

غربالگری سرطان پستان در افراد پرخطر

دکتر اعظم‌السادات موسوی*

چکیده :

زمینه و هدف: سرطان پستان با ریسک یک در ۸ (۱۲٪) شایع‌ترین سرطان در زنان محسوب می‌شود و خطر مرگ و میر آن یک در ۳۵ (۳٪) می‌باشد. این سرطان دومین علت مرگ در اثر سرطان در زنان است. لذا تحقیقات زیادی در مورد غربالگری و پیشگیری از این سرطان در دنیا انجام شده است و تلاش زیادی برای شناخت عوامل خطر و فاکتورهای مستعدکننده به عمل آمده است، تا به امروز روشی برای پیشگیری از این سرطان به وجود نیامده است. اما تشخیص زودهنگام و درمان‌های جدید منجر به تحولات شگرفی در outcome این بیماران شده است و همین‌طور روش‌های نوین در کاهش و جلوگیری از عود بیماری سوراویوال بیماران را به طور چشمگیری افزایش داده است. در این مقاله مروری خواهیم داشت بر نحوه غربالگری و چگونگی کاهش بروز این سرطان در افراد پرخطر.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، غربالگری، افراد پرخطر.

زمینه و هدف

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - بیماری‌های خوش خیم پستان (آتی پیکال داکتال هیپرپلازی، آتی پیکال لوبولار هیپرپلازی، لوبولار کارسینومای این سایتو LCIS) - سن منارک - پاریتی - شیردهی - Diethyl still bestrol exposure - اشعه به قفسه صدری در سنین پایین - هورمون درمانی - چاقی - مصرف الکل - سابقه فامیلی - ژن | <p>سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در زنان می‌باشد و پژوهش‌های مختلفی صورت گرفته تا جمعیت زنان را از نظر خطر بروز این سرطان طبقه‌بندی و دسته‌بندی کند لذا مدل‌های مختلفی بر اساس ریسک فاکتورها طراحی شده است که افراد را بر آن اساس به گروه‌های پرخطر، خطر متوسط و کم‌خطر تقسیم‌بندی کنند، این مدل‌ها در دسته‌بندی افراد برای تعیین احتمال بروز سرطان به کار می‌روند ولیکن دقت آن‌ها در این پیش‌بینی نسبی است و قطعی نمی‌باشد و قضاوت بالینی نیز برای تعیین میزان خطر و معرفی بیمار برای بررسی تست‌های ژنتیک و همچنین تعیین استراتژی برای کاهش خطر سرطان پستان، مهم می‌باشد. در این مقاله ضمن بررسی فاکتورهای خطر به روش‌های مقابله و کنترل آن‌ها نیز خواهیم پرداخت.</p> |
|--|--|

ریسک فاکتورهای سرطان پستان

- اکثر این فاکتورها فقط مختصری خطر بروز سرطان را افزایش می‌دهد، اما فاکتورهایی مثل سابقه بیماری‌های خوش خیم پستان اشعه، سابقه فامیلی و ژن‌ها خطر سرطان را ۲-۳ برابر افزایش می‌دهند.^۱

- جنس
- سن
- نژاد

سابقه فامیلی

سابقه فامیلی یکی از فاکتورهای مهم سرطان پستان می‌باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک متعددی نشان داده است که سابقه فامیلی اهمیت زیادی در پیش‌بینی بروز این سرطان دارد.^{۲۳} به طوری که چنانچه یک فامیل درجه ۱ مثل خواهر، مادر و یا دختر سرطان پستان داشته باشد خطر بروز دو برابر افزایش می‌یابد و دو فامیل درجه ۱ خطر بروز را پنج برابر می‌کند. اگر فامیل درجه ۲ مثل خاله، مادربزرگ و نوه و فامیل درجه ۳ مثل دخترخاله نیز مبتلا باشند خطر بروز در شخص افزایش می‌یابد. به هر حال، هر چه نسبت فامیلی نزدیک‌تر باشد، سن افراد مبتلا کم‌تر و تعداد افراد مبتلا در فامیل بیش‌تر باشد، خطر بروز سرطان پستان بیش‌تر می‌شود نکته مهم دیگر بروز سرطان پستان دو طرفه در افراد فامیل و هم‌چنین سرطان پستان در مردان فامیل از ریسک فاکتورهای مهم می‌باشند.

ریسک فاکتورهای ژنتیک

به طور کلی ۵ تا ۱۰ درصد تمام سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، ارثی و مربوط به موتاسیون ارثی ژنتیک می‌باشد. موتاسیون ژنی به صورت وراثت غالب (Autosomal dominant) منتقل می‌شود و لذا خطر بروز سرطان را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. شایع‌ترین سرطان پستان ارثی، سندرم سرطان پستان - تخمدان ارثی می‌باشد. Hereditary breast and ovarian cancer که به دلیل موتاسیون در ژن BRCA1 و BRCA2 بوده و در ۸۰-۶۰ درصد سرطان‌های ارثی پستان این دو ژن عامل آن هستند. سایر سندرم‌های فامیلی که بروز سرطان پستان نیز افزایش می‌یابد شامل:

- سندرم Li- Fraumeni به علت موتاسیون در ژن P53
- سندرم Cowden به علت موتاسیون در ژن PTEN
- سندرم Peutz-Jehgers به علت موتاسیون در ژن STK11
- Ataxia- Telangiectasia به علت ژن ATM

این سندرم‌ها ۴۰-۲۰ درصد سرطان‌های ارثی را شامل می‌شوند. در جدول شماره ۱ سندرم‌های ارثی پستان و ملاحظات کلینیکی، میزان خطر بروز سرطان و شرایط بررسی ژنتیک در افراد، آورده شده است ..

موتاسیون ژن BRCA

ژن BRCA1 و BRCA2 که در بازوی ژن شماره ۱۷ و ۱۳ (17q21 and 13q12) قرار دارد در اوایل دهه ۱۹۹۰، کشف شدند گرچه که عملکرد این ژن‌ها به طور دقیق هنوز مشخص نشده

است ولیکن به عنوان ژن‌های مهارکننده تومور (tumor suppressor genes) شناخته شده‌اند و عملکرد آن‌ها ترمیم DNA می‌باشد. موتاسیون این ژن در جمعیت آمریکا بین ۱ مورد در ۱۵۰ تا ۱ در ۸۰۰ می‌باشد ولیکن در بعضی از گروه‌های اجتماعی مثل اشکانزی‌ها تا یک در ۴۰ افزایش می‌یابد. از گروه‌های اجتماعی پرخطر دیگر ایسلند، سوئد، لهستان، اتریش و هلند می‌باشد. موتاسیون ژن BRCA1&2 احتمال بروز سرطان پستان و تخمدان را افزایش می‌دهد مطالعات اولیه نشان می‌دهد که در حاملین این موتاسیون، خطر بروز سرطان پستان ۸۷ درصد برای BRCA1 و ۸۴ درصد برای BRCA2 می‌باشد. بروز سرطان تخمدان در ۴۴ درصد افراد با موتاسیون ژن BRCA1 و ۲۷ درصد افراد با موتاسیون ژن BRCA2 دیده می‌شود. در مطالعات اخیر مقداری این آمارها تغییر یافته است و به حدود ۵۰-۴۰ درصد رسیده است به طور کلی خطر بروز سرطان پستان در حاملین ژن BRCA حدود ۸۰-۵۰ درصد و بروز سرطان تخمدان ۴۵-۳۵ درصد می‌باشد در حالی که در جمعیت عادی، خطر بروز سرطان پستان ۱۲٪ و سرطان تخمدان ۲-۱ درصد می‌باشد.

از ویژگی‌های دیگر موتاسیون ژن BRCA بروز سرطان در جوان‌ترها و همزمانی چند سرطان با هم است.^۴ سایر سرطان‌هایی که با موتاسیون این دو ژن همراه هستند شامل سرطان پستان در مردان سرطان پانکراس، سرطان پروستات و ملانوم می‌باشد. در صورت بروز سرطان پستان در مردان فامیل، افراد فامیل او بایستی از نظر بروز موتاسیون این ژن بررسی شوند. از ویژگی‌های دیگر سرطان‌های پستان همراه با موتاسیون BRCA1 خصوصیات پاتولوژیک این سرطان‌ها می‌باشد که شامل:

- هیستولوژی مدولاری Medullary- histology
- Triple-negative این سرطان‌ها معمولاً برای رسپتورهای استروژن و پروژسترون Her2neu منفی هستند.

- گرید تومور بالا (high nuclear grade)
- پرولیفراسیون بالا
- Over Expresses-P53

در حالی که موتاسیون BRCA2 از نظر پاتولوژیک مشابه سرطان‌های اسپورادیک می‌باشد. اگر داکتال کارسینوم این سایتو در فردی تشخیص داده شود چون احتمال بروز موتاسیون BRCA همراه با این نوع پاتولوژی

سیستم ایمنی و حساسیت به نور می‌باشد. این افراد هم‌چنین مستعد به بروز سرطان پستان تا پنج برابر و لوسمی و لنفوم می‌باشند.^{۱۰،۱۱}

مشاوره ژنتیک

مشاوره ژنتیک و تست‌های ژنتیکی یک قسمت جدایی‌ناپذیر از محاسبه ریسک (risk assessment) در سرطان پستان می‌باشند. مشاوران ژنتیک آموزش کافی را در زمینه گرفتن سابقه فامیلی و محاسبه تأثیر آن در میزان خطر بروز سرطان را دیده‌اند. این مشاوره به بیمار اطلاعات کافی در مورد تصمیم‌گیری برای انجام تست‌های ژنتیک و سود و زیان این تست‌های هم‌چنین غربالگری و استراتژی‌های کاهش خطر بروز را خواهد داد.

نکته اساسی در این مشاوره‌ها، داشتن اطلاعات سه نسل. مثل سن آن‌ها بیماری‌های آن‌ها علت مرگ و سن هنگام مرگ می‌باشد^{۱۲}

The National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

یک دستورالعمل معرفی بیماران برای انجام تست‌های ژنتیک دارد^{۱۳} که به طور خلاصه شامل:

- بروز کانسر پستان در چند نسل
- بروز سرطان پستان در سنین پایین
- بروز بیش از یک سرطان اولیه در شخص

Risk- assessment models

برای محاسبه ریسک بروز سرطان پستان مدل‌های مختلفی طراحی شده است که اساس آن‌ها اطلاعات جمعیتی می‌باشد. به منظور پیشگویی شانس بروز و برآورد احتمال ژن موتاسیون یافته در شخص از این مدل‌ها استفاده می‌شود از معروف‌ترین این مدل‌ها، مدل Gail and claus برای^{۱۴} محاسبه خطر بروز سرطان پستان و مدل Myriad II برای برآورد احتمال موتاسیون BRCA1 و BRCA2 در زنان و مردان می‌باشد سایر مدل‌ها مثل BOADICEA، BRCAPR0، Tyrer- cuziek هر دو را محاسبه می‌کنند.

مزایا و معایب هر یک از این مدل‌ها در جدول ۲ آمده است.^{۱۸-۱۴} بایستی توجه داشت که در بعضی از بیماران بایستی از چندین مدل برای تعیین میزان خطر استفاده کرد بنابراین بایستی به نقاط قوت و ضعف مدل‌ها توجه داشت.

Genetic testing

وقتی که انجام تست ژنتیک ضرورت دارد. مشاور ژنتیک بایستی مزایا، معایب، محدودیت‌ها و نتیجه احتمالی تست را

بالا است لذا افراد فامیلیش بایستی از نظر موتاسیون BRCA بررسی شوند.

Li- Fraumeni syndrome

این سندرم به علت موتاسیون در ژن P53 (Germline mutations) بوده و باعث ابتلا به کانسره‌های متعددی در شخص می‌شود، که شامل سرطان پستان، سارکوم نسج نرم، تومور مغزی، استئوسارکوم و لوسمی است.

در صورت موتاسیون در ژن P53 خطر بروز سرطان در شخص ۸۵-۹۰ درصد است که نیمی از آن‌ها قبل از سن ۴۰ سالگی بروز می‌کند و هم‌چنین بروز همزمان چندین سرطان اولیه را باعث می‌شود. بنابراین از نقطه نظر عملی، در صورت بروز چندین مورد سرطان و با بروز سرطان در سنین پایین در یک خانواده و یا سرطان پستان در زنان ۳۰ ساله یا کم‌تر، موتاسیون ژن P53 مطرح است و تست ژنتیک توصیه می‌شود.^۵

The Cowden syndrome

موتاسیون در ژن PTEN می‌باشد و همراه با هامارتوم‌های متعدد، ۵۰-۲۵٪ خطر بروز سرطان پستان و ۱۰-۵ درصد خطر بروز سرطان تیروئید می‌باشد و علاوه بر آن افراد مبتلا به این سندرم معمولاً ماکروسفالی، ضایعات پاپیلوماتوز پوستی همراه با کراتوزیس و ضایعات مخاطی که اکثراً پس از سن ۳۰ سالگی ظاهر می‌شوند.^۶

The peutz-Jeghers syndrome

موتاسیون در ژن STK11 است و در این سندرم افراد دچار پیگمانتاسیون‌های پوستی- مخاطی، پولیپ‌های گاسترواینتستینال هامارتومی و افزایش خطر بروز سرطان پستان- دستگاه گوارش، پانکراس، ژنیکولوژی و بیضه‌ها می‌باشد.^۷

Hereditary diffuse gastric cancer

موتاسیون در ژن CD11 است خطر بروز کانسر معده منتشر ۸۳-۶۷ درصد بوده و خطر بروز سرطان پستان از نوع lobular در حدود ۴۰٪ می‌باشد.

اکثراً در این موارد سرطان قبل از ۴۰ سالگی بروز می‌کند این سرطان در معده به صورت منتشر دیده شده و ضخامت جدار معده افزایش یافته در حالی که ایجاد توده نمی‌کند (linitis plastica).^{۸،۹}

Ataxia- telangiectasia

این بیماری به صورت یک بیماری اتوزومال مغلوب توسط موتاسیون در ژن ATM به ارث می‌رسد. مشخصه این بیماری آتاکسی مغزی پیش‌رونده، تلانژکتازی چشمی- پوستی، نقص

Table- 1: Hereditary Breast Cancer Syndromes

Syndrome	Gene(s)	Breast Cancer Risk	Other Associated Cancers	When to Consider Genetic Testing
Hereditary breast and ovarian cancer	BRCA1, BRCA2	50% to 85%	Ovarian, male breast, prostate, pancreatic, melanoma	Any combination of associated cancers diagnosed at earlier ages than in the general population; breast cancer diagnosed at age <50 years with unknown or uninformative (eg, small family or few women) family history
The Li Fraumeni syndrome	p53	85% to 90%	Soft tissue sarcoma, brain tumors, osteosarcoma, adrenocortical tumors, leukemia, and others	Multiple early onset cancers; breast cancer diagnosed at age <30 years regardless of family history
The Cowden syndrome	PTEN	25% to 50%	Thyroid (follicular or papillary), endometrial	Consider dermatologic evaluation first
The Peutz-Jeghers syndrome	STK11	45%	Gastrointestinal, pancreatic, gynecologic, testicular	Evaluate for dark blue to dark brown mucocutaneous macules and gastrointestinal hamartomas first
Hereditary diffuse gastric cancer	CDH1	39% (lobular only)	Diffuse gastric cancer	If possible, pathologically confirm that gastric cancer is diffuse and breast cancer is lobular
Ataxia-telangiectasia in heterozygous carriers	ATM	25% to 60%	None for carriers	Not typically performed in clinical workup for breast cancer risk

۱- منفی واقعی true negative ۲- منفی مبهم inconclusive negative منفی واقعی یعنی شخص مورد نظر حامل موتاسیون ژن نمی‌باشد به عنوان مثال اگر خواهر شخصی که بیمار است و موتاسیون در او مثبت بوده مورد تست قرار بگیرد و همان ژن در او منفی باشد یعنی این که این شخص خطر بروز سرطان در او مثل افراد معمول جامعه است و خطر بروز در او افزایش نیافته است. اگر نتیجه تست منفی مبهم، باشد بایستی به طور اختصاصی برای او تعیین خطر کرد و استراتژی کاهش ریسک را طراحی کرد. علت منفی مبهم می‌تواند به دلایل زیر باشد:

- قسمتی از ژن که معیوب است تست نشده باشد.
- ژن معیوب تست نشده باشد.
- ژن معیوب در این فامیل مشخص نشده باشد.

لذا لازم است در هر فامیل یا اجتماعی ابتدا ژن‌های معیوب تعیین شده باشند تا بتوان این تست ژنتیک را انجام داد.

بنابراین نتیجه می‌گیریم که تست مثبت می‌تواند قطعی باشد اما تست منفی inconclusive نمی‌تواند اطمینان خاطر کافی بدهد.

ملاحظات اخلاقی و قانونی تست‌های ژنتیکی

مهم‌ترین ملاحظات قانونی و اخلاقی تست‌ها در مورد نتایجی است که برای بیمه‌ها و استخدام افراد ممکن است پیش بیاید و بیمه‌گرها از بیمه کردن افراد و یا استخدام آن‌ها اجتناب کنند. در کشور آمریکا برای حمایت از این افراد در سال ۲۰۰۸ قانونی تحت عنوان GINA تصویب شد. به طوری که

برای بیمار تشریح کند و هم‌چنین جزییات پروسه کار را توضیح دهد به عنوان مثال چگونگی انجام تست، مخارج و این که کدامیک از افراد فامیل بهترین کاندید هستند. تست ژنتیک معمولاً بر روی نمونه خون انجام می‌شود ولیکن گاهی سوآب بزاق دهان نیز لازم است. هزینه انجام تست بین ۳۰۰-۵۰۰ دلار متغیر است. به یاد داشته باشیم که گرفتن رضایت‌نامه الزامی است. بهترین فرد فامیل برای انجام تست شخص مبتلا به سرطان است اما اگر افراد مبتلا فوت شده و یا موافقت نکنند افراد دیگر فامیل می‌توانند داوطلب شوند که مشاور بایستی تعیین کند کدام فرد مناسب‌تر است. اگر نتیجه تست منفی باشد بایستی تصور کرد که در تمام افراد فامیل خطر بروز کم است و بایستی افراد فامیل را بر اساس میزان بروز خطر با در نظر گرفتن سابقه فامیل و سابقه شخصی، برآورد خطر کرد.

تفسیر تست

نتیجه تست ممکن است مثبت، منفی و یا دوپهلوی (uncertain significance) باشد. نتیجه مثبت یعنی وجود موتاسیون ژن و افزایش خطر بروز کانسر و بایستی بیمار و پزشک او با آگاهی از این موضوع برنامه‌ریزی مناسب برای غربالگری را طراحی و روش‌های کاهش خطر بروز سرطان را در بیمار اجرا کنند. مهم‌ترین فایده تست‌های ژنتیک این است که مشخص می‌کند کدامیک از افراد فامیل در خطر هستند و کدامیک نیستند. در مورد تست منفی دو حالت وجود دارد:

Table- 2: Comparison of Breast Cancer Risk Assessment Models

Model	Personal Risk Factors	Family History, 1st Degree Relatives	Family History, 2nd Degree Relatives	Strengths	Limitations
Breast Cancer Risk Assessment Only					
Gail ^[41]	X	X		Validated; accounts for personal risk factors; available on-line	Patient must be >35 years; family history limited to first-degree relatives; age at onset of cancers not included; will underestimate risk if family has BRCA mutation
Claus* ^[40]		X	X	Accounts for age at onset of cancers; includes second-degree relatives, thus can be used for paternal family history of cancer	Study likely included BRCA1 and BRCA2 carriers, thus may overestimate risk in families who are BRCA-negative
BRCA1/2 Carrier Probability Only					
Myriad II ^[42]		X	X	Readily available and easy to use	Data rely on information as reported on test requisition forms; tabular categories limited
Both Breast Cancer Risk Assessment and BRCA1/2 Carrier Probability					
BRCAPRO*		X	X	Validated for estimating BRCA carrier probabilities; accounts for age at onset of cancer and number of unaffected relatives	Only accounts for breast and ovarian cancers; assumes all cancers are due to BRCA mutations, thus may underestimate breast cancer risk in families that are BRCA-negative
BOADICEA ^[43]		X	X	Accounts for age at onset of cancer, number of unaffected relatives, multiplicative effects of other possible breast cancer genes, and prostate and pancreatic cancers	Not validated
Tyrer-Cuzick ^[44]	X	X	X	Accounts for other breast cancer genes, thus may be useful in estimating breast cancer risk in families that are BRCA negative; includes personal risk factors in breast cancer risk calculation	Not validated

* Included in the CAGENE program available through University of Texas Southwestern Medical Center. Available at

- جلوگیری از بروز سرطان توسط روش‌های جراحی (risk-reducing surgery)

غربالگری screening

روش‌های غربالگری برای افراد پرخطر مثل آن‌هایی که موتاسیون BRCA1 و BRCA2 را دارند شامل:

- معاینه ماهانه پستان توسط خود شخص که از سن ۱۸ سالگی شروع شود.

- معاینه توسط پزشک مجرب دو بار در سال از سن ۲۵ سالگی

- ماموگرافی و MRI سالانه از سن ۲۵ سالگی و یا بر اساس سابقه فامیلی شخص. انجمن سرطان آمریکا

شرکت‌های کارفرما از گرفتن اطلاعات ژنتیکی منع شده‌اند و بیمه‌گراها و شرکت‌ها حق گرفتن اطلاعات ژنتیک افراد را ندارند.^{۱۹}

سرطان پستان و راه‌های مقابله با آن (Risk-management options)

برای افرادی که سابقه شخصی یا فامیلی آن‌ها را در گروه پرخطر قرار می‌دهد روش‌های مختلفی برای کاهش بروز و یا تشخیص زودرس وجود دارد که شامل:

- غربالگری به وسیله معاینه، ماموگرافی و یا MRI

- جلوگیری از بروز سرطان توسط تاموکسیفن و یا سایر داروها (Chemoprevention)

مورد کاربرد آن در افراد با موتاسیون BRCA1 و BRCA2 نیز اطلاعات کافی وجود ندارد.

Risk- reducing surgery

ماستکتومی پروفیلاکتیک دو طرفه و سالپنگواووفورکتومی دو طرفه از روش‌های جراحی، برای کاهش ریسک هستند. در مطالعات مختلف ماستکتومی دو طرفه در افراد با موتاسیون ژن BRCA خطر کانسر پستان ۹۵-۹۰ درصد کاهش یافته است.^{۲۳-۲۵} در صورت اووفورکتومی پروفیلاکتیک خطر بروز کانسر پستان ۷۰-۵۵٪ کاهش می‌باید.^{۲۶ و ۲۷}

نتیجه‌گیری

با توجه به حجم روزافزون اطلاعات و مطالعات جدید در مورد عوامل موثر در ایجاد کانسر پستان روش‌های غربالگری و کاهش خطر در افراد مختلف بایستی توسط تیمی از افراد مجرب طراحی و پیشنهاد شود. از طرفی داروهای جدید مثل PARP- inhibitors امروزه برای درمان سرطان پستان ارثی همراه با موتاسیون BRCA1&2 در حال تحقق است بنابراین توجه به ماستکتومی دو طرفه بایستی با در نظر گرفتن شرایط خاص باشد. به طور خلاصه روش‌های غربالگری، استفاده از داروها به منظور جلوگیری از بروز سرطان و یا روش‌های جراحی، موثر هستند و روش‌های جدید مثل داروهای جدید برای افراد استروژن رسپتور منفی و یا Genetic modifiers نیز در حال پیشرفت می‌باشد.

MRI (American cancer society) را برای افراد زیر پیشنهاد می‌کند.

- افراد با سندرم Cowden, liefraumen.
- فامیل درجه ۱ افرادی که موتاسیون BRCA دارند.
- افرادی که خطر بروز سرطان پستان بر اساس مدل‌های مختلف ۲۵=۲۰٪ است.
- افرادی که سابقه دریافت اشعه در سنین ۳۰-۱۰ سالگی به قفسه صدری داشته‌اند
- بدبختانه تعداد زیادی از افراد حامل موتاسیون BRCA در فاصله دو غربالگری سرطان در آن‌ها تشخیص داده می‌شود.^{۲۱}

پیشگیری توسط دارو Chemoprevention

یکی از داروهای مهم در پیشگیری از سرطان پستان در افراد پرخطر، تاموکسی‌فن می‌باشد. تاموکسی‌فن یک نوع SERM یعنی گیرنده اختصاصی رسپتور استروژن بوده و ثابت شده است که خطر بروز سرطان مهاجم را تا ۴۹ درصد و سرطان این سایتو را ۵۰٪ در افراد پرخطر کاهش می‌دهد.^{۲۲} از عوارض تاموکسی‌فن ترومبوآمبولی می‌باشد. رالوکسی‌فن (Raloxifen) یکی دیگر از SERM ها است که اخیراً مورد مطالعه قرار گرفته^{۲۳} و نشان داده شده که به اندازه تاموکسی‌فن موثر بوده در حالی که با عوارض ترومبوآمبولیک کم‌تری همراه است. ولیکن در مورد بروز سرطان‌های قبل از تهاجم مثل DCIS و LCIS (داکتال و لبولار کانسر این سایتو) کم‌تر موثر است. در

Abstract:

Breast cancer screening in high risk group

Mousavi A.S. MD^{*}

Introduction & Objective: Breast cancer, with a lifetime risk of 1 in 8(12%), is the most common cancer among women, the risk for dying is 1 in 35(3%). It is also the second leading cause of cancer death among women. Many researches have been devoted to identify individuals at high risk for breast cancer with the goal of enhancing the effectiveness of preventive strategies. Although breast cancer is not preventable, early detection and new modalities for treatment of these patients are integral to successful outcomes, as well as reducing risk for disease recurrence. In this paper we will review the risk factors for breast cancer and risk- management options.

Key Words: Breast cancer, screening, high-risk patients.

^{*} *Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Gynecologist-Oncologist, Tehran University of Medical Sciences.*

References:

1. American Cancer Society. Breast cancer facts & figures, 2007-2008. Available at: <http://www.cancer.org/downloads/STT/BCFF-Final.pdf> Accessed: June 11, 2008.
2. Khoury- Collado F, Bombard AT. Hereditary breast and ovarian cancer: what the primary care physician should know. *Obstet Gynecol Surv.* 2004;59:537-542. Abstract
3. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25:1329-1333. Abstract
4. Ford D, Easton DF, Stratton M, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676-689. Abstract
5. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer.* 2000;82:1932-1937. Abstract
6. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet.* 2000;37:828-830. Abstract
7. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, et al. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* 1998;128:896-899. Abstract
8. Brooks-Wilson AR, Kaurah P, Suriano G, et al. Germline E-cadherin mutations in hereditary diffuse gastric cancer: assessment of 42 new families and review of genetic screening criteria. *J Med Genet.* 2004;41:508-517. Abstract
9. Kaurah P, Huntsman, D. Gene Reviews: hereditary diffuse gastric cancer. August 2006. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&partid=1139#hgc> Accessed: June 11, 2008.
10. Perlman S, Becker-Catania S, Gatti RA. Ataxia-telangiectasia: diagnosis and treatment. *Semin Pediatr Neurol.* 2003;10:173-182. Abstract
11. Bretsky P, Haiman CA, Gilad S, et al. The relationship between twenty missense ATM variants and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003;12:733-738. Abstract
12. Eberl MM, Sunga AY, Farrell CD, Mahoney MC. Patients with a family history of cancer: identification and management. *J Am Board Fam Pract.* 2005;18:211-217. Abstract
13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/genetics_screening.pdf, v.1.2008 Accessed: June 11, 2008.
14. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. Implications for risk prediction. *Cancer.* 1994;73:643-651. Abstract
15. National Cancer Institute. Breast cancer assessment tool. Available at: <http://www.cancer.gov/bcrisktool> Accessed: June 11, 2008.
16. Myriad. Mutation prevalence tables overview. Available at: <http://www.myriadtests.com/provider/mutprevo.htm> Accessed: June 11, 2008.
17. The BOADICEA project. Available at: http://www.srl.cam.ac.uk/genepi/boadicea/boadicea_home.html Accessed: June 11, 2008.
18. IBIS breast cancer risk evaluation tool. Available at: <http://www.ems-trials.org/riskevaluator/> Accessed: June 11, 2008.
19. National Human Genome Research Institute. Promoting safe and effective genetic testing in the United States. Updated April 2006. Available at: <http://www.genome.gov/10001733> Accessed: June 11, 2008.
20. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57:75-89. Abstract
21. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, et al. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer.* 2004;100:2079-2083. Abstract
22. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90:1371-1388. Abstract
23. Hartmann LC, Sellers TA, Schaid DJ, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:1633-1637. Abstract
24. Meijers-Heijboer H, van Geel B, van Putten WL, et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2001;345:159-164. Abstract
25. Rebbeck TR, Friebel T, Lynch HT, et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group. *J Clin Oncol.* 2004;22:1055-1062. Abstract
26. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1475-1479. Abstract
27. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002;346:1609-1615. Abstract