

کانسر پستان خانوادگی (فامیلیال)

چکیده:

کانسرهای ارثی یا فامیلیال پستان حدود ۱۰٪ کل کانسرهای پستان را تشکیل می‌دهند. وجود ژن‌های BRCA1 و BRCA2 در حدود ۲۰-۲۵٪ این موارد فامیلیال مشاهده شده است. تعدادی از سندرم‌های ژنتیکی که به وسیله‌ی ژن‌های ATM، P53، PTEN و STK11 ایجاد می‌شوند جزء کوچکی از موارد ارثی کانسر پستان را شامل می‌شوند.

کلیدواژگان: کانسر پستان، زمینه خانوادگی (فامیلیال)، BRCA1، BRCA2

پیشگفتار:

در ایالات متحده آمریکا احتمال اینکه یک زن در طول زندگی به سرطان پستان مبتلا شود ۱ به ۸ است. در حدود ۱٪ از سرطان پستان در مردان رخ می‌دهد.

خطر ایجاد سرطان پستان توسط عوامل متعددی تحت تاثیر قرار می‌گیرد. این عوامل شامل سن بالا، سابقه خانوادگی سرطان پستان به ویژه در خویشاوندان درجه‌ی اول، عوامل هورمونی (سن کم در شروع پریود، سن بالاتر یائسگی، سن بالاتر در زمان اولین بارداری، تعداد کمتر بارداری‌ها و استفاده از درمان جایگزین هورمونی)، عوامل بالینی مانند بعضی بیماری‌های خوش خیم پستان همراه با هیپرپلازی آتیپیک، چاقی، مصرف الکل و تماس با اشعه‌های یونیزان می‌باشد.

یافته‌ها:

ژن‌های BRCA1 و BRCA2 مستعدکننده‌ترین ژن‌ها در ایجاد سرطان پستان می‌باشند که حدود ۲۰-۵۰٪ تمام موارد فامیلیال کانسر پستان را شامل می‌شوند. احتمال ایجاد کانسر پستان تا سن ۷۰ سالگی در افراد دارای این دو ژن، ۳۷-۸۵٪ می‌باشد. در افرادی که دارای جهش در این ژن‌ها می‌باشند، شانس ایجاد سایر بدخیمی‌ها خصوصاً کارسینوم تخمدان بیشتر است. شانس ایجاد کانسر تخمدان تا سن ۷۰ سالگی برای افراد دارای موتاسیون ژن‌های BRCA1 و BRCA2 به ترتیب ۴۴٪ و ۲۷٪ می‌باشد.

کانسر پستان همراه BRCA1:

BRCA1 یک ژن سرکوب کننده‌ی تومور است که روی کروموزوم 17q21 قرار گرفته است که یک پروتئین ۱۸۶۳ آمینو اسیدی را تولید می‌کند. کار این پروتئین بازسازی و تعمیر DNA معیوب می‌باشد. موتاسیون در این ژن نه تنها باعث مستعد شدن فرد به ایجاد سرطان پستان و تخمدان می‌شود بلکه احتمال ایجاد سرطان‌های سرویکس، اندومتریم، لوله‌های فالوپ، پریتونئ، معده، کبد و پروستات در مردان را زیاد می‌کند.

پیشروندهی مخچه‌ای، تلائزکتازی‌های پوستی - چشمی، نقص ایمنی و افزایش احتمال ابتلا به کانسر پستان مشخص می‌شود.

حدود ۱-۲٪ از جمعیت عمومی تخمین زده می‌شود که حامل هتروزیگوت ژن ATM هستند و آن‌ها ۳ تا ۸ برابر جمعیت عادی مستعد کانسر پستان هستند.

سندرم COWDEN:

یک اختلال اتوزومال غالب است که با همامار توماهای متعدد در بسیاری ارگان‌ها و افزایش ریسک کانسر پستان، کارسینومای رحم و کارسینوم‌های نان مدولاری تیروئید همراه می‌باشد.

این سندرم در اثر موتاسیون در ژن PTEN که یک ژن ساپرس کنندهی تومور می‌باشد ایجاد می‌شود. شیوع این ژن جهش یافته در جمعیت عمومی ۱:۳۰۰۰۰۰ تخمین زده می‌شود. در زنان دارای این سندرم شانس ابتلاء به کانسر پستان مهاجم در طول زندگی ۵۰-۲۵٪ می‌باشد. همچنین در مردان دچار این سندرم نیز افزایش ریسک به سرطان پستان مشاهده می‌شود.

سندرم PEUTZ-JEGHERS:

یک اختلال اتوزومال غالب است که با پولیپ‌های همامار توماتوز مجاری گوارشی (خصوصاً روده ی باریک) و پیگمانتاسیون لب‌ها، مخاط دهان و پوست مشخص می‌شود.

این سندرم به وسیلهی موتاسیون در ژن STK11/LKB1 ایجاد می‌شود.

افرادی که دارای موتاسیون این ژن هستند مستعد بدخیمی‌های معده، کولون، پانکراس، روده ی باریک، تیروئید، پستان، ریه، رحم، تخمدان‌ها و سرویکس می‌باشند.

نتیجه:

همانطور که گفته شد حدود ۱۰٪ کانسرها پستان زمینه‌ی ارثی یا فامیلیال دارند و در نتیجهی شناسایی این اختلالات، پیگیری‌های بیشتر و دقیق‌تری را جهت تشخیص سرطان پستان و اقدامات لازم پروفیلاکتیک ضروری می‌سازد.

شیوع موتاسیون ژن BRCA1 در جمعیت عمومی تقریباً ۱ در ۱۰۰۰ است. مثل سایر سندرم‌های کانسر فامیلیال شانس ایجاد شروع سرطان در سن پایین و وجود تومورهای متعدد اولیه در این بیماران بیشتر است.

شایع‌ترین بدخیمی پستانی که در افراد دارای موتاسیون ژن BRCA1 ایجاد می‌شود کارسینوم داکتال مهاجم با درجه‌ی بالا می‌باشد.

این تومورها معمولاً برای هر دو رستپورهای استروژن و پروژسترون و HER 2/neu پروتئین منفی می‌باشند.

کانسر پستان همراه BRCA2:

BRCA2 یک ژن سرکوب کنندهی تومور است که روی کروموزوم 13q12 قرار گرفته است که یک پروتئین ۳۴۱۸ آمینواسیدی را تولید می‌کند. کار این پروتئین بازسازی و تعمیر DNA معیوب است.

موتاسیون این ژن باعث افزایش ریسک ابتلا به کانسر پستان هم در زنان و هم در مردان، کانسر تخمدان، کارسینوم لوله‌های فالوپ، ملانوم پوست و عنبیه و کارسینوم‌های پانکراس، پروستات و مجاری صفراوی می‌شود. شیوع موتاسیون ژن BRCA2 در جمعیت عمومی ۱ در ۱۰۰۰ می‌باشد.

شایع‌ترین بدخیمی پستانی که در افراد دارای موتاسیون ژن BRCA2 ایجاد می‌شود کارسینوم مهاجم داکتال می‌باشد. این تومورها معمولاً برای هر دو رستپورهای استروژن و پروژسترون مثبت می‌باشند.

سندرم LI FRAUMENI:

سندرم Li Fraumeni یک سندرم اتوزومال غالب است که به وسیلهی موتاسیون در ژن TP53 ایجاد می‌شود. ژن P53 در کنترل سیکل سلولی و آپوپتوزیس دخالت دارد.

افرادی که موتاسیون در این ژن دارند مستعد تومورهای چندگانه اولیه در دوران کودکی و اوایل بزرگسالی شامل سارکوماهای بافت نرم، استئوسارکوما، تومورهای پستان، تومورهای مغز، لوسمی و کانسرها آدرنوکورتیکال می‌باشد. بروز کانسر پستان در زنانی که از موتاسیون TP53 رنج می‌برند تا سن ۴۵ سالگی تا ۵۶٪ تخمین زده می‌شود.

ATAXIA TELANGIECTASIA:

یک بیماری اتوزومال مغلوب می‌باشد که به وسیلهی موتاسیون هموزیگوت در ژن ATM ایجاد می‌شود. آتاکسی تلائزکتازی با آتاکسی

Reference:

1. Angnarsson BA, Jonasson JG, Bjornsdottir IB, et al. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res treat* 1998;47:121-127
2. Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, et al. Mutation at BRCA1: the medullary carcinoma revisited. *Cancer Res* 1998;58:1588-1592
3. Lakhani SR, Jacquemier J, Sloane JP, et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations. *J Natl cancer Inst* 1998;90:1738-1745