

ویژگی‌های بالینی و پروفایل خطر در مراجعه کنندگان به کلینیک سرطان پستان فامیلی ضرورت انجام مشاوره ژنتیک

*دکتر کیوان مجیدزاده^۱، دکتر محمدحسین شجاع مرادی^۲، خانم نسرین عبدلی^۳، خانم مریم انصاری^۴

تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۸۷/۹/۶

تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۸۷/۹/۲

تاریخ اعلام وصول: ۸۷/۸/۸

چکیده

سابقه و هدف: مشاوره ژنتیک پایه تعیین خطر ابتلا به سرطان پستان است و در آن عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان، احتمال ابتلا، احتمال ناقل بودن و موتاسیون در ژن‌های زمینه ساز ابتلا تعیین می‌گردد. در این مطالعه، ویژگی‌های بالینی و پروفایل خطر ابتلا در مراجعه کنندگان به کلینیک سرطان پستان فامیلی جهاد دانشگاهی بررسی و پروفایل خطر ابتلا ارزیابی شده است. **مواد و روش‌ها:** در مطالعه‌ای مقطعی طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۶، بیمارانی که حداقل یکی از بستگان درجه اول یا دوم آنها به سرطان پستان مبتلا بودند به کلینیک سرطان پستان فامیلی ارجاع شده و مجموعاً ۲۲۰ نفر از ۴۵ خانواده بررسی شدند. ضمن انجام مشاوره ژنتیک، شجره نامه خانوادگی از لحاظ ابتلا به سرطان پستان، تخمدان و سایر سرطان‌ها حداقل در ۳ نسل و عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان بر مبنای مدل‌های Gail و Claus، بررسی شد. برای تعیین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 از مدل BRCAPRO استفاده شد. تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار SPSS، ویرایش ۱۳ صورت گرفت.

یافته‌ها: مجموعاً ۲۲۰ نفر از ۴۵ خانواده بررسی شدند. ۸۴ نفر در زمان انجام مطالعه به سرطان پستان و ۶ نفر به سرطان تخمدان مبتلا بودند. ابتلا به سرطان پستان در هر خانواده به‌طور متوسط ۱/۸۷ بیمار بود. در ۱۴ بیمار سرطان پستان دو طرفه بود. در هیچ یک از خانواده‌های مورد مطالعه سابقه ابتلا به سرطان پستان در مردان وجود نداشت. در افراد غیر مبتلای جمعیت، میانگین خطر ابتلا به سرطان پستان به ترتیب ۱۷/۸۴٪ و ۱۹/۱۲٪ بود. میانگین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 برابر با ۱۳/۷۴٪ بود و در حدود یک سوم افراد احتمال موتاسیون بالای ۱۰٪ داشتند.

نتیجه‌گیری: در بیشتر افراد سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان، تخمدان و سایر سرطان‌ها مثبت بود و در بیشتر خانواده‌ها عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان ارثی وجود داشت. بر مبنای احتمال موتاسیون ۱۰٪، انجام تست‌های ژنتیکی در ۶۲ مورد مشاوره ضرورت داشت. مطالعات بیشتر برای تشخیص نقش موتاسیون ژن‌های BRCA1/2 در ایجاد سرطان پستان در ایران ضروری است.

کلمات کلیدی: سرطان پستان ارثی، پروفایل خطر، مشاوره ژنتیک، مدل‌های Gail و Claus و BRCAPR

مقدمه

گزارش سالانه وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی در سال ۱۳۸۴ بیش از ۵۹۰۰ نفر به سرطان پستان مبتلا شده‌اند و میزان بروز این سرطان ۲۲ مورد در سال به ازای هر صد هزار زن برآورد شده است (۱، ۲).

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان بانوان در سطح جهان است. در کشورهای توسعه یافته از هر ۸ تا ۱۲ زن، یک نفر در طول عمر خود به این سرطان مبتلا می‌شود (۱). در کشور ایران بر اساس

۱- پژوهشگر علوم پزشکی، تهران، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ارتش و عضو هیات علمی جهاد دانشگاهی، پژوهشکده بیوتکنولوژی (*نویسنده مسئول)
تلفن: ۸۸۶۳۲۹۶۷ آدرس الکترونیک: kmajidzade@rezi.tums.ac.ir

۲- پژوهشگر علوم پزشکی، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش

۳- پژوهشگر علوم پزشکی، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش

۴- پژوهشگر علوم پزشکی، تهران، دانشگاه علوم پزشکی ارتش

ژن‌های زمینه ساز این بیماری تعیین می‌گردد. همچنین آموزش‌های لازم ارائه می‌گردد تا فرد بر مبنای احتمال ابتلای خود به سرطان پستان، از روش‌های صحیح برای پیشگیری و غربالگری این سرطان استفاده نماید.

در این مطالعه، ویژگی‌های بالینی مراجعه‌کنندگان به کلینیک سرطان پستان فامیلی جهاد دانشگاهی بررسی و پروفایل خطر ابتلا به سرطان پستان در این افراد ارزیابی شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی (cross-sectional) و طی سال‌های ۱۳۸۳ تا ۱۳۸۶ انجام گردید. پس از هماهنگی اولیه، جراحان و انکولوژیست‌های مرکز بیماری‌های پستان جهاد دانشگاهی، بیمارانی را که حداقل یکی از اقوام درجه اول یا دوم آنها به سرطان پستان مبتلا بودند جهت بررسی‌های فردی و خانوادگی به کلینیک سرطان پستان فامیلی ارجاع دادند. در طی سال‌های فوق در مجموع ۲۲۰ نفر در ۴۵ خانواده در مطالعه وارد شدند و از هریک از خانواده‌ها یک نفر به عنوان پروباند جهت کسب اطلاعات فردی و خانوادگی مورد مصاحبه و سپس مشاوره قرار گرفت. پانزده نفر از افراد پروباند، به سرطان پستان مبتلا بودند (از مجموع ۲۵۱ بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک بیماری‌های پستان در طول مدت مطالعه) و ۳۰ نفر غیر مبتلا بودند.

در کلینیک سرطان پستان فامیلی ضمن انجام مشاوره ژنتیک، شجره نامه خانوادگی از لحاظ ابتلا به سرطان پستان، تخمدان و سایر سرطان‌ها حداقل در سه نسل ترسیم شد. در مورد افراد مبتلا به سرطان در خانواده؛ نوع و محل تومور، سن ابتلا و تشخیص هیستوپاتولوژیک آن مورد بررسی قرار گرفته و ثبت گردید. همچنین اطلاعات مربوط به عوامل خطر سرطان پستان - شامل سن منارک، سابقه تولید مثل و بیماری‌های قبلی پستان - در فرد مورد مشاوره و بستگان درجه اول و دوم وی که قابل دسترس بودند بررسی گردید.

برای ارزیابی میزان خطر ابتلا به سرطان پستان از دو مدل Claus و Gail استفاده شد (۷، ۸). بر مبنای «خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر»، جمعیت مورد مطالعه در سه گروه طبقه‌بندی شدند:

۱- گروه کم خطر: با خطر کمتر از ۱۰٪

۲- گروه با خطر متوسط: با خطر ۱۰-۳۰٪

سرطان پستان ارثی ۱۰-۵٪ کل سرطان‌های پستان را به خود اختصاص می‌دهد و به دلیل موتاسیون‌های با نفوذ بالا در ژن‌های منفرد ایجاد می‌شود. بخش اندکی از سرطان‌های پستان ارثی در قالب سندرم‌های نادر توارثی مانند Li Fraumeni و Cowden، پوتز جگرز و آتاکسی تلانژکتازی بروز می‌نمایند (۳، ۴). در این سندرم‌های نادر سایر یافته‌های همراه به تشخیص سرطان پستان ارثی کمک می‌کند. با این حال در اکثر موارد، سرطان پستان ارثی به صورت غیرسندرمیک بروز می‌نماید و یافته فنوتیپیک مشخصی برای افتراق سرطان پستان ارثی از موارد غیر ارثی وجود ندارد. موتاسیون در دو ژن اصلی زمینه ساز سرطان پستان شامل BRCA1 و BRCA2 عامل ایجاد ۷۵-۶۶٪ سرطان‌های پستان ارثی غیرسندرمیک است (۳). با وجود مطالعات فراوان، سایر ژن‌های مسبب سرطان پستان ارثی ناشناخته مانده است و تلاش برای یافتن ژن‌هایی نظیر BRCA3 یا BRCAx در حال انجام است (۴).

بررسی دو ژن BRCA1 و BRCA2 باعث شناسایی افراد به ظاهر سالمی می‌شود که حامل موتاسیون در این ژن‌ها بوده و به احتمال زیاد (۸۰-۵۰٪) در آینده دچار سرطان پستان خواهند شد (۳). با توجه به روند تهاجمی و بدخیم سرطان پستان، پیشگیری از ابتلا به این سرطان مزیت قابل توجهی بر تشخیص اولیه آن حتی در مراحل زودرس دارد. مراقبت‌های معمول در افراد حامل موتاسیون در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 نقش چندانی در پیشگیری از ابتلا به سرطان پستان ندارد و تنها ممکن است باعث تشخیص بیماری در مراحل اولیه آن شود؛ این در حالی است که با انجام اقدام‌های پیشگیرانه شامل ماستکتومی پروفیلاکتیک، اووفورکتومی پروفیلاکتیک و پیشگیری دارویی خطر ابتلا به سرطان پستان در این افراد به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد (۵، ۶). بررسی موتاسیون در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 مستلزم تعیین توالی این دو ژن است و انجام آن هزینه بسیار بالایی دربردارد. از این رو استفاده از معیارهای مناسب برای انتخاب افرادی که احتمالاً واجد موتاسیون در این دو ژن بوده و تست‌های ژنتیکی در مورد آنها اندیکاسیون دارد ضروری به نظر می‌رسد.

مشاوره ژنتیک پایه اصلی تعیین خطر ابتلا به سرطان پستان است. در جریان مشاوره ژنتیک، ضمن بررسی عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان، احتمال ابتلا به سرطان پستان و احتمال ناقل بودن موتاسیون در

معنی دار بود. به طور متوسط در هر خانواده، ۱/۱۵ نفر از بستگان درجه اول افراد مورد بررسی به سرطان پستان مبتلا بودند. میانگین تعداد مبتلایان به سرطان پستان در هر خانواده برابر با ۱/۸۷ بیمار بود. در جدول ۱ عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان ارثی در خانواده‌های مورد مطالعه ارائه شده است. در شش خانواده سه عضو مبتلا به سرطان پستان وجود داشت و در سه خانواده، چهار نفر یا بیشتر به سرطان پستان مبتلا بودند. در هیچ یک از خانواده‌های مورد مطالعه سابقه ابتلا به سرطان پستان در مردان وجود نداشت. به طور میانگین، در ۱/۵۵ نفر از بستگان درجه اول افراد مورد مطالعه سابقه ابتلا به یکی از انواع سرطان‌های مهاجم وجود داشت. در جدول ۲ سایر انواع سرطان‌های ثبت شده در خانواده‌های مورد مطالعه آورده شده است.

جدول ۲- سایر انواع سرطان‌های ثبت شده در خانواده‌های مورد مطالعه

نوع سرطان	فراوانی
آدنوکارسینوم معده	۹
کارسینوم کولون	۸
کانسر ریه	۵
کارسینوم پروستات	۴
کارسینوم اندومتر	۴
تومورهای مغزی	۴
لوکمی	۴
کارسینوم سلول بازال	۳
سایر بدخیمی‌ها	۱۱

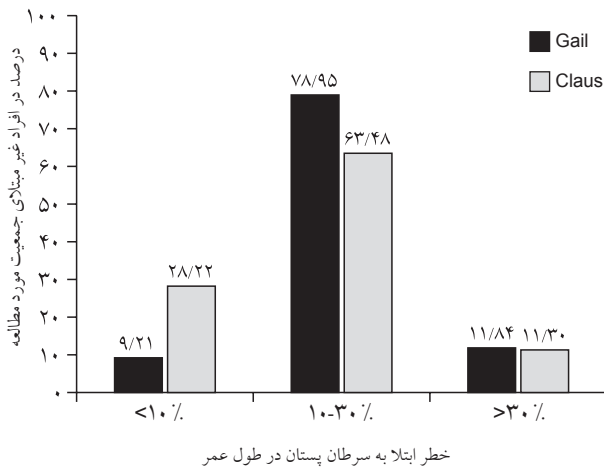
۳- گروه پرخطر: با خطر بیشتر از ۳۰٪. برای تعیین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA۱ و BRCA۲ از مدل BRCA PRO استفاده گردید (۹) در مورد افراد مبتلا به سرطان پستان یا تخمدان، احتمال ابتلا به سندرم سرطان پستان - تخمدان ارثی (HBOC) بر مبنای دستورالعمل NCCN (National Comprehensive Cancer Network) بررسی شد (۱۰). پس از وارد کردن کلیه داده‌ها به رایانه، آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS، ویرایش ۱۳ انجام گرفت. فراوانی نسبی و مطلق در متغیرهای رتبه‌ای و میانگین + انحراف معیار در متغیرهای کمی محاسبه گردید. برای مقایسه میانگین دو گروه از آزمون T غیر وابسته و برای مقایسه میانگین در بیشتر از دو گروه از آزمون ANOVA استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در طول مدت مطالعه، در مجموع ۲۲۰ نفر از ۴۵ خانواده مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی جمعیت مورد مطالعه ۴۶/۱۴ ± ۳۵/۴۵ سال بود. مسن ترین فرد ۶۸ سال و جوان ترین فرد ۲۰ سال سن داشت. بر مبنای سابقه ابتلا به سرطان پستان، ۸۴ نفر (۳۸/۲٪) در زمان انجام مشاوره ژنتیک به سرطان پستان مبتلا بودند و در ۱۴ بیمار این سرطان به صورت دو طرفه اتفاق افتاده بود. میانگین سنی مبتلایان و غیرمبتلایان به سرطان پستان در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب برابر با ۵۲/۱۴ سال و ۴۰/۶۲ سال بود و این اختلاف از لحاظ آماری

جدول ۱- عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان ارثی در خانواده‌های مورد مطالعه

تعداد (٪) اعضای مبتلا در خانواده			
کل موارد	سه فرد مبتلا یا بیشتر	دو فرد مبتلا	یک فرد مبتلا
۴۵ (۱۰۰)	۹ (۲۰)	۱۵ (۳۳/۳)	۲۱ (۴۶/۷)
۲۲ (۴۸/۹)	۰	۴ (۸/۹)	۱۸ (۴۰)
۵ (۱۱/۱)	۰	۱ (۲/۲)	۴ (۸/۹)
۱ (۲/۲)	۰	۰	۱ (۲/۲)
۱۰ (۲۲/۲)	۱ (۲/۲)	۲ (۴/۴)	۷ (۱۵/۶)
۳ (۶/۸)	۰	۰	۳ (۶/۸)
۳۱ (۶۸/۹)			کل



نمودار ۱- طبقه بندی خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر در افراد غیر مبتلا به سرطان پستان جمعیت مورد مطالعه

بود که به طور همزمان به سرطان پستان دو طرفه و سرطان تخمدان مبتلا شده بود (۹۹٪). در جدول شماره ۳ میانگین احتمال موتاسیون در ژن های BRCA1 و BRCA2 در جمعیت مورد مطالعه، بیماران مبتلا به سرطان پستان یک طرفه و دو طرفه و مبتلایان به سرطان تخمدان آورده شده است. میانگین احتمال موتاسیون در ژن های BRCA1/2 در جمعیت مورد مطالعه برابر با ۱۳/۷۴٪ (۱۶/۸۲٪-۱۰/۶۶٪) بود. در حدود یک سوم افراد مورد مطالعه احتمال موتاسیون بیشتر از ۱۰٪ داشتند و احتمال موتاسیون در ۱۵٪ موارد (۳۳ مورد) بیشتر از ۳۰٪ بود.

میانگین احتمال موتاسیون در ژن های BRCA1/2 در افراد غیر مبتلا به سرطان پستان ۹/۰۸٪، در بیماران مبتلا به سرطان پستان یک و دو طرفه به ترتیب برابر با ۱۶/۹۷٪ و ۴۸/۲۳٪ و در بیماران مبتلا به سرطان تخمدان ۵۸/۳۶٪ بود و این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود.

بر مبنای دستورالعمل NCCN، از ۸۹ بیمار مبتلا به سرطان پستان یا تخمدان، معیارهای بالینی ابتلا به سندرم سرطان پستان-تخمدان

جدول ۲ خطر ابتلا به سرطان پستان را بر مبنای دو مدل آماری Claus و Gail در افراد غیر مبتلا به سرطان پستان جمعیت مورد مطالعه نشان می دهد. بر مبنای اطلاعات ثبت شده از افراد در کلینیک سرطان پستان فامیلی، خطر ابتلا به سرطان پستان بر طبق مدل Claus برای ۱۲۸ نفر از افراد غیر مبتلا به این سرطان قابل محاسبه بود. بر این اساس، میانگین خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر برابر با ۱۷/۸۴٪ (۱۶/۱۴-۱۹/۵۳٪) (Claus) محاسبه گردید. در ۲۵٪ موارد خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر کمتر از ۱۰٪ بود و ۱۵٪ افراد، خطر بیشتر از ۳۰٪ داشتند. میانگین خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان بر مبنای مدل Claus برابر با ۱۰/۱۷٪ (Claus) (۱۰/۰۵-۱/۴۸٪) بود.

بر مبنای اطلاعات ثبت شده در کلینیک سرطان پستان فامیلی، خطر ابتلا به سرطان پستان با استفاده از مدل Gail برای ۷۷ نفر از افراد غیر مبتلا به این سرطان قابل محاسبه بود. بر این اساس، میانگین خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر برابر با ۱۹/۱۲٪ (Claus) (۲۰/۸۹-۱۷/۳۵٪) محاسبه گردید. میانگین خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر برای جمعیت نرمال برابر با ۱۲/۲۷٪ بود. در بیش از سه چهارم موارد، خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر بین ۱۰-۳۰٪ بود و ۱۲٪ افراد، خطر بالاتر از ۳۰٪ داشتند. میانگین خطر ۵ ساله ابتلا به این سرطان برابر با ۱/۴۸٪-۱/۱۲٪ (Claus) (۱/۸۵٪) محاسبه شد. میانگین خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان برای جمعیت نرمال برابر با ۰/۶۸٪ بود. نمودار ۱ طبقه بندی خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر را بر مبنای دو مدل Claus و Gail نشان می دهد.

احتمال ناقل بودن موتاسیون در ژن های BRCA1 و BRCA2 بر مبنای مدل BRCAPRO در جمعیت مورد مطالعه از ۰/۱۳٪ تا ۰/۹۹٪ متغیر بود. بیشترین احتمال موتاسیون در ژن های فوق مربوط به بیماری

جدول ۳- خطر ابتلا به سرطان پستان بر مبنای دو مدل Claus و Gail در افراد غیر مبتلا به سرطان پستان در جمعیت مورد مطالعه

میانگین (Claus)	حداقل	حداکثر	خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان بر مبنای مدل Claus
۱۱/۱۷٪ (۱۰/۰۵-۱۶/۸۲)	۰/۰۵٪	۷/۰۶٪	خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر بر مبنای مدل Claus
۱۳/۷۴٪ (۱۰/۶۶-۱۶/۸۲)	۰/۰۱٪	۶/۸۵٪	خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان پستان بر مبنای مدل Gail
۱۹/۱۲٪ (۱۷/۳۵-۲۰/۸۹)	۰/۵۷۹٪	۴۰/۰۳٪	خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر بر مبنای مدل Gail

جدول ۴- میانگین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 و BRCA1/2 (برحسب درصد) در کل جمعیت مورد مطالعه و بیماران مبتلا به سرطان پستان و تخمدان

میانگین احتمال موتاسیون در BRCA1/2	میانگین احتمال موتاسیون در BRCA2	میانگین احتمال موتاسیون در BRCA1	
۱۳/۷۴	۵/۱۵	۸/۶۸	کل جمعیت مورد مطالعه
۱۶/۹۷	۶/۶۲	۱۰/۴	بیماران مبتلا به سرطان پستان یک طرفه
۴۸/۲۳	۱۶/۵۵	۳۱/۷۹	بیماران مبتلا به سرطان پستان دو طرفه
۵۸/۳۶	۱۵/۵۴	۴۲/۹۴	بیماران مبتلا به سرطان تخمدان

جدول ۵- درصد فراوانی معیارهای بالینی ابتلا به سندرم HBOC در بیماران مبتلا به سرطان پستان یا تخمدان جمعیت مورد مطالعه

تعداد	درصد	
۲۷	۳۰/۳	ابتلا به سرطان پستان قبل از ۴۰ سالگی
۲۸	۳۱/۵	ابتلا به سرطان پستان قبل از ۵۰ سالگی به همراه یک عضو درجه یک مبتلا به این سرطان
۱۱	۱۲/۴	ابتلا به سرطان پستان دوطرفه به همراه یک عضو درجه یک مبتلا به این سرطان
۲۱	۲۳/۶	ابتلا به سرطان پستان به همراه دو عضو درجه یک مبتلا به این سرطان
۱	۱/۱	ابتلای همزمان به سرطان پستان و تخمدان
۳	۳/۳	ابتلا به سرطان تخمدان به همراه یک عضو درجه یک مبتلا به سرطان پستان دوطرفه یا قبل از ۵۰ سالگی
۱	۱/۱	ابتلا به سرطان تخمدان به همراه دو عضو درجه یک مبتلا به سرطان پستان
۶۵	۷۳	کل

دL و همکاران که در سال ۲۰۰۴ بر روی ۱۹۶ مورد مشاوره ژنتیک انجام شده در زمینه سرطان پستان در دپارتمان ژنتیک بالینی دانشگاه Leiden انجام شد، به طور متوسط در هر خانواده ۲/۵ بیمار مبتلا به این سرطان وجود داشت و در ۲۷٪ خانواده‌ها ابتلا به سرطان پستان دوطرفه، ۲۱٪ ابتلا به سرطان تخمدان و ۳٪ ابتلا به سرطان پستان در مردان گزارش گردید (۱۱). در مطالعه Palmero EI و همکاران در سال ۲۰۰۷ در سه مرکز مشاوره ژنتیک در برزیل، میانگین تعداد مبتلایان به سرطان پستان در هر خانواده برابر با ۲/۴ بیمار بود و در ۱۵/۵٪ خانواده‌ها سابقه ابتلا به سرطان پستان دوطرفه، ۱۱/۹٪ خانواده‌ها سابقه ابتلا به سرطان تخمدان و در ۳/۲٪ خانواده‌ها سابقه ابتلا به سرطان پستان در مردان وجود داشت (۱۲). پایین بودن میانگین تعداد مبتلایان به سرطان پستان در خانواده در مطالعه حاضر نسبت به دو مطالعه فوق احتمالاً به خاطر آن است که معیار انتخاب بیماران در این مطالعه چندان سخت‌گیرانه نبوده است، اگرچه معیارهای انتخاب بیماران جهت انجام مشاوره ژنتیک در دو مطالعه فوق ذکر نشده است. نکته قابل توجه آن که در ۳٪

ارثی (Hereditary Breast and Ovary Cancer Syndrome: HBOC) در ۶۵ بیمار (۷۳٪) وجود داشت. در اکثر موارد بیش از یک معیار بالینی ابتلا به HBOC در بیماران مثبت بود. در جدول شماره ۳ درصد فراوانی معیارهای بالینی ابتلا به سندرم HBOC ارائه شده است. همان طور که مشاهده می‌شود شایع‌ترین معیارهای مثبت در بیماران مورد مطالعه عبارتند از: ابتلا به سرطان پستان در سن کمتر از ۵۰ سالگی به همراه یک عضو درجه یک مبتلا به سرطان پستان (۳۱/۵٪) و ابتلا به سرطان پستان در سن کمتر از ۴۰ سالگی (۳۰/۳٪). همچنین از شش بیمار مبتلا به سرطان تخمدان، سه بیمار واجد معیارهای ابتلا به سندرم سرطان پستان - تخمدان ارثی بودند.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج بررسی حاضر نشانگر آن است که در بیشتر افراد مورد مطالعه سابقه خانوادگی ابتلا به سرطان پستان، تخمدان و سایر سرطان‌ها مثبت بوده و در بیشتر خانواده‌های مورد مطالعه عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان ارثی وجود داشته است. در مطالعه van Asperen

تست‌های ژنتیکی در سرطان پستان و از جمله پوشش بیمه‌ای آن را مد نظر قرار دهند.

میانگین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در جمعیت مورد مطالعه به ترتیب برابر با ۸/۴۸٪ و ۵/۱۵٪ بود. موتاسیون در ژن BRCA1 باعث ایجاد سرطان پستان، تخمدان، اندومتر، پروستات و کولون می‌شود و موتاسیون در ژن BRCA2 عمدتاً با آدنوکارسینوم پانکراس و سرطان پستان در مردان همراه است. همان‌طور که گفته شد در بیشتر خانواده‌های مورد مطالعه، سرطان پستان با سرطان تخمدان همراهی داشت و در هیچ‌یک از خانواده‌ها همراهی سرطان پستان با آدنوکارسینوم پانکراس و سرطان پستان در مردان مشاهده نگردید (۳، ۴، ۶). از این رو در جمعیت مورد مطالعه، میانگین احتمال موتاسیون در ژن BRCA1 نسبت به BRCA2 بیشتر بوده است (۸/۶۸٪ در برابر ۵/۱۵٪). انجام بررسی‌های بیشتر به منظور مشخص ساختن ارتباط دو ژن BRCA1 و BRCA2 با سرطان پستان در کشور ایران و تعیین فراوانی پلی مورفیسم و موتاسیون در این دو ژن در بیماران ایرانی ضروری به نظر می‌رسد.

مدل Claus برای ارزیابی خطر ابتلا به سرطان پستان در موارد خانوادگی به کار می‌رود و در آن بر مبنای تعداد اقوام درجه اول و دوم مبتلا به سرطان پستان و سن ابتلای آنها، خطر ابتلای فرد به این سرطان تعیین می‌شود (۱). بر طبق این مدل، میانگین احتمال ابتلا به سرطان پستان در طول عمر در افراد غیرمبتلای جمعیت مورد مطالعه برابر با ۱۷/۸۴٪ بود و ۱۱/۳٪ افراد احتمال ابتلای بالاتر از ۳۰٪ داشتند. در مدل Gail، خطر ابتلا به سرطان پستان بر مبنای عوامل خطر فردی شامل سابقه تولیدمثل، سابقه بیماری‌های قبلی پستان و تعداد اقوام درجه اول مبتلا به این سرطان مشخص می‌گردد (۱). در مطالعه حاضر بر مبنای این مدل میانگین خطر ۵ ساله ابتلا به سرطان برابر با ۱/۴۸٪ و میانگین خطر ابتلا به سرطان پستان در طول عمر برابر با ۱۹/۱۲٪ محاسبه گردید که به ترتیب ۱/۵۶ و ۲/۱۷ برابر جمعیت نرمال از همان سن و نژاد بود. در مطالعه Palmero EI و همکاران، میانگین خطر برآورد شده بر مبنای دو مدل Claus و Gail به ترتیب برابر با ۱۹/۹٪ و ۱۹/۷٪ بود. در مطالعه فوق نیز همانند مطالعه حاضر بیشتر افراد در گروه با خطر کم و متوسط قرار می‌گرفتند و تنها ۱۳/۶٪ و ۱۱/۹٪ افراد به ترتیب بر مبنای دو مدل Claus و Gail خطر بالاتر از ۳۰٪ داشتند (۱۲).

خانواده‌های بررسی شده در دو مطالعه فوق ابتلا به سرطان پستان در مردان گزارش شده ولی در مطالعه حاضر هیچ موردی از ابتلای افراد مذکر خانواده به سرطان پستان مشاهده نشده است.

مدل BRCAPRO بر مبنای تعداد بستگان درجه اول و دوم مبتلا به سرطان پستان، ابتلا به سرطان پستان و تخمدان و ابتلا به سرطان پستان در افراد مذکر خانواده احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1 و BRCA2 را پیش بینی می‌کند. میانگین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 بر طبق مدل BRCAPRO در جمعیت مورد مطالعه برابر با ۱۳/۷۴٪ بود و ۳۲٪ جمعیت مورد مطالعه (۶۲ مورد) احتمال موتاسیون بیشتر از ۱۰٪ داشتند. در مطالعه Dominguez FJ و همکاران بر روی ۱۷۹۴ بیمار مبتلا به سرطان پستان، ۲۰٪ بیماران احتمال موتاسیون بالاتر از ۱۰٪ داشتند. در مطالعه فوق از مدل Myriad II برای بررسی احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 استفاده شده و در آن ابتلا به سرطان پستان دوطرفه لحاظ نشده است (۱۳). در مطالعه Palmero EI و همکاران، میانگین احتمال موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 بر طبق مدل BRCAPRO برابر با ۱۸٪ بود و ۴۹٪ افراد مورد مشاوره احتمال موتاسیون بیشتر از ۱۰٪ داشتند (۱۲). بیشتر بودن میانگین احتمال موتاسیون در مطالعه Palmero EI نسبت به مطالعه حاضر احتمالاً به خاطر آن است که تعداد بستگان درجه اول مبتلا به سرطان پستان در افراد مشاوره شده بیشتر بوده است.

با توجه به هزینه بالای بررسی آزمایشگاهی موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2، در بیشتر کشورهای اروپایی و آمریکای شمالی از احتمال موتاسیون ۱۰٪ و بالاتر (بر طبق مدل BRCA PRO) به عنوان معیار انتخاب بیماران جهت انجام تست‌های ژنتیکی و یافتن موتاسیون در این دو ژن استفاده می‌شود (۱). بر این اساس، انجام تست ژنتیکی در ۳۲٪ جمعیت مورد مطالعه (۶۲ مورد) اندیکاسیون داشت. با این حال، به دلایل مختلف از جمله بالا بودن هزینه تا کنون امکان انجام تست‌های ژنتیکی به منظور یافتن موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 در کشور ایران چندان مقدور نبوده است و در مطالعه حاضر تنها در یک خانواده قبلاً تست‌های ژنتیکی انجام شده بود. با استفاده از درمان‌های جراحی و تجویز داروهای پیشگیرانه می‌توان خطر ابتلا به سرطان پستان را در افراد واجد موتاسیون در ژن‌های BRCA1/2 به میزان قابل توجهی کاهش داد (۵). لذا پیشنهاد می‌شود مسئولان بهداشتی کشور راهکارهای مناسب برای گسترش یافتن انجام

مدل ضروری به نظر می‌رسد. نتایج مطالعه حاضر نشانگر آن است که انجام مشاوره ژنتیک در مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان پستان و بستگان آنها نقش مهمی را ایفا می‌نماید. در جریان مشاوره ژنتیک عوامل فردی و خانوادگی مبتلا به سرطان پستان بررسی شده و برمبنای آن پروفایل خطر مبتلا به سرطان پستان تعیین می‌گردد. بدین ترتیب افراد پرخطر از لحاظ مبتلا به سرطان پستان شناسایی می‌شوند و برمبنای پروفایل خطر تعیین شده، اقدام‌های مناسب جهت پیشگیری از این سرطان به فرد مورد مشاوره آموزش داده می‌شود. همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که مشاوره ژنتیک در شناسایی افرادی که انجام تست‌های ژنتیکی در مورد آنها ضرورت دارد نقش اصلی را ایفا می‌نماید.

References

- 1- Evans DG, Howell A. Breast cancer risk-assessment models. *Breast Cancer Res* 2007;9 (5): p. 213.
- 2- Center of Disease Control & prevention. Ministry of Health & Medical Education. Iranian Annual of National Cancer Registration Report 2005-2006; 2007.
- 3- Lynch HT, Silva E, Snyder C, Lynch JF. Hereditary breast cancer: part I. Diagnosing hereditary breast cancer syndromes. *Breast J* 2008 Jan-Feb;14 (1): p. 3-13.
- 4- Wooster R, Weber BL. Breast and ovarian cancer. *N Engl J Med* 2003 Jun 5;348 (23): p. 2339-47.
- 5- Silva E, Gatalica Z, Snyder C, Vranic S, Lynch JF, Lynch HT. Hereditary breast cancer: part II. Management of hereditary breast cancer: implications of molecular genetics and pathology. *Breast J* 2008 Jan-Feb;14 (1): p. 14-24.
- 6- Roukos DH, Briasoulis E. Individualized preventive and therapeutic management of hereditary breast ovarian cancer syndrome. *Nat Clin Pract Oncol* 2007 Oct;4 (10): p. 578-90.
- 7- Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec 20;81 (24): 1879-86.
- 8- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 Feb;48 (2): 42-232.
- 9- Shannon KM, Lubratovich ML, Finkelstein DM, Smith BL, Powell SN, Seiden MV. Model-based predictions of BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer* 2002 Jan 15;94 (2): p. 305-13.
- 10- National Comprehensive Cancer Network, Breast Cancer Screening and Diagnosis Guidelines. 2007.
- 11- van Asperen CJ, Jonker MA, Jacobi CE, van Diemen-Homan JE, Bakker E, Breuning MH, et al. Risk estimation for healthy women from breast cancer families: new insights and new strategies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004 Jan;13 (1): p. 87-93.
- 12- Palmero EI, Ashton-Prolla P, da Rocha JC, Vargas FR, Kalakun L, Blom MB, et al. Clinical characterization and risk profile of individuals seeking genetic counseling for hereditary breast cancer in Brazil. *J Genet Couns* 2007 Jun;16 (3): p. 363-71.
- 13- Dominguez FJ, Jones JL, Zabicki K, Smith BL, Gadd MA, Specht M, et al. Prevalence of hereditary breast/ovarian carcinoma risk in patients with a personal history of breast or ovarian carcinoma in a mammography population. *Cancer* 2005 Nov 1;104 (9): p. 1849-53.
- 14- McTiernan A, Kuniyuki A, Yasui Y, Bowen D, Burke W, Culver JB, et al. Comparisons of two breast cancer risk estimates in women with a family history of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Apr;10 (4): p. 333-8.

Clinical Characteristics and Risk Profile of Individuals Referred to Familial Breast Cancer Clinic of Tehran: the Necessity of Genetic Counselling

*Majidzade.k; MD¹, Moradi.SH.M; MD², Abdoli.N³, Ansar.M⁴

Received: 29 Oct 2008

Accepted: 26 Nov 2008

Abstract

Background and Aim: Genetic counseling represents the main basis of breast cancer risk assessment. During consultation, the major risk factors of breast cancer, the probability of developing breast cancer and prior probability of germ line mutation in predisposing genes are evaluated. In this study, we assessed the clinical characteristics and risk profile of breast cancer in patients referred to familial breast cancer clinic at Tehran.

Patients and Methods: This study was conducted as a cross sectional research on patients with the positive family history of breast cancer in at least one of their first or second degree relatives who referred to familial breast cancer clinic. During the consultation in familial breast cancer clinic, the pedigree was drawn at least in 3 generations and the history of the breast, ovary and other cancers in the family was assessed. Breast cancer risk factors were evaluated according to the Gail and Claus models and the probability of germ line mutation in BRCA1/2 genes was estimated using the BRCAPRO model. Data analysis was performed by SPSS 13.

Results: During the study period, 220 individuals from 45 families were evaluated. At the time of genetic counselling, 84 patients (38.2%) were affected by breast cancer and 6 patients by ovarian cancer. The mean number of breast cancer patients in each family was 1.87. In 14 patients breast cancer occurred bilaterally. There was not any history of male breast cancer in the studied families. The average risk of developing breast cancer for breast cancer unaffected individuals was estimated at 17.84% and 19.12% according to the Claus and Gail models respectively. According to BRCAPRO model, the average prior probability of germ line mutation in BRCA1/2 genes was 13.74%. About 1/3 of study population had mutation probability of greater than 10%.

Conclusion: The results of this study showed that in the majority of the consulted individuals the family history of breast, ovarian and other cancers was positive and in the most families, the risk factors for hereditary breast cancer were observed. According to mutation probability of 10%, genetic testing was indicated in 62 (32%) individuals. This represents the necessity of paying more attention to susceptible individuals for hereditary breast cancer and providing the facilities of genetic testing for them. It seems necessary to conduct more studies in order to determine the role of germ line mutation in BRCA1/2 genes at developing breast cancer in Iranian population.

Keyword: heredity breast cancer, danger profil, genetic consult, gail mod, claus mod, brcapr

1- (*Corresponding author) Medical researcher, Army University of Medical Sciences & Jahaddaneshgahi Researching group, Dep't of Biotechnology, Tehran, Iran Tel: 021 - 88632967 E-mail: kmajidzade@rezi.tums.ac.ir

2- Medical researcher, Tehran, Iran

3- Medical researcher, Tehran, Iran

4- Medical researcher, Tehran, Iran