



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΟΜΕΑΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Κληρονομικός καρκίνος του μαστού: ο ρόλος του γονιδιακού
ελέγχου»**

Συγγραφέας

**Χρυσοβαλάντα Ξανθού
(Α.Μ: 62117008)**

Επόπτης

**Δρ. Ευγενία Γιαννακοπούλου
Ακαδημαϊκός Υπότροφος
Τμήμα Βιοιατρικών Επιστημών
Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής**

ΑΘΗΝΑ, 2022



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
DIVISION MEDICAL LABORATORIES**

DISSERTATION

**«Hereditary breast cancer: the role of gene
control»**

Writer

**Chrysovalanta Xanthou
(CN: 62117008)**

Supervisor

**Dr. Eugenia Yiannakopoulou
ACADEMIC SCHOLAR
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES
FACULTY OF HEALTH AND CARE SCIENCES
UNIVERSITY OF WEST ATTICA**

ATHENS, 2022

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΑΝΘΟΥΛΗ ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΦΡΑΓΚΙΣΚΗ	Καθηγήτρια, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
ΘΑΛΑΣΣΙΝΟΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ	Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
ΜΠΕΛΟΥΚΑΣ ΑΠΟΣΤΟΛΟΣ	Επίκουρος καθηγητής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών, Τομέας Ιατρικών Εργαστηρίων Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

EXAMINATION COMMITTEE MEMBERSHIP

ANTHOULI ANAGNOSTOPOULOU FRAGISKI	Professor, Department of Biomedical Sciences, University of West Attica
THALASSINOS NIKOLAOS	Assistant professor, Department of Biomedical Sciences, University of West Attica
APOSTOLOS BELOUKAS	Assistant professor, Department of Biomedical Sciences, University of West Attica

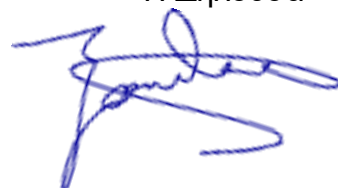
ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΠΤΥΧΙΑΚΗΣ/ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Χρυσοβαλάντα Ξανθού του Εμμανουήλ, με αριθμό μητρώου 62117008 φοιτήτρια του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα



Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την διδάκτορα κ. Ευγενία Γιαννακοπούλου για την ευκαιρία που μου έδωσε να αναλάβω αυτό το πολύ ενδιαφέρον θέμα καθώς και τα αξιότιμα μέλη της τριμελούς εξεταστικής επιτροπής για τον χρόνο που αφιέρωσαν στην διπλωματική εργασία μου. Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου για την υποστήριξή της σε κάθε μου προσπάθεια.

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	8
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	11
ΕΙΚΟΝΕΣ.....	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	13
ABSTRACT.....	14
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
1.1 ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΜΑΣΤΟΥ.....	15
1.2 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.	16
1.2.1 Καρκινογένεση.....	17
1.3 ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ: ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.	18
1.4 ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ.	20
1.5 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ.	20
2 ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.	22
2.1 ΓΟΝΙΔΙΑ ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΤΗΤΑ.....	22
2.1.1 BRCA1 και BRCA2.	22
2.1.2 PTEN	23
2.1.3 TP53 - Σύνδρομο Li-Fraumeni	23
2.1.4 STK11- Σύνδρομο Peutz-Jeghers	24
2.1.5 Γονίδιο CDH1.....	24
2.2 ΓΟΝΙΔΙΑ ΜΕ ΜΕΣΗ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΤΗΤΑ	25
2.2.1 Γονίδιο PALB2.....	25
2.2.2 Γονίδιο ATM - Σύνδρομο Ataxia Telangiectasia (AT)	25
2.2.3 Γονίδιο CHEK2.	26
2.2.4 Γονίδιο BARD1.....	27
2.3 ΓΟΝΙΔΙΑ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΔΙΕΙΣΔΥΤΙΚΟΤΗΤΑ.	28
2.4 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.	28
2.5 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.	30
3 ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.	32
3.1 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ.	32
3.2 ΜΟΝΤΕΛΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	33
3.3 ΕΜΠΟΔΙΑ ΣΤΟΝ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ.	34
3.4 ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ	35
3.5 ΤΕΧΝΙΚΕΣ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.	36
3.6 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.	37
3.7 ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΗΝ ΕΠΟΧΗ ΤΟΥ ΚΟΡΟΝΟΪΟΥ.	39
3.8 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΝ ΓΕΝΕΤΙΚΟ ΕΛΕΓΧΟ.	41
3.8.1 Συστάσεις για τις γενετικές εξετάσεις από την Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Μαστού.	42
4 ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.	43
4.1 ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	43

4.1.1	Εμπόδια στην προληπτική θεραπεία.....	44
4.2	ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ.....	44
4.3	ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ <i>PARP</i>	45
4.4	ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΠΛΑΤΙΝΑ.....	45
4.5	ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	46
5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	48
6	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	51

Συντομογραφίες

TNBC: Τριπλός αρνητικός καρκίνος του μαστού

ER: Υποδοχέας οιστρογόνου

PR: Υποδοχέας προγεστερόνης

HER2: Ανθρώπινος υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2

IHC: Ανοσοιστοχημεία

PTEN: Ομόλογη της τενσίνης, φωσφατάση

CS: Σύνδρομο Cowden

LFS: Σύνδρομο Li-Fraumeni

ATM: Γονίδιο αταξίας-τηλεαγγειεκτασίας

AT: Ataxia Telangiectasia

DGC: Διάχυτος γαστρικός καρκίνος

LBC: Λοβιακός καρκίνος του μαστού

VUS: Μεταλλάξεις αβέβαιης σημασίας

NGS: Αλληλούχιση επόμενης γενιάς

SNP: Πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου

Εικόνες

Εικόνα 1: Πρόσθια όψη και διατομή του μαστού.

Εικόνα 2: Μονοπάτι του γονιδίου CHEK2.

Εικόνα 3: Περιγραφή στατιστικών αποτελεσμάτων.

Εικόνα 4: Καταγραφή της μείωσης των ατόμων που διεξήγαγαν μαστογραφία από τις 2 Φεβρουαρίου 2020. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Εικόνα 5: Καταγραφή μεταβολής του αριθμού των ατόμων που ζήτησαν γενετική συμβουλευτική από τις 2 Φεβρουαρίου 2020. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Περίληψη

Ο καρκίνος του μαστού, είναι μία από τις πιο συχνές κακοήθειες που ανιχνεύονται σε γυναίκες, καθώς και η πρώτη αιτία θανάτου στο γυναικείο φύλο, παγκοσμίως. Περίπου το 5-10% των περιστατικών καρκίνου του μαστού οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*. Ωστόσο υπάρχουν και μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που οδηγούν σε καρκίνο του μαστού. Τα γονίδια αυτά ταξινομούνται σε γονίδια υψηλής, μέτριας και χαμηλής διεισδυτικότητας με βάση τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Στα γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας ανήκουν τα *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53* και *STK11*. Στα γονίδια μέτριας διεισδυτικότητας περιλαμβάνονται τα *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* και *BARD1*. Επομένως είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση των υπεύθυνων γονιδίων, ώστε να δοθεί η κατάλληλη θεραπεία σε άτομα που νοσούν ή να αναπτυχθούν στρατηγικές πρόληψης στα άτομα υψηλού κινδύνου. Επιπλέον είναι σημαντικό να περιοριστούν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου ώστε να μειωθούν τα περιστατικά καρκίνου του μαστού. Στην ταυτοποίηση των υπεύθυνων γονιδίων, καθοριστικό ρόλο έχει η γενετική συμβουλευτική πριν και μετά την διάγνωση. Αρχικά γίνεται λήψη οικογενειακού και ατομικού ιστορικού, ώστε να προσδιοριστεί η πιθανότητα ύπαρξης κάποιας μετάλλαξης και έπειτα ενημέρωση για το κόστος, τα πιθανά αποτελέσματα των δοκιμών, την επιτήρηση, την πρόληψη και την ψυχοκοινωνική υποστήριξη. Κατά τον γενετικό έλεγχο ανιχνεύονται 5 τύποι μεταλλάξεων: καλοήθεις, πιθανώς καλοήθεις, αβέβαιης σημασίας, πιθανώς παθογόνες και παθογόνες. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε πολλές περιπτώσεις καθίσταται περίπλοκη και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, ιδιαίτερα στις μεταλλάξεις αβέβαιης σημασίας. Εκτός από αυτό, ο γενετικός έλεγχος παρουσιάζει επιπλέον εμπόδια που χρήζουν αντιμετώπισης, όπως η έλλειψη συστάσεων για την διαχείριση των αποτελεσμάτων, οι αποκλίσεις μεταξύ των εργαστηρίων και ο μειωμένος αριθμός γενετικών συμβούλων. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν ενθαρρυντικές έρευνες όσον αφορά την πρόληψη και την θεραπεία. Η προληπτική θεραπεία και μαστεκτομή καθώς και οι αναστολείς *PARP*, σε συνδυασμό με τον τακτικό έλεγχο, έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν σημαντικά τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού.

Abstract

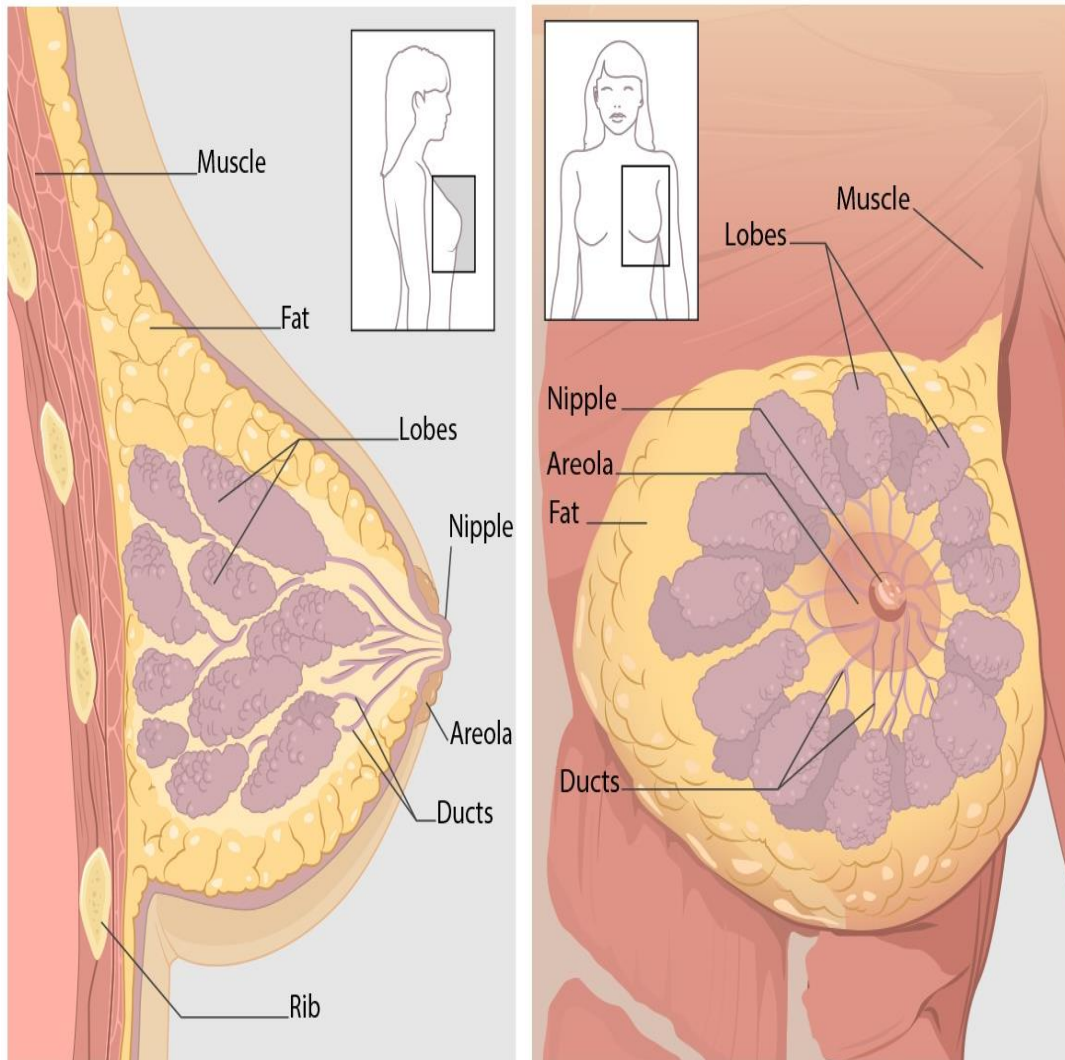
Breast cancer is one of the most common malignancies detected in women, as well as the leading cause of death in women worldwide. About 5-10% of breast cancers are due to mutations in the *BRCA1* and *BRCA2* genes. However, there are also mutations in other genes that lead to breast cancer. These genes are classified into high, moderate, and low penetration genes based on the risk of cancer. In high penetration genes include *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *TP53* and *STK11*. In moderate penetration genes include *PALB2*, *ATM*, *CHEK2* and *BARD1*. It is therefore necessary to identify the responsible genes in order to give the appropriate treatment to people with the disease or to develop prevention strategies in high-risk individuals. In addition, it is necessary to reduce environmental risk factors, to reduce the incidence of breast cancer. Genetic counseling before and after diagnosis plays a key role in identifying the responsible genes. A family and individual history is taken first to determine the possibility of a mutation and then to be informed of the cost, possible test results, surveillance, prevention and psychosocial support. Genetic testing detects 5 types of mutations, benign, possibly benign, VUS, possibly pathogenic and pathogenic. The interpretation of the results in many cases becomes complicated and requires further investigation, especially in VUS mutations. In addition, genetic testing presents additional barriers that need to be addressed, such as the lack of recommendations for managing results, disparities between laboratories, and the reduced number of genetic counselors. Nevertheless, there is encouraging research on prevention and treatment. Prophylactic treatment and mastectomy and *PARP* inhibitors, combined with regular screening, have been shown to significantly reduce the risk of breast cancer.

1 Εισαγωγή

1.1 Ανατομικά στοιχεία μαστού.

Ο μαστός των γυναικών αποτελείται από αδενικό και εριστικό ινώδη ιστό που βρίσκεται μέσα σε λιπώδη ιστό [1]. Συνήθως περιέχει περισσότερο αδενικό ιστό από αυτόν των ανδρών. Στις ενήλικες γυναίκες εκτείνεται από την 2η έως την 6η πλευρά και από το στέρνο μέχρι την πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, σχηματίζοντας προς τη μασχάλη μια πυραμοειδή προεκβολή, την ουρά του Spence. Αποτελείται από 12-20 λοβούς οι οποίοι χωρίζονται περαιτέρω σε μικρότερους λοβούς(λοβίδια) που κυμαίνονται από 20 έως 40. Οι λοβοί και τα λοβίδια συνδέονται μεταξύ τους μέσω των αγωγών γάλακτος. Ο χώρος μεταξύ των λοβών γεμίζεται από λιπώδη ιστό[3]. Οι αγωγοί γάλακτος που αριθμούν 15 έως 25, πηγαίνουν στη βάση της θηλής, όπου επεκτείνονται για να συνθέσουν τους κόλπους του γάλακτος. Αυτοί οι αγωγοί λειτουργούν ως φορείς γάλακτος προς τις θηλές[2]. Η θηλή περιβάλλεται από μία ελαφρώς ανυψωμένη και κυκλωτερή έγχρωμη θηλέα άλω, το χρώμα της οποίας εξαρτάται από το γενικό χρώμα της γυναίκας (Εικόνα 1) [1]. Ο λιπώδης ιστός του μαστού περιέχει ένα δίκτυο νεύρων, αιμοφόρων αγγείων, λεμφικών αγγείων και λεμφαδένων [2]. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι περισσότεροι καρκίνοι του μαστού ξεκινούν από τους αγωγούς ή τους λοβούς [4].

Για την ανατομική εντόπιση και την περιγραφή των όγκων, το στήθος χωρίζεται σε τεταρτημόρια - άνω εσωτερικό, άνω εξωτερικό, κάτω εσωτερικό και κάτω εξωτερικό τεταρτημόριο. Το μεγαλύτερο μέρος του μαστού υπάρχει στο άνω εξωτερικό τεταρτημόριο, στο οποίο ανιχνεύονται και οι περισσότεροι όγκοι. Το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό είναι ότι υπάρχει διακύμανση στο μέγεθος, το περίγραμμα και την πυκνότητα του μαστού μεταξύ των ατόμων. Η διακύμανση του μεγέθους του μαστού οφείλεται στον όγκο του λιπώδους ιστού μεταξύ των λοβών παρά στο ίδιο το επιθηλιακό συστατικό [3].



Εικόνα 1: Πρόσθια όψη και διατομή του μαστού. (CDC)

1.2 Καρκίνος του μαστού.

Ο καρκίνος του μαστού (BC) είναι μια από τις πιο συχνές κακοήθειες και η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως. Περίπου το 20% των καρκίνων του μαστού είναι κληρονομικοί[5]. Εκτιμάται ότι οι κληρονομικές γενετικές μεταλλάξεις παίζουν σημαντικό ρόλο στο 5% έως 10% όλων των καρκίνων. Τα πιο σημαντικά γονίδια που σχετίζονται με τον κληρονομικό καρκίνο είναι τα γονίδια *BRCA 1* και *BRCA 2* για κληρονομικό σύνδρομο καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών (HBOC) και το γονίδιο *TP53* για το σύνδρομο Li-Fraumeni. Αναφέρεται ότι το 7% του καρκίνου του μαστού και το 13% των καρκίνων των ωοθηκών οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και

BRCA2 [6]. Ο καρκίνος του μαστού διακρίνεται σε κληρονομικό, οικογενή και σποραδικό καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, κληρονομικός ονομάζεται ο καρκίνος που παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στους συγγενείς των καρκινοπαθών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Όταν δεν είναι γνωστό το κληρονομικό γονίδιο, ονομάζεται οικογενής. Αντίθετα στον σποραδικό καρκίνο, δεν υπάρχει Μενδελική κληρονομικότητα [7]. Ιστολογικά, ο καρκίνος του μαστού, συνήθως προέρχεται από τα επιθηλιακά κύτταρα των τελικών λοβίων των αδένων. Ο πιο συνηθισμένος τύπος είναι το πορώδες καρκίνωμα όπου τα καρκινικά κύτταρα των ενδολόβιων πόρων ή των μικρών κλάδων των γαλακτοφόρων πόρων διηθούν τους γειτονικούς ιστούς, σχηματίζοντας μία ψηλαφητή μάζα[8].

1.2.1 Καρκινογένεση.

Ο καρκίνος αποτελεί γενετικό νόσημα, ασχέτως αν είναι αποτέλεσμα σωματικής μετάλλαξης (σποραδικός) ή κληρονομικότητας. Τα γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις ευθύνονται για την δημιουργία του καρκίνου κατατάσσονται σε δύο κατηγορίες: στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια με την σειρά τους διακρίνονται σε γονίδια-φρουρούς και σε γονίδια κυτταρικής φροντίδας.

Αναλυτικότερα, τα ογκογονίδια είναι μεταλλαγμένα αλληλόμορφα των πρωτο-ογκογονιδίων και ευθύνονται για την ογκογένεση μέσω της ανώμαλης ενεργοποίησης του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της κυτταρικής διαίρεσης ή μέσω της καταστολής της απόπτωσης. Φυσιολογικά, τα πρωτο-ογκογονίδια κωδικοποιούν πρωτεΐνες οι οποίες οδηγούν στην αύξηση και επιβίωση των κυττάρων.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια – φρουροί είναι υπεύθυνα για την ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης. Η απώλεια της λειτουργίας τους οδηγεί σε ανεξέλεγκτη αύξηση των κυττάρων. Φυσιολογικά κωδικοποιούν ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και διαμεσολαβητές του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. Από την άλλη τα ογκοκατασταλτικά γονίδια κυτταρικής φροντίδας εμποδίζουν την συσσώρευση μεταλλάξεων στα ογκογονίδια και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια – φρουρούς, οι οποίες οδηγούν σε ανάπτυξη καρκίνου.

Η εκκίνηση της δημιουργίας του όγκου γίνεται με μία σειρά από μεταλλάξεις σε ένα ή περισσότερα γονίδια που ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση και τον κυτταρικό

θάνατο. Στη συνέχεια ο όγκος αναπτύσσεται με συσσώρευση επιπρόσθετων γενετικών βλαβών που προκαλούνται από μεταλλάξεις. Αυτό έχει ως συνέπεια την ελαττωματική έκφραση των γονιδίων που επάγουν την αγγειογένεση, καθώς και την εξάπλωση του καρκίνου σε γειτονικούς ιστούς. Κατόπιν η αρχική μετάλλαξη που οδήγησε στην ογκογένεση, μπορεί να κληρονομηθεί μέσω της γαμετικής σειράς έχοντας ως αποτέλεσμα την εκδήλωση ενός κληρονομικού καρκινικού συνδρόμου και κατ' επέκταση στη δημιουργία του καρκίνου [7].

1.3 Μοριακοί υπότυποι καρκίνου του μαστού: Τριπλά αρνητικός καρκίνος.

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί μια ετερογενή ασθένεια με διαφορετικούς μοριακούς υπότυπους. Πιο συγκεκριμένα, ταξινομείται σε πέντε μοριακούς υπότυπους: Luminal A, Luminal B, HER 2+, τριπλά αρνητικός και υπότυπος φυσιολογικού μαστού – αταξινόμητος. Η ταυτοποίηση των μοριακών υποτύπων είναι απαραίτητη για την σωστή διαχείριση του καρκίνου, καθώς προβλέπουν την πρόγνωση και την κλινική έκβαση. Η εξέλιξη της νόσου διαφέρει σε κάθε περίπτωση και απαιτείται διαφορετική θεραπεία. Είναι γνωστό ότι οι καρκίνοι με θετικούς υποδοχείς ορμονών έχουν καλύτερη ανταπόκριση στην ορμονική θεραπεία σε σχέση με τους υπόλοιπους υπότυπους.

Αναλυτικότερα, ο υπότυπος Luminal A, αποτελεί το 30 με 40% όλων των διηθητικών καρκίνων του μαστού. Είναι όγκοι που εκφράζουν οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) και υποδοχείς προγεστερόνης (PR) αλλά όχι τους υποδοχείς επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER-2). Αντίθετα ο υπότυπος Luminal B μπορεί και να εκφράσει τον υποδοχέα HER 2. Οι συγκεκριμένοι υπότυποι είναι οι πιο συχνοί και φαίνεται να έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους τριπλά αρνητικούς καρκίνους. Όσον αφορά τον υπότυπο HER 2+, είναι πιο επιθετικός και αποτελεί το 12 με 20% όλων των διηθητικών καρκίνων του μαστού [9][10].

Ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού (TNBC) είναι ένας επιθετικός υπότυπος, ο οποίος χαρακτηρίζεται από την έλλειψη έκφρασης των υποδοχέων οιστρογόνων (ER) και προγεστερόνης (PR), καθώς και από την απουσία ενίσχυσης του γονιδίου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα τύπου 2 (HER-2). Αντιπροσωπεύει το 10-15% των συνολικών περιπτώσεων

καρκίνου του μαστού [11]. Το ποσοστό TNBC στην καυκάσια φυλή είναι 15% ενώ στον Αφροαμερικάνικο πληθυσμό φτάνει το 35%. Κλινικά ο TNBC σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο και με όγκους υψηλότερου βαθμού με αποτέλεσμα την εμφάνιση αυξημένου κινδύνου υποτροπής της νόσου καθώς και χαμηλά ποσοστά επιβίωσης πέντε ετών σε σχέση με άλλους καρκίνους του μαστού [10]. Όσον αφορά τη διάγνωση του TNBC χρησιμοποιούνται δύο βήματα για την ταυτοποίηση του, η απεικόνιση που περιλαμβάνει την μαστογραφία, τον υπέρηχο μαστού και την μαγνητική τομογραφία και η ανοσοϊστοχημεία (IHC). Υπάρχουν όμως αρκετά προβλήματα με τις παραπάνω μεθόδους που δυσκολεύουν την ανίχνευση του όγκου. Αρχικά μια μαστογραφία εκπέμπει μια ποσότητα ακτινοβολίας που δεν εισχωρεί εύκολα στον ιστό του μαστού και έτσι η διάγνωση γίνεται μέσω της παρατήρησης ασβεστοποιήσεων, δηλαδή λευκών κηλίδων ή μαζών. Αυτό πολλές φορές οδηγεί σε ψευδώς θετικά ή ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Επιπλέον οι παρενέργειες της ακτινοβολίας από τις μαστογραφίες μπορεί να συμβάλουν στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε άτομα υψηλού κινδύνου καθώς και σε άτομα με επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό. Από την άλλη, ο υπέρηχος χρησιμοποιείται όταν ένα ογκίδιο ή πρήξιμο δεν ανιχνεύεται από την μαστογραφία και έτσι με την μέθοδο αυτή, μπορούμε να διακρίνουμε έναν όγκο από τις κύστες του μαστού. Η διαφορά μεταξύ των κύστεων του μαστού και των όγκων είναι ότι οι πρώτες συνήθως είναι καλοήθειες ενώ οι συμπαγείς όγκοι απαιτούν περισσότερη διερεύνηση για να χαρακτηριστεί ο βαθμός της κακοήθειας. Όσον αφορά την μαγνητική τομογραφία, χρησιμοποιείται σε άτομα υψηλού κινδύνου για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας της νόσου καθώς είναι μία μέθοδος που ανιχνεύει τον καρκίνο σε πρώιμα στάδια, σε σύγκριση με τις προηγούμενες μεθόδους. Όμως η μαγνητική τομογραφία εντοπίζει μόνο την παρουσία καρκίνου και όχι τους τύπους του. Τέλος η ανοσοϊστοχημεία πραγματοποιείται με χρώση κυττάρων με βιοδείκτες όπως οι υποδοχείς ορμονών (υποδοχέας οιστρογόνου, υποδοχέας προγεστερόνης και ανθρώπινος υποδοχέας επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2). Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις από την Αμερικάνικη εταιρία κλινικής ογκολογίας, για να μειωθεί η συχνότητα των ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων ο έλεγχος με ανοσοϊστοχημεία για τους ER και PR χαρακτηρίζεται θετικός μόνο εάν η παρουσία ανοσοαντιδραστικών καρκινικών κυττάρων αντιπροσωπεύει την ελάχιστη τιμή 1%. Στη συνέχεια, θα πρέπει να γίνει επιβεβαίωση του HER2 μέσω

φθορισμού in situ (FISH) για να αποφευχθεί οποιαδήποτε πιθανή ψευδώς θετική ή ψευδώς αρνητική διάγνωση που θα επηρεάσει την κατεύθυνση και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας [11].

1.4 Μεταστατικός καρκίνος.

Η μετάσταση του καρκίνου, δηλαδή η μεταφορά των καρκινικών κυττάρων από μια πρωτογενή βλάβη σε περιφερειακά όργανα του σώματος, είναι η κύρια αιτία θανάτου στους καρκινοπαθείς [13]. Ο καρκίνος του μαστού διασπείρεται μέσω των λεμφαγγείων, τα οποία μεταφέρουν τα καρκινικά κύτταρα από τους μαστούς στους λεμφαδένες και ειδικότερα σε αυτούς που βρίσκονται στις μασχάλες. Τα καρκινικά κύτταρα εγκαθίστανται στους λεμφαδένες δημιουργώντας φωλιές καρκινικών κυττάρων. Ωστόσο η επικοινωνία μεταξύ των λεμφικών οδών, των μασχαλιαίων, των τραχηλικών και επαστερνικών λεμφαδένων μπορεί να οδηγήσει σε μεταφορά των καρκινικών κυττάρων στους υπερκλείδιους λεμφαδένες, στον άλλο μαστό και στην κοιλιά. Ωστόσο στους μασχαλιαίους λεμφαδένες οδηγείται το μεγαλύτερο ποσοστό της λεμφικής παροχέτευσης, με αποτέλεσμα να αποτελούν την πιο συχνή θέση μετάστασης του καρκίνου του μαστού. Παράλληλα αν υπάρξει μεγέθυνση των ψηλαφητών μασχαλιαίων λεμφαδένων υπάρχει περίπτωση να οφείλεται σε μετάσταση, χωρίς βέβαια να σημαίνει ότι η απουσία μεγέθυνσης ισούται και με απουσία μετάστασης [1].

1.5 Καρκίνος του μαστού στους άνδρες.

Ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται και σε άνδρες, σε ποσοστό 1,5%, αλλά οι επιπτώσεις του είναι σοβαρές καθώς δύσκολα ανιχνεύεται. Συνήθως γίνεται αντιληπτός μετά από εκτεταμένες μεταστάσεις σε όργανα όπως οι μασχαλιαίοι λεμφαδένες, ο υπεζωκότας, ο πνεύμονας, το ήπαρ, το δέρμα και τα οστά. Στις Η.Π.Α ο καρκίνος του μαστού προσβάλλει 1000 άνδρες ετησίως [1]. Οι παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, οι ασθένειες που σχετίζονται με τον υπερετρογονισμό, όπως η κίρρωση και το σύνδρομο Klinefelter, η έκθεση σε ακτινοβολία, η αντικατάσταση ορμονών με οιστρογόνα, η μαύρη φυλή και η παχυσαρκία. Όσον αφορά την κλινική εικόνα, ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει οζίδια, αναστροφή της θηλής και γυναικομαστία. Επίσης μπορεί να εμφανίσει εκκρίσεις, ψηλαφητή μασχαλιαία αδеноπάθεια και δερματικό έλκος. Σε

αντίθεση με τις γυναίκες, οι άνδρες έχουν περισσότερους όγκους, υψηλότερες πιθανότητες μετάστασης και το στάδιο διάγνωσης τείνει να είναι πιο προχωρημένο. Τα ποσοστά επιβίωσης και η πρόγνωση μεταξύ των δύο φύλων είναι παρόμοια όταν συγκρίνονται ασθενείς στο ίδιο στάδιο και με τα ίδια χαρακτηριστικά του όγκου [14]. Αξίζει να αναφερθεί ότι τις τελευταίες δεκαετίες υπάρχει μία αύξηση των περιστατικών λόγω της αύξησης της παχυσαρκίας και του προσδόκιμου ζωής. Επίσης το μοριακό επίπεδο διαφέρει ανάμεσα στα δύο φύλα, παρόλα αυτά χρησιμοποιείται η ίδια θεραπεία και στις δύο περιπτώσεις. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας της σπανιότητας της νόσου και της δυσκολίας οργάνωσης κλινικών δοκιμών στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα. Σχετικά με την παθογένεια της νόσου, πρέπει να σημειωθεί ότι οφείλεται σε μεταλλαγές στα γονίδια προδιάθεσης του καρκίνου του μαστού σε ποσοστό 4-40% και έτσι η γενετική συμβουλευτική είναι απαραίτητη σε όλους τους άντρες που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού. Στη συνέχεια θα πρέπει να υποβληθούν σε γενετικές εξετάσεις για τον προσδιορισμό των υπεύθυνων γονιδίων. Παρόλα αυτά, οι άνδρες εξακολουθούν να είναι λιγότερο πιθανό να υποβληθούν στο τεστ για πολλούς λόγους, οι οποίοι κυμαίνονται από ατομικούς και ψυχολογικούς παράγοντες έως την εξοικείωση με το ζήτημα από τους επαγγελματίες υγείας [15].

2 Κληρονομικός καρκίνος του μαστού.

Τα κληρονομικά γονίδια που είναι υπεύθυνα για τον καρκίνο του μαστού, ταξινομούνται ως γονίδια υψηλής, μέτριας/ενδιάμεσης ή χαμηλής διεισδυτικότητας με βάση τον σχετικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Τα γονίδια υψηλής διεισδυτικότητας(ή υψηλού κινδύνου) θεωρούνται εκείνα τα οποία όταν μεταλλάσσονται, αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου περίπου 4 φορές περισσότερο σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια μέτριας διεισδυτικότητας (ή μέτριου κινδύνου) παρέχουν 2-4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου και τέλος τα γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας είναι εκείνα που σχετίζονται με 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού[16].

2.1 Γονίδια με Υψηλή Διεισδυτικότητα.

2.1.1 BRCA1 και BRCA2.

Οι επιστήμονες ανακάλυψαν τη δεκαετία του 1990 ότι τα *BRCA1* και *BRCA2* είναι γονίδια ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Συμμετέχουν στην επιδιόρθωση του DNA και επομένως είναι γονίδια καταστολής όγκων, καθώς έχουν σημαντικό ρόλο στη διασφάλιση της σταθερότητας του γενετικού υλικού του κυττάρου. Υπάρχουν εκατοντάδες μεταλλάξεις που εντοπίζονται σε αυτά τα γονίδια. Λειτουργικές ελλείψεις που οφείλονται σε αυτές τις μεταλλάξεις επηρεάζουν την επιδιόρθωση του DNA και προκαλούν παρατυπίες στη σύνθεση του. Το *BRCA1* δεν εκφράζεται μόνο στους ενδοκρινικούς ιστούς, αλλά και σε άλλα κύτταρα όπως τα νευροεπιθηλιακά στο αρχικό στάδιο της κυτταρικής ανάπτυξης. Το *BRCA2* επίσης εκφράζεται σε μεγάλη ποικιλία ιστών σε υψηλότερα ποσοστά στο στήθος και στον θύμο αδένα και σε χαμηλότερα ποσοστά στον πνεύμονα, στις ωοθήκες και στον σπλήνα. Το *BRCA1* βρίσκεται στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 17 (17q21) ,έχει 24 εξόνια και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 1863 αμινοξέα. Το *BRCA2* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q12, αποτελείται από 27 εξόνια, με το εξόνιο 11 να είναι το μεγαλύτερο και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που αποτελείται από 3418 αμινοξέα (10,2 kb) [17][18]. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα δύο γονίδια μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία της πρωτεΐνης, και ως εκ τούτου η βλάβη στο DNA μπορεί να μην

αποκατασταθεί σωστά. Έτσι, τα κύτταρα είναι επιρρεπή στην εμφάνιση γενετικών μεταλλάξεων, οι οποίες με την σειρά τους οδηγούν στην δημιουργία καρκίνου. Οι γυναίκες διατρέχουν κίνδυνο 57% έως 60% και 49% έως 55% να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού εφόσον φέρουν μετάλλαξη *BRCA1* ή *BRCA2* αντίστοιχα. Επίσης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης δεύτερου καρκίνου του μαστού στον αντίπλευρο μαστό και αυτός ο κίνδυνος εξαρτάται από την ηλικία. Όσες έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού σε νεότερη ηλικία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ετερόπλευρη κακοήθεια σε σύγκριση με εκείνες που διαγιγνώσκονται σε μεγαλύτερη ηλικία [19].

2.1.2 PTEN

Το γονίδιο *PTEN* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q23.3 και η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από αυτό, η φωσφατιδυλινοσιτόλη 3-κινάση (PI3K), ελέγχει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό οδηγώντας τα κύτταρα σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο όταν αυτός είναι απαραίτητος. Το μη φυσιολογικό γονίδιο *PTEN* δεν μπορεί να ενεργοποιήσει τη διακοπή και την απόπτωση του κυτταρικού κύκλου και προκαλεί ανεξέλεγκτη κυτταρική αύξηση. Το παθολογικό γονίδιο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατούντα χαρακτήρα. Η απώλεια της λειτουργίας του γονιδίου *PTEN* συσχετίζεται με πολλές πρωτογενείς και μεταστατικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Επίσης οι μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο ευθύνονται για το σύνδρομο Cowden (CS) ή το σύνδρομο όγκου *PARTEN* hamartoma [19][20]. Οι γυναίκες με νόσο Cowden διατρέχουν πολύ υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, καθώς περίπου το 85% των γυναικών με το σύνδρομο, αναπτύσσουν καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή στη ζωή τους [21].

2.1.3 TP53 - Σύνδρομο Li-Fraumeni .

Το *TP53* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη p53, η οποία με την σειρά της ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο, επιδιορθώνει το DNA, ελέγχει την απόπτωση, την κυτταρική γήρανση και τον μεταβολισμό. Το μεταλλαγμένο γονίδιο ευθύνεται για το σπάνιο καρκινικό σύνδρομο Li-Fraumeni

(LFS), το οποίο κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Το LFS αντιπροσωπεύει περίπου το 1% όλων των καρκίνων του μαστού. Ο BC είναι η πιο συχνή κακοήθεια μεταξύ των γυναικών φορέων της μετάλλαξης *TP53* και παρόλο που ευθύνεται μόνο για ένα μικρό ποσοστό των καρκίνων του μαστού, οι γυναίκες με το σύνδρομο έχουν κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου 56% μέχρι την ηλικία των 45 ετών και άνω του 90% μέχρι την ηλικία των 60 ετών. Επίσης το LFS παρουσιάζει 60 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο πρώιμης έναρξης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Μελέτες έχουν δείξει ότι το 3% έως 8% των γυναικών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού κάτω των 30 ετών, χωρίς σημαντικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου, έχουν μετάλλαξη *TP53* [19][20].

2.1.4 *STK11*- Σύνδρομο Peutz-Jeghers

Το σύνδρομο Peutz-Jeghers είναι μια σχετικά σπάνια διαταραχή με εκτιμώμενη συχνότητα περίπου 1 στις 25.000 έως 300.000 γεννήσεις. Κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και συνήθως οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *STK11* (*LKB1*) στο χρωμόσωμα 19p13.3. Το *STK11* είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο που ρυθμίζει την πολικότητα των κυττάρων. Το γονίδιο αυτό, κωδικοποιεί σερίνη/θρεονίνη κινάση 11 που έχουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Στα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου, ανήκει ο πολύποδας του γαστρεντερικού, οι βλεννοδερματικές χρωστικές κηλίδες και διάφοροι τύποι καρκίνων, όπως ο καρκίνος του μαστού, του ενδομητρίου, των ωοθηκών κ.α. [22][23].

2.1.5 Γονίδιο *CDH1*

Το ογκοκατασταλτικό γονίδιο *CDH1* βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q22.1 και κωδικοποιεί την E καντχερίνη, μια διαμεμβρανική εξαρτώμενη από το ασβέστιο πρωτεΐνη που εμπλέκεται στην σύνδεση κυττάρων. Το μεταλλαγμένο γονίδιο αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοβιακού καρκίνου του μαστού (LBC) καθώς και τον κίνδυνο για διάχυτο τύπο γαστρικού καρκίνου (DGC). Η απώλεια της συγκεκριμένης πρωτεΐνης ευνοεί τις μεταστάσεις του καρκίνου και παρουσιάζει κακή πρόγνωση και μικρότερη συνολική επιβίωση. Οι γυναίκες που φέρουν το

μεταλλαγμένο γονίδιο έχουν 39-52% πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού έως την ηλικία των 80 ετών. Για τον λόγο αυτό, σύμφωνα με τις οδηγίες από το Εθνικό Γενικό Δίκτυο Καρκίνου, οι συγκεκριμένες γυναίκες πρέπει να υποβάλλονται σε ετήσια μαστογραφία και σε μαγνητική τομογραφία από την ηλικία των 30 ετών [24][25].

2.2 Γονίδια με Μέση Διευσδυτικότητα

2.2.1 Γονίδιο *PALB2*

Το *PALB2* αναγνωρίστηκε αρχικά ως πρωτεΐνη που αλληλεπιδρά με το *BRCA2* και αργότερα, με το *BRCA1* και λειτουργεί ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο. Η έλλειψη της λειτουργίας του σχετίζεται με την αναιμία Fanconi καθώς και με τον καρκίνο του μαστού και του παγκρέατος. Η αναιμία Fanconi είναι μια σπάνια νόσος που κληρονομείται με υπολειπόμενο αυτοσωμικό χαρακτήρα, και παρουσιάζει αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου και δυσλειτουργία του μυελού των οστών. Τα άτομα που φέρουν το μεταλλαγμένο γονίδιο έχουν 2 έως 4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα μελέτης, στην οποία συμμετείχαν 362 μέλη από 154 οικογένειες, ο κίνδυνος αυξάνεται 8 έως 9 φορές σε άτομα μικρότερα των 40 ετών, 6 έως 8 φορές σε άτομα ηλικίας 40 με 60 ετών και 5 φορές σε άτομα άνω των 60 ετών. Για τον λόγο αυτό, είναι απαραίτητο να εντοπισθεί η συγκεκριμένη μετάλλαξη με την συμβολή της γενετικής συμβουλευτικής καθώς η έγκαιρη ανίχνευση των παραλλαγών του *PALB2* μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερη πρόγνωση και σε πιο αποτελεσματική θεραπεία [19][20][26].

2.2.2 Γονίδιο *ATM* - Σύνδρομο Ataxia Telangiectasia (AT)

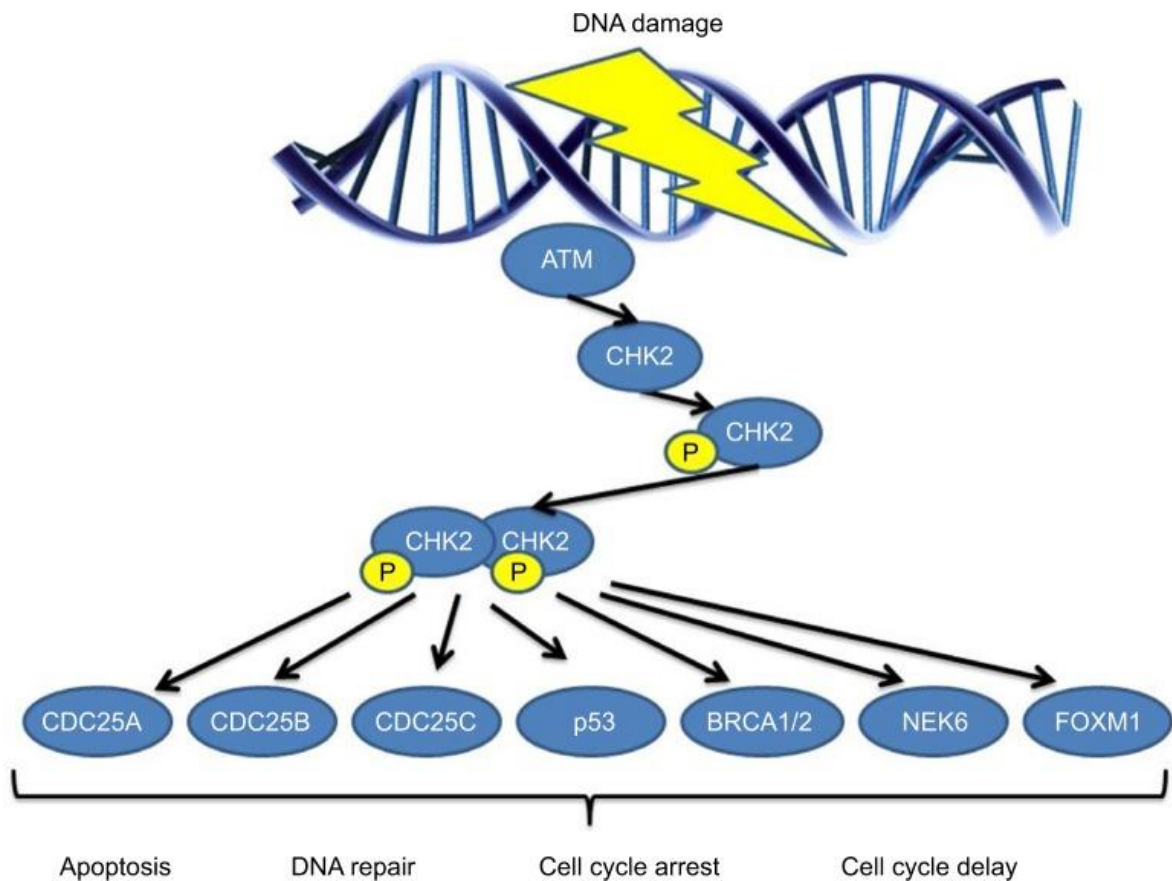
Το μεταλλαγμένο γονίδιο κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο και οι φορείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά πριν από 40 χρόνια όταν οι γυναίκες που είχαν συγγενείς πρώτου βαθμού με AT είχαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Το φυσιολογικό γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q22.3 και

περιλαμβάνει 69 εξόνια. Κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 3056 αμινοξέων μεγέθους περίπου 370 kD και συμμετέχει στους μηχανισμούς ελέγχου των λαθών του γενετικού υλικού, στον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου και στην έναρξη της απόπτωσης όταν αυτή είναι απαραίτητη. Μεταλλάξεις και στα δύο αλληλόμορφα του γονιδίου προκαλούν το σύνδρομο Ataxia Telangiectasia , μία διαταραχή που οδηγεί σε προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία, οφθαλμοδερματική τελαγγειεκτασία, οφθαλμοκινητική απραξία, ανοσοανεπάρκεια, αυξημένη άλφα φετοπρωτεΐνη ορού, υπερευαισθησία στην ιοντίζουσα ακτινοβολία και υψηλή συχνότητα καρκίνου, κυρίως λεμφοειδούς προέλευσης. Κύτταρα από ασθενείς με AT, κατά την έκθεση σε ιοντίζουσα ακτινοβολία ή ραδιομιμητικές χημικές ουσίες, εμφανίζουν αυξημένο αριθμό σπασίματος του δίκλωνου DNA . Οι ασθενείς με Ataxia Telangiectasia έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης λεμφοειδών καρκίνων που συνήθως αναπτύσσονται στις πρώτες δύο δεκαετίες της ζωής. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο για συμπαγείς όγκους συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού και του στομάχου [27].

2.2.3 Γονίδιο *CHEK2*.

Το γονίδιο *CHEK2* εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 22q12.1 και εκφράζει μια κινάση σερίνης/θρεονίνης που ενεργοποιείται κατά τη βλάβη του DNA και σχετίζεται με την επιδιόρθωση του DNA, τη διακοπή του κυτταρικού κύκλου ή την απόπτωση ως απάντηση στην αρχική βλάβη. Είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο και η απώλεια της λειτουργίας του λόγω μεταλλάξεων, έχει συσχετιστεί με διάφορους τύπους καρκίνου, ειδικότερα με τον καρκίνο του μαστού. Το γονίδιο *CHEK2* ενεργοποιείται μετά από βλάβη στο DNA και πιο συγκεκριμένα η κινάση ATM ενεργοποιεί την πρωτεΐνη *CHEK2* μέσω φωσφοριλίωσης στη θέση Thr68, γεγονός που προκαλεί τον διμερισμό του γονιδίου επιτρέποντάς του να αποκτήσει δραστηριότητα κινάσης. Σε αυτή τη μορφή αλληλεπιδρά με τα γονίδια *CDC25A*, *CDC25B*, *CDC25C*, *P53*, *BRCA1*, *BRCA2*, *NEK6* και *FOXM1* (Εικόνα 2). Επομένως, το γονίδιο *CHEK2* είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και η ανώμαλη λειτουργία του ενδέχεται να οδηγήσει σε καρκίνο. Παρόλο που οι μεταλλάξεις *CHEK2* είναι σπάνιες, ο κίνδυνος δημιουργίας καρκίνου του μαστού είναι μεγαλύτερος στους φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου. Αυτός ο κίνδυνος σχετίζεται με το οικογενειακό ιστορικό, δηλαδή αυξάνεται στις

περιπτώσεις που οι φορείς έχουν συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού με το μεταλλαγμένο γονίδιο. Αναλυτικότερα οι φορείς χωρίς επιβαρυσμένο οικογενειακό ιστορικό παρουσιάζουν 20% πιθανότητα να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού, ενώ αυτό το ποσοστό αυξάνεται έως 44% σε όσους έχουν συγγενείς πρώτου ή δεύτερου βαθμού με την μετάλλαξη [28].



Εικόνα 2: Μονοπάτι του γονιδίου *CHEK2*.

2.2.4 Γονίδιο *BARD1*.

Το *BARD1* είναι ένα γονίδιο ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη η οποία αλληλεπιδρά κυρίως με το *BRCA1* στην επιδιόρθωση του DNA. Τόσο το *BRCA1*, όσο και το *BARD1* αναλύονται σε κλινικά γονιδιακά πάνελ για ευαισθησία στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Πολλές μεταλλάξεις του *BRCA1*, καθώς και μερικές του *BARD1*,

έχουν προσδιοριστεί ότι είναι κλινικά παθογόνες. Ωστόσο, οι περισσότερες μεταλλάξεις, οι οποίες είναι λάθος αντικαταστάσεις, δεν εμφανίζονται αρκετά συχνά στον πληθυσμό για να θεωρηθούν υπεύθυνες για ανάπτυξη καρκίνου και ταξινομούνται ως μεταλλάξεις αβέβαιης σημασίας (VUS). Επομένως απαιτούνται και άλλες μελέτες για την διεξαγωγή συμπερασμάτων [29].

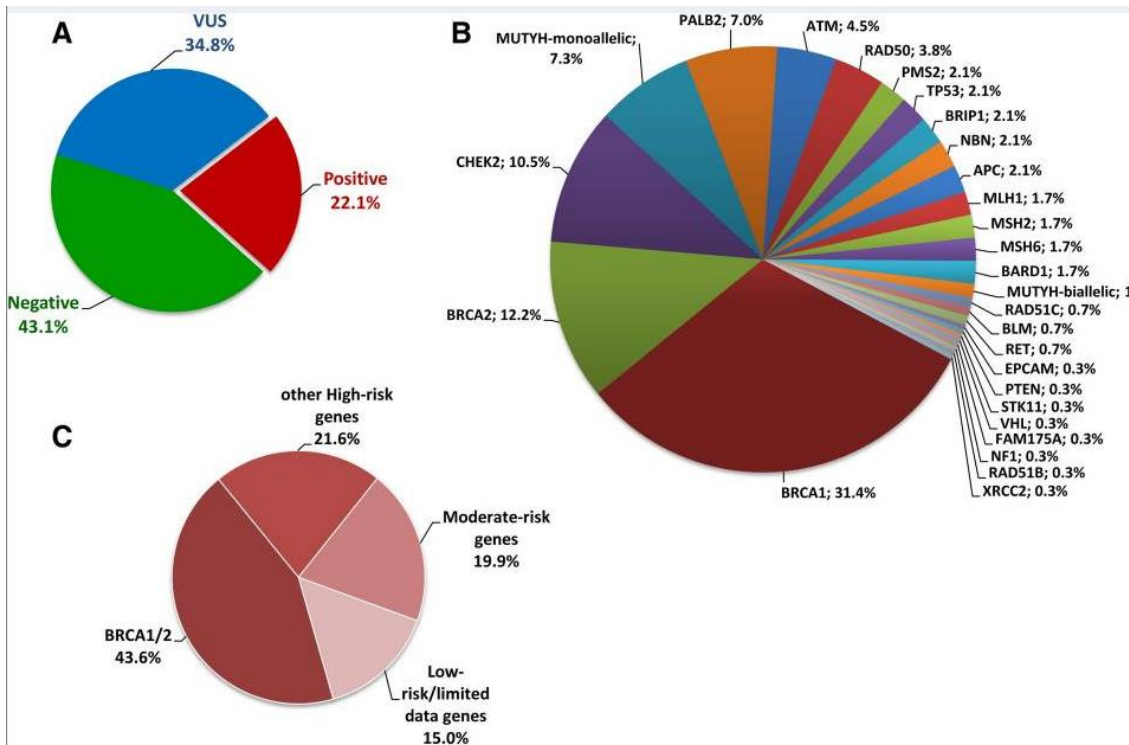
2.3 Γονίδια με Χαμηλή Διεσδυτικότητα.

Εκτός από τα γονίδια υψηλής και μεσαίας διεσδυτικότητας έχουν ανιχνευθεί και γενετικοί τόποι που σχετίζονται με χαμηλό κίνδυνο προδιάθεσης στον καρκίνου του μαστού. Οι μεταλλάξεις στα γονίδια χαμηλής διεσδυτικότητας είναι σημαντικές για την καρκινογένεση καθώς αλληλεπιδρούν με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες. Ο μηχανισμός για την ανάπτυξη καρκίνου μπορεί να είναι μέσω της ενεργοποίησης γονιδίων που προάγουν τον πολλαπλασιασμό και όχι την απενεργοποίηση της επιδιόρθωσης του DNA, που είναι ο πιο συνηθισμένος μηχανισμός που παρατηρείται στα γονίδια μέτριας ή υψηλής διεσδυσης. Ωστόσο συχνά, τα SNP χαμηλής διεσδυτικότητας βρίσκονται σε μη κωδικές περιοχές του γονιδιώματος καθιστώντας πιο δύσκολη την αναγνώριση ενός υπεύθυνου γονιδίου. Επιπλέον είναι μικρός ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου και έτσι η αξιολόγηση για αλληλόμορφα χαμηλής διεσδυτικότητας δεν αποτελεί προς το παρόν μέρος της τυπικής κλινικής αξιολόγησης για τον καρκίνο του μαστού [30].

2.4 Στατιστικά στοιχεία.

Τα κληρονομικά καρκινικά σύνδρομα που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού ανήκουν στο 5-10% όλων των διαγνωσμένων περιπτώσεων καρκίνου. Η ταυτοποίηση των κληρονομικών γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο, είναι πολύ σημαντική διότι οδηγεί στην κατάλληλη θεραπεία, σε άτομα που νοσοούν. Επιπλέον σε υγιή άτομα που φέρουν το γονίδιο, προβλέπεται πιο συχνή παρακολούθηση, στους ίδιους αλλά και στους συγγενείς τους, ώστε να ανιχνευτούν σε πρώιμο στάδιο οι κακοήθειες που ενδέχεται να εμφανίσουν. Κατά το χρονικό διάστημα μεταξύ Ιουνίου 2014 και Φεβρουαρίου 2018, 1197 άτομα παραπέμφθηκαν στο εργαστήριό για γενετικό έλεγχο και συγκεκριμένα 631 άτομα

από την Ελλάδα (52,7%), 408 από τη Ρουμανία (34,1%) και 158 από την Τουρκία (13,2%). Η διάμεση ηλικία τους ήταν τα 45 έτη (από 8 μηνών έως 87 ετών). Η πλειοψηφία των ατόμων που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν γυναίκες (94%, 1126/1197) ενώ μόνο το 6% (71/1197) ήταν άνδρες. Επιπλέον το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων είχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών. Μια παθογόνα μετάλλαξη βρέθηκε στα 264 από τα 1197 άτομα (22,1%) που συμμετείχαν στην μελέτη ενώ μια παραλλαγή αβέβαιης σημασίας (VUS) εντοπίστηκε στο 34,8% των περιπτώσεων. Όσον αφορά την κατανομή των μεταλλάξεων μεταξύ των ατόμων με θετικά ευρήματα, το 43,6% εντοπίστηκε στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, ενώ το 21,6%, το 19,9% και το 15,0% σε άλλα γονίδια υψηλού, μέτριου και χαμηλού κινδύνου αντίστοιχα (Εικόνα 3). Στην Ελλάδα, το 20,4% των ατόμων που ελέγχθηκαν είχε κάποια μετάλλαξη και πιο συγκεκριμένα το 8,2% ήταν στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, το 5,4% σε άλλα γονίδια υψηλής διείσδυσης, το 5,2% σε γονίδια μέσης διείσδυσης και το 3,8% σε γονίδια χαμηλής διείσδυσης. Συμπερασματικά μέσα από αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι περισσότερες μεταλλάξεις εντοπίστηκαν στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, υποδεικνύοντας τη σημαντική συμβολή αυτών των δύο γονιδίων στην κληρονομική προδιάθεση για καρκίνο. Ωστόσο το 56,4% των μεταλλάξεων παρατηρήθηκαν σε άλλα κληρονομικά γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο, επομένως δεν θα πρέπει η μοριακή ανάλυση να περιορίζεται μόνο στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, διότι η κληρονομική αιτιολογία του καρκίνου θα είχε μειωθεί στο 10,5% των περιπτώσεων [31].



Εικόνα 3: Περιγραφή στατιστικών αποτελεσμάτων.

2.5 Παράγοντες κινδύνου.

Μέσα από επιδημιολογικές έρευνες έχει διαπιστωθεί ότι υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Μερικοί από αυτούς είναι η ηλικία, η εθνικότητα, η διατροφή, η άσκηση κ.α. Αναλυτικότερα η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού και η θνητότητα αυξάνονται με την πάροδο της ηλικίας. Περισσότερα από τα δύο τρίτα των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται σε γυναίκες ηλικίας 50 ετών και άνω. Η πλειοψηφία αυτών των περιπτώσεων είναι σε ανεπτυγμένες χώρες. Για γυναίκες ηλικίας 15-49 ετών, διαγιγνώσκονται διπλάσια περιστατικά καρκίνου του μαστού στις αναπτυσσόμενες χώρες από ό, τι στις ανεπτυγμένες χώρες. Στις Η.Π.Α έχει παρατηρηθεί ότι η μαύρη φυλή παρουσιάζει πιο επιθετικές μορφές καρκίνου από ότι η λευκή φυλή και αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η πρώτη φυλή δεν έχει εύκολη πρόσβαση στην διαγνωστική μαστογραφία και στην έγκαιρη θεραπεία λόγω των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών. Επίσης ο θηλασμός συμβάλει στην πρόληψη του καρκίνου καθώς έχει αποδειχθεί ότι όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια του θηλασμού τόσο μειώνεται ο κίνδυνος. Από την άλλη η χρήση αντισυλληπτικών

χαπιών μπορεί να αυξήσει σε μικρό ποσοστό την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Όσον αφορά τις ορμόνες, τόσο η πρόωγη εμμηνόρροια όσο και η μεγαλύτερη ηλικία στην εμμηνόπαυση, αυξάνουν την έκθεση του ιστού του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής σε ορμόνες, άρα και τον κίνδυνο. Η εγκυμοσύνη σε ηλικία κάτω των 29 μειώνει τον κίνδυνο ενώ η εγκυμοσύνη σε ηλικία άνω των 35 τον αυξάνει. Σχετικά με την σωματική δραστηριότητα, τόσο πριν από τη διάγνωση όσο και μετά, συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού. Επίσης η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 ετών κατά 7% . Υπάρχουν όμως και οι γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν τα ποσοστά ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Σε αυτούς περιλαμβάνονται, το οικογενειακό ιστορικό, η πυκνότητα του μαστού και η σωματική διάπλαση. Ειδικότερα ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών με συγγενή που έχει διαγνωστεί πριν από την ηλικία των 50 ετών. Οι γυναίκες που έχουν έναν συγγενή πρώτου βαθμού με καρκίνο του μαστού παρουσιάζουν περίπου διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ο κίνδυνος αυξάνεται όσο νεότερος ήταν ο συγγενής κατά τη διάγνωση και όσο μεγαλύτερος είναι ο αριθμός των συγγενών πρώτου βαθμού με την νόσο. Περίπου το 20% των καρκινοπαθών έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου. Επίσης η ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε μικρή ηλικία σχετίζεται με μεγάλη πιθανότητα εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου. Πολύ σημαντικό ρόλο έχει και η πυκνότητα του μαστού, δηλαδή οι γυναίκες με μεγάλη πυκνότητα ιστού του μαστού παρουσιάζουν έως και έξι φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για ανάπτυξη καρκίνου σε σχέση με γυναίκες που έχουν χαμηλή πυκνότητα μαστού. Τέλος έχει παρατηρηθεί ότι οι γυναίκες που έχουν ύψος 1,70 ηλικίας 30-70 ετών έχουν 12% υψηλότερη αθροιστική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού από τις γυναίκες με μικρότερο ύψος(155 cm). Αξίζει να σημειωθεί ότι περίπου το 30-35% των καρκίνων του μαστού θα μπορούσαν ίσως να προληφθούν αν βελτιωνόταν ο τρόπος ζωής και μειωνόταν η παχυσαρκία, η σωματική αδράνεια, η κατανάλωση αλκοόλ και η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης [32][33].

3 Γονιδιακός έλεγχος του καρκίνου του μαστού.

3.1 Γενετική συμβουλευτική.

Η γενετική συμβουλευτική και ο έλεγχος για τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, συμβάλλουν στον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου και αποτελούν βασικό μέρος της κλινικής περίθαλψης εδώ και δεκαετίες. Ο έλεγχος του κινδύνου περιλαμβάνει αρκετά στάδια, τα οποία είναι η αξιολόγηση του προσωπικού και οικογενειακού ιστορικού, ο υπολογισμός της πιθανότητας ύπαρξης κάποιας γονιδιακής μετάλλαξης, η συζήτηση για το κόστος και τα αποτελέσματα των δοκιμών, ο σχεδιασμός της επιτήρησης, διάφορες στρατηγικές μείωσης του καρκίνου και ψυχοκοινωνική υποστήριξη, συμπεριλαμβανομένης της λήψης αποφάσεων για την αναπαραγωγή και την πρόληψη. Επιπλέον στην διαδικασία αυτή εμπλέκονται αρκετοί επιστήμονες διαφορετικών ειδικοτήτων όπως γενετικοί σύμβουλοι, γενετιστές, ψυχολόγοι, ογκολόγοι, γυναικολόγοι, χειρουργοί μαστού, κοινωνικοί λειτουργοί κ.α. Στόχος της γενετικής συμβουλευτικής είναι η εύρεση ατόμων με διαφορετικό κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και ο διαχωρισμός τους σε άτομα με μεταλλάξεις σε γονίδια υψηλού, μέτριου ή χαμηλού κινδύνου.

Αρχικά οι γενετικοί σύμβουλοι επισκέπτονται τα άτομα που χρήζουν αξιολόγησης, προκειμένου να εκτιμήσουν τον κίνδυνο, να συζητήσουν τις ενδείξεις και τις πιθανές επιπτώσεις των αποτελεσμάτων των δοκιμών και να ενημερώσουν για πιθανές μελλοντικές εξετάσεις. Επίσης πρέπει να συζητηθούν, οι κίνδυνοι και οι περιορισμοί των γενετικών εξετάσεων καθώς και τα οφέλη του ελέγχου που είναι η επιτήρηση, οι στρατηγικές πρόληψης και η χειρουργική επέμβαση για μείωση του κινδύνου. Οι πληροφορίες που πρέπει να συλλέγονται είναι το οικογενειακό ιστορικό για τέσσερις γενεές, το προσωπικό ιστορικό και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως το αλκοόλ, το κάπνισμα, η διατροφή και το επάγγελμα. Στο προσωπικό ιστορικό περιλαμβάνεται η ηλικία, η φυσική κατάσταση, το ιστορικό αναπαραγωγής και στη περίπτωση ύπαρξης καλοήθης ή κακοήθης όγκου καταγράφεται η ηλικία κατά τη διάγνωση, το πρωτογενές όργανο, η παθολογία, το στάδιο και ο βαθμός του όγκου, καθώς και η θεραπεία που ακολούθησε ο ασθενής όπως χειρουργική επέμβαση, χημειοθεραπεία, ακτινοβολίες και ορμονική θεραπεία. Κατά τη διάρκεια της συμβουλευτικής μετά το τεστ, εξηγούνται τα αποτελέσματα των εξετάσεων, συζητείται ξανά ο κίνδυνος

καρκίνου και οι διαθέσιμες ιατρικές επιλογές. Θα πρέπει να συνεχίζεται η κλινική εκτίμηση, ειδικά στις περιπτώσεις που δεν υπάρχει διάγνωση και να μελετάται ο κίνδυνος επανεμφάνισης σε όσους έχουν νοσήσει. Τέλος θα πρέπει να παρέχεται ψυχολογική υποστήριξη, καθώς τα άτομα αυτά βιώνουν έντονο στρες και δεν είναι σε θέση από μόνα τους να αντιμετωπίσουν την κατάσταση, επομένως παραπέμπονται σε ψυχοθεραπεία [7] [34].

3.2 Μοντέλα αξιολόγησης κινδύνου.

Το μοντέλο Gail σχεδιάστηκε το 1989 από το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου και το National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project και αποτελούσε ένα από τα πρώτα στατιστικά μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Περιλαμβάνει οκτώ ερωτήσεις που βασίζονται κυρίως στο προσωπικό ιστορικό, όπως η ηλικία στην πρώτη έμμηνο ρύση, η ηλικία κατά την πρώτη γέννα και ο αριθμός των προηγούμενων βιοψιών του μαστού, με περιορισμένη εξέταση των γενετικών παραγόντων όπως το οικογενειακό ιστορικό. Το μοντέλο Gail δεν λαμβάνει υπόψη το οικογενειακό ιστορικό πέρα από τα μέλη της οικογένειας πρώτου βαθμού και είναι κατάλληλο για χρήση σε ασθενείς που δεν έχουν διαγνωστεί ποτέ με καρκίνο *in situ* ή διηθητικό καρκίνο. Η απουσία του οικογενειακού ιστορικού, καθιστά το μοντέλο Gail λιγότερο πιθανό να προσδιορίσει εάν η μαγνητική τομογραφία μαστού πρέπει να πραγματοποιηθεί για συμπληρωματικό έλεγχο.

Το μοντέλο Claus περιλαμβάνει ανάλυση του οικογενειακού ιστορικού χωρίς να περιορίζεται μόνο στα άτομα πρώτου ή δεύτερου βαθμού. Στο οικογενειακό ιστορικό μελετάται και ο κίνδυνος για τον καρκίνο των ωοθηκών και εντοπίζει τον κίνδυνο για αμφοτερόπλευρη νόσο. Το συγκεκριμένο μοντέλο έχει αποδειχθεί ότι ωφελεί τις γυναίκες που κινδυνεύουν από προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού.

Το μοντέλο Tyrer – Cuzick είναι ένα από τα πιο ολοκληρωμένα μοντέλα και προς το παρόν αποτελεί ένα από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα για την εκτίμηση του κινδύνου. Περιλαμβάνει αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό, καθώς και προσωπικό ιστορικό για κάθε μέλος της οικογένειας. Η τελευταία έκδοση του μοντέλου (έκδοση 8) περιλαμβάνει πλέον και την μαστογραφική πυκνότητα του μαστού ως παράγοντα κινδύνου. Ένα από τα ελάχιστα μειονεκτήματα στη χρήση αυτού του

μοντέλου είναι ότι μπορεί να απαιτείται περισσότερος χρόνος για να εκτελεστεί λόγω του βαθμού της πληρότητάς του.

Υπάρχουν επίσης αρκετά μοντέλα που ασχολούνται αποκλειστικά με τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* όπως το BRCAPRO με ευαισθησία 85%. Το μοντέλο BOADICEA περιλαμβάνει αρκετά γονίδια χαμηλής διεισδυτικότητας που μπορεί να ευθύνονται για τον καρκίνο του μαστού. Σε σύγκριση με άλλα μοντέλα, δεν είναι τόσο στατιστικά σημαντικό όσο το μοντέλο BRCAPRO για τον προσδιορισμό των φορέων μετάλλαξης και των μη φορέων [35].

3.3 Εμπόδια στον γενετικό έλεγχο.

Ένα εμπόδιο στη γενετική εξέταση του καρκίνου που πρέπει να αντιμετωπιστεί, είναι η απαίτηση από ορισμένα νοσοκομειακά συστήματα και ορισμένους ασφαλιστές να παρέχεται γενετική συμβουλευτική πριν από τον γονιδιακό έλεγχο. Ενώ η πρόθεση αυτής της απαίτησης είναι λογική, η συνέπεια ήταν να μειωθεί ο αριθμός των ατόμων που ζητούν γενετικό έλεγχο, λόγω του ανεπαρκούς εργατικού δυναμικού στην κλινική γενετική συμβουλευτική και της κακής γεωγραφικής κατανομής των συμβούλων. Επίσης οι δοκιμές που διατίθενται στο εμπόριο διαφέρουν σημαντικά στον αριθμό των γονιδίων που αναλύουν, στον χρόνο και στο κόστος. Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι στην περίπτωση που εντοπίζονται μεταλλάξεις σε περισσότερα από ένα γονίδια, μπορεί να περιπλέξουν τις συστάσεις διαχείρισης κινδύνου. Δεν υπάρχουν οδηγίες σχετικά με σωστές διαδικασίες και στρατηγικές διαχείρισης κινδύνου μετά την εξέταση, ειδικά όταν εντοπίζονται μεταλλάξεις σε γονίδια μέτριας διείσδυσης με υψηλό ποσοστό VUS. Για παράδειγμα, παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *BARD1* οδηγούν σε πιθανή αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν αυξημένο έλεγχο, επιτήρηση ή μέτρα για μείωση του κινδύνου. Ομοίως, παθογόνες μεταλλάξεις στο γονίδιο *ATM* σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο, αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χειρουργική επέμβαση του μαστού που μειώνει τον κίνδυνο ή την αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοφορεκτομή. Ακόμη, υπάρχουν αποκλίσεις στα εργαστηριακά αποτελέσματα μεταξύ των εργαστηρίων, προκαλώντας ανησυχίες για την ποιότητα αυτών των δοκιμών. Η δοκιμή πολλαπλών γονιδίων οδηγεί επίσης σε αυξημένη ανίχνευση των αβέβαιων μεταλλάξεων. Αυτές οι μεταλλάξεις

παρουσιάζουν προκλήσεις τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους ιατρικούς παρόχους. Τέλος είναι σημαντική και η έλλειψη των γενετικών συμβούλων σε σχέση με την ζήτηση, ένα πρόβλημα που μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον μέχρι το έτος 2030 [36].

3.4 Κατευθυντήριες γραμμές γενετικών δοκιμών .

Προκειμένου να παραπεμφθεί ένα άτομο για γενετικό έλεγχο, πρέπει να πληροί κάποιες προϋποθέσεις σύμφωνα με τις διεθνή κατευθυντήριες γραμμές. Αν δεν νοσεί ο ίδιος, θα πρέπει να έχει τουλάχιστον έναν συγγενή εξ αίματος που να έχει αναπτύξει καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών. Για παράδειγμα, οι γυναίκες χωρίς καρκίνο του μαστού υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο εάν στην οικογένεια υπάρχει μία γυναίκα συγγενής πρώτου βαθμού που διαγνώστηκε με καρκίνο του μαστού σε μικρή ηλικία, ένας άνδρας συγγενής που διαγνώστηκε με καρκίνο του μαστού σε οποιαδήποτε ηλικία, συγγενείς με καρκίνο του μαστού σε ηλικία <50 ετών και με καρκίνο του προστάτη σε ηλικία <60 ετών στον ίδιο κλάδο της οικογένειας. Επίσης εάν υπάρχουν δύο ή περισσότερα άτομα με πρωτογενή καρκίνο του μαστού στην ίδια πλευρά της οικογένειας, με τουλάχιστον ένα από αυτά να έχει διαγνωστεί σε ηλικία ≤50 ετών. Ο γενετικός έλεγχος πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε άτομα που δεν νοσούν μόνο στην περίπτωση που το προσβεβλημένο μέλος της οικογένειας δεν είναι διαθέσιμο για έλεγχο.

Οι εθνικές κατευθυντήριες γραμμές δημιουργήθηκαν αρχικά για να βοηθήσουν στον εντοπισμό ασθενών που είχαν μεγάλη πιθανότητα να επωφεληθούν από τις γενετικές εξετάσεις. Οι προϋποθέσεις για να έχει δικαίωμα συμμετοχής κάποιος στον γενετικό έλεγχο ήταν πολλές, επειδή εκείνη τη χρονική περίοδο οι γενετικές δοκιμές ήταν πολύ ακριβές και μόλις άρχισαν να χρησιμοποιούνται για ιατρική περίθαλψη. Σήμερα όμως, το κόστος των εξετάσεων έχει μειωθεί σημαντικά και ο γενετικός έλεγχος με πάνελ γονιδίων κοστίζει λιγότερο από μια διαγνωστική μαστογραφία και ένα υπερηχογράφημα. Πάρα πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν καρκίνους που θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί ή να εντοπιστούν πιο νωρίς εάν είχαν πραγματοποιηθεί γενετικοί έλεγχοι. Σύμφωνα με μελέτες, έχουν ταυτοποιηθεί λιγότερο από το 10% όλων των ατόμων που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*. Επίσης, το 50% έως και το 80% των ατόμων υψηλού κινδύνου, δεν έχουν προβεί σε γενετικό έλεγχο διότι δεν πληρούν τις

προϋποθέσεις σχετικά με το οικογενειακό ιστορικό των σημερινών κατευθυντήριων γραμμών και η ασφάλιση δεν καλύπτει τον γενετικό έλεγχο σε αυτές τις περιπτώσεις. Υπολογίζεται ότι 35.000 ασθενείς με καρκίνο του μαστού έχουν παθογόνο μετάλλαξη στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*. Ωστόσο, μόνο το 30% των ατόμων το γνωρίζει. Δυστυχώς, όμως, οι κατευθυντήριες γραμμές εξακολουθούν να είναι αρκετά αυστηρές, με αποτέλεσμα πολλοί ασθενείς να μην απολαμβάνουν τα οφέλη των γενετικών εξετάσεων [37][38].

3.5 Τεχνικές γενετικού ελέγχου.

Παλαιότερα, για τον εντοπισμό των μεταλλάξεων που ευθύνονται για μία γενετική νόσο, αναλύονταν τα αντίστοιχα γονίδια ένα προς ένα, με την μέθοδο Sanger. Αποτελεί μέθοδο πρώτης γενιάς με μικρή απόδοση και μπορεί να αναλύσει μικρό αριθμό δειγμάτων σε σύντομο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, επειδή αποτελεί μια αναλογική μέθοδο, έχει μικρότερη ευαισθησία. Σήμερα, με την αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) ή αλληλούχιση δεύτερης γενιάς, υπάρχει η δυνατότητα ταυτόχρονης ανάλυσης πολλών γονιδίων. Έτσι η νέα μέθοδος είναι ταχύτερη, πιο οικονομική και παράλληλα δίνει τις απαραίτητες πληροφορίες για την αντιμετώπιση της νόσου, καθώς ανιχνεύει ένα ευρύ φάσμα μεταλλάξεων όπως αντικατάσταση, προσθήκη ή διαγραφή βάσης κλπ. Η NGS, περιλαμβάνει αλληλούχιση συγκεκριμένων γονιδίων (πάνελ), που σχετίζονται με κάποια ασθένεια, αλληλούχιση των εξονίων όλου του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing-WES) και αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing-WGS). Αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται με πολλές πλατφόρμες, όπως το Genome Analyzer/HiSeq/MiSeq (Illumina Solexa), το SOLID System (Thermo Fisher Scientific), το Ion PGM/Ion Proton (Thermo Fisher Scientific) και το HeliScope Sequencer (Helicos BioSciences).. Με την έλευση της νέας γενιάς δοκιμών πολλαπλών γονιδίων για την κληρονομική προδιάθεση και με την μείωση του κόστους για αυτή τη δοκιμή, περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο του μαστού (και υγιή μέλη της οικογένειας) υποβάλλονται σε γενετικές δοκιμές καρκίνου. Μεταξύ των διαθέσιμων δοκιμασιών είναι το πάνελ 21 γονιδίων (OncotypeDx), το πάνελ 70 γονιδίων (MammaPrint), το πάνελ 50 γονιδίων (PAM 50), το πάνελ 12 γονιδίων (EndoPredict) και ο δείκτης καρκίνου του μαστού (BCI). Παρόλο που όλες αυτές είναι "εξαιρετικές δοκιμασίες", η δοκιμασία 21 γονιδίων προτιμάται για ασθενείς, καθώς είναι προγνωστική για το όφελος της χημειοθεραπείας. Το πάνελ αυτό εξετάζει τα 21 γονίδια των οποίων οι μεταλλάξεις πολύ συχνά οδηγούν σε καρκίνο του μαστού και τα οποία είναι τα εξής: *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*

, *BARD1* , *BRIP1* , *NF1* , *MSH2* , *MSH6* , *PMS2* , *NB1* , *PTK1* , *CDKRE2* ,, *MSH6* , *PMS2* , *CDKN2A* , *RAD51C* , *RAD51D* , *RAD50* , *NB1* και *PTK1* [39][40][41].

Το MammaPrint, το οποίο συζητήθηκε για πρώτη φορά το 2006, είναι μια δοκιμή ανάλυσης 70 γονιδίων που αναπτύχθηκε από την Agendia (Irvine, CA), μια εμπορική απόσχιση του Ολλανδικού Ινστιτούτου Καρκίνου (NKI) και του Νοσοκομείου Antoni van Leeuwenhoek στο Άμστερνταμ. Η συγκεκριμένη δοκιμή ήταν η πρώτη που πήρε έγκριση από τον FDA και είναι η πιο δημοφιλής γονιδιωματική δοκιμασία για τον καρκίνο του μαστού στην Ευρώπη.

Το Oncotype DX® (Genomic Health, Redwood, CA) αναπτύχθηκε για πρώτη φορά το 2004 και είναι μια δοκιμασία 21 γονιδίων (16 γονίδια που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού και 5 γονίδια αναφοράς). Η δοκιμασία αυτή μπορεί να ποσοτικοποιήσει τόσο την πιθανότητα υποτροπής εντός 10 ετών (δηλαδή είναι προγνωστική) όσο και το ποσοστό επιβίωσης χωρίς υποτροπές, που θα συμβεί με τη λήψη επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Αν και δεν έχει πάρει έγκριση προς το παρόν από την Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), το Oncotype DX είναι η μοναδική γονιδιωματική δοκιμασία που συνιστάται στις οδηγίες θεραπείας που δημοσιεύονται από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και το Εθνικό Δίκτυο Ολοκληρωμένου Κέντρου Καρκίνου (NCCN) . Προτείνεται επίσης από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) και από το Διεθνές Συνέδριο για τον Καρκίνο του Μαστού του St. Gallen για τη διαχείριση του διηθητικού καρκινώματος. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι έχει υψηλό ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων για όγκους που είναι HER2+ και, ως εκ τούτου, δεν ενδείκνυται για χρήση στους συγκεκριμένους ασθενείς [42].

3.6 Αποτελέσματα γενετικού ελέγχου.

Οι μεταλλάξεις που εντοπίζονται μέσω των γενετικών εξετάσεων ταξινομούνται με βάση τις κατευθυντήριες γραμμές που καθορίστηκαν από το American College of Medical Genetics and Genomics και την Ένωση Μοριακής Παθολογίας σε πέντε κατηγορίες: καλοήγη, πιθανώς καλοήγη, VUS, πιθανώς παθογόνο και παθογόνο. Τα καλοήγη και πιθανώς καλοήγη ευρήματα συνήθως αναφέρονται ως αρνητικά, ενώ τα παθογόνα ή πιθανά παθογόνα ευρήματα αναφέρονται ως θετικά. Η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων ενδέχεται να είναι δύσκολη και

απαιτεί εμπειρία και τεχνογνωσία.

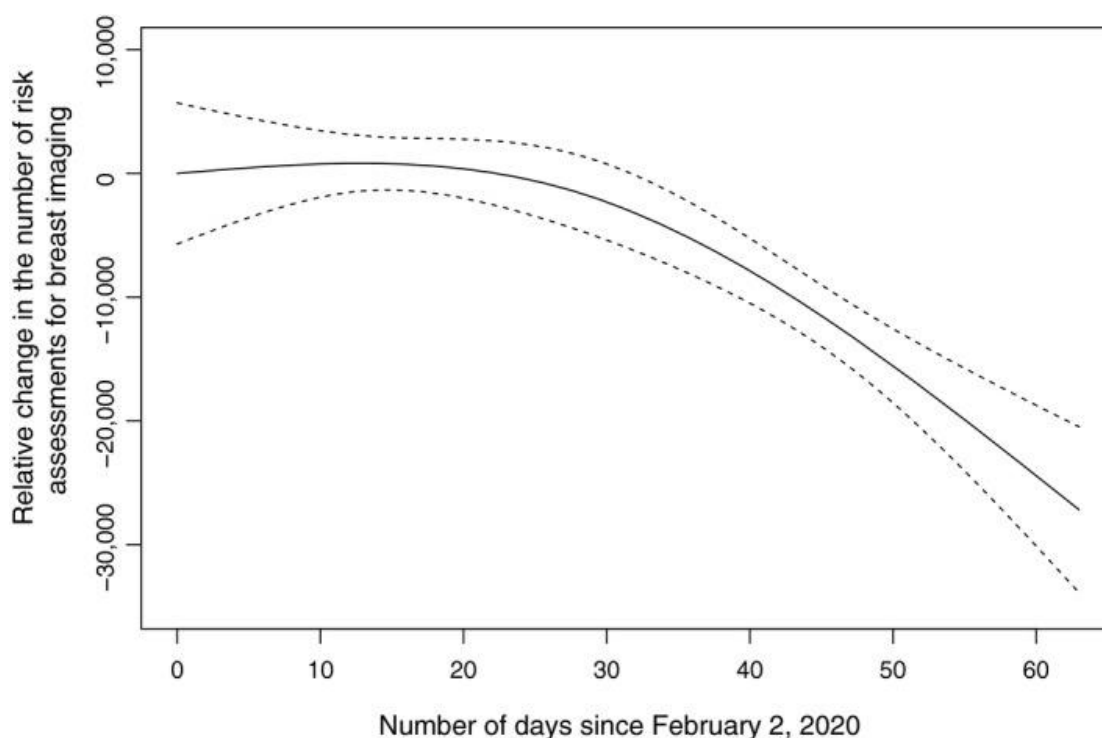
Στους ασθενείς που έχουν αρνητικό αποτέλεσμα , η διαχείριση του κινδύνου θα πρέπει να βασίζεται στο οικογενειακό ιστορικό και σε άλλους παράγοντες που προδιαθέτουν καρκίνο του μαστού. Σε αυτή την περίπτωση μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα μοντέλα Tyrer-Cuzick και BOADICEA, προκειμένου να γίνει κατάλληλη αξιολόγηση του κινδύνου. Το αρνητικό αποτέλεσμα δεν σημαίνει απαραίτητα ότι το άτομο διατρέχει χαμηλό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Υπάρχει πιθανότητα να ανήκει σε ομάδα υψηλού κινδύνου και να χρειάζεται τακτικός προληπτικός έλεγχος και μαγνητική τομογραφία.

Η εύρεση μεταλλάξεων αβέβαιης σημασίας προκαλεί, σύμφωνα με μελέτες, μεγάλο άγχος στους ασθενείς, παρόμοιο με όσους λαμβάνουν θετικό αποτέλεσμα. Ένα τέτοιο αποτέλεσμα δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για την διαχείριση του κινδύνου και την λήψη αποφάσεων. Αντιθέτως και σε αυτή την περίπτωση θα πρέπει να εξετάζεται το οικογενειακό ιστορικό και άλλοι παράγοντες κινδύνου. Είναι απαραίτητο να εξηγούνται τα αποτελέσματα αυτά στους ασθενείς, κατά τη διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής, ώστε να μην παρερμηνεύονται καθώς έχουν παρατηρηθεί αδικαιολόγητες παρεμβάσεις με βάση αυτά τα αποτελέσματα. Όσοι λάβουν αυτό το αποτέλεσμα θα πρέπει να εγγραφούν σε ερευνητικές μελέτες ή μητρώα για την ταξινόμηση των αβέβαιων μεταλλάξεων. Παραδείγματα τέτοιων μητρώων είναι η μελέτη PROMPT 92 και η κοινοπραξία ENIGMA.

Η διαχείριση των ασθενών με θετικά αποτελέσματα επικεντρώνεται στη μείωση του κινδύνου και την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να συζητηθεί το ενδεχόμενο μιας προληπτικής χειρουργικής επέμβασης και η ενίσχυση του προληπτικού ελέγχου από ειδικούς διαφόρων ειδικοτήτων. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις πρέπει να παρακολουθούνται μακροπρόθεσμα. Για να μειωθεί επιτυχώς ο κίνδυνος ή να διευκολυνθεί η έγκαιρη ανίχνευση καρκίνου σε τέτοιους ασθενείς, οι κλινικοί ιατροί πολλών ειδικοτήτων πρέπει να γνωρίζουν το σημερινό τοπίο των γενετικών εξετάσεων και τις επιπτώσεις των αποτελεσμάτων [43].

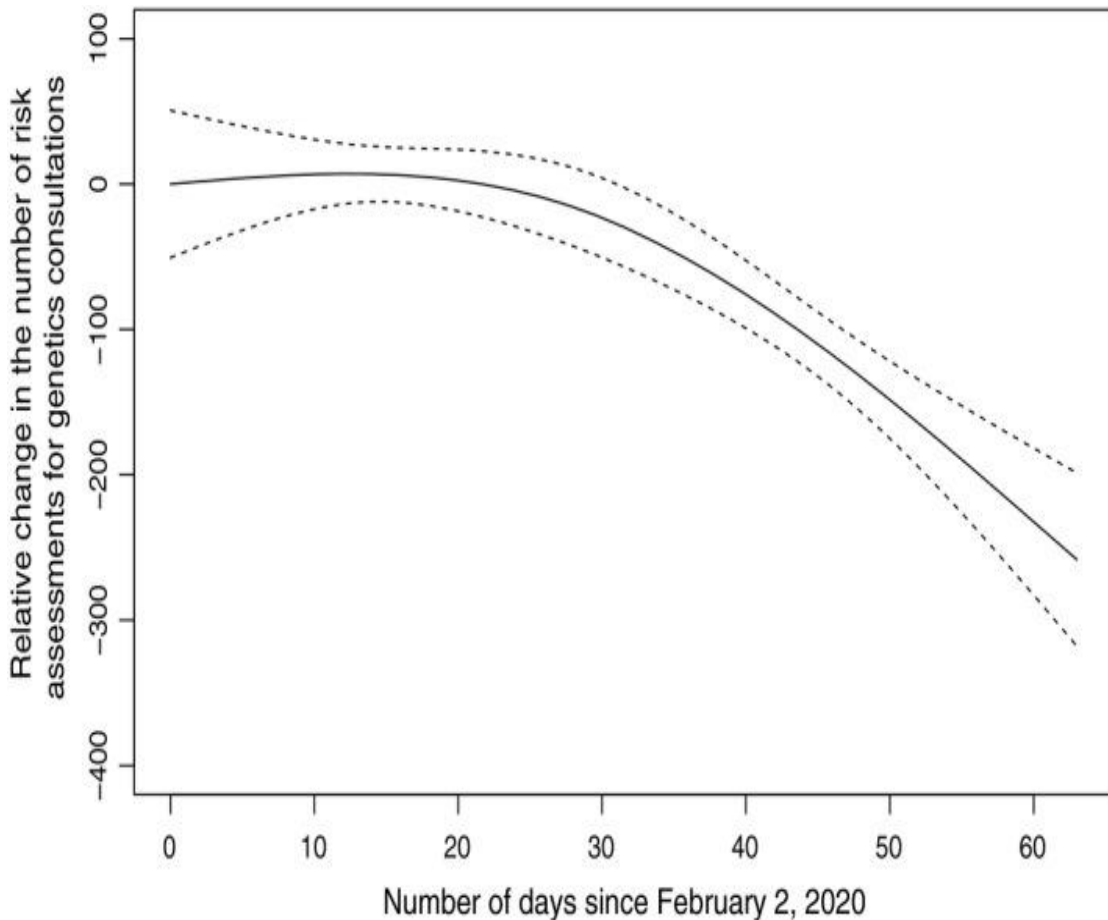
3.7 Γενετικός έλεγχος στην εποχή του κορονοϊού.

Από την αρχή της πανδημίας του COVID -19, η παροχή υγειονομικής περίθαλψης σε όλο τον κόσμο έχει αλλάξει. Με την αύξηση των κρουσμάτων αυξήθηκαν οι ανησυχίες ότι ο αριθμός των ασθενών θα ξεπεράσει τον αριθμό των διαθέσιμων κλινών και θα συντρίψουν τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλές δομές υγείας να αποθαρρύνουν τις επισκέψεις των ασθενών για την ελαχιστοποίηση της χρήσης των διαθέσιμων πόρων. Από την άλλη, οι ασθενείς φοβούμενοι την έκθεση στην COVID -19, ήταν επίσης απρόθυμοι να αναζητήσουν ιατρική φροντίδα. Η μελέτη διενεργήθηκε από τις 2 Φεβρουαρίου 2020 έως τις 11 Απριλίου 2020. Ο αριθμός των μαστογραφιών στις 15 Απριλίου μειώθηκε κατά 51,3% (Εικόνα 4). Επιπλέον μεγάλη μείωση υπήρχε και στον αριθμό των ατόμων που ζήτησαν συμβουλή για χειρουργικές επεμβάσεις. Η μείωση ήταν από 20,5% με μέγιστη το 35,5% (Εικόνα 5). Παρόμοια ήταν και η πτώση στην ζήτηση γενετικής συμβουλευτικής με τα ποσοστά να κυμαίνονται από 26,4% ως 29,1% (Εικόνα 6).



Εικόνα 4: Καταγραφή της μείωσης των ατόμων που διεξήγαγαν μαστογραφία από

τις 2 Φεβρουαρίου 2020. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%.



Εικόνα 5 : Καταγραφή μεταβολής του αριθμού των ατόμων που ζήτησαν γενετική συμβουλευτική από τις 2 Φεβρουαρίου 2020. Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν το διάστημα εμπιστοσύνης 95%.

Έως σήμερα, η πανδημία έχει επηρεάσει σημαντικά τον αριθμό των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για την πρόληψη, τον έλεγχο και τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Η μείωση του προσυμπτωματικού ελέγχου για την ανίχνευση του καρκίνου του μαστού σε πρώιμο στάδιο είναι ιδιαίτερα δυσοίωνη, διότι μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα του αντίκτυπου της COVID -19 στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού [44].

3.8 Ο ρόλος του χειρουργού του μαστού στον γενετικό έλεγχο.

Υπολογίζεται ότι πάνω από 12.000.000 γυναίκες στις Η.Π.Α ηλικίας 25 με 70 ετών επωφελούνται από τον γονιδιακό έλεγχο για τον καρκίνο του μαστού. Επιπλέον ο γενετικός έλεγχος είναι πλέον διαθέσιμος σε διάφορα εργαστήρια με πιο λογικό κόστος. Επομένως θα πρέπει να υπάρχει ενημέρωση των γυναικών από τους γενετικούς συμβούλους για τις συγκεκριμένες εξετάσεις. Ωστόσο, ενώ παλαιότερα τον ρόλο αυτό τον είχαν μόνο οι γενετικοί σύμβουλοι, σήμερα αυτό είναι αδύνατο λόγω της έλλειψης προσωπικού. Τον Μάιο του 2017, υπήρχαν μόνο 4.242 πιστοποιημένοι γενετικοί σύμβουλοι στις ΗΠΑ. Έτσι χρειάζονται και άλλοι ειδικοί για να καλύψουν τον συγκεκριμένο τομέα. Για παράδειγμα, οι χειρουργοί του μαστού, λαμβάνουν εκπαίδευση σχετικά με τη γενετική ως μέρος της κατάρτισής τους και διαχειρίζονται φορείς μετάλλαξης για δεκαετίες. Η Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Μαστού (ASBrS) έχει μεγάλη εμπειρία στην οργάνωση εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων και είναι πρόθυμη συνεργαστεί και με άλλες εθνικές ομάδες προκειμένου να αυξήσει την ικανότητα του χειρουργού να αναλάβει το ρόλο του γενετιστή. Οι γιατροί, και συγκεκριμένα οι χειρουργοί μαστού, πρέπει να εξελιχθούν σε αυτόν τον τομέα και να αποκτήσουν επαρκείς γνώσεις σχετικά με τη γενετική και τη γονιδιωματική ώστε να μπορέσουν να αναλάβουν ενεργό ρόλο σε αυτή τη διαδικασία.

Ειδικότερα, κάθε χειρουργός μαστού θα πρέπει να μπορεί να αξιολογήσει τον κίνδυνο του ασθενούς σχετικά με τον κληρονομικό καρκίνο και να εντοπίζει εκείνους που μπορεί να επωφεληθούν από τον γενετικό έλεγχο. Επιπρόσθετα κάθε ασθενής που παρακολουθείται από χειρουργό μαστού και έχει διενεργήσει γενετικές εξετάσεις στο παρελθόν, θα πρέπει να επανεξεταστεί για να διαπιστωθεί εάν υπάρχει ανάγκη για επαναληπτικό έλεγχο. Στην περίπτωση που ο ασθενής εξεταστεί με ένα συγκεκριμένο πάνελ γονιδίων και λάβει αρνητικό αποτέλεσμα, ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε θέση να επιλέξει νέα εξέταση στο μέλλον με διαφορετικό πάνελ γονιδίων. Τέλος μετά από εκπαίδευση μπορούν να ερμηνεύουν τα αποτελέσματα των γενετικών εξετάσεων και να αναλαμβάνουν την διαχείριση των ασθενών μετά τον έλεγχο. Όταν το ιστορικό ή/και τα αποτελέσματα των εξετάσεων του ασθενούς είναι περίπλοκα, η παραπομπή σε πιστοποιημένο

γενετικό σύμβουλο ή επαγγελματία γενετικής μπορεί να είναι χρήσιμη [45].

3.8.1 Συστάσεις για τις γενετικές εξετάσεις από την Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Μαστού.

Η Αμερικανική Εταιρεία Χειρουργών Μαστού αναθεώρησε πρόσφατα τις οδηγίες για τις γενετικές εξετάσεις σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αναλυτικότερα συστήνουν στους χειρουργούς του μαστού, και σε άλλους επαγγελματίες με γνώσεις στον γενετικό έλεγχο, να παρέχουν συμβουλευτική στους ασθενείς σχετικά με τις γενετικές εξετάσεις. Επιπλέον ζητούν, οι γενετικές εξετάσεις να προσφέρονται σε όσους ασθενείς έχουν προσωπικό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Εάν πραγματοποιηθεί γενετικός έλεγχος, αυτός θα πρέπει να περιλαμβάνει τα γονίδια *BRCA1/BRCA2* και *PALB2*, καθώς και άλλα γονίδια ανάλογα με το κλινικό και το οικογενειακό ιστορικό. Για όσους έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του μαστού, ο εντοπισμός μιας μετάλλαξης μπορεί να επηρεάσει την θεραπεία του ασθενή όπως για παράδειγμα την χειρουργική επέμβαση καθώς και τη συστηματική θεραπεία. Στα μέλη της οικογένειας των ασθενών υπάρχει το ενδεχόμενο να προσφερθούν αργότερα, γενετικές εξετάσεις και στρατηγικές μείωσης του κινδύνου. Επίσης αναφέρουν ότι οι ασθενείς που είχαν εξεταστεί παλαιότερα και έλαβαν αρνητικό αποτέλεσμα για τα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*, μπορεί να επωφεληθούν αν εξεταστούν εκ νέου. Τονίζουν ακόμη, την αναγκαιότητα οι γενετικές εξετάσεις να προσφέρονται και στους ασθενείς χωρίς ιστορικό καρκίνου του μαστού που όμως πληρούν τις οδηγίες του NCCN. Τέλος στην περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι αβέβαιης σημασίας, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με βάση τους παράγοντες κινδύνου και να μην επηρεάζεται από αυτό το αποτέλεσμα [46].

4 Πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Η πρόληψη του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει στρατηγικές όπως η αλλαγή στον τρόπο ζωής, ο τακτικός έλεγχος, η προληπτική θεραπευτική αγωγή και η χειρουργική επέμβαση.

Οι παράγοντες του τρόπου ζωής που μπορούν να αλλάξουν περιλαμβάνουν τη διατροφή, την άσκηση, την κατανάλωση αλκοόλ και καπνού, τη χρήση συνδυαστικής ορμονικής θεραπείας και την έκθεση του μαστού σε ακτινοβολία. Εκτιμάται ότι οι παράγοντες που αναφέρθηκαν, ευθύνονται για το 40% των καρκίνων του μαστού. Έχει βρεθεί ότι η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μετά την εμμηνόπαυση. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η μέση μείωση του κινδύνου είναι 30-40% και μπορεί να είναι μεγαλύτερη σε εκείνες με φυσιολογικό ή χαμηλό σωματικό βάρος. Ο ρόλος της άσκησης στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού είναι πολύτιμος καθώς μειώνει τα επίπεδα ορμονών σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες καθώς και τα επίπεδα ινσουλίνης. Βελτιώνει επίσης την ανοσολογική απόκριση και βοηθά στη διατήρηση του βάρους.

4.1 Προληπτική θεραπεία.

Όσον αφορά την χημειοπροφύλαξη, οι εκλεκτικοί ρυθμιστές υποδοχέων οιστρογόνων (SERMs), όπως η ταμοξιφαίνη αποτελούν τη βάση της ενδοκρινικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού. Και οι δύο αυτοί τύποι παραγόντων έχουν δείξει αποτελεσματικότητα ως προληπτική θεραπεία. Η χρήση της ταμοξιφαίνης μειώνει την επίδραση των οιστρογόνων στο στήθος και κατ' επέκταση τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 62% σε φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου BRCA1 και κατά 67% σε φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου BRCA2. Οι γυναίκες που θα επωφεληθούν από την ταμοξιφαίνη είναι άνω των 35 ετών με κίνδυνο καρκίνου του μαστού άνω του 0,66% στο μοντέλο Gail. Ισχυρά στοιχεία που αφορούσαν περισσότερους από 83.000 συμμετέχοντες από 9 μεγάλες δοκιμές φάσης III δείχνουν ότι τα SERM μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού

κατά περίπου 38% .

4.1.1 Εμπόδια στην προληπτική θεραπεία.

Παρά το πλήθος των αποδεικτικών στοιχείων και των κατευθυντήριων συστάσεων για την προληπτική θεραπεία, τα ποσοστά των ατόμων που την αξιοποιούν παραμένουν χαμηλά. Υπάρχουν αρκετά εμπόδια που οδηγούν σε αυτό το αποτέλεσμα, τα οποία αξίζει να αναφερθούν. Ένα από αυτά η έλλειψη γνώσης του πληθυσμού σχετικά με τα οφέλη της προληπτικής θεραπείας. Για την αντιμετώπιση του προβλήματος θα πρέπει να αυξηθεί η επικοινωνία μεταξύ ιατρού και ασθενή ώστε να ενημερωθούν για όλες τις πτυχές της θεραπείας. Πολλοί από αυτούς ανησυχούν για τις πιθανές παρενέργειες και έτσι υποτιμούν τα οφέλη ή υπερεκτιμούν τους κινδύνους της. Έτσι θα πρέπει να συζητηθεί η διερεύνηση νέων στρατηγικών για την μείωση των δυσμενών επιπτώσεων, όπως μείωση της δοσολογίας κ.α. Τέλος προτείνεται να αυξηθεί η έρευνα στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού και ιδιαίτερα στον ακαδημαϊκό χώρο.

4.2 Προληπτική μαστεκτομή.

Για τους φορείς των μεταλλάξεων στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2* , που έχουν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού και των ωθηκών, η αμφοτερόπλευρη σαλπινγο-ωοφορεκτομή μειώνει στο μισό τον κίνδυνο καρκίνου των ωθηκών και των σαλπίγγων καθώς και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Οι φορείς των μεταλλαγμένων γονιδίων θα επωφεληθούν επίσης από τη διμερή προληπτική μαστεκτομή (BRRM), η οποία μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού έως και 95% περισσότερο από τους μη φορείς της μετάλλαξης. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η διμερή προληπτική μαστεκτομή μειώνει τον αριθμό των θανάτων από καρκίνο του μαστού και αυξάνει την επιβίωση των ασθενών, ιδιαίτερα σε φορείς μετάλλαξης στο γονίδιο *BRCA1*. Σε γυναίκες που είχαν καρκίνο στον ένα μαστό, η αφαίρεση του δεύτερου μπορεί να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου , αλλά δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ότι αυτό αυξάνει την επιβίωση λόγω του συνεχιζόμενου κινδύνου υποτροπής ή μεταστάσεων από τον αρχικό καρκίνο [47][48][49][50].

4.3 Αναστολείς *PARP*.

Οι αναστολείς *PARP* αποτελούν ένα πολλά υποσχόμενο θεραπευτικό εργαλείο. Μελέτες με αναστολείς *PARP* έχουν δείξει θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών, που οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *BRCA1* και *BRCA2*. Οι αναστολείς *PARP* είναι μια οικογένεια ενζύμων, με τις ισομορφές *PARP1* και *PARP2* να έχουν σημαντικό ρόλο στην επιδιόρθωση των βλαβών του μονόκλωνου DNA, στην μεταγραφή των γονιδίων και στον κυτταρικό θάνατο. Έχουν μελετηθεί ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Τέσσερις αναστολείς *PARP*, οι olaparib, rucaparib, niraparib και talazoparib, έχουν εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) και από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) [51][52].

4.4 Θεραπεία με πλατίνα.

Οι ενώσεις με βάση το μέταλλο έχει αποδειχθεί ότι έχουν πολύ θετικά αποτελέσματα στη θεραπεία καρκίνων, με ευρέως χρησιμοποιούμενη την ένωση με βάση την πλατίνα σισπλατίνη και τα ανάλογά της. Οι ενώσεις αυτές, χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, ωστόσο, συνοδεύονται από περιορισμούς όπως κακή διαλυτότητα, ανεπιθύμητες ενέργειες και αντοχή στα φάρμακα. Για να αντιμετωπιστούν αυτοί οι περιορισμοί, έχουν μελετηθεί σύμπλοκα που περιέχουν άλλα μέταλλα της ομάδας της πλατίνας, όπως το παλλάδιο και το ρουθίνιο και μερικά έχουν ήδη ενταχτεί σε κλινικές δοκιμές. Όπως συμβαίνει και με την σισπλατίνη, οι ενώσεις με βάση το παλλάδιο προκαλούν κυτταροτοξικότητα οδηγώντας σε βλάβη του DNA, αλλά φαίνεται να έχουν πολύ μεγαλύτερη αντινεοπλασματική δράση με λιγότερες παρενέργειες *in vitro* και *in vivo*. Ορισμένες ενώσεις παλλαδίου φαίνεται ότι έχουν καλύτερη διαλυτότητα στο νερό σε σχέση με τη σισπλατίνη, γεγονός που τις καθιστά πιο αποτελεσματικές ως αντικαρκινικά φάρμακα. Επιπλέον, αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι σύμπλοκα του παλλαδίου παρουσιάζουν ισχυρή αντικαρκινική δράση *in vitro* και *in vivo* σε μια σειρά από ανθεκτικά στη σισπλατίνη καρκινικά

κύτταρα. Τέλος οι ενώσεις αυτές είναι κυτταροτοξικές για τα καρκινικά κύτταρα του μαστού, αναστέλλουν τη μετανάστευση τους σε άλλα όργανα και έχουν δράση κατά του καρκίνου των βλαστοκυττάρων του μαστού [53].

4.5 Χημειοθεραπεία.

Πάνω από το 50% των ασθενών με καρκίνο του μαστού λαμβάνουν χημειοθεραπεία, η οποία περιλαμβάνει χημικούς παράγοντες τόσο για τον εντοπισμένο όσο και για τον μεταστατικό καρκίνο. Για ασθενείς που παρουσιάζουν εντοπισμένο καρκίνο, οι θεραπευτικοί στόχοι είναι η εκρίζωση του όγκου και η πρόληψη της υποτροπής, ενώ για τους ασθενείς που παρουσιάζουν μεταστατικό καρκίνο έχουν ως στόχο την παράταση της επιβίωσης, η διατήρηση της ποιότητας ζωής και την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Ωστόσο, η χημειοθεραπεία έχει κάποιες παρενέργειες, οι οποίες μπορεί να είναι άμεσες, βραχυπρόθεσμες ή μακροπρόθεσμες. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες, οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού που έλαβαν χημειοθεραπεία ανέφεραν ότι είχαν χαμηλότερη ποιότητα ζωής, σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έλαβαν χημειοθεραπεία. Η μεγάλη διάρκεια της χημειοθεραπείας ενδέχεται να προκαλέσει αρκετά συμπτώματα, όπως κόπωση, γνωστικές αλλαγές, απώλεια μαλλιών, ναυτία, έμετο, διάρροια, αϋπνία, πόνο στα οστά και περιφερική νευροπάθεια. Κατά την διάρκεια της θεραπείας παρατηρήθηκαν και συναισθήματα όπως άγχος, ανησυχία και φόβος, οδηγώντας πολλές φορές σε κατάθλιψη. Τέλος σημαντική παρενέργεια αποτελεί η απώλεια μνήμης και η δυσκολία συγκέντρωσης, γνωστή ως χημειο-εγκέφαλος. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι ασθενείς να χάνουν τις ικανότητές τους στην εργασία ή σε άλλες δραστηριότητες και ως εκ τούτου να επιδεινώνεται η ψυχική τους υγεία. Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι, η αρνητική επιρροή της χημειοθεραπείας στην ποιότητα ζωής είναι κλινικά και στατιστικά σημαντική στους 6 μήνες, αλλά υποχωρεί στους 18 μήνες, γεγονός που πρέπει να γνωρίζουν οι ασθενείς, οι οποίοι εξετάζουν το ενδεχόμενο χημειοθεραπείας [54][55][56].

5 Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συνηθισμένη κακοήθεια στο γυναικείο φύλο παγκοσμίως. Έχει αποδειχθεί ότι το 5-10% των καρκίνων του μαστού, οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια *BRACA1* και *BRACA2*. Ωστόσο υπάρχουν και άλλα υπεύθυνα γονίδια, τα οποία ταξινομούνται σε γονίδια υψηλής, μέσης και χαμηλής διεισδυτικότητας ανάλογα με την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου. Στόχος της γενετικής συμβουλευτικής και του γενετικού ελέγχου είναι να εντοπιστούν τα άτομα που κινδυνεύουν ώστε να παρθούν τα κατάλληλα μέτρα. Ο γενετικός σύμβουλος αφού καταγράψει το οικογενειακό και προσωπικό ιστορικό του ασθενή, θα εντοπίσει κάποια γονίδια που πιθανότατα να ευθύνονται για τα περιστατικά καρκίνου του μαστού στη συγκεκριμένη οικογένεια. Έτσι θα ζητηθεί γενετικός έλεγχος με συγκεκριμένο πάνελ γονιδίων που θα περιέχει τα γονίδια αυτά. Σήμερα, με την αλληλούχιση επόμενης γενιάς μπορεί να γίνει ταυτόχρονη ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος, με αποτέλεσμα να μειωθεί το κόστος και ο χρόνος της εξέτασης. Μετά το πέρας των γενετικών εξετάσεων, θα γίνει ανάλυση των αποτελεσμάτων από τον γενετικό σύμβουλο και ενημέρωση του ασθενή. Στην περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι εξακολουθεί να υπάρχει η πιθανότητα, το άτομο να ανήκει στην κατηγορία υψηλού κινδύνου, και με βάση το οικογενειακό ιστορικό θα χρειαστεί να ζητηθεί επανέλεγχος σε άλλα πιθανά γονίδια. Σε περίπτωση θετικού αποτελέσματος, τα άτομα που ελέγχθηκαν, είναι απαραίτητο να υποβάλλονται σε τακτικό έλεγχο, ώστε να ανιχνευτεί η νόσος σε πρώιμο στάδιο. Όταν η μετάλλαξη είναι αβέβαιης σημασίας, δεν θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το αποτέλεσμα. Σε κάθε περίπτωση είναι σημαντικό να περιορίσουν τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, και να βελτιώσουν τον τρόπο ζωής τους. Η άθληση, η υγιεινή διατροφή, η μείωση του αλκοόλ και του καπνίσματος μειώνουν κατά πολύ τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου και σε συνδυασμό με τον τακτικό έλεγχο αυξάνεται το ποσοστό επιβίωσης των ατόμων υψηλού κινδύνου.

6 Βιβλιογραφία

1. Keith L. Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. Agur, Κλινική ανατομία, 2016 3^η έκδοση, σελ 115-122
2. Muhammad Akram , Mehwish Iqbal , Muhammad Daniyal, Asmat Ullah Khan, Awareness and current knowledge of breast cancer, 2017 Oct 2.
doi: 10.1186/s40659-017-0140-9.(PubMed)
3. Pandya, Sonali MD; Moore, Richard G. MD , Breast Development and Anatomy, Clinical Obstetrics and Gynecology: March 2011 - Volume 54 - Issue 1 - p 91-95
doi: 10.1097/GRF.0b013e318207ffe9.(PubMed)
4. Division of Cancer Prevention and Control, Centers for Disease Control and Prevention, What Is Breast Cancer?, 24 sept 2020;
5. Andreea Catana , Adina Patricia Apostu , Razvan-Geo Antemie , Multi gene panel testing for hereditary breast cancer - is it ready to be used? Med Pharm Rep. 2019 Jul; 92(3): 220–225.(PubMed)
doi: 10.15386/mpr-1083
6. Hee-Chul Shin, MD, PhD, Han-Byoel Lee, MD, Tae-Kyung Yoo, MD, Eun-Shin Lee, MD, Ryong Nam Kim, PhD, Boyoung Park, MD, PhD, Kyong-Ah Yoon, PhD, Charny Park, PhD, Eun Sook Lee, MD, PhD, Hyeong-Gon Moon, MD, PhD, Dong-Young Noh, MD, PhD, Sun-Young Kong, MD, PhD, Wonshik Han, MD, PhD, Detection of Germline Mutations in Breast Cancer Patients with Clinical Features of Hereditary Cancer Syndrome Using a Multi-Gene Panel Test, 2020 Jul; 52(3): 697–713.
Published online 2020 Feb 4. doi: 10.4143/crt.2019.559 .(PubMed)
7. R.L Nussbaum, R.R. McInnes, H.F. Willard , Ιατρική γενετική, 2011 2η Ελληνική έκδοση, σελ 543-605
8. Athony L. Mescher, Βασική Ιστολογία, 2017 6η Ελληνική έκδοση, σελ 640-643
9. Simona Maria Fragomeni , Andrew Sciallis , Jacqueline S. Jeruss, Molecular subtypes and local-regional control of breast cancer, Surg Oncol Clin N Am. 2018 Jan; 27(1): 95–120. doi: 10.1016/j.soc.2017.08.005
10. Baudouin Kongolo Kakudji, Prince Kasongo Mwila, Johanita Riétte Burger, Jesslee Melinda du Plessis, Kanishka Naidu, Breast cancer molecular subtypes and receptor status among women at Potchefstroom Hospital: a cross-sectional study, Pan Afr Med J. 2021; 38: 85.
Published online 2021 Jan 26. doi: 10.11604/pamj.2021.38.85.23039

11. Sylvia Annabel Dass , Kim Liu Tan , Rehasri Selva Rajan , Noor Fatmawati Mokhtar , Elis Rosliza Mohd Adzmi , Wan Faiziah Wan Abdul Rahman , Tengku Ahmad Damitri Al-Astani Tengku Din , Venugopal Balakrishnan, Triple Negative Breast Cancer: A Review of Present and Future Diagnostic Modalities, Published online 2021 Jan; doi: 10.3390/medicina57010062 .(PubMed)

12. Hermela Shimelis, Holly LaDuca, Chunling Hu, Steven N Hart, Jie Na, Abigail Thomas, Margaret Akinhanmi, Raymond M Moore, Hiltrud Brauch, Angela Cox,7 Diana M Eccles, Amanda Ewart-Toland, Peter A Fasching, Florentia Fostira, Judy Garber,Andrew K Godwin,Irene Konstantopoulou, Heli Nevanlinna, Priyanka Sharma, Drakoulis Yannoukakos, Song Yao, Bing-Jian Feng, Brigitte Tippin Davis, Jenna Lilyquist, Tina Pesaran, David E Goldgar, Eric C Polley, Jill S Dolinsky, and Fergus J Couch , Triple-Negative Breast Cancer Risk Genes Identified by Multigene Hereditary Cancer Panel Testing, 2018 Aug; 110(8): 855–862. Published online 2018 Aug7. doi: 10.1093/jnci/djy106 . (PubMed)

13. Yasir Suhail, Margo P. Cain, Kiran Vanaja Gireesan, Paul A. Kurywchak, Andre Levchenko, Raghu Kalluri, Kshitiz, Systems Biology of Cancer Metastasis, 2019 Aug 28; 9(2): 109–127. doi: 10.1016/j.cels.2019.07.003, (PubMed)

14. Fernanda Servidoni Spreafico, Cassio Cardoso-Filho, Cesar Cabello, Luis Otávio Sarian, Luiz Carlos Zeferino, Diama Bhadra Vale, Breast Cancer in Men: Clinical and Pathological Analysis of 817 Cases, Published online 2020 Jul 3. doi: 10.1177/1557988320908109 (PubMed).

15. Fernando Augusto Batista Campos, Etienne Rouleau, Giovana Tardin Torrezan, Dirce Maria Carraro, José Claudio Casali da Rocha, Higor Kassouf Mantovani, Leonardo Roberto da Silva, Cynthia Aparecida Bueno de Toledo Osório, Solange Moraes Sanches, Sandrine M. Caputo, Elizabeth Santana dos Santos, Genetic Landscape of Male Breast Cancer, Published online 2021 Jul 15. doi: 10.3390/cancers13143535, (PubMed).

16. Georgios N. Tsaousis, Eirini Papadopoulou, Angela Apessos, Konstantinos Agiannitopoulos, Georgia Pepe, Stavroula Kampouri, Nikolaos Diamantopoulos, Theofanis Floros, Rodoniki Iosifidou, Ourania Katopodi, Anna Koumarianou, Christos Markopoulos, Konstantinos Papazisis, Vasileios Venizelos, Ioannis Xanthakis, Grigorios Xepapadakis, Eugeniu Banu, Dan Tudor Eniu, Serban Negru, Dana Lucia Stanculeanu, Andrei Ungureanu, Vahit Ozmen, Sualp Tansan, Mehmet Tekinel, Suayib Yalcin, George Nasioulas, Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations, BMC Cancer. Published online 2019 Jun 3. doi: 10.1186/s12885-019-5756-4

17. Umut Varol , Yuksel Kucukzeybek, Ahmet Alacacioglu, Isil Somali, Zekiye Altun, Safiye Aktas, Mustafa Oktay Tarhan, BRCA genes: BRCA 1 and BRCA 2, Jul-Aug 2018; (JBUON)
18. Yousef M. Hawsawi , Nouf S. Al - Numair , Turki M. Sobahy , Areej M. Al - Ajmi , Raneem M. Al - Harbi , Mohammed A. Bagadi , Atif A. Oyouni , Osama M. Alamer , The role of BRCA1/2 in hereditary and familial breast and ovarian cancers, Published online 2019 Jul 17. doi: 10.1002/mgg3.879, (PubMed).
19. Ava Kwong, FRCS (Edin), PhD; JW Chen, PhD; Vivian Y Shin, PhD, A new paradigm of genetic testing for hereditary breast/ovarian cancers, Hong Kong Med J 2016 Apr;22, DOI: 10.12809/hkmj154634
20. Andreea Catana, Adina Patricia Apostu, Razvan-Geo Antemie, Multi gene panel testing for hereditary breast cancer - is it ready to be used?, Published online 2019 Jul 31. doi: 10.15386/mpr-1083 (PubMed).
21. Craig Garofola; Zohaib Jamal; Gary P. Gross, Cowden Disease, Last Update: July 28, 2021, Treasure Island (FL).
22. Marlyn Wu; Karthik Krishnamurthy, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan
23. Julian Daniell, John-Paul Plazzer, Anuradha Perera , Finlay Macrae, An exploration of genotype-phenotype link between Peutz-Jeghers syndrome and STK11: a review, Published: 12 September 2017, doi: <https://doi.org/10.1007/s10689-017-0037->
24. Davide Angeli, Samanta Salvi, Gianluca Tedaldi, Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test?, Published online 2020 Feb 8. doi: 10.3390/ijms21031128, (PubMed).
25. Giovanni Corso, Joana Figueiredo, Simone Pietro De Angelis, Federica Corso, Antonia Girardi, Joana Pereira, Raquel Seruca, Bernardo Bonanni, Patricia Carneiro, Gabriella Pravettoni, Elena Guerini Rocco, Paolo Veronesi, Giacomo Montagna, Virgilio Sacchini, Sara Gandini, E-cadherin deregulation in breast cancer, J Cell Mol Med. 2020 Jun; 24, doi: 10.1111/jcmm.15140
26. Thales C. Nepomuceno, Giuliana De Gregoriis, Francisco M. Bastos de Oliveira, Guilherme Suarez-Kurtz, Alvaro N. Monteiro, Marcelo A. Carvalho, The Role of PALB2 in the DNA Damage Response and Cancer Predisposition, Int J Mol Sci. 2017 Sep; 18, Published online 2017 Aug 31. doi: 10.3390/ijms18091886
27. Jonine L. Bernstein¹ and WECARE Study Collaborative Group and Patrick Concannon, ATM, radiation, and the risk of second primary breast cancer, Int J Radiat Biol. 2017 Oct; 93(10): 1121–1127. Published online 2017 Jul 27. doi: 10.1080/09553002.2017.1344363

28. Panagiotis Apostolou , Ioannis Papatirou, Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer, *Breast Cancer* (Dove Med Press). 2017; 9: 331–335. Published online 2017 May 12. doi: 10.2147/BCTT.S111394
29. Aleksandra I. Adamovich, Tapahsana Banerjee, Margaret Wingo, Kathryn Duncan, Jie Ning, Fernanda Martins Rodrigues, Kuan-lin Huang, Feng Chen, Li Ding, Jeffrey D. Parvin, Functional analysis of BARD1 missense variants in homology-directed repair and damage sensitivity
PLoS Genet. 2019 Mar; 15(3): e1008049 ,Published online 2019 Mar
29. doi: 10.1371/journal.pgen.1008049
30. S. Shiovitz, L. A. Korde, Genetics of breast cancer: a topic in evolution, *Ann Oncol.* 2015 Jul; 26(7): 1291–1299. Published online 2015 Jan
20. doi: 10.1093/annonc/mdv022
31. Georgios N. Tsaousis, Eirini Papadopoulou, Angela Apepos, Konstantinos Agiannitopoulos, Georgia Pepe, Stavroula Kampouri, Nikolaos Diamantopoulos, Theofanis Floros, Rodoniki Iosifidou, Ourania Katopodi, Anna Koumarianou, Christos Markopoulos, Konstantinos Papazisis, Vasileios Venizelos, Ioannis Xanthakis, Grigorios Xepapadakis, Eugeniu Banu, Dan Tudor Eniu, Serban Negru, Dana Lucia Stanculeanu, Andrei Ungureanu, Vahit Ozmen, Sualp Tansan, Mehmet Tekinel, Suayib Yalcin, George Nasioulas, Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: novel and multiple pathogenic mutations, *BMC Cancer.* Published online 2019 Jun
3. doi: 10.1186/s12885-019-5756-4
32. Coughlin S.S., *Epidemiology of Breast Cancer in Women*, 28 August 2019, doi: https://doi.org/10.1007/978-3-030-20301-6_2, Springer, Cham.
33. Vessela N. Kristensen, Zdenek Kleibl, *Women at high risk of breast cancer: Molecular characteristics, clinical presentation and management*, 16 June 2016, *The Breast* , Volume 22, Issue 4, August 2013, Pages 375-382
34. Alexandre Christinat, Olivia Pagani, *Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: Lights and shadows*, *The Breast* , Volume 22, Issue 4, August 2013, Pages 375-382
35. Puja P. Bharucha, Kellie E. Chiu, Fabienne M. François, Jessica L. Scott, Gauri R. Khorjekar, Nikki P. Tirada, *Genetic Testing and Screening Recommendations for Patients with Hereditary Breast Cancer*, Published Online: May 29 2020 <https://doi.org/10.1148/rg.2020190181>
36. Mehmet Sitki Copur, MD, *Universal Genetic Testing for All Breast Cancer Patients*, August 23, 2019, *Oncology*, *ONCOLOGY* Vol 33 No 8, Volume 33, Issue 8
37. Eric R. Manahan , Henry M. Kuerer , Molly Sebastian , Kevin S. Hughes , Judy C. Boughey , David M. Euhus , Susan K. Boolbol , Walton A. Taylor ,

Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons, published online 2019 Jul 24. doi: 10.1245/s10434-019-07549-8

38. Carol Forbes, Debra Fayter, Shelley de Kock, Ruben GW Quek, A systematic review of international guidelines and recommendations for the genetic screening, diagnosis, genetic counseling, and treatment of *BRCA*-mutated breast cancer, *Cancer Manag Res*. 2019; Published online 2019 Mar 22. doi: 10.2147/CMAR.S189627

39. Melinda L. Telli MD, William J. Gradishar MD, and John H. Ward MD, NCCN Guidelines Updates: Breast Cancer, Volume 17: Issue 5.5, Online Publication Date: May 2019, DOI: <https://doi.org/10.6004/jnccn.2019.5006>

40. Leila Sabour Maryam Sabour Saeid Ghorbian, Clinical Applications of Next-Generation Sequencing in Cancer Diagnosis, *Pathol Oncol Res*, 2017 Apr;23(2):225-234, doi: 10.1007/s12253-016-0124-z.

41. Ruza Arsenic, Denise Treue, Annika Lehmann, Michael Hummel, Manfred Dietel, Carsten Denkert, Jan Budczies, Comparison of targeted next-generation sequencing and Sanger sequencing for the detection of *PIK3CA* mutations in breast cancer, *BMC Clinical Pathology* volume 15, Article number: 20 2015

42. Oluwadamilola M. Fayanju, Ko Un Park, Anthony Lucci, Molecular Genomic Testing for Breast Cancer: Utility for Surgeons, Published online 2017 Nov 20. doi: 10.1245/s10434-017-6254-z

43. Siddhartha Yadav, MD, Fergus J. Couch PhD, Germline Genetic Testing for Breast Cancer Risk: The Past, Present, and Future, cancer prevention, hereditary genetics, and epidemiology, doi:https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_238987?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed&

44. Kanhua Yin, Preeti Singh, Brian Drohan, Kevin S. Hughes, Breast imaging, breast surgery, and cancer genetics in the age of COVID-19, *Cancer*. 2020 Aug 4 : 10.1002/cncr.33113. doi: 10.1002/cncr.33113

45. Jennifer K. Plichta MD, MS, Molly L. Sebastian MD, Linda A. Smith MD, Carolyn S. Menendez MD, Anita T. Johnson MD, Sussan M. Bays MD, David M. Euhus MD, Edward J. Clifford MD, Mena Jalali MS, Scott H. Kurtzman MD, Walton A. Taylor MD, Kevin S. Hughes MD, Germline Genetic Testing: What the Breast Surgeon Needs to Know, *Annals of Surgical Oncology* volume 26, pages2184–2190 (2019)

46. Eric R. Manahan, Henry M. Kuerer, Molly Sebastian, Kevin S. Hughes, Judy C. Boughey, David M. Euhus, Susan K. Boolbol, Walton A. Taylor, Consensus Guidelines on Genetic Testing for Hereditary Breast Cancer from the American Society of Breast Surgeons, Published online 2019 Jul 24. doi: 10.1245/s10434-019-07549-8
47. Ian N Olver, Prevention of breast cancer, 21 November 2016
Doi: <https://doi.org/10.5694/mja16.01007>, MJA
48. Anbok Lee, Byung-In Moon, Tae Hyun Kim, BRCA1/BRCA2 Pathogenic Variant Breast Cancer: Treatment and Prevention Strategies, *Ann Lab Med.* 2020 Mar; Published online 2019 Oct 23. doi: 10.3343/alm.2020.40.2.114
49. Mangesh A. Thorat, Rajeshkumar Balasubramanian, Breast cancer prevention in high-risk women, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* Volume 65, May 2020, Pages 18-31
50. Nora E Carbine, Liz Lostumbo, Judi Wallace, Henry Ko, Cochrane Breast Cancer Group, Risk- reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer, *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr; 2018(4): CD002748. Published online 2018 Apr 5. doi: 10.1002/14651858.CD002748.pub4
51. Zuzana Sporikova, Vladimira Koudelakova, RadekTrojanec, MarianHajduch, Genetic Markers in Triple-Negative Breast Cancer, *Clinical Breast Cancer* Volume 18, Issue 5, October 2018, Pages e841-e850
52. Anita Turk, MD and Kari B. Wisinski, MD, PARP Inhibition in BRCA-Mutant Breast Cancer, Published online 2018 Apr 16. doi: 10.1002/cncr.31307
53. Serah Kimani, Suparna Chakraborty, Ikponmwosa Irene, Jo de la Mare, Adrienne Edkins, André du Toit, Ben Loos, Angelique Blanckenberg, Annick Van Niekerk, Leticia V.Costa-Lotufo, KN .ArulJothi, Selwyn Mapolie, Sharon Prince, The palladacycle, BTC2, exhibits anti-breast cancer and breast cancer stem cell activity, *Biochemical Pharmacology*, Volume 190, August 2021
54. Liping Liu, Yanni Wu, Weilian Cong, Mingyu Hu, Xiaoxia Li, Chunlan Zhou, Experience of women with breast cancer undergoing chemotherapy: a systematic review of qualitative research, Published: 18 January 2021, *Quality of Life Research*
55. Hilman Syarif, Agung Waluyo, Yati Afiyanti, Cognitive Perception among Post-Chemotherapy, Non-Chemotherapy Breast Cancer Survivors and Non-Cancer, *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021 Jun;

doi: 10.31557/APJCP.2021.22.6.1775

56. Nicolò Matteo Luca Battisti, Malcolm W.R. Reed, Esther Herbert, Jenna L. Morgan, Karen A. Collins, Sue E. Ward, Geoffrey R. Holmes, Michael Bradburn, Stephen J. Walters, Maria Burton, Kate Lifford, Adrian Edwards, Thompson G. Robinson, Charlene Martin Tim Chater, Kirsty J. Pemberton, Anne Shrestha, Alan Brennan, Kwok L. Cheung, Annaliza Todd, Riccardo A. Audisio, Juliet Wright, Richard Simcock, Tracey Green, Deirdre Revell, Jacqui Gath, Kieran Horgan, Chris Holcombe, Matthew C. Winter, Jay Naik, Rishi Parmeshwar, Margot A. Gosney, Matthew Q. Hatton, Alastair M. Thompson, Lynda Wyld, Alistair Ring, Bridging the Age Gap in breast cancer: Impact of chemotherapy on quality of life in older women with early breast cancer, *Eur J Cancer*. 2021 Feb; 144: 269–280.
doi: 10.1016/j.ejca.2020.11.022