

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ**ΓΟΝΙΔΙΑΚΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ
ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ****Ι. Γραμματικάκης, Ν. Ευαγγελινάκης, Γ. Σαλαμαλέκης, Δ. Κασσάνος****ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού αποδίδεται σε γενετικά και περιβαλλοντικά αίτια που έχουν ως συνέπεια τη μετάλλαξη πολλών γονιδίων. Η γενετική προδιάθεση, είτε αφορά σε μεμονωμένα γονίδια, όπως τα BRCA-1 και BRCA-2, είτε είναι αποτέλεσμα συνέργειας πολλών ύποπτων αλληλίων. Σήμερα, η περισσότερη αποδεκτή θεωρία της γονιδιακής παθογένειας του καρκίνου του μαστού είναι αυτή, με βάση την οποία η εκδήλωση της νόσου σχετίζεται σε πολύ υψηλότερο ποσοστό με τη συνύπαρξη βλαβών σε γονίδια με μεγάλη υποψία για συμμετοχή στη νόσο, παράλληλα με βλάβες σε άλλα λιγότερο ύποπτα γονίδια. Σε κάθε περίπτωση, σημαντική είναι και η αλληλεπίδραση των παραγόντων αυτών με περιβαλλοντικά αίτια. Γνωστά ύποπτα γονίδια, η μετάλλαξη των οποίων ευθύνεται σε υψηλό βαθμό για την εκδήλωση του καρκίνου είναι το BRCA-1 και -2, το p53, το STK11/LKTS1, το PTEN και το ATM. Επιπλέον, το γονίδιο HRAS1 ανήκει σε αυτήν την οικογένεια γονιδίων, η μετάλλαξη των οποίων ευθύνεται σε μικρό βαθμό για την εκδήλωση του καρκίνου του μαστού. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπάρχουν πολλά γονίδια τα οποία, μέσω αλληλεπίδρασης μεταξύ τους, αλλά και με το περιβάλλον, έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση του καρκίνου. Η πλήρης κατανόηση των σημείων του ανθρώπινου γονιδιώματος που ευθύνονται για τον καρκίνο του μαστού θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του διαγνωστικού κόστους, ενώ σε θεραπευτικό επίπεδο θα είναι δυνατή η αντιμετώπιση και, ως εκ τούτου, η μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, με οφέλη τόσο για τις ίδιες τις γυναίκες, όσο και για το κοινωνικό σύνολο.

Όροι ευρετηρίου: γονιδιακό υπόβαθρο, καρκίνος μαστού

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού αποδίδεται σε γενετικά και περιβαλλοντικά αίτια που έχουν ως συνέπεια τη μετάλλαξη πολλών γονιδίων. Η γενετική προδιάθεση, είτε αφορά σε μεμονωμένα γονίδια, όπως τα BRCA-1 και BRCA-2, είτε είναι αποτέλεσμα συνέργειας πολλών ύποπτων αλληλίων^{1,2}.

Τα τελευταία χρόνια έγινε σημαντική πρόοδος στην κατανόηση της γενετικής προδιάθεσης του καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, πολλά είναι ακόμη τα αναπάντητα ερωτήματα σχετικά με τον ακριβή αριθμό και τη φύση των γενετικών παραμέτρων που ενοχοποιούνται, καθώς και με τη σχέση της αλληλεπίδρασής τους με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Ειδικότερα, μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA-1 και BRCA-2 παρατηρούνται μόνο στο 15-20% των γυναικών με οικογενειακό ιστορικό, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στο γενικό σύνολο των γυναικών με καρκίνο του μαστού είναι 5%^{1,3}.

Σήμερα, η περισσότερη αποδεκτή θεωρία της γονιδιακής παθογένειας του καρκίνου του μαστού είναι αυτή, με βάση την οποία εκδήλωση της νόσου σχετίζεται σε πολύ υψηλότερο ποσοστό με τη συνύπαρξη βλαβών σε γονίδια με μεγάλη υποψία για συμμετοχή στη νόσο, παράλληλα με βλάβες σε άλλα λιγότερο ύποπτα γονίδια. Επίσης, σημασία έχει και η αλληλεπίδραση των παραγόντων αυτών με περιβαλλοντικά αίτια^{2,4}.

Μετάλλαξη των γονιδίων BRCA-1 παρατηρείται σε ποσοστό 15-20% σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό και σε ποσοστό 60-80% σε γυναίκες με καρκίνο μαστού και ωοθηκών. Γυναίκες φορείς της μετάλλαξης έχουν κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου κατά τη διάρκεια της ζωής τους σε ποσοστό 60-80%^{1,5}. Η μέση ηλικία διάγνωσης σε γυναίκες φορείς είναι τα 42 έτη, ενώ η αντίστοιχη ηλικία στο γενικό πληθυσμό είναι κατά 20 έτη μεγαλύτερη (ΗΠΑ και Ευρώπη). Το αντίστοιχο ποσοστό για καρκίνο των ωοθηκών σε γυναίκες φορείς είναι 20-40%, δε φαίνεται όμως να υπάρχει πολύ μεγάλη συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας της μετάλλαξης και της προωμότερης εκδήλωσης της νόσου, σε αντίθεση με τον καρκίνο του μαστού. Επίσης, μεταλλάξεις του γονιδίου BRCA-1 παρατηρούνται σε γυναίκες με πολλαπλές πρωτοπαθείς νεοπλασίες^{4,5,6}.

ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ-ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ**Γονίδιο BRCA-1**

Πρόκειται για ένα μεγάλο γονίδιο που περιλαμβάνει 22 εξόνια με πληροφορία για μία πυρηνική πρωτεΐνη μεγέθους 220 kDa, η οποία χαρακτηρίζεται από μία περιοχή σύνδεσης με ψευδάργυρο στο αμινικό της άκρο και η οποία συμμετέχει στην ενεργοποίηση της μεταγραφικής λειτουργίας. Οι μέχρι σήμερα κύριοι στόχοι δράσης του συγκεκριμένου γονιδίου είναι τα γονίδια που ρυθμίζονται από το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 (συμπεριλαμβάνονται τα p21 και Bclx). Το γονίδιο BRCA-1 συνδέεται με το BRCA-2, το p53, το RAD51, καθώς και με πληθώρα άλλων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και στην απάντηση σε βλάβες του DNA. Το γονίδιο BRCA-1 έχει αποδειχθεί ότι φωσφορυλιώνεται από τη μεταλλαγμένη κινάση της αταξικής τηλαγγειεκτασίας (ATM) και από την κινάση 2 του κυτταρικού κύκλου (CHK2), ως απάντηση των κυτταρικών μηχανισμών σε βλάβες του DNA. Εάν το γονίδιο BRCA-1 δεν είναι λειτουργικό διαταράσσεται η ομαλή μεταγραφική διαδικασία του κυττάρου, με αποτέλεσμα το κύτταρο να μην εισέρχεται στη φάση G2 της διαίρεσης. Φαίνεται ότι το BRCA-1 αποτελεί τμήμα του συμπλέγματος RAD50-MRE11-p95 ενός βασικού παράγοντα επιδιόρθωσης βλαβών των διπλών ελίκων του DNA. Όπως προαναφέρθηκε, η συμμετοχή του BRCA-1 στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης βλαβών των ελίκων του DNA έχει αποδειχθεί, όμως δεν έχει εξηγηθεί η άμεση συσχέτιση μεμονωμένα με τον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών^{6,7}.

Γονίδιο BRCA-2

Σχετικά με το γονίδιο αυτό, η πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες φορείς φτάνει το 60-85%, ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος για καρκίνο των ωοθηκών φτάνει το 10-20%. Αντίθετα, άνδρες με μετάλλαξη του γονιδίου BRCA-2 εμφανίζουν 100 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, συγκριτικά με το φυσιολογικό πληθυσμό^{2,7,8}. Επίσης, μεταλλάξεις στο γονίδιο BRCA-2 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του εντέρου, του προστάτη, του παγκρέατος, της χοληδόχου κύστεως, του στομάχου, των χοληδόχων πόρων και τέλος του μελανώματος.

Πρόκειται για γονίδιο μεγαλύτερο από το BRCA-1 με γενετική πληροφορία για μία πρωτεΐνη βάρους 384 kDa. Το γονίδιο αυτό δεν έχει παρόμοια εικόνα με κανένα άλλο γονίδιο και η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί χαρακτηρίζεται από περιοχές, οι οποίες ακόμα δεν έχουν πλήρως κατανοηθεί (εικόνα 1). Το γονίδιο BRCA-2 συνδέεται με το BRCA-1 και το RAD51 και κατά συνέπεια συσχετίζεται τόσο με τους μηχανισμούς επισκευής των διπλών ελίκων του DNA, όσο και με τη δομή των χρωμοσωμάτων^{9,10}.

STK11/LKTS1 (γονίδιο κινάσης σερίνης θρεονίνης)

Μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού συνδέονται με το σύνδρομο Peutz Jeghers, ενώ συσχετίζονται και με αύξηση του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού κατά 20,3 φορές (συγκριτικά με μη φορείς του μεταλλαγμένου γονιδίου)^{11,12}.

Γονίδιο PTEN

Μετάλλαξη του γονιδίου αυτού, το οποίο έχει ογκοκατασταλτική δράση, συσχετίζεται με το σύνδρομο Cowden (αδενώματα και νεοπλασία του θυρεοειδούς αδένου, πολύποδες και αδενοκαρκινώματα του γαστρεντερικού σωλήνα και ωοθηκικοί όγκοι). Επίσης, συσχετίζεται με αύξηση κατά 20-30% του σχετικού κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της γυναίκας^{13,14,15}.

Μετάλλαξη γονιδίων υποδοχέων ανδρογόνων

Δύο μεταλλάξεις στο γονίδιο για τους ανδρογονικούς υποδοχείς ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού στους άνδρες, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με οικογενή μορφή της νόσου¹⁶. Με βάση σχετικές μελέτες, δε φαίνεται να ευθύνονται και άλλες μεταλλάξεις για την εκδήλωση της νόσου.

Γονίδιο p53

Μετάλλαξη του γονιδίου αυτού εκδηλώνεται με τη μορφή του συνδρόμου Li-Fraumeni. Πρόκειται για σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από λευχαιμία στην παιδική ηλικία, ενώ συνυπάρχουν εγκεφαλικοί όγκοι, όγκοι των επινεφριδίων και σαρκώματα των μαλακών μορίων. Φορείς της μετάλλαξης με καρκίνο του μαστού επιβιώνουν μετά την παιδική ηλικία σε ποσοστό 100%¹⁷. Ωστόσο, όλα αυτά τα ύποπτα αλληλία είναι εξαιρετικά σπάνια στο γενικό πληθυσμό, ενώ οι μεταλλάξεις ενοχοποιούνται για πολύ μικρό ποσοστό του καρκίνου του μαστού.

Γονίδιο ATM

Αντιφατικές εξακολουθούν να είναι οι απόψεις σχετικά με τη συμμετοχή του γονιδίου αυτού στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού. Ομόζυγη μετάλλαξη του γονιδίου ATM προκαλεί αταξική τηλαγγειεκτασία, ανωμαλία η οποία

κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Χαρακτηρίζεται από εγκεφαλική αταξία, δερματικές και οφθαλμικές τηλαγγειεκτασίες, ευαισθησία στην ακτινοβολία, 100% περίπου σχετικό κίνδυνο ανάπτυξης non-Hodgkin λεμφώματος κατά τη διάρκεια της ζωής και, τέλος, αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και των ωοθηκών. Ετεροζυγωτία παρατηρείται σε ποσοστό περίπου 7% του γενικού πληθυσμού και θεωρείται ότι αυξάνει το σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, σε μεταγενέστερες μελέτες, αμφισβητείται ο ρόλος του γονιδίου αυτού. Υπέρ της άποψης ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό συμμετέχουν στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού είναι το γεγονός ότι άτομα οικογενειών με αταξική τηλαγγειεκτασία εμφανίζουν αυξημένο σχετικό κίνδυνο^{1,5,9}. Σε άλλες, τέλος, μελέτες, περιγράφεται ότι η συχνότητα μεταλλαγμένων γονιδίων ATM, σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού πριν την ηλικία των 40, δε διαφέρει συγκριτικά με αυτή του υγιή πληθυσμού. Φαίνεται λοιπόν, ότι η αποκλειστική συμμετοχή του γονιδίου ATM στην καρκινογένεση του μαστού είναι περιορισμένη¹⁸.

Νεότερα δεδομένα σχετικά με γονίδια που ευθύνονται σε υψηλό βαθμό για των ανάπτυξη καρκίνου του μαστού

Πρόκειται για έναν επίτοπο του χρωμοσώματος 13q που θα μπορούσε να χαρακτηριστεί «BRCA-3». Η ανάλυση του ανθρώπινου γονιδιώματος που πραγματοποιείται τα τελευταία χρόνια έχει προσφέρει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τον επίτοπο αυτό. Ωστόσο, ακόμη δεν μπορεί να γίνει σαφής αναφορά σε γονίδιο «BRCA-3», διότι μέχρι σήμερα δεν έχει παρατηρηθεί μία διαφορετική φαινοτυπική εικόνα για οικογένειες με το γενετικό αυτό χαρακτηριστικό¹⁹.

Μεταλλάξεις σε γνωστά ύποπτα γονίδια που ευθύνονται σε μικρό βαθμό για την εκδήλωση του καρκίνου του μαστού

Τα τελευταία χρόνια εντείνονται οι προσπάθειες να καταγραφούν όλα εκείνα τα γονίδια που ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, χωρίς όμως, σε ορισμένες περιπτώσεις, να αναγνωρίζονται τα ύποπτα αυτά γονίδια. Έτσι, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι στην αιτιοπαθογένεια της οικογενούς μορφής του καρκίνου του μαστού πιθανότατα εμπλέκονται και άλλα γονίδια με μικρότερη σημασία. Σε σχετική μελέτη μεταξύ μητέρων και αδελφών με καρκίνο του μαστού, μόνο σε ποσοστό 15% υπήρχαν μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA-1 και BRCA-2^{5,6}.

Η μελέτη αυτών των γονιδίων καθίσταται ιδιαίτερα πολύπλοκη, δεδομένου ότι υπάρχει μεγάλος αριθμός διαφορετικών οικογενών περιπτώσεων, καθώς και λόγω του ότι οι μελέτες αυτές είναι χρονοβόρες και έχουν μεγάλο κόστος. Έτσι, θεωρήθηκε ότι αυτού του είδους τα γονίδια μπορεί να αποτελούν ρυθμιστές των γονιδίων που ευθύνονται σε μεγάλο ποσοστό για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Η ύπαρξη ή όχι αυτών των «ύποπτων» γονιδίων συσχετίστηκε με την εκάστοτε ηλικία εμφάνισης του καρκίνου σε γυναίκες φορείς μεταλλάξεων των BRCA-1 και 2. Στο πλαίσιο αυτό, μελετήθηκαν διάφορα «ύποπτα» γονίδια σχετικά με το μεταβολισμό των ορμονών, την ανταπόκριση στην επισκευή των διπλών ελίκων του DNA και, τέλος, σε σχέση με ανοσολογικούς παράγοντες. Φαίνεται ότι στην κατηγορία αυτή των γονιδίων κατατάσσονται τα γονίδια HRAS1 και αυτά που κωδικοποιούν τους υποδοχείς ανδρογόνων.

Ειδικότερα, το πρωτοογκογονίδιο HRAS1 κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη η οποία συμμετέχει στην ενεργοποίηση μιτωτικών διεργασιών του κυττάρου^{10,20}. Η σχετική περιοχή του γονιδιώματος αποτελείται από ένα μικροδορυφόρο (microsatellite) με 30-100 μονάδες από επαναλαμβανόμενα ζεύγη βάσεων, ο οποίος εντοπίζεται περίπου 1 kbse κάτω από το γονίδιο HRAS. Σε οργανισμούς με παραλλαγές αλληλίων (συχνότητα στο γενικό πληθυσμό <5%), παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο του μαστού. Σε φορείς του γονιδίου BRCA-1 με μετάλλαξη, ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο ωοθηκών αυξάνει κατά 2,11 φορές εάν συνυπάρχουν ένα ή δύο διαφορετικά σπάνια αλληλία του HRAS¹⁰. Η περιοχή αυτή του γονιδιώματος θα μπορούσε να αποτελέσει έμμεσα δείκτη για τον κίνδυνο νεοπλασίας που σχετίζεται με έναν άγνωστο μη καταγεγραμμένο γόνο.

Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι σε γυναίκες φορείς μετάλλαξης του γονιδίου BRCA-1 και εφόσον συνυπάρχει ένα μεγαλύτερο σε μήκος αλληλίο για τους ανδρογονικούς υποδοχείς (περισσότερες από 28, 29 ή 30 επαναλαμβανόμενες περιοχές GAC στο εξόνιο 1), τότε ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται 0,8, 1,8 και 6,3 έτη νωρίτερα, συγκριτικά με γυναίκες με βραχύτερα αλληλία. Φαίνεται, λοιπόν, ότι το γονίδιο BRCA-1 αλληλεπιδρά με τα αλληλία αυτά, προάγοντας την ενεργοποίηση των υποδοχέων των ανδρογόνων.

Επίσης, πληθώρα άλλων γενετικών παραμέτρων έχει διερευνηθεί με αντιφατικά, όμως, μέχρι σήμερα αποτελέσματα. Πάντως, αξίζει να σημειωθεί το γεγονός ότι η αναγνώριση και μόνο της ύπαρξης τέτοιου είδους γονιδίων αποτελεί ήδη ένα πολύ σημαντικό βήμα στην κατανόηση των γονιδιακών μηχανισμών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι στο ανθρώπινο γονιδίωμα υπάρχουν πολλά γονίδια, τα οποία μέσω αλληλεπίδρασης μεταξύ τους, αλλά και με το περιβάλλον, έχουν ως αποτέλεσμα την εκδήλωση του καρκίνου¹. Επίσης, στις περισσότερες οικογενείς περιπτώσεις καρκίνου του μαστού δεν ανιχνεύονται μεταλλάξεις στα γνωστά «υψηλού» κινδύνου γονίδια BRCA-1 και 2^{1,5}. Έτσι, η έρευνα για τον εντοπισμό και άλλων γονιδίων συνεχίζεται παρά το υψηλό κόστος. Η αντιμετώπιση των γυναικών με μετάλλαξη του γονιδίου BRCA-1 και 2 φέρεται να μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού και ωοθηκών

κατά 60% με 90% προοπτικά^{1,4}. Η πλήρης κατανόηση των σημείων του ανθρωπίνου γονιδιώματος που ευθύνονται για τον καρκίνο του μαστού θα έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του διαγνωστικού κόστους και της νοσηρότητας, δεδομένου ότι θα είναι γνωστό σε ποιες ομάδες γυναικών θα πρέπει να γίνεται έλεγχος screening και πώς. Τέλος, και σε θεραπευτικό επίπεδο θα είναι δυνατή η αντιμετώπιση και ως εκ τούτου η μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, με οφέλη τόσο για τις ίδιες τις γυναίκες, όσο και για το κοινωνικό σύνολο^{5,6,10}.

SUMMARY

In recent years, there has been an explosion of life-saving treatment advances against breast cancer, bringing new hope and excitement. Instead of only one or two options, today there's an overwhelming menu of treatment choices that fight the complex mix of cells in each individual cancer. Recently, scientists have begun to isolate genes responsible for hereditary breast cancer. However, there are a lot of unanswered questions regarding the number and nature of genetic variants, as well as the environmental factors. The most widely accepted model of breast cancer is that it is due to a small number of highly penetrant mutations (BRCA-1/-2, p53, STK11/LKTS1, PTEN and ATM). However, it has become apparent that highly penetrant mutations do not explain all the breast cancers in families, a fact that reinforces the possibility of presence of low-penetrance cancer susceptibility genes, such as HRAS1. Thus, as the genetics of breast cancer are fully elucidated, tools will be developed to indicate who to screen and how, as well as who may not need screening, reducing health care costs and associated morbidity. Preventative and therapeutic targets will also be developed and will considerably reduce the incidence and mortality of breast cancer, benefiting women, their families and society as a whole.

Key words: genes, breast cancer

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- Nathanson KL, Weber BL. Other breast cancer susceptibility genes: searching for more holy grail. *Hum Mol Genet.* 2001; 10(7):715-20.
- Walsh T, Casadei S, Coats KH, Swisher E, Stray SM, Higgins J, Roach KC, Mandell J, Lee MK, Ciernikova S, Foretova L, Soucek P, King MC. Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. *JAMA.* 2006; 295(12):1379-1388.
- Tutt A, Ashworth A. Can genetic testing guide treatment in breast cancer? *Eur J Cancer.* 2008; 44(18):2774-2780.
- Edlich RF, Cross CL, Wack CA, Chase ME, Lin KY, Long WB 3rd. Breast cancer and ovarian cancer genetics: an update. *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2008; 27(4):245-256.
- Chompret A. Clinical and molecular diagnosis of inherited breast-ovarian cancer. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2003; 32(2):101-119.
- Nelson HD, Huffman LH, Fu R, Harris EL. U.S. Preventive Services Task Force. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2005; 143(5):362-379.
- Moon A, Yong HY, Song JI, Cukovic D, Salagrama S, Kaplan D, Putt D, Kim H, Dombkowski A, Kim HR. Global gene expression profiling unveils S100A8/A9 as candidate markers in H-ras-mediated human breast epithelial cell invasion. *Mol Cancer Res.* 2008; 6(10):1544-1553.
- Kuschel B, Lux MP, Goecke TO, Beckmann MW. Prevention and therapy for BRCA1/2 mutation carriers and women at high risk for breast and ovarian cancer. *Eur J Cancer Prev.* 2000; 9(3):139-150.
- Meijers-Heijboer EJ, Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, Tilanus-Linthorst MM, Wagner A, Dukel L, Devilee P, van den Ouweland AM, van Geel AN, Klijn JG. Presymptomatic DNA testing and prophylactic surgery in families with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Lancet.* 2000; 355(9220):2015-2020.
- el-Ashry D, Lippman ME. Molecular biology of breast carcinoma. *World J Surg.* 1994; 18(1):12-20.
- Archer HL, Gupta S, Enoch S, Thompson P, Rowbottom A, Chua I, Warren S, Johnson D, Ledbetter DH, Lese-Martin C, Williams P, Pilz DT. Distinct phenotype associated with a cryptic subtelomeric deletion of 19p13.3-pter. *Am J Med Genet A.* 2005; 136(1):38-44.
- Tchou J, Ward MR, Volpe P, Palma MD et al. Large genomic rearrangement in BRCA1 and BRCA2 and clinical characteristics of men with breast cancer in the United States. *Clin Breast Cancer.* 2007; 7(8):627-633.
- Mazoyer S. Genomic rearrangements in the BRCA1 and BRCA2 genes. *Hum Mutat.* 2005; 25(5):415-422.
- Renner O, Blanco-Aparicio C, Camero A. Genetic modelling of the PTEN/AKT pathway in cancer research. *Clin Transl Oncol.* 2008; 10(10):618-627.
- Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, Ganguly A, Rebbeck T, Weber BL. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 1997; 336(20):1409-1415.
- Edlich RF, Winters KL, Lin KY. Breast cancer and ovarian cancer genetics. *J Long Term Eff Med Implants.* 2005; 15(5):533-545.
- Tewari M, Krishnamurthy A, Shukla HS. Predictive markers of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Surg Oncol.* 2008; 17(4):301-311.
- Iannuzzi CM, Atencio DP, Green S, Stock RG, Rosenstein BS. ATM mutations in female breast cancer patients predict for an increase in radiation-induced late effects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002; 52(3):606-613.
- Rudan I. Inbreeding and cancer incidence in human isolates. *Hum Biol.* 1999; 71(2):173-187.
- Clark GJ, Der CJ. Aberrant function of the Ras signal transduction pathway in human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 1995; 35(1):133-144.

Ι. Γραμματικάκης, Ν. Ευαγγελινάκης, Γ. Σαλαμαλέκης, Δ. Κασσάνος,
Γ' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Π.Γ.Ν. «Αττικόν»