سال میباشد. (۲۲) ریسک کانسر پروستات در آقایان حامل این ژنهای جهش یافته ۳ برابر جمعیت عمومی است (۳۴). ریسک کانسر کولون در حاملین این ژنهای جهش یافته ۴ برابر جمعیت عمومی است (۳۴).

استعداد ابتلا به سرطان پستان و تخمدان بصورت اتوزومال غالب به صورت مساوی بین زنها و مردها به ارث میرسد (۲۲). به طور کلی ریسک کانسر پستان در حاملین ۲-BCRCA۱ جهش یافته در طول زندگی ۸۰٪ است و در مورد سرطان تخمدان ۴۰٪ میباشد (۳۶ و ۲۴). ریسک کانسر تحت تاثیر عوامل محیطی و تعدیل دهنده ژنها قرار دارند و با تعداد فرزند کم افزایش و با شیردهی و افورکتومی و کشیدن سیگار کاهش می یابد (۳۶). به عبارت دیگر تخمین زده میشود که خانمهایی که تا ۸۵ سال زنده میمانند ۱ به ۹ در طول مدت زندگی شانس سرطان پستان دارند و این ریسک بطور هموزن در تمام جمعیت پخش نمی شود (۷).

مادامی که عده ای هرگز دچار سرطان پستان نمیشوند در عده ای ریسک افزایش می یابد، برای این گروه از زنان نظارت شدید و درمان توصیه میشود (۷). علاوه بر سن، داشتن سابقه خانوادگی مثبت بزرگترین ریسک فاکتور سرطان تخمدان و پستان می باشد هر چند اغلب موارد سابقه خانوادگی پیشنهاد کننده استعداد ژنتیکی ندارند (۲۲). بررسی تاریخیچه فامیلی بایستی شامل اطلاعات بستگان مادری و پدری باشد (۲۲). در شرایط ذیل تستهای ژنتیکی توصیه میشود : با خانواده ای با ۲ یا بیشتر مورد مبتلا به سرطان پستان و یک مورد یا بیشتر سرطان تخمدان تشخیص داده شده - در هر گروه سنی خانواده ای با ۳ مورد یا بیشتر مبتلا به سرطان پستان قبل از سن ۵۰ سال، ۲ مورد سرطان پستان یا ۲ مورد سرطان تخمدان یا یک مورد سرطان پستان و یک مورد سرطان تخمدان قبل از سن ۵۰ سال در خواهرهایی که از نظر ژنتیکی به هم نزدیک میباشد. (۲۲) FRANK TD و همکاران در طی آنالیزی در خانمهایی که سرطان پستان را قبل از سن ۵۰ سال داشته اند و حداقل یکی از بستگان سرطان پستان قبل از ۵۰ سال یا سرطان تخمدان در هر سنی داشته اند اشاره کرده اند این افراد حداقل ۲۰٪ شانس اینکه حامل ژن جهش یافته BRCA باشند را دارند.

در حال حاضر جهت خانمهایی که در ریسک قرار دارند انتخابهای زیر

دارد (۱۱). کموپروویلاکسی سرطان پستان با آنتی استروژنها نظیر تاموکسیفن استراتژی دیگری که در نظر گرفته می شود و تعدادی از گزارشات بیانگر کاهش انسیدانس سرطانهای پستان راجعه یا سرطان اولیه پستان مقابل میباشد (۷ و ۵ و ۴).

تومورهای وابسته به BRCA1 از نظر گیرنده استروژن منفی میباشند و این اثر استفاده از تاموکسیفن رازیر سوال می برد. ولی به هر حال افورکتومی ریسک سرطان پستان را تا ۵۰٪ در حاملین ژن جهش یافته کاهش میدهد که پیشنهاد کننده این می باشد که استروژن در این تومور نقش دارد. بیماران با جهش ژن BRCA پس از حاملگی که استروژن بالا می رود، ریسک کانسر پستان در آنها افزایش می یابد (۳۱).

تاموکسیفن ۵۰٪ انسیدانس کانسر پستان را در کسانی که استعداد ارثی دارند کاهش می دهد اما در مطالعه اروپایی آنرا ثابت نکردند (۳۱ و ۳۳ و ۲۷ و ۴ و ۷). با استفاده از تاموکسیفن ریسک حوادث ترومبوتیک و کانسر آندومتر در بالای ۵۰ سال افزایش می یابد. (۳۱) در بررسی Royal madsen hospital ریسک کانسر با استفاده از تاموکسیفن کاهش نیافت و علت این تفاوت را آن دانسته اند که NSABP بیماران جوانتر بودند. (۳۱) البته با توجه به عوارض بد تاموکسیفن (نظیر آمبولی پولمور و کانسر آندومتر) و یافته های فوق مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است و پیشگیری دارویی جای بحث دارد (۷ و ۵). پزشکان به جراحیهای پروویلاکتیک جهت کاهش ریسک کانسرها علاقه مند میباشند (۹).

پروویلاکتیک افورکتومی و پروویلاکتیک ماستکتومی در افرادی که استعداد ژنتیکی دارند در تناقض میباشد و بیشترین اختلاف نظرها در انتخاب افراد مناسب جهت این جراحیها می باشد (۹). علی رغم این اختلاف نظرها، پزشکان و خانمهای با ریسک بالا به آنها علاقه نشان میدهند (۹).

رادیوتراپی برای در مان کانسرها ی پستان بطور گسترده استفاده میشود (۳۱). سلولهای بنیادین جنین موشهایی که دارای ژن جهش یافته BRCA1 بودند بسیار به اشعه گاما حساس می باشند اما با توجه به اینکه BRCA1 در بازسازی تخریبهای اشعه موثر است بنظر میرسد در مان Adjuvant با رادیولوژی در حاملین BRCA1 جهش یافته در انسانها خطرناک و با افزایش خطر پرتوتابی همراه باشد (۳۳ و ۳۱). در مطالعه ای با ۷۱ بیمار با ژن جهش یافته BRCA1-2 و مرحله ۱ و ۲ سرطان پستان تفاوت قابل ملاحظه ای در عوارض زودرس و دیررس گروههای با

رادیوتراپی نبود و پیشنهاد شده است تا چنین مدارکی موجود میباشد پروتکل رادیوتراپی استاندارد به این بیماران پیشنهاد شود (۳۳ و ۳۱). ماستکتومی پروویلاکتیک (PM): اندیکاسیونهای دیگری بجز کانسر Invasive پستان جهت ماستکتومی وجود دارد مانند: ماستالژیهای Refractory، تغییرات فیبروکیستیک، ترس از سرطان و اخیرا نیز تمایل به PM در موارد جهش BRCA1، ۲ وجود دارد (۹ و ۱۰). در استفاده از ماستکتومی هنوز شک وجود دارد (۲۶ و ۱۷ و ۹ و ۶). توسط Hoogerbrugge و همکاران گزارش شد که بیشتر خانمهایی که در ریسک سرطان پستان قرار دارند (۵۷٪)، مناطق با شانس بالای هیستوپاتولوژیک در سینه هایشان بخصوص پس از ۴۰ سال دارند و هیچکدام از این لژیونها در ماموگرافی یا معاینه قبل از ماستکتومی قابل شناسایی نبودند. وجود لژیونها با سن بالای افراد (odds ratio = ۶/۶) و افورکتومی دو طرفه قبل از ماستکتومی (odds ratio = ۶/۶) ارتباط داشته است (۱۷). Teixeira و Petersson آنالیز سیتوژنیک از ۲۱ نمونه بافتی از ۱۵ پستان که به صورت پروویلاکتیک از ۹ خانم با سابقه فامیلی مثبت خارج شده بودند را انجام دادند. تنها در یک خانم جهش در ژن BRCA1-2 داشته است و ابنورمالیتی کروموزومی در نمونه های ۴ زن یافت شد. جالب توجه اینکه این یافته ها با هیپرپلازی آتی پیک در ۳ مورد و سرطان insitu در یک مورد بوده است. (۹) Meijer و همکاران ۷۶ بیمار با جهش در ژن BRCA1-2 که تحت ماستکتومی پروویلاکتیک دو طرفه قرار گرفته بودند با ۶۳ نفر در همان شرایط که تحت ماموگرافی و معاینه سالانه قرار گرفته بودند بمدت ۳ سال پیگیری کردند در گروه تحت نظر در مقایسه با گروه ماستکتومی ۸ مورد کانسر یافت شد و آنها تخمین زدند ۲۰-۱۰٪ افرادی که به جای ماستکتومی تمایل به تحت نظر بودن دارند در طی یک دوره ۲۱ ساله می میرند (۳۱). محدودیت ماستکتومی در کاهش ریسک کانسر در عدم توانایی آن در خارج کردن تمام بافت گلانولار است در واقع مطالعات آناتومیک ثابت کرده است برداشتن تمام بافت پستان غیر ممکن است (۳۴ و ۳۱ و ۱۱ و ۹ و ۵). بخصوص در بعضی از انواع ماستکتومی نظیر nipple sparing، ۱۵-۵٪ نسج پستان باقی میماند (۵).

در خانمهایی با استعداد ژنتیکی، بافت باقیمانده بطور قابل ملاحظه ای پتانسیل نئوپلاستیک دارد (۹). در سال ۱۹۴۰ Hichen ماده حاجب را در مجاری ۳۸۵ پستان وارد کرد و مشاهده کرد بافت پستانی میتواند تا آپکس آگزایلا، فضای اپیگاستریک زیر لبه ی قدامی عضلات لاتیسموس

تفاوت قابل ملاحظه ای در عوارض زودرس و دیررس گروههای با

www.SID.ir

پیشنهاد شده است (۹ و ۱۰) و هیچ مطالعه آینده نگری در رابطه با ی لترال ماستکتومی در خانواده های با ریسک بالای سرطان پستان وجود ندارد (۹). در مطالعات گذشته نگر اخیر کلینیک Mayo، ریسک کانسر در خانمهایی با ریسک متوسط و بالا (شامل موارد متعدد کانسر در بستگان) که تحت ماستکتومی دوطرفه پروفیلاکتیک قرار گرفته اند ۹۱٪ کاهش داشته است (۱).

اوفورکتومی پروفیلاکتیک (PO): اوفورکتومی در حیطه انکولوژی راهی جهت جلوگیری از سرطان مطرح شده است. (۹) خط مشی جهت کاهش مورتالیتی در اثر کانسر تخمدان در حاملین ژن جهش یافته BRCA می باشد هر چند مدارک ناکافی میباشد ولی باید بعنوان یکی از انتخابها در مشاوری باشد (۳۱ و ۴). اوفورکتومی قبل از یائسگی با کاهش شیوع سرطان پستان در مطالعات جمعیتی همراه بوده است (۹ و ۱۰) سرطانهای پستان که با جهش BRCA۱ در ارتباط هستند از نظر گیرنده استروژن منفی میباشد (۲۵ و ۱۰) در مطالعات مقدماتی (Pilot) آورده شده است که در فامیلهایی که ۲ یا ۳ مورد سرطان تخمدان و یک یا بیشتر سرطان پستان داشته اند با کاهش ریسک سرطان پستان همراه بوده است هر چند نتایج آماری قابل ملاحظه نبوده است (۱۰). در حال حاضر مطالعات بیشتری یافت میشود که افرادی با ژن جهش یافته BRCA۱ که تحت اوفورکتومی پروفیلاکتیک قرار گرفتند کاهش قابل ملاحظه ای در ریسک کانسر پستان در مقایسه با افراد با ژن جهش یافته در همان نسل که اوفورکتومی نشده اند دارند و این کاهش در سالهای بعد از جراحی نیز ادامه می یابد (۱۰ و ۵). مانند PM، انبوه مالیتهای پاتولوژیک در تخمدانهای برداشته شده گزارش شده است اما تغییر پیش بدخیم که نشانگر افزایش ریسک کانسر باشد بخواهی مشخص نشده است. (۱۰) Salazar ۱۰۰ نمونه بدست آمده از تخمدان بیست خانم باریسک بالا و ۲۰ نفر در گروه کنترل را بررسی کرد. ۷ نفر از گروه باریسک بالا حاملین ژن جهش یافته BRCA۱ بودند و بقیه تاریخچه فامیلی متعدد از سرطان پستان و تخمدان داشتند در گروه باریسک بالا دو مورد سرطان مخفی تخمدان وجود داشت که گسترش پریتنال نداشتند در این گروه همچنین تغییرات هیستوپاتولوژیک benign مشاهده شد (مانند پایلوماتوز - کیست inclusion و ...). چنین تغییراتی در تخمدانهای خواهران دوقلوی افرادی که کانسر تخمدان داشتند و یا تخمدانهای مقابل در زنانی که کانسر یک طرفه تخمدان داشتند مشاهده شد (۱۰). برعکس Stratton در مطالعه ای با گروه کنترل این تغییر پاتولوژیک را تایید نکرد. یافته های

دورسی و از میان خط میانی استرنال گسترش یابد (۹). با تزریق متیلن بلو در مواقع جراحی مشاهده شده است که خارج کردن بافت ناکامل است (۹).

Goldman و Goldwyn ماستکتومی ساب کوتانوس دوطرفه را در ۶ خانم انجام دادند و بیوپسی های مختلفی از لبه های محل جراحی برداشتند (جدار قفسه سینه، فلپ های پوستی، آگزایلا) در تمام نمونه ها بافت گلانولار باقیمانده گزارش شده بود (۹).

در هیچ مطالعه ای مقدار بافت باقیمانده گزارش نشده است و تخمین زده میشود ۵۹PM٪ بافت خارج میشود (۹). در یک مطالعه در دانمارک ۱۲۴۰ خانم (۱۹۷۱-۱۹۴۳) که تحت ماموپلاستی قرار گرفته بودند تا سال ۱۹۸۲ پیگیری شدند و میزان سرطان در این گروه با میزان سرطان در جمعیت مونث دانمارکی مقایسه شد. ریسک نسبی سرطان پستان در این خانمها ۰/۶۱ بوده است و بدینوسیله پیشنهاد کردند بین میزان باقیمانده بافت پستان و ریسک کانسر پستان ارتباطی وجود دارد (۹). برای خانمها بی که تحت PM قرار میگیرند، امکان بازسازی با ایمپلنت و یا فلاپهای میو کوتانوس وجود دارد. در موارد سرطان پستان که ماستکتومی صورت میگیرد، مشخص نیست که این روشها با یا بدون تاخیر صورت گیرد. تنها یک مساله جهت پیگیری در بافت باقیمانده بیماران میماند، چرا که ایمپلنت یا اسکار ناشی از جراحی وجود دارد (۹). هنگامیکه جراحی پروفیلاکتیک به یک زن سالم توصیه میشود باید عوارض جراحی در نظر گرفته شود (۹). اطلاعات کمی در موارد عوارض ماستکتومی پروفیلاکتیک الکتیو وجود دارد (۹). شیوع عوارض در ۱۶۳ خانم که تحت پروفیلاکتیک ماستکتومی ساب کوتانوس قرار گرفته بودند (۱۹۸۰-۱۹۷۴) به ترتیب ذیل میباشد: (بیشتر از ۸۰٪ تحت PM دو طرفه قرار گرفته بودند) هماتوم ۱۴٪، درد ۹٪، عفونت دو طرفه و نکروز نیپل ۶٪ که البته به تکنیک جراحی در آن زمان وابسته بوده است (۹) در یک مطالعه بر روی ۹۲ خانم که ایمپلنت استفاده کرده بودند عوارض PM پس از ۵ سال ۳۰/۴٪ بوده است. بیشترین عوارض شامل پارگی ایمپلنت، هماتوم، عفونت زخم و انقباض کیسولی میباشد. در تکنیکهای استفاده از بافت اتولوگ عوارض بسیار کاهش می یابد (۹). در خانمهایی با سرطان پستان یکطرفه امکان تومور در پستان مقابل افزایش می یابد و ریسک آن حدود ۱-۵٪ در هر سال و در موارد حاملین BRCA۱-۲ به ۵٪ در سال افزایش می یابد (۹). در یک خانم با کانسر پستان یکطرفه به علت ریسک بالای کانسر در طرف مقابل کنترالترال پروفیلاکتیک ماستکتومی

کمتر از قبل از اوفورکتومی میباشد (۵ و ۹). اما مطرح شده است HRT در خانمی با سابقه سرطان پستان که تحت ماستکتومی پروفیلاکتیک قرار گرفت کنتراستیکه میباشد (۹). متاسفانه ایجاد کانسر پریتنال پس از PO توصیف شده است و نامهای متفاوتی جهت آن در نظر گرفته شده است (نظیر پایلاری سرور کارسینوما پریتنوم PSCP). (۱۰ و ۹ و ۵) Rebbeck و همکاران اعلام کردند در ۵۵۱ خانم حامل BRCA1-BRCA2 جهش یافته که تحت نظر بودند ۱۹/۹٪ کانسر تخمدان و ۴۲/۳٪ کانسر پستان ایجاد شد. از همان بیماران که تحت جراحی پروفیلاکتیک اوفورکتومی قرار گرفتند ۲/۳٪ کانسر تخمدان در هنگام جراحی و ۸/۰٪ در آینده کارسینوم اولیه پریتنال را داشتند و این گروه ۲۷/۲٪ کاهش کانسر پستان را نشان دادند. (۳۱) Piver انسیدانس PSCP را ۲۱٪ گزارش کرد (۹). در تمام موارد فاصله بین PO و تشخیص PSCP ۲۷-سال بوده است (۹). هر چند تعداد موارد کم است، اما این مدارک نشان میدهد در خانمهای با ریسک بالا اثر بخشی PO با PSCP محدود میشود (۹). مطالعات گذشته نگر پیشنهاد به انجام ماستکتومی دو طرفه و اوفورکتومی دو طرفه جهت افزایش طول عمر افراد با BRCA1 می کند (۳۱). از ۹۹ خانم که در ریسک کانسر پستان قرار داشتند و تحت اوفورکتومی دو طرفه قرار گرفته بودند سرطان در ۲۷/۲٪ ایجاد شد در صورتی که در گروه کنترل که تحت هیچ جراحی قرار نگرفته بودند سرطان در ۴۲/۳٪ ایجاد شد (۲۳). در مطالعه کوهورت در حاملین جهش BRCA1 اوفورکتومی پروفیلاکتیک با کاهش کانسر پستان تا تقریباً ۵۰٪ بوده است. (۹) Tengs و همکاران پیشنهاد کردند اوفورکتومی ریسک سرطان پستان را حدود ۲۵-۹٪ کاهش میدهد در حالیکه Eisen و همکاران کاهش ریسک را تا ۷۶٪ گزارش کردند در کلینیک Mayo، ۹۱٪ کاهش کانسر پستان در ۲۵۰۰ فرد با ریسک بالا که تحت ماستکتومی قرار گرفته بودند گزارش شد و اگرچه اوفورکتومی ریسک سرطان تخمدان را کاهش داد، ۱۱-۲٪ خانمها به کارسینوماتوز اینترپریتنال مبتلا شدند. (۲۲ و ۱۱ و ۵) در این رابطه دو علت مطرح شده است: مناطق میکروسکوپی کانسر که در بررسی اولیه تخمدان تشخیص داده نمیشوند و یا منشاء جنینی پریتنون و تخمدان یکی است (۳۱ و ۵). بهر حال برداشتن تخمدانها در بیماران با جهش BRCA در کاهش مرگ و میر سرطان تخمدان بسیار موثر است چرا که ابزاری جهت غربالگری موثری در این رابطه وجود ندارد (۱۸). در افرادی که نتایج تستهای ژنتیکی منفی است اما هنوز در ریسک به علت سایر عوامل ارثی نظیر سن، محیط و... قرار دارند بهتر است روشهای غربالگری سرطانه

اخیر نشان میدهد که اگر اوفورکتومی پروفیلاکتیک قبل از سن یائسگی طبیعی انجام شود با ۴۳٪ کاهش ریسک کانسر پستان در حاملین ژن موتان BRCA ۱ همراه است و این مسئله ارتباطی با هورمون تراپی جایگزین ندارد (۴). در مطالعه دیگری توسط Eisen و همکارانش گزارش شد که این کاهش ریسک کانسر پستان تا حدود ۷۶٪ است به شرطی که اوفورکتومی پروفیلاکتیک قبل از چهل سالگی انجام شود. این یافته ها بر اساس کاهش ریسک کانسر پستان بعد از اوفورکتومی که در جمعیت عمومی دیده میشود همخوانی دارد (۴). اگر اوفورکتومی واقعا قبل از ۴۰ سالگی انجام شود کاهش قابل توجه ریسک کانسر پستان در حاملین ژن جهش یافته BRCA1 رخ میدهد. (۹ و ۴) Gran و Schrg در دو آنالیز مطرح کردند که اگر po در حاملین ۲ و BRCA1 جهش یافته انجام گیرد ریسک کانسر تخمدان ۵۰٪ کاهش میابد و با افزایش سن سود حاصل از PO کاهش میابد. (۹) در کنفرانس اخیر انستیتوی سلامت توصیه شده است خانمهایی که در دو یا بیشتر از بستگان درجه یکشان سرطان تخمدان وجود داشته است اوفورکتومی پروفیلاکتیک را پس از اتمام بچه دار شدن یا سن ۳۵ سال داشته باشند (۴ و ۵). در تحقیقات اروپا توصیه به اوفورکتومی در ۴۰ سالگی شده است چرا که HRT طولانی مدت ریسک کانسر پستان را بالا میبرد (۳۱). خانمهایی که تحت اوفورکتومی پروفیلاکتیک قرار میگیرند اگر همزمان هیستریکتومی شوند امکان کانسر آندومتر به علت مصرف تاموکسیفن کاهش می یابد (۴). بطور سنتی اوفورکتومی با لاپاراتومی انجام میگردد اما امروزه این جراحی با استفاده از لاپاروسکوپ صورت میگیرد (۱۰ و ۴).

عوارض اوفورکتومی به خوبی توصیف نشده و عوارض بدی تا بحال گزارش نشده است (۴). عوارض شامل عوارض عمومی بیهوشی، عفونت، خونریزی، آسیب به روده یا دستگاه ادراری میباشد (۹). در گزارش از ۱۸۰۰۰۰ هیستریکتومی در بیمارستان ohio آمریکا عوارض کمتر از ۳٪ بوده است (۴). در جراحی با لاپاروسکوپ میزان عوارض ۱/۱٪ بوده است (۴). از عوارض اوفورکتومی گر گرفتگی، اتروفی دستگاه تناسلی ادراری، استئوپوروز و افزایش خطر بیماریهای کاردیواسکولر میباشد و در مورد جایگزینی هورمونی HRT بخصوص در بیماران با افزایش خطر سرطان پستان تناقض وجود دارد (۲۵ و ۹ و ۴). بهر حال بنظر میرسد ریسک کانسر پستان حتی در موارد HRT در حاملین ژنهای جهش یافته BRCA که اوفورکتومی میشوند

افراد مستعد تمایل به جراحی پروفیلاکتیک پستان و تخمدان داشتند و ۲۸٪ از خانمها تمایل به ماستکتومی پروفیلاکتیک و ۵۴٪ به اوفورکتومی پروفیلاکتیک داشتند (۱۹). بیماران با تحصیلات بالا نسبت به افراد دیگر تمایل بیشتری به ماستکتومی پروفیلاکتیک داشتند. باتشابه کمتری در بیماران با تحصیلات دبیرستان و بالاتر نسبت به افراد با تحصیلات پایین تمایل به ماستکتومی پروفیلاکتیک داشتند (۱۹). سن، میزان تحصیلات، تشخیص قبلی سرطان در تصمیم گیری درمانی افراد پس از انجام تستهای ژنتیکی مهم میباشد (۱۹). روش درمان خانمهایی که در ریسک بالای سرطان پستان و تخمدان قرار دارند از نظارت دقیق تا ماستکتومی پروفیلاکتیک و اوفورکتومی پروفیلاکتیک توصیه میشود. (۹) هر چند اثرات منفی اوفورکتومی بر کیفیت زندگی باهورمون درمانی جایگزینی محدود میشود ولی ماستکتومی پروفیلاکتیک یک روش غیر قابل برگشت با نتایج اجتماعی و روانی بسیار بد در زنان است (۴). اطلاعات در مورد اثرات طولانی مدت این استراتژیها در حاملین ژن جهش یافته تحت بررسی است و استراتژی مطلوب جهت درمان آنها هنوز ثابت نشده است (۴).

REFERENCES:

- 1 – Ryan K.J. , Berkowitz R.s. , Barbieri R.L , Dunaif A. Kistner's Gynecology & Women's Health, 1999. pp:100
- 2- Collins C. K. Robbins , Pathologic Basis Of Disease, 1999. 8th ed. pp: 260 – 328, 1039-1120
- 3 - Speroff L., Glass R. H. , Kase N.G. Clinical Gynecology Endocrinology & Infertility. 1999, 16th ed. pp: 595 – 641
- 4 – Marielle S. R. , Lia C.G. V. , Peep F.M., Stalmeire N. H. , Williem A.J. Decision Analysis Of Prophylactic Surgery Or Screening For Braca1 Mutation Carriers = A More Prominent Role For Oophorectomy. J Clin Oncol, 2002 ; 20 (8) : 2092-93.
- 5 – Fasouliotis S. J. , Schenker J. G. BRCA1 And BRCA2 Gene Mutations Decision-Making Dilemmas Concerning Testing And Management. Obstetrical And Gynecology Survey , 2000; 12(4): 128-35.

را قبول کنند (۱۸). تاثیر ماستکتومی پروفیلاکتیسی به همراه اوفورکتومی پروفیلاکتیسی کمتر است. (۴) Marielle و همکاران آنالیزی در رابطه با اوفورکتومی و ریسک سرطان پستان و امید به زندگی (Life Expectancy=LE) و امید به زندگی تعدیل شده با کیفیت (Quality - Adjusted Life Expectancy=QALE) انجام دادند. نتایج به نقش غالب اوفورکتومی به عنوان یک استراتژی پروفیلاکتیسی اشاره میکنند. (۴) تحقیقات قبلی در هر دو گروه با ریسک بالا و کم نشان داده است که ماستکتومی تنها اثرات زیادی بر امید به زندگی نسبت به اوفورکتومی پروفیلاکتیک دارد. اما Marielle و همکاران اعلام کردند که ماستکتومی پروفیلاکتیک باعث افزایش ۴/۹ سال و اوفورکتومی پروفیلاکتیک در سن ۳۰ سال موجب افزایش ۹/۵ سال و مجموع هر دو عمل افزایش ۱۷۷ سال را در امید به زندگی داشته است و در افراد با ریسک کم در کل منافع بیشتری برای اوفورکتومی پروفیلاکتیک یافت شده است. (۴) Rasemlen و همکاران امید به زندگی ۱۷۷ سال برای ماستکتومی و اوفورکتومی توأم و ۹/۵ سال برای اوفورکتومی و غربالگری سرطان پستان و ۴/۹ سال برای ماستکتومی و غربالگری را مطرح کردند (۳۱). این محققین همچنین متذکر شدند که بیماران با ریسک متوسط جهش BRCA1 (۵۶٪ ریسک سرطان پستان و ۱۶٪ ریسک سرطان تخمدان) از اوفورکتومی قبل از ۴۰ سال و غربالگری سرطان پستان سود بیشتری میبرند. (۳۱)

تعدادی از محققین اثرات اوفورکتومی را در روابط جنسی و وضعیت روحی بررسی کردند. Nathrost-boos ۱۴۴ مورد اثرات هیستریکتومی بایا بدون برداشتن تخمدانها روی رفتار جنسی و وضعیت سایکولوژیک و سطح آندروژن ۱۰۱ خانم سوئدی بررسی کردند. در این مطالعه گذشته نگر تنها یک دوم موارد HRT صورت گرفته بود، در گروه اوفورکتومی شده کاهش لیبیدو و رضایت جنسی ذکر شد و تحت تاثیر HRT قرار نگرفته بود و با میزان آندروژن خون در ارتباط نبود (۹). اما ererson این اثرات بد را تایید نکرد. (۴)

Lerman و همکاران ۲۷۹ خانم و آقا در ۱۳ فامیل با ریسک بالا از ۱۹۹۴ تا ۱۹۹۵ را تحت بررسی و انجام تستهای ژنتیک قرار دادند و متوجه شدند که هیچکدام از افراد با ژن جهش یافته BRCA1 افسردگی و یا اختلال در کار روزمره ندارند. بیماران که دارای ژن جهش یافته بودند ۱۷٪ تمایل به ماستکتومی و ۳۳٪ تمایل به اوفورکتومی داشتند (۳۲). Metclfe و همکاران در کانادا (۱۹۹۸-۱۹۹۴) اعلام کردند تقریباً دوسوم

- 6** – Brody L. C, Blesecker B. Bowles and Breast Cancer Susceptibility Genes : BRCA1 And BRCA2. *Medicine* ,1998.
- 7** – Anderson M.D. , Singletary S.E. Rating The Risk Factors For Breast Cancer. Accepted For Publication Nov 26, 2002.
- 8** – Lynch H. T. , Snyder C.L. , Lynch J. F. ,Riley B. D.,Rubinstein W. S. Hereditary Breast-Ovarian Cancer At The Bedside. *Role Of The Medical Oncologist* 15 Feb 2003; 21(4): 740 – 753
- 9** – Eisen A. , Rebbeek T. R. ,Wood W .C.,Weber B.L. Prophylactic Surgery In Women With A Hereditary Predisposition To Breast And Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* , 2000;12:1365-76.
- 10** – Lynch H.T.A , Casey M.B. Current Status Of Prophylactic Surgery For Hereditary Breast And Gynecologic Cancers. *Obstetrics And Gynecology* , 2001;8:245-55.
- 11** – Kuschel B., Lux M.P., Goecke T.O., Beckmann MW. Prevention And Therapy For BRCA1-2 Mutation Carriers And Women At High Risk For Breast And Ovarian Cancer. *Eur J Cancer Prevent* , 2000;4:123-28.
- 12** – Langston AA.,Malone KI.,Thompson JP. BRCA-1 Mutations In A Population-Based Sample Of Young Women With Breast Cancer . *N. Engl J Med* . 1996;137-142.
- 13** – Fitzgerald MG,Macdonald DJ. Krainer M. Germ-Line BRCA-1 Mutations In Jewish And Nonjewish Women With Early Onset Breast Cancer . *N. Engl J Med* . 1996 ;334.
- 14** –Shattuck ED.,Meclure M.,Simard J. A Collaborative Survey Of 80 Mutations In The BRCA-1 Breast And Ovarian Cancer Susceptibility Gene . *JAMA* .1995; 273:535-541.
- 15** – Marshall A. Genetic Tests Forge Ahead , Despite Scientific Concerns . *Nature Biotech* . 1996;114 : 1642-1643.
- 16** – Dennis WR. BRCA-1. *Arch Pathol Lab Med* ,North Field,Jul 1997;121:154
- 17** – Hoogerbrugge NP. , De Widt LM. , Beex LV. , Lightenberg MJ.,Massuger LF. ,Boetes C.,et al.High Prevalence Of Premalignant Lesions In Prophylactically Removed Breasts From Women at Hereditary Risk For Breast Cancer. *J Clin Oncol* , 2003 Jan 1;21(1):41-5 .
- 18** – Eerola H. , Aittomaki K. , Asko-Selja VS. , Nevenlinna H.,von S.Hereditary Breast Cancer And Handling Of Patients At Risk .*Scand J Surg* ,2002; 91 (3):280-70.
- 19** – Metcalfe KA.,Liede A.,Hoodfar E.,Scott A.,Folkes WD.,Narod SA. An Evaluation Of Needs Of Female BRCA-1 And BRCA-2 Carrier Undergoing Genetic Counselling . *J Med Genet*,2000 Nov;866-74.
- 20** – Botkin JR. , Smith KR. , Croyle RT , Baty BJ,Wylie JE .,Dutson D.,et al.Genetic Testing For a BRCA-1 Mutation : Prophylactic Surgery And Screening Behavior In Women 2 Years Post Testing .*Am J Med Genet* . 2003 Apr 30;118A(3):201-9.
- 21** – Meijers HH.,Brekelmans CT.,Menke PM.,Seynaer BA., Burger C., Crepin E. , et al. Use Of Genetic Testing And Prophylactic Mastectomy And Oophorectomy In Women With Breast Or Ovarian Cancer From Families With a BRCA-1 Or BRCA-2 Mutation.*J clin Oncol* . 2003 May 1;21(9):1675-81.
- 22** – Diamond M.A., Sutpher R., Tabano M., Fiorica J.Inherited Susceptibility To Breast And Ovarian Cancer Current Opinion In Obstetrics And

Gynecology.

- 23**—Robbeck TR, Lynch HT, Nevhavsén SL. Prophylactic Oophorectomy In Carriers Of BRCA-1 Or BRCA-2 Mutations . N Engl J Med 2002 May;1616-22.
- 24** — Miyoshi Y ,Nogucji S . Genetic Test And Prophylactic Treatment In Breast Cancer Families – Gan To Kagaku Ryoho.2002;512-22.
- 25** — Blanchard Dk , Hartmann LC . Prophylactic Surgery For Women At Highrisk For Breast Cancer . Clin Breast Cancer . 2000 Jul ;127-34.
- 26** — Chang J ., Elledge RM.Clinical Management Of Women With Genomic BRCA-1 And BRCA-2 Mutations .Breast Res Treat , 2001; 101-13.
- 27** — Brewster A.,Helzlsouerk . Breast Cancer Epidemiology Devention And Early Detection . Curr Opin Oncol, 2001 Nov;420-5.
- 28** — Lodder L.,Frets PG.,Trijsburg RW.,Meijers EJ.,Klijn JG.,Duivenvoorden HJ.,et al.BRCA 1,2.Am J Med Genet , 2001 Jan ;15 – 24.
- 29** — Newman LA.,Kuerer HM.,Hunt KK.,Vlastos G , Ame FC. , Ross MI. , Singletrary SE. Educational Rewiew : Role Of The Surgen In Hereditary Breast Cancer. Ann Surgy Oncology ,2001 May;368-78
- 30** — Lisa SD.,Movareen S. , Joanne H., Brian D. BRCA1-2 Mutations in Women With Breast and Ovarian Cancer. Canad Med Assoc Journal, 2001; 164 :1005-5.
- 31** — Richard Dk., Jennifer Q., Patrick GJ., D Paul H.BRCA-1 : Mechanisms Of Inactivation And Implications For Management Of Patients . The Lancet . 2002; 360:1007-8.
- 32** — Lerman C.,Narod S.,Schaulman KC. BRCA-1 Testing In families With Hereditary Breast-Ovarian Cancer . JAMA ,1996; 275:1885-8.
- 33** — Bruce GH. , Elizabeth H., AtiF JK., Pradip P. Outcome Of Conservatively Managed Early-onset Breast Cancer By BRCA1/2 Status .The Lancet ,Apr 27.2002 ;359:1471-7.
- 34** — Wilie B., Mary D., Judy G., Jeffrey B. Recommendation For follow – Up Care Of Individuals With An Inherited Predisposition To Cancer :II BRCA-1 And BRCA-2 .JAMA , Chicago , Mar 16 1997; 227:997-7.
- 35** —Jernstorm H. ,Lerman C., Ghadirian p., Lynch Ht .Pregnancy And Risk Of Early Breast Cancer In Carriers Of BRCA-1 And BRCA-2 . The Lancet , Lndon , NOV 27 1999 ;354.
- 36-** Narod SA.Hormonal prevention of hereditary breast cancer.Ann NY Acad SCI, 2001 Dec;952:36-43.

Breast cancer prophylaxy in brca 1-2 mutation carriers.

Sima Delavari¹, Zohreh Shahverdi²

1- Department of Gynecology and Obstetrics, Besat hospital, Army University of Medical Sciences

2- Department on Gynecology and Obstetrics, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Abstract

Background: Despite development of Surgical and diagnostic Techniques mortality of breast cancer has been continued. As the disease is developing rapidly , its recognition in initial steps can change the death rate. A series of certain family cancers can be related with hereditary mutated genes. for in stance BRCA1 and BRCA2 are related to breast and ovary cancers . This paper is focused on contradictions of various methods which can be used as prophylactic ways.

Materials and Methods: For this review article, we have searched through the site www. pubmed.com by the following keywords: Prophylactic Surgery, increased Surviellence, Hereditary Predisposition, Breast cancer, ovarian cancer, chemoprevention, prophylactic surgery . BRCA1, BRCA2 . the complete essays have been searched in ovid and proquest sites from 1994 - 2003 . Finally, we have found 50 related article.

Results and Conclusion : The risk of breast cancer is increased in women who carries BRCA1-2 mutation genes . Women with hereditary susceptibility for breast cancer have been recommended different policies from close surveillance till prophylactic mastectomy (PM) and prophylactic oophorectomy (PO) However, future studies are strongly recommended .

Keywords : BRCA 1,2, Breast cancer, Ovarian cancer, Prophylactic Surgery, Hereditary Predisposition