

Γενετικός έλεγχος για την ανίχνευση του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών

Βαρβάρα Σιάρμπα*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού δεν είναι ακριβώς γνωστή. Η συγκεκριμένη μελέτη διερευνά την κληρονομικότητα του καρκίνου που αντιστοιχεί στο 5-10% των περιπτώσεων και τη σημασία των γενετικών ελέγχων. Αποτέλεσμα: Ο γενετικός έλεγχος είναι απαραίτητος για την ανίχνευση των γυναικών-φορέων των μεταλλάξεων. Οι γενετικές εξετάσεις ανιχνεύουν μεταλλάξεις, αλλά όχι απαραίτητως ασθένειες. Η απουσία μεταλλάξεων που συνδέονται με εμφάνιση καρκίνου δεν εγγυάται ότι η νόσος δεν θα εμφανιστεί. Η ανίχνευση μιας μετάλλαξης που συνδέεται με εμφάνιση καρκίνου δεν εγγυάται την εμφάνιση της νόσου. Συμπέρασμα: Απαραίτητοι είναι οι γενετικοί έλεγχοι για την έγκαιρη πρόληψη και την πιθανότητα ιατρικής παρέμβασης. Οι γενετικοί έλεγχοι πρέπει να συνοδεύονται από γενετική συμβουλευτική πριν ληφεί οποιαδήποτε απόφαση.

Λέξεις κλειδιά: επίτοκος, κληρονομικός καρκίνος μαστού, γονίδια BRCA1, BRCA2.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ένα θέμα που απασχολεί σήμερα πολλές γυναίκες που έχουν ασχοληθεί με τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης και κάποια γυναικεία περιοδικά, είναι η κληρονομικότητα του καρκίνου του μαστού. Από το 1995 είναι γνωστό ότι η κληρονομικότητα του καρκίνου του μαστού οφείλεται κυρίως σε μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τα οποία εκτός από την εμφάνιση καρκίνου του μαστού προδιαθέτουν και σε καρκίνο των ωθηκών. Ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο συχνή κακοήθεια στις γυναίκες και μείζον πρόβλημα υγείας στις αναπτυγμένες κοινωνίες.

1.150.000 γυναίκες προσβάλλονται κάθε χρόνο παγκοσμίως. Στην Αμερική καταγράφονται ετησίως 212.000 περιπτώσεις με διηθητικό καρκίνο και 60.000 με μη διηθητικό (in situ). Στην Ελλάδα κάθε χρόνο έχουμε 4.500 – 5.000 κρούσματα καρκίνου του μαστού (Ferlay et al, 1999). Έχει βρεθεί ότι:

- το 60-85% των περιστατικών του καρκίνου του μαστού είναι σποραδικός (θεωρητικά δεν οφείλεται σε μετάλλαξη),
- το 10-30% είναι οικογενής, ενώ

* Μαία, MSc, Π.Γ.Ν. "ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ"

- το 5-10% περίπου απ' αυτές τις γυναίκες έχουν κληρονομικό καρκίνο του μαστού, δηλαδή κληρονομείται μια συγκεκριμένη γονιδιακή μετάλλαξη. Δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί η διεισδυτικότητα και η επικάλυψη του ενός τύπου μέσα στον άλλο.

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, προκειμένου να διαπιστωθεί η ύπαρξη ερευνητικής δραστηριότητας όσον αφορά το θέμα της γενετικής προδιάθεσης του καρκίνου του μαστού και των ωθηκών, που είναι στενά συνδεδεμένοι, και της σημασίας των γενετικών ελέγχων. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων: Medline, Pubmed, Science Direct. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν είναι "κληρονομικός καρκίνος μαστού" και "γονίδια BRCA1, BRCA2". Αν και η γνώση της ύπαρξης των γονιδίων χρονολογείται από το 1994-1995, καθώς από τότε βρίσκουμε και τις πρώτες έρευνες, στη συγκεκριμένη ανασκόπηση συμπεριλάβαμε τις έρευνες από το 2000 και μετά, γιατί κρίναμε με βάση τις αρχές έρευνας ότι ήταν πιο εμπειριστατωμένες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο κίνδυνος (πιθανότητα) να αναπτύξει μια γυναίκα δια βίου καρκίνο του μαστού είναι:

- ποσοστό 10-14% στο γενικό πληθυσμό,
- διπλάσιο ποσοστό (20-28%) όταν υπάρχει κληρονομικότητα (καρκίνος του μαστού στην οικογένεια),
- ποσοστό 50%-85% στις γυναίκες που είναι φορείς μιας παθολογικής μετάλλαξης στα BRCA1 και BRCA2 γονίδια (Bohlke, 1999),
- η πιθανότητα ο καρκίνος του μαστού να οφείλεται στις μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 είναι μεγαλύτερη σε οικογένειες, που διάφορα μέλη τους εμφανίζουν καρκίνο του μαστού ή των ωθηκών. Όμως πρέπει να γίνει αντιληπτό, ότι αν μια γυναίκα που είναι μέλος τέτοιων οικογενειών εμφανίσει καρκίνο, αυτός δεν οφείλεται πάντα στις συγκεκριμένες μεταλλάξεις, αλλά μπορεί να είναι οικογενής ή σποραδικός (Miki et al, 1994).

Η πιθανότητα να αναπτύξει μια γυναίκα καρκίνο του μαστού σε μικρότερη ηλικία (πριν την εμμηνόπαυση) αυξάνεται αν είναι φορέας μιας μετάλλαξης στο BRCA1 ή στο BRCA2 γονίδιο. Πρέπει να σημειωθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης του σπορα-

δικού καρκίνου είναι μεγαλύτερη σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Η συχνότητα καρκίνου του μαστού στους άνδρες αυξάνεται όταν είναι φορείς μιας εκ των παραπάνω μεταλλάξεων, ενώ ταυτόχρονα οι μεταλλάξεις αυτές σχετίζονται με εμφάνιση καρκίνου του προστάτη (Wooster et al, 1995).

Από τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Πίνακας Α) προκύπτει, κυρίως από μελέτες, ότι μια γυναίκα από το γενικό πληθυσμό έχει πιθανότητα να εμφανίσει στη ζωή της καρκίνο του μαστού σε ποσοστό περίπου 13%, μη λαμβάνοντας υπόψη κανένα επιβαρυντικό παράγοντα. Αν τώρα θέσουμε ως μοναδικό επιβαρυντικό παράγοντα τις παραπάνω γονιδιακές μεταλλάξεις, προκύπτει ότι ο κίνδυνος αυτός αυξάνεται κατά 3 έως 7 φορές.

Πίνακας Α: Πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με την ηλικία.

Ηλικία γυναίκας	Πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού
Στην ηλικία των 25	Μια στις 19.608
Στην ηλικία των 30	Μια στις 2.525
Στην ηλικία των 35	Μια στις 622
Στην ηλικία των 40	Μια στις 217
Στην ηλικία των 45	Μια στις 93
Στην ηλικία των 50	Μια στις 50
Στην ηλικία των 55	Μια στις 33
Στην ηλικία των 60	Μια στις 24
Στην ηλικία των 65	Μια στις 17
Στην ηλικία των 70	Μια στις 14
Στην ηλικία των 75	Μια στις 11
Στην ηλικία των 80	Μια στις 10
Στην ηλικία των 85	Μια στις 9
Μέσο όρος	Μια στις 8

Πηγή: NCI Surveillance Program

Πιο σημαντική είναι η αύξηση του ρίσκου εμφάνισης καρκίνου των ωθηκών. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες, που να αφορούν τη συχνότητα αυτών των δυο πληθυσμών και τα παραπάνω στοιχεία προκύπτουν από μεμονωμένες έρευνες (Armakolas et al, 2002).

Από μελέτες έχει βρεθεί ότι η συχνότητα εμφάνισης των μεταλλάξεων αυτών ποικίλλει στους διάφορους πληθυσμούς. Έτσι, βρέθηκε ότι στους Εβραίους Ashkenazi (που έχουν τις ρίζες τους στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη) οι μεταλλάξεις αυτές

ευθύνονται για το 25% του καρκίνου του μαστού σε νεαρή ηλικία και για το 90% του καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών σε οικογένειες.

Στους Γερμανούς, στους Ισλανδούς και στους Νορβηγούς υπάρχει αυξημένη εμφάνιση μεταλλάξεων στα BRCA1 και BRCA2 γονίδια (Ford et al, 1995).

Υπάρχουν επίσης χαρακτηριστικές μεταλλάξεις, που εμφανίζονται σε κάποιον πληθυσμό και ονομάζονται “εθνικά” αλληλία. Αυτά δίνουν τη δυνατότητα εύκολου και φθηνού γενετικού ελέγχου στους πληθυσμούς που έχουν αναγνωρισθεί. Έτσι, κάποια γυναίκα που κατάγεται από την Ολλανδία μπορεί να ζητήσει να πραγματοποιήσει γενετικό έλεγχο όσον αφορά το συγκεκριμένο “εθνικό” της αλληλίο, το οποίο π.χ. είναι στο BRCA1 (2804delAA), χωρίς να είναι απαραίτητος ο πλήρης γονιδιακός έλεγχος. Αυτό σημαίνει λιγότερα χρήματα για το γενετικό έλεγχο. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι αυτός ο έλεγχος είναι σε κάποιο βαθμό ελλιπής, καθώς 10-15% των μεταλλάξεων BRCA1/2 δεν είναι “εθνικά” αλληλία, άρα διαφεύγουν της διάγνωσης (Vlachonikolis et al, 2002).

Στον ελληνικό πληθυσμό το θέμα της μελέτης του καρκίνου του μαστού υστερεί. Οι κυριότερες μελέτες που έχουν γίνει στην Ελλάδα αφορούν κυρίως τον κληρονομικό καρκίνο του μαστού. Οι μελέτες αυτές παρουσιάζουν κάποια προβλήματα. Καταρχήν βλέπουμε ότι στην πραγματοποίησή τους χρησιμοποιήθηκε μικρός αριθμός γυναικών, ενώ σε μερικές μελέτες υπήρχε περιορισμός στο ένα από τα δυο γονίδια (BRCA1 ή BRCA2) και ανάλυση μόνο περιστατικών κληρονομικού καρκίνου.

Στις περισσότερες μελέτες δεν έγινε πλήρης ανάλυση του DNA για αναζήτηση νέων μεταλλάξεων, ενώ σε καμιά απ’ αυτές δεν χρησιμοποιήθηκε υλικό έλεγχου (case control study). Οι μελέτες αυτές προσπάθησαν να εντοπίσουν τα “εθνικά” μας αλληλία, αλλά απαιτείται μελέτη περισσότερων ατόμων (με ή χωρίς καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών) για να τεκμηριωθούν τα αποτελέσματα. Σημαντικό θα είναι, επίσης, να γίνει σύγκριση γενετικών και μη γενετικών παραγόντων κινδύνου, καθώς και της αλληλεπίδρασης των γονιδίων με το περιβάλλον στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (Konstantopoulou et al, 2000, Ladoroulou et al, 2002).

Από μελέτη που έγινε στην Κρήτη προκύπτει ότι στην Ελλάδα το ποσοστό του καρκίνου αναλογεί στις 70 ανά 100.000 γυναίκες (Vlachonikolis et al, 2002). Το ποσοστό αυτό είναι λίγο μικρότερο απ’ αυτό που υπάρχει στις Η.Π.Α. (100 ανά 100.000 γυναίκες), αλλά μπορούμε να πούμε ότι δεν εκφράζει

ολόκληρο τον ελληνικό πληθυσμό επειδή η καταμέτρηση έγινε μόνο στην Κρήτη.

Μελετώντας τη βιβλιογραφία μπορούμε να δούμε ότι έχουν εντοπιστεί κάποια αλληλία, που πιθανό να είναι τα “εθνικά” μας αλληλία, όπως για παράδειγμα στο BRCA1 → (5382insC), χωρίς όμως να μπορούν να καθοριστούν με βεβαιότητα λόγω του μικρού αριθμού των εξεταζόμενων ατόμων. Γίνεται κατανοητό ότι το ποσοστό του κληρονομικού καρκίνου του μαστού δεν έχει καθοριστεί ακριβώς, όχι μόνο γιατί δεν έχουν γίνει οι απαραίτητες μελέτες, αλλά κι επειδή είναι δύσκολο να καθοριστεί λόγω της αλληλοκάλυψης που υπάρχει με το σποραδικό και τον οικογενή καρκίνο (Warner et al, 1999).

Γενετικός έλεγχος

Μόνο με το γενετικό έλεγχο είναι δυνατή η αναγνώριση των γυναικών-φορέων BRCA μεταλλάξεων.

• Ποιοί όμως πρέπει να κάνουν αυτό το γενετικό έλεγχο;

Οι γυναίκες ηλικίας κάτω των 50 ετών, που έχουν ασθενήσει ή έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Επίσης, οι γυναίκες που έχουν ασθενήσει ή έχουν οικογενειακό ιστορικό με περιστατικό καρκίνου των ωοθηκών σε οποιαδήποτε ηλικία. Ακόμη, οι άνδρες με ιστορικό καρκίνου του μαστού και οι συγγενείς αυτών. Φυσικά, ο γενετικός έλεγχος ενδείκνυται σ’ αυτούς που έχουν συγγενείς με αποδεδειγμένη (έχουν κάνει γενετικό έλεγχο) γενετική μετάλλαξη. Όπως προαναφέρθηκε, γενετική ανάλυση για καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών δικαιούνται να κάνουν και οι άνδρες όταν ανήκουν σε μια από τις παραπάνω ομάδες (Malone et al, 1998).

• Τι προσφέρει ο γενετικός έλεγχος;

Με τη χρήση των γενετικών τεστ σήμερα μπορούμε να διακρίνουμε τα άτομα τα οποία έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν την ασθένεια πριν από τα συμπτώματα. Έτσι, μας δίνεται η ευκαιρία να τροποποιήσουμε την ιατρική παρέμβαση με απώτερο στόχο την πιθανή πρόληψη για την εμφάνιση της νόσου, όπως και την πιο έγκαιρη διάγνωση. Το γενετικό τεστ δεν μπορεί να προσφέρει τίποτα από μόνο του χωρίς τη γενετική συμβουλευτική. Κατά τη γενετική συμβουλευτική λαμβάνεται ένα αναλυτικό οικογενειακό ιστορικό των τριών τελευταίων γενεών (αν είναι εφικτό), ενώ δίνεται και μεγάλη σημασία στο ατομικό ιστορικό του ασθενούς. Η έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς πριν τη γενετική συμβουλευτική εξασφαλίζει λόγω των ηθικών ζητημά-

των που προκύπτουν, τόσο τον ιατρό όσο και τον ασθενή (Fisher et al, 1998).

• **Τι σημαίνει το αρνητικό αποτέλεσμα στο γενετικό έλεγχο;**

Το αρνητικό αποτέλεσμα στο γενετικό έλεγχο κρίνεται ανάλογα με τον τύπο του ελέγχου που έγινε. Αν, δηλαδή, γίνει έλεγχος για μια γνωστή οικογενειακή μετάλλαξη κι αυτός αποβεί αρνητικός, τότε το αποτέλεσμα κρίνεται “αληθές” αρνητικό και ο ασθενής έχει τον ίδιο κίνδυνο με το γενικό πληθυσμό (Hartge et al, 1999).

• **Τι σημαίνει το θετικό αποτέλεσμα στο γενετικό έλεγχο;**

Σε μια οικογένεια με ιστορικό περιστατικών καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών θα ήταν καλύτερο να γίνει γενετικός έλεγχος στο μέλος της που νόσησε. Αν βρεθεί κάποια μετάλλαξη, σημαίνει ότι υπάρχει η γενετική επιβάρυνση στα άτομα της ίδιας οικογένειας. Αυτό δεν σημαίνει ότι όλα τα άτομα της οικογένειας αυτής θα έχουν τη γενετική μετάλλαξη, που βρέθηκε στο άτομο που νόσησε και θα πρέπει το καθένα απ’ αυτά να ελεγχθεί για τη συγκεκριμένη μετάλλαξη. Πάντως, είναι αντιληπτό ότι το θετικό γενετικό τεστ αφορά το συγκεκριμένο άτομο στο οποίο έγινε και απλά “στιγματίζει” την οικογένεια μ’ αυτή τη γενετική μετάλλαξη, δίνοντας την ευκαιρία σε άλλα άτομα της ίδιας οικογένειας γρηγορότερα και με λιγότερο κόστος να αναζητήσουν αν κι αυτά έχουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη.

Η ύπαρξη μιας μετάλλαξης αυξάνει το ρίσκο εμφάνισης της νόσου, χωρίς φυσικά να μπορεί να πληροφορηθεί η ενδιαφερόμενη αν και πότε θα εμφανίσει καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών. Φυσικά, το τι πρέπει να κάνει μια γυναίκα, που έχει θετικό γενετικό τεστ, θα διευκρινιστεί μετά από έλεγχο όλων των κριτηρίων που θέτονται με τη γενετική συμβουλευτική και δεν πρέπει σε καμιά περίπτωση να νιώθει άγχος, θυμό ή ακόμα και ανασφάλεια ότι θα εμφανίσει καρκίνο στο μαστό ή στις ωοθήκες της (Garber, 1999).

• **Υπάρχει γενετικό τεστ με αμφίβολο αποτέλεσμα;**

Έχει βρεθεί ότι σ’ ένα ποσοστό 10% των γενετικών τεστ για τα BRCA1 και BRCA2 γονίδια ανιχνεύονται κάποιες αλλαγές στο γεννητικό υλικό, οι οποίες δεν έχουν καθοριστεί από τους επιστήμονες ως επίσημες (γνωστές) μεταλλάξεις, που προδιαθέτουν σε καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών. Πάντως, όσα περισσότερα γενετικά τεστ γίνονται, τόσο πιο εύκο-

λο είναι για τους επιστήμονες να ανακαλύψουν και άλλες νέες μεταλλάξεις (Brekelmans et al, 2001).

Ο γενετικός έλεγχος πραγματοποιείται στην Ελλάδα σε διάφορα κέντρα, είτε δημόσια όπως είναι ο “ΔΗΜΟΚΡΙΤΟΣ”, είτε ιδιωτικά. Αξίζει να σημειωθεί η προσπάθεια που γίνεται από το Νοσοκομείο των Ιωαννίνων, το οποίο έχει τμήμα που ασχολείται με το Εθνικό Πρόγραμμα Πρόληψης του Κληρονομικού Καρκίνου του Μαστού και των Ωοθηκών (http://www.hbocgr.com/kliroνομικος_karkinos.asp), το οποίο χρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ελληνική Κυβέρνηση.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί η μελέτη BRCA (Breast Cancer in Athens Study), η οποία εκπονείται στο Π.Γ.Ν, “ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ” σε συνεργασία με το “Women’s College Hospital” στο Τορόντο του Καναδά. Ως κύριο στόχο έχει την εκτίμηση της κληρονομικής προδιάθεσης του καρκίνου στις Ελληνίδες, τον υπολογισμό των μεταλλάξεων στα γονίδια BRCA1, BRCA2 και την περιγραφή της αλληλεπίδρασης γονιδίων-περιβάλλοντος. Θα συμμετέχουν σ’ αυτή 300 Ελληνίδες με ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού και 300 Ελληνίδες χωρίς ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού ή των ωοθηκών. Η έρευνα βρίσκεται σε εξέλιξη και μπορεί να συμμετέχει οποιαδήποτε Ελληνίδα, ενώ αναμένεται να ολοκληρωθεί μέχρι τον Ιανουάριο του 2008 (τηλ. επικοινωνίας: 6932 756679, Κος Κουμπής).

Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι βρίσκεται σε εξέλιξη η δημιουργία Εξωτερικού Ιατρείου Γενετικής Συμβουλευτικής στο Π.Γ.Ν. “ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ”, το οποίο θα καθοδηγεί και θα παρακολουθεί τις γυναίκες που έχουν κάνει γενετικό έλεγχο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τον πρώτο σε συχνότητα γυναικολογικό καρκίνο. Για το λόγο αυτό η μελέτη των παραγόντων, που ασκούν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνισή του έχει μεγάλη σημασία. Η ανάλυση του γονιδιακού υλικού μας δίνει τελικά ένα όπλο πρόληψης, μια και γυναίκες που φέρουν τις συγκεκριμένες μεταλλάξεις έχει αποδειχθεί ότι έχουν 3 με 7 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Γυναίκες με καρκίνο πρέπει να παρακινούνται για να κάνουν το τεστ, γιατί και η ανεύρεση των “εθνικών” μας γονιδίων κάνουν τους ελέγχους πιο εύκολους, ενώ βοηθούν την έρευνα να προχωρήσει σε νέες ανακαλύψεις. Πρέπει να γνωρίζουμε ότι μια απάντηση θετική ή αρνητική δεν αξιολογείται χωρίς την ύπαρξη γενετικής συμβουλευτικής. Ο καρκίνος μπορεί να είναι γενετικός, αλλά όχι απαραίτητως

κληρονομικός. Με άλλα λόγια, η νόσος μπορεί να εμφανιστεί ύστερα από μεταλλάξεις σε πλήθος γονιδίων, όμως μόνο ένα μέρος αυτών κληροδοτείται στην επόμενη γενιά. Μολονότι υπάρχουν δυσκολίες στη διενέργεια των γενετικών τεστ, όπως το μεγάλο μέγεθος των γονιδίων, το υψηλό κόστος των αναλύσεων σε ιδιωτικό επίπεδο, εντούτοις έχει αρχίσει και στην Ελλάδα ο γονιδιακός έλεγχος μέσω των προαναφερομένων προγραμμάτων, με συμμετοχή μάλιστα αρκετών γυναικών. Οι έρευνες στα παραπάνω Νοσοκομεία είναι αξιόλογες και οι προοπτικές είναι ελπιδοφόρες.

ABSTRACT

Varvara Siarmpa: Genetic test for the detection of breast and ovarian cancer

"ELEFTHO", 2:55-60, 2007

The causes of breast cancer are not completely known. The present article will study the heredity of breast cancer which represents 5-10% of the causes, and the importance of the genetic tests. Results: Genetic test is essential for the recognition of women who carry the mutation. The tests detect the mutations but not necessarily the illness. The absence of the mutation does not mean that woman will never have the cancer. On the contrary, the presence of the mutation does not guarantee the development of the illness. Conclusion: Genetic tests are useful for early prevention of the illness. Combined with genetic counseling can trigger medical intervention before even symptoms are present.

Key words: Hereditary breast cancer, genes BRCA1, BRCA2.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Vlachonikolis I.G., Aletra T.J., Georgoulas V.: Incidence of breast cancer on Crete, 1994-1995. *Eur J Cancer* 2002;38(4):574-7.
- Ferlay J.B.F., Sankila R., Parkin D.M. *EUCAN: Cancer incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1996*, version 3.1. IARC CancerBase No 4. Lyon: IARC Press, 1999.
- Bohlke K., Spiegelman D., Trichopoulou A., Katsouyanni K., Trichopoulos D.: Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece. *Br J Cancer* 1999;79(1):23-9.
- Trichopoulou A., Katsouyanni K., Stuver S., Tzala L., Gnardellis C., Rimm E., Trichopoulos D.: Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer risk in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(2):110-6.
- Miki Y., Swensen J., Shattuck-Eidens D., Futreal P.A., Harshman K., Tavtigian S., Liu Q., Cochran C., Bennett L.M., Ding W. et al.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994;266(5182):66-71.
- Wooster R., Bignell G., Lancaster J., Swift S., Seal S., Mangion J., Collins N., Gregory S., Gumbs C., Micklem G.: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995;378(6559):789-92.
- Ford D., Easton D.F., Peto J.: Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995;57(6):1457-62.
- Claus E.B., Schildkraut J.M., Thompson W.D., Risch N.J.: The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996;77(11):2318-24.
- Konstantopoulou I., Kroupis C., Ladopoulou A., Pantazidis A., Boumba D., Lianidou E.S., Petersen M.B., Florentin L., Chiotellis E., Nounesis G., Efstathiou E., Skarlos D. et al.: BRCA1 mutation analysis in breast/ovarian cancer families from Greece. *Hum Mutat* 2000;16(3):272-3.
- Armakolas A., Ladopoulou A., Konstantopoulou I., Pararas B., Gomas I.P., Katakaki A., Konstadoulakis M.M., Stathopoulos G.P., Markopoulos C., Leandros E., Gogas I., Yannoukakos D. et al.: BRCA2 gene mutations in Greek patients with familial breast cancer. *Hum Mutat* 2002;19(1):81-2.
- Ladopoulou A., Kroupis C., Konstantopoulou I., Ioannidou-Mouzaka L., Schofield A.C., Pantazidis A., Armaou S., Tsiagas I., Lianidou E., Efstathiou E., Tsiounou C., Panopoulos C. et al.: Germ line BRCA1 & BRCA2 mutations in Greek breast/ovarian cancer families: 5382insC is the most frequent mutation observed. *Cancer Lett* 2002;185(1):61-70.
- Belogianni I., Apessos A., Mihalatos M., Razi E., Labropoulos S., Petounis A., Gaki V., Keramopoulos A., Pandis N., Kyriacou K., Hadjisavvas A., Kosmidis P. et al.: Characterization of a novel large deletion and single point mutations in the BRCA1 gene in a Greek cohort of families with suspected hereditary breast cancer. *BMC Cancer* 2004;4:61.
- Katakaki A., Gomas I., Pararas N., Armakolas A., Panousopoulos D., Karantzikos G., Voros D., Zografos G., Markopoulos C., Leandros E., Konstadoulakis M.: Identification of germline BRCA1 and BRCA2 genetic alterations in Greek breast cancer moderate-risk and low-risk individuals--correlation with clinicopathological data. *Clin Genet* 2005;67(4):322-9.
- Aziz S., Kuperstein G., Rosen B. et al.: A genetic epidemiological study of carcinoma of the fallopian tube. *Gynecologic Oncology* 2001; 80(3):341-345.
- The Breast Cancer Linkage Consortium:* Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(15):1310-1316.

- Brekelmans C.T.M., Seynaeve C., Bartels C.C.M. et al.*: Effectiveness of breast cancer surveillance in BRCA1/2 gene mutation carriers and women with high familial risk. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(4):924–930.
- Fisher B., Constantino J.P., Wickerham D.L. et al.*: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1998; 90(18):1371–1388.
- Garber J.*: A 40-year-old woman with a strong family history of breast cancer. *Journal of the American Medical Association* 1999; 282(20):1953–1960.
- Hartge P., Struewing J.P., Wacholder S., Brody L.C., Tucker M.A.*: The prevalence of common BRCA1 and BRCA2 mutations among Ashkenazi Jews. *American Journal of Human Genetics* 1999; 64:963–970.
- King M., Wieand S., Hale K. et al.*: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Journal of the American Medical Association* 2001; 286(18):2251–2256.
- Kodish E., Wiesner G.L., Mehlman M., Murray T.*: Genetic testing for cancer risk: How to reconcile the conflicts. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279(3):179–181.
- Malone K.E., Daling J.R., Thompson J.D. et al.*: BRCA1 mutations and breast cancer in the general population: Analyses in women before age 35 years and in women before age 45 years with first-degree family history. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279(12):922–929.
- Martin A.M., Weber B.L.*: Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92(14):1126–1135.
- Newman B., Mu H., Butler L.M., Millikan R.C., Moorman P.G., King M.C.*: Frequency of breast cancer attributable to BRCA1 in a population-based series of American women. *Journal of the American Medical Association* 1998; 279(12):915–921.
- Peshkin B.N., DeMarco T.A., Brogan B.M., Lerman C., Isaacs C.*: BRCA1/2 testing: Complex themes in result interpretation. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 19(9):2555–2565.
- Rebbeck T.R.*: Prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(21s):100s–103s.
- Thompson D., Easton E., on behalf of the Breast Cancer Linkage Consortium.*: Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *American Journal of Human Genetics* 2001; 68(2):410–419.
- Warner E., Foulkes W., Goodwin P. et al.*: Prevalence and penetrance of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in unselected Ashkenazi Jewish women with breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91(14):1241–1247.
- Welch H.G., Burke W.*: Uncertainties in genetic testing for chronic disease. *Journal of the American Medical Association* 1998; 280(17):1525–1527.
- Armaou S., Konstantopoulou I., Anagnostopoulos T. et al.*: Novel genomic rearrangements in the BRCA1 gene detected in greek breast/ovarian cancer patients. *Eur J Cancer* 2006, Dec 13.