

Ανασκόπηση

Πρωτογενής και Δευτερογενής Πρόληψη του Καρκίνου του Μαστού

Μ. Ζαφράκας
Τ. Τσαλίκης
Φ. Τζεβελέκης
Θ. Αργυρίου
Β. Ταρλατζής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε όλο τον κόσμο. Για τις γυναίκες υψηλού κινδύνου, η χημειοπροφύλαξη με ταμοξιφαίνη ή ραλοξιφαίνη αποτελεί μέχρι σήμερα το μόνο μέτρο πρωτογενούς πρόληψης με βάση προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο μαστού/ ωοθηκών η προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή και εξαρτηματοεκτομή μπορεί να συζητηθούν ως επιπρόσθετα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης. Για τη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού στο γενικό πληθυσμό, η μαστογραφία αποτελεί την πλέον εδραιωμένη και αναντικατάστατη μέθοδο. Η πρώτη προληπτική μαστογραφία θα πρέπει να πραγματοποιείται στην ηλικία των 35 ετών («μαστογραφία βάσης») και οι επόμενες σε ετήσια βάση από την ηλικία των 40 ετών. Ο προληπτικός έλεγχος ιδανικά συμπληρώνεται από την υπερηχογραφία και την τακτική κλινική εξέταση του μαστού. Σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο παίζει η μαγνητική τομογραφία.

Όροι ευρετηρίου: καρκίνος μαστού, πρωτογενής πρόληψη, δευτερογενής πρόληψη, μαζικός ασυμπτωματικός πληθυσμιακός έλεγχος, screening.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη μορφή καρκίνου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες σε παγκόσμια κλίμακα¹. Ως πρωτογενής πρόληψη ορίζεται η λήψη μέτρων που μειώνουν την έκθεση ή αναστέλλουν τις συνέπειες από την έκθεση του ατόμου σε παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μιας νόσου. Στην περίπτωση του καρκίνου, οι παράγοντες αυτοί μπορεί είτε να δίνουν το έναυσμα για την έναρξη είτε να επάγουν στη συνέχεια τη διαδικασία της καρκινογένεσης. Ο συσχετισμός τους με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού βασίζεται σε επιδημιολογικές μελέτες, χωρίς να υπάρχει πάντοτε σαφώς αποδεδειγμένη σχέση αιτίου-αποτελέσματος. Τα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού θα πρέπει εκτός από τον παραπάνω πρωταρχικό τους στόχο να συμβάλλουν και στη βελτίωση της γενικότερης υγείας και της ποιότητας ζωής του ατόμου².

Ως δευτερογενής πρόληψη ορίζεται η λήψη κατάλληλων μέτρων από τους φορείς υγειονομικής περίθαλψης, που θα επιτρέψουν είτε την πρώιμη διάγνωση προκαρκινικών καταστάσεων είτε τη διάγνωση του καρκίνου σε αρχικά στάδια. Η δευτερογενής πρόληψη αναφέρεται επίσης και ως

Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
ΑΠΘ, Γ.Ν. Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:
 Μ. Ζαφράκας
 Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική
 Α.Π.Θ.
 Γενικό Νοσοκομείο Παπαγεωργίου
 Περιφερειακή Οδός Θεσσαλονίκης
 Ν. Ευκαρπία, 56403 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310-693131
 Κατατέθηκε: 10/1/09
 Εγκρίθηκε: 25/1/09

Πίνακας 1. Εξωγενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού**ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ****Εδραιωμένοι παράγοντες**

Έκθεση σε ιονίζουσα ακτινοβολία

Πιθανοί παράγοντες

Κάπνισμα

Κατανάλωση οινοπνεύματος

Αντισυλληπτικά δισκία για πολλά χρόνια από μικρή ηλικία

Ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση

(κυρίως συνδυασμός οιστρογόνου και προγεσταγόνου)

ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ**Εδραιωμένοι παράγοντες**

Πρώιμη αμφοτερόπλευρη ωοθηκεκτομή

Πιθανοί παράγοντες

Βιταμίνη Α και ρετινοειδή

Ελαιόλαδο

Σόγια

Σωματική άσκηση

«προληπτικός πληθυσμιακός έλεγχος» ή «μαζικός ασυμπτωματικός πληθυσμιακός έλεγχος» ή «screening». Η πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού εκτός από το ότι οδηγεί σε μείωση της θνησιμότητας, επιτρέπει σε μεγάλο βαθμό και την εφαρμογή λιγότερο επιθετικών μορφών θεραπείας με τελικό αποτέλεσμα τη μείωση της νοσηρότητας και την καλύτερη ποιότητα ζωής³. Σημειώνεται, ότι ως τριτογενής πρόληψη αναφέρεται η πρώιμη και έγκαιρη διάγνωση υποτροπών της νόσου, μετά από την αρχική διάγνωση και θεραπεία στο πλαίσιο της μετέπειτα παρακολούθησης (follow-up).

Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Οι παράγοντες που συσχετίζονται επιδημιολογικά με τον καρκίνο του μαστού, μπορούν να διακριθούν σε «εξωγενείς» και «ενδογενείς». Οι εξωγενείς προέρχονται από το εξωτερικό περιβάλλον (Πίνακας 1), ενώ οι ενδογενείς από τον ίδιο τον οργανισμό της ασθενούς (Πίνακας 2).

Έτσι, οι στόχοι της πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού κινούνται γύρω από δύο κεντρικούς άξονες:

- την ελαχιστοποίηση της έκθεσης του ατόμου σε εξωγενείς παράγοντες, που αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης και
- την τροποποίηση διάφορων ενδογενών παραγόντων, κυρίως ορμονικών παραμέτρων και παραγόντων που σχετίζονται με την αναπαραγωγή².

Για αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού, χωρίς ωστόσο να έχει περιγραφεί ξεκάθαρα κάποιος παθοφυσιολογικός μηχανισμός ή χωρίς να υπάρχει κάποια πολύ ισχυρή συσχέτιση σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες, έχουν ενοχοποιηθεί το κάπνισμα^{4,5} και η κατανάλωση οινοπνεύματος⁶⁻¹¹. Αντίθετα, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι παρακάτω παράγοντες πιθανότατα μειώνουν τον κίνδυνο: η βιταμίνη Α και γενικά τα ρετινοειδή¹²⁻¹⁸, η κατανάλωση ελαιόλαδου^{19,20}, καθώς και η κατανάλωση σόγιας στη Νοτιοανατολική Ασία²¹.

Αντίθετα δεν έχει εδραιωθεί κάποια σχέση με το συνολικό περιεχόμενο της διαίτας σε λίπος^{22,24} ή σε φυτικές ίνες^{24,25}. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η διακοπή του καπνίσματος, η κατανάλωση οινοπνεύματος με μέτρο, η τακτική σωματική άσκηση, η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας, η διαίτα με μεγάλη περιεκτικότητα σε φρούτα και λαχανικά και η λήψη τροφών όπως το ελαιόλαδο και τα προϊόντα σόγιας είναι μέτρα που δρουν θετικά στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Επιπρόσθετα, τα μέτρα αυτά έχουν και θετική επίδραση στην πρόληψη νοσημάτων του καρδιαγγειακού συστήματος και του καρκίνου σε άλλα όργανα¹¹.

Η έκθεση σε μεγάλες δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και για αυτό το λόγο θα πρέπει να προλαμβάνεται. Άτομα που επιβίωσαν μετά από τη ρύψη των δύο ατομικών βομβών στην Ιαπωνία το 1945 και άτομα που εκτέθηκαν σε μεγάλες δόσεις θεραπευτικής ακτινοβολίας στο θώρακα για την αντιμετώπιση καλοήθων ή κακοήθων παθήσεων, όπως για παράδειγμα νόσο Hodgkin, έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος, όταν η έκθεση συμβεί κατά τις δύο πρώτες δεκαετίες της ζωής²⁶. Με βάση αυτά τα στοιχεία θα πρέπει να αποφεύγονται οι άσκοπες και πολλαπλές ακτινολογικές εξετάσεις, ιδιαίτερα σε άτομα νεαρής ηλικίας. Υπογραμμίζεται πάντως το ότι η δόση της θεραπευτικής ακτινοβολίας είναι εκατοντάδες φορές μεγαλύτερη από ό,τι η δόση ακτινοβολίας της μαστογραφίας και το ότι η ακτινοθεραπεία μετά από τοπική εκτομή καρκίνου μαστού δε φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο δεύτερου καρκίνου του μαστού ή άλλων κακοήθων νεοπλασιών²⁷. Το εάν η έκθεση σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν είναι σαφές, αφού οι λίγες σχετικές μελέτες έχουν καταλήξει σε αντικρουόμενα συμπεράσματα²⁸⁻³¹.

Ως προς τις διάφορες ορμονικές παραμέτρους και

Πίνακας 2. Ενδογενείς παράγοντες που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού

ΑΥΞΗΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	ΜΕΙΩΣΗ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
Εδραιωμένοι παράγοντες Μεγάλη ηλικία Πρώιμη εμμηναρχή Καθυστερημένη εμμηνόπαυση Παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση Οικογενειακό ιστορικό με εμφάνιση σε νεαρές ηλικίες, αμφοτερόπλευρη νόσο ή εμφάνιση σε πολλούς συγγενείς Μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και 2 Τυπική/άτυπη υπερπλασία, σκληρυντική αδέנוση, Ca in situ	Εδραιωμένοι παράγοντες Καθυστερημένη εμμηναρχή Πρώιμη εμμηνόπαυση Παχυσαρκία πριν την εμμηνόπαυση Πιθανοί παράγοντες Εμμηνορρουσία σε μη τακτά χρονικά διαστήματα με μεγάλα μεσοδιαστήματα Μητρικός θηλασμός

τους παράγοντες που σχετίζονται με την αναπαραγωγή, είναι προτιμότερη η τεκνοποίηση πριν από την ηλικία των 30 ετών από ό,τι η ατομία ή η τεκνοποίηση σε μεγαλύτερες ηλικίες. Επίσης, θα πρέπει να ενθαρρύνεται και ο μητρικός θηλασμός. Ανάμεσα στη λήψη από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων και στον καρκίνο του μαστού δεν φαίνεται να υπάρχει ισχυρός συσχετισμός². Αντίθετα, σχετικά πρόσφατα στοιχεία μεγάλων μελετών για την ορμονική θεραπεία μετά την εμμηνόπαυση έδειξαν ότι ο συνδυασμός οιστρογόνου-προγεσταγόνου και σε μικρότερο βαθμό η μονοθεραπεία με οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Έτσι, με βάση τα σημερινά δεδομένα, η ορμονική θεραπεία στην εμμηνόπαυση θα πρέπει να εξατομικεύεται^{32,33}.

Σε ό,τι αφορά την χημειοπροφύλαξη από τον καρκίνο του μαστού, μία σειρά από δραστικές ουσίες έχει δοκιμαστεί κλινικά για το σκοπό αυτό. Μόνο για την ταμοξιφαίνη και τη ραλοξιφαίνη υπάρχουν επαρκή στοιχεία από κλινικές μελέτες, που να επιτρέπουν τη χρήση τους για χημειοπροφύλαξη από καρκίνο του μαστού με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς σε ομάδες απόμων υψηλού κινδύνου³⁴⁻⁴⁰.

Δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού

Η βασική μέθοδος για τη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού στο γενικό πληθυσμό είναι η μαστογραφία. Η μαστογραφία είναι η μόνη απεικονιστική μέθοδος που επιτρέπει αξιόπιστα την ανίχνευση παθολογικών μικροαποτιτανώσεων στο μαστό⁴¹. Υπολογίζεται, ότι παθολογικές μικροαποτιτανώσεις παρατηρούνται περίπου στο 30-40% του συνόλου των διηθητικών καρκινωμάτων και σε ως και 90% των καρκινωμάτων in situ του μαστού. Γίνεται έτσι φανερό ότι η μαστογραφία μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού. Πράγματι, υπολογίζεται ότι με το συστηματικό

προληπτικό έλεγχο με μαστογραφία, η θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού μπορεί να μειωθεί ως και 30-50%. Αυτό οφείλεται και στο ότι, εκτός από την υπεροχή της στην ανίχνευση του καρκινώματος in situ, επιτρέπει και τη διάγνωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού σε πρωιμότερα στάδια από ό,τι άλλες μέθοδοι⁴¹⁻⁴³.

Σε όλο το δυτικό κόσμο γίνεται γενικά αποδεκτό ότι η μαστογραφία ως μέθοδος δευτερογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών σε ετήσια βάση⁴², ενώ για τις ηλικίες 40-50 δεν υπάρχει ομοφωνία ως προς το μεσοδιάστημα ανάμεσα σε δύο μαστογραφίες. Οι λόγοι για αυτό είναι κατά βάση πολιτικοοικονομικοί και όχι επιστημονικοί, δεδομένου ότι η προληπτική μαστογραφία σε ετήσια βάση σε γυναίκες 40-50 ετών αποδεδειγμένα μειώνει τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού, ανεξάρτητα από το όποιο κόστος για το σύστημα υγείας. Έτσι, σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας κατά του Καρκίνου (American Cancer Society-ACS), του Αμερικανικού Κολλεγίου Ακτινολογίας (American College of Radiology-ACR) και του Αμερικανικού Εθνικού Ινστιτούτου κατά του Καρκίνου (National Cancer Institute-NCI), όλες οι γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών θα πρέπει να υποβάλλονται τακτικά σε προληπτική μαστογραφία σε μεσοδιαστήματα ενός έτους⁴¹⁻⁴⁴.

Η μαστογραφία ως διαγνωστική μέθοδος έχει ευαισθησία περίπου 90%. Έτσι, υπολογίζεται ότι με την πραγματοποίηση ετήσιας προληπτικής μαστογραφίας περίπου 20% των καρκινωμάτων θα ανακαλυφθεί στο μεσοδιάστημα, ενώ με μεσοδιαστήματα δύο ετών, το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 35-40%. Η ευαισθησία της μαστογραφίας είναι υψηλότερη σε μαστούς πλούσιους σε λίπος, ενώ όσο αυξάνεται η πυκνότητα του μαστού, όπως συμβαίνει σε νεαρές ηλικίες και σε γυναίκες με μαστοπάθεια τόσο μειώνεται η ευαισθησία της μεθόδου.

Πίνακας 3. Κατηγορίες αξιολόγησης απεικονιστικών μεθόδων κατά BI-RADS® του Αμερικανικού Κολεγίου Ακτινολογίας (ACR) και αντιστοιχία με τις κατηγορίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μαστολογίας (EUSOMA)

Κατηγορία	Σημασία της κατηγορίας	Πιθανότητα κακοήθειας	Κατηγορία EUSOMA	
			Μαστογραφία	Υπερηχογραφία
0	Το εύρημα χρήζει επιπρόσθετης αξιολόγησης με απεικονιστική μέθοδο	Άγνωστη	-	-
1	Αρνητικό για καλοήγη ή κακοήγη ευρήματα	0%	R1	U1
2	Καλόηθες ή καλοήγη ευρήματα	0%	R2	U2
3	Πιθανότατα καλόηθες εύρημα - χρήζει επανεξέτασης σε σύντομο χρόνο	<3%	R3	U3
4	Ύποπτο εύρημα- Θα πρέπει να γίνει βιοψία	3-95%	R4	U4
5	Σχεδόν σίγουρα κακοήθες εύρημα- Απαραίτητα περαιτέρω μέτρα	>95%	R5	U5
6	Ιστολογικά επιβεβαιωμένη κακοήθεια - Απαραίτητα περαιτέρω μέτρα	100%	-	-

δου⁴¹. Οι κύριοι λόγοι για τους οποίους η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού με μαστογραφία ξεκινά μετά την ηλικία των 40 ετών είναι η χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου και ο πολύ χαμηλός επιπολασμός της νόσου στις νεότερες γυναίκες. Μαστογραφία θα πρέπει κατ' εξαίρεση να πραγματοποιείται σε μικρότερη ηλικία στις παρακάτω περιπτώσεις: 1) Όταν πρόκειται για τη λεγόμενη «μαστογραφία βάσης» ή «μαστογραφία αναφοράς», που πραγματοποιείται στο γενικό πληθυσμό στην ηλικία των 35 ετών, για να αποτελέσει το μέτρο ή τη βάση σύγκρισης για τις μεταγενέστερες μαστογραφίες. 2) Όταν υπάρχουν κλινικά ευρήματα, οπότε η μαστογραφία πραγματοποιείται σε γυναίκες κάτω των 40 ετών για διαγνωστικούς λόγους. 3) Όταν πρόκειται για γυναίκες με αποδεδειγμένο οικογενή καρκίνο μαστού / ωοθηκών, τότε ο ετήσιος προληπτικός μαστογραφικός έλεγχος θα πρέπει να ξεκινά σε νεότερη ηλικία⁴¹⁻⁴³.

Η μαστογραφία έχει υψηλή ειδικότητα (specificity) μόνο σε λίγες περιπτώσεις: στον αποκλεισμό κακοήθειας σε μαστούς πλούσιους σε λίπος και σε περιπτώσεις με τυπικούς χαρακτήρες καλοήθειας, όπως σε τυπικές κύστες με ομαλά όρια, λιπώματα, αποτιτανωμένα ινοαδενώματα ή τυπικούς καλοήθεις λεμφαδένες. Αντίθετα, στις περισσότερες κλινικά ή μαστογραφικά

εμφανείς αλλαγές η μαστογραφία είναι μη ειδική και επιτρέπει μόνο την πιθανολόγηση για τη φύση του ευρήματος. Υπολογίζεται ότι μόνο μία στις πέντε έως δέκα μη-ειδικές αλλοιώσεις στη μαστογραφία αντιστοιχεί σε καρκίνο και ότι η υπερηχογραφία και η διαδερμική βιοψία (ιστοληψία με βελόνη 14 ή 11 G) βελτιώνουν σημαντικά την ειδικότητα, μειώνοντας το συνολικό αριθμό άσκοπων ανοιχτών βιοψιών^{41,45-48}.

Τα τελευταία χρόνια, έχει αναπτυχθεί σημαντικά η τεχνολογία της ψηφιακής μαστογραφίας. Η ψηφιακή μαστογραφία έχει τα ακόλουθα πλεονεκτήματα:

- τη δυνατότητα ψηφιακής αρχειοθέτησης και μετάδοσης των εικόνων σε χαμηλό κόστος,
- την εκμηδένιση διαφόρων artifacts, όπως είναι η σκόνη στα κλασικά φιλμ μαστογραφίας,
- το γεγονός ότι ο χρόνος συμπίεσης του μαστού είναι βραχύτερος, κάτι που κάνει την εξέταση περισσότερο αποδεκτή από την εξεταζόμενη,
- τη δυνατότητα απεικόνισης σε μεγέθυνση, χωρίς την ανάγκη λήψης νέας εικόνας,
- τη μεγαλύτερη ευκρίνεια στην απεικόνιση του δέρματος, και σε μαστούς με προθέσεις σιλικόνης,
- την αντίχωση βλαβών με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή (Computed Aided Detection – CAD) και

Πίνακας 4. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της υπερηχογραφίας μαστού σε σύγκριση με τη μαστογραφία

Πλεονεκτήματα

- 1) Μεγαλύτερη ευαισθησία σε πυκνούς μαστούς
- 2) Απεικόνιση σε αληθινό χρόνο χωρίς επιπροβολή τομών
- 3) Απουσία ιονίζουσας ακτινοβολίας- δυνατότητα επανάληψης
- 4) Περισσότερο άνετη και αποδεκτή από την εξεταζόμενη
- 5) Ευκολότερη πραγματοποίηση βιοψίας - σε πραγματικό χρόνο
- 6) Καλύτερη αξιολόγηση μασχάλης - Προεγχειρητική σταδιοποίηση
- 7) Δυνατότητα ελέγχου μετά από πλαστικές επεμβάσεις μαστού

Μειονεκτήματα

- 1) Δεν είναι δυνατή με τη σημερινή τεχνολογία η αξιόπιστη ανίχνευση μικροαποτιτανώσεων
- 2) Υποκειμενικότητα
- 3) Ειδική εκπαίδευση και εξοπλισμός

ζ) την ψηφιακή επεξεργασία της εικόνας (τομοσύνθεση)^{44,49-52}.

Με στόχο τη βελτίωση του τρόπου περιγραφής και αξιολόγησης των μαστογραφικών ευρημάτων, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ακτινολογίας καθόρισε τέσσερις κατηγορίες πυκνότητας των μαστών στη μαστογραφία (I έως IV, από τη λιγότερο έως την περισσότερη πυκνή μαστογραφία) και το σύστημα καταγραφής και αναφοράς των ευρημάτων BI-RADS® (Breast Imaging Reporting and Data System). Η ταξινόμηση κατά BI-RADS® επεκτάθηκε αργότερα και για το χαρακτηρισμό των ευρημάτων της υπερηχογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας και υιοθετήθηκε και από ορισμένες ευρωπαϊκές χώρες. Επίσης, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μαστολογίας (European Society of Mastology - EUSOMA) προτείνει ένα παρόμοιο σύστημα για τη μαστογραφία και την υπερηχογραφία⁵³. Οι κατηγορίες αυτές παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Η υπερηχογραφία του μαστού έχει σήμερα οριστικά ξεφύγει από την εποχή που χρησιμοποιείτο μόνο για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ κύστεων και συμπαγών όγκων. Για γυναίκες έως 30 ετών η υπερηχογραφία είναι η διαγνωστική εξέταση πρώτης εκλογής^{48,49}. Τα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της υπερηχογραφίας σε σύγκριση με τη μαστογραφία παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 4. Ιδανικά, η υπερηχογραφία θα πρέπει να συνδυάζεται με τη μαστογραφία στη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του

μαστού, αλλά αυτό δεν εφαρμόζεται στην πράξη στα περισσότερα προγράμματα screening για λόγους κόστους³. Η υπερηχογραφία ως συμπληρωματική μέθοδος βελτιώνει σημαντικά την ευαισθησία και την ειδικότητα της μαστογραφίας. Το όφελος από τη χρήση και των δύο μεθόδων είναι αθροιστικό. Η υπερηχογραφία μόνη της υπολογίζεται ότι έχει ευαισθησία 57-90% και ειδικότητα 60-90%⁵³. Με την προσθήκη της υπερηχογραφίας στην αξιολόγηση της μαστογραφίας, η αθροιστική ειδικότητα από τις δύο μεθόδους μπορεί να φτάσει στο 92-95%. Ακόμη, σε ό,τι αφορά την ευαισθησία, με την υπερηχογραφία είναι δυνατό να ανευρεθούν όγκοι που δεν είναι ανιχνεύσιμοι με τη μαστογραφία, κυρίως σε πυκνούς μαστούς^{48,53}.

Είναι αυτονόητο ότι ο τακτικός έλεγχος για τη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει και την κλινική εξέταση από το γιατρό, η οποία αποτελείται από την επισκόπηση και την ψηλάφηση των μαστών με τη γυναίκα τόσο σε όρθια όσο και κατακεκλιμένη θέση, καθώς και την εξέταση της περιοχής της μασχάλης, και του υπερχλιδίου και υποχλιδίου βόθρου, αμφοτερόπλευρα. Η σημασία της τακτικής αυτοεξέτασης των μαστών έχει μειωθεί σήμερα σε πολύ μεγάλο βαθμό⁵⁴⁻⁵⁶. Η Αμερικανική Εταιρεία κατά του Καρκίνου (ACS) στις πρόσφατες οδηγίες της αναφέρει ότι τόσο η αυτοεξέταση (ανά τακτά ή όχι μεσοδιαστήματα) όσο και η μη αυτοεξέταση είναι το ίδιο αποδεκτές. Μεγαλύτερη σημασία έχει η γνώση από την ίδια τη γυναίκα του μαστού της ("breast awareness"), η αναγνώριση αλλαγών που πιθανόν να συμβούν κάποια στιγμή και η αναφορά τους στον ειδικό. Τακτικός αυτοέλεγχος των μαστών συνιστάται σήμερα μόνο σε γυναίκες με αποδεδειγμένα κληρονομούμενο οικογενή καρκίνο του μαστού^{43,54}.

Πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο

Από την ανάλυση DNA μελών οικογενειών με οικογενή καρκίνο του μαστού εντοπίστηκαν αρχικά στο ανθρώπινο γονιδίωμα δύο γονίδια, που συνδέονται αιτιολογικά με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού και σε μικρότερο βαθμό με τον καρκίνο των ωοθηκών: τα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Οι φορείς μεταλλάξεων των γονιδίων αυτών δεν εμφανίζουν απαραίτητα καρκίνο του μαστού, αλλά έχουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης, ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 56% και 85%. Το BRCA1 σχετίζεται συχνότερα και με καρκίνο παχέος εντέρου και προστάτη, ενώ το BRCA2 και με καρκίνο του μαστού σε άρρενες συγγενείς της πάσχουσας και πιθανόν και με άλλες μορφές καρκίνου⁵⁷⁻⁶⁰. Άλλα σπανιότερα οικογενή σύνδρομα, τα οποία συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού είναι:

- α) Το σύνδρομο Li-Fraumeni, που σχετίζεται με κληρονομούμενες μεταλλάξεις του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 ή του γονιδίου hCHK2,

- β) η αταξία-ηλαγγειεκτασία που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου ATM,
 γ) το σύνδρομο Cowden που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου PTEN,
 δ) το σύνδρομο Peutz-Jeghers που σχετίζεται με μεταλλάξεις του γονιδίου STK11 και
 ε) το σύνδρομο Reifstein, με φαινότυπο αμφίβουλα γεννητικά όργανα, μεταλλάξεις του γονιδίου του υποδοχέα των ανδρογόνων και καρυότυπο 46XY⁶¹⁻⁶⁷.

Πιο πρόσφατα επίσης, φάνηκε ότι υπάρχουν και άλλα «χαμηλής διεισδυτικότητας» γονίδια, που ευθύνονται για περιπτώσεις οικογενούς καρκίνου του μαστού⁶⁸.

Προτού τεθεί η μοριακή διάγνωση ενός από τα παραπάνω σύνδρομα οικογενούς καρκίνου, θα πρέπει να προηγηθεί εκτενής συζήτηση με ομάδα ιατρών⁶⁹⁻⁷³. Εάν τελικά γίνει μοριακή ανάλυση και τεθεί η διάγνωση οικογενούς καρκίνου του μαστού, τότε η φέρουσα την παθολογική μετάλλαξη θα κληθεί να αποφασίσει για την περαιτέρω παρακολούθηση ή αντιμετώπιση της κατάστασης, διαλέγοντας ανάμεσα σε μέτρα πρωτογενούς και δευτερογενούς πρόληψης^{40,43,69-79}.

Τα μέτρα πρωτογενούς πρόληψης του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο περιλαμβάνουν τη χημειοπροφύλαξη και την προφυλακτική χειρουργική θεραπεία. Σε ό,τι αφορά τη χημειοπροφύλαξη, η μοναδική δυνατότητα που υπάρχει σήμερα είναι η χορήγηση ταμοξιφαίνης. Η ραλοξιφαίνη δεν έχει μελετηθεί επαρκώς σε άτομα με μεταλλάξεις των BRCA - 1 και -2, αν και έχει βρεθεί ότι στο γενικό πληθυσμό είναι αποτελεσματική για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Το κύριο πρόβλημα με τη χημειοπροφύλαξη είναι ότι η ταμοξιφαίνη δεν προφυλάσσει από τον καρκίνο των ωοθηκών. Από την άλλη μεριά, η προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού κατά 90%. Η αμφοτερόπλευρη εξαρτηματεκτομή μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών κατά 90%, ενώ μειώνει και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού^{40,43,69-77}.

Η δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες με οικογενή καρκίνο πραγματοποιείται με στενή παρακολούθηση, η οποία περιλαμβάνει μηνιαία αυτοεξέταση μαστών και ετήσια μαστογραφία από μικρή ηλικία. Ο ετήσιος απεικονιστικός έλεγχος συμπληρώνεται από κλινική εξέταση, υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία. Μία συνήθης πρακτική είναι η μαγνητική τομογραφία να πραγματοποιείται σε ετήσια βάση, αλλά σε απόσταση έξι μηνών από τον έλεγχο με μαστογραφία/ υπερηχογράφημα, ώστε πρακτικά η γυναίκα να ελέγχεται με απεικονιστικές μεθόδους ανά εξάμηνο. Η στενή παρακολούθηση σε αυτές τις περιπτώσεις περιλαμβάνει επίσης και την ανά εξάμηνο γυναικολογική εξέταση, μαζί με υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων και Doppler και μέτρηση

των επιπέδων του CA-125. Οι παραπάνω προληπτικές εξετάσεις ξεκινούν τουλάχιστον πέντε χρόνια πριν από την νεαρότερη ηλικία εμφάνισης καρκίνου στην οικογένεια^{48,69,78,79}.

Summary

Zafrakas M, Tsalikis T, Tzevelekis P, Argyriou T, Tarlatzis B

Primary and secondary prevention of breast cancer
 Helen Obstet Gynecol 21(2):138-147,2009

Breast cancer is the most prevalent malignancy and the most common cause of cancer-related death in women world-wide. Chemoprophylaxis of high-risk women with tamoxifen or raloxifene is currently the only measure of primary prevention available, based on data from prospective randomized trials. In women with familial breast/ovarian cancer, prophylactic bilateral mastectomy and salpingo-oophorectomy can be offered as primary preventive measures. Mammography is the most established and irreplaceable method for secondary prevention of breast cancer in the general population. The first mammography for secondary prevention of breast cancer should be performed at age 35 (baseline mammography), while the next should be performed at yearly intervals, starting from age 40 onwards. Secondary prevention should be ideally complemented by breast ultrasound and clinical breast examination. In women with familial breast cancer, magnetic resonance imaging plays an important role.

Key words: breast cancer, primary prevention, secondary prevention, screening.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, Thun MJ. Cancer statistics 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58:71-96.
- Ζαφράκας Μ, Μπόντης Ι. Καρκίνος του Μαστού: Παράγοντες Κινδύνου και Πρωτογενής Πρόληψη. Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία, 2005; 17:23-36.
- Madjar H, Kursbuch Mammasonographie. 2. komplett aktualisierte Auflage. Thieme. Stuttgart, New York 2005, p. 205-209.
- Ambrosone CB, Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Vena JE, Brasure JR, Michalek AM, Laughlin R, Nemoto T, Gillenwater KA, Harrington AM, Shields PG. Cigarette smoking, N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. JAMA 1996; 276:1494-1501.
- Palmer JR, Rosenberg L. Cigarette smoking and the risk of breast cancer. Epidemiol Revs 1993; 15:145-156.

6. Ferraroni M, Decarli A, Franceschi S, La Vecchia C. Alcohol consumption and risk of breast cancer: a multicentre Italian case-control study. *Eur J Cancer* 1998; 34:1403-1409.
7. Holmberg L, Baron JA, Byers T, Wolk A, Ohlander EM, Zack M, Adami HO. Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age. *Cancer Epidemiol Biom Prev*. 1995; 4:843-847.
8. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994; 5:73-82.
9. Rosenberg L, Metzger LS, Palmer JR. Alcohol consumption and risk of breast cancer: A review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Revs* 1993; 15:133-144.
10. Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Moderate alcohol consumption and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316:1174-1180.
11. Ζαφράκας Μ, Αγοραστός Θ, Μπόντης Ι. Ο ρόλος της διατροφής και της παχυσαρκίας στην προφύλαξη από τον καρκίνο του μαστού και του γυναικείου γεννητικού συστήματος. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία* 2008; 20:48-57.
12. Grubbs CJ, Moon RC, Sporn MB, Newton DL. Inhibition of mammary cancer by Retinyl Methyl Ether. *Cancer Res* 1977; 37:599-602.
13. Moon RC, McComick DL, Mehta RG. Inhibition of carcinogenesis by retinoids. *Cancer Res* 1983; 42:2469S-2475S.
14. Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of the intake of vitamins C, E and A and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 1993;329:234-240.
15. Zhang S, Hunter DJ, Forman MR, Rosner BA, Speizer FE, Colditz GA, Manson JE, Hankinson SE, Willett WC. Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:547-556.
16. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, Giovannucci EL, Rosner BA, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA: Journal of the American Medical Association* 1999; 281:1632-1637.
17. Lee IM, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation and incidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91:2102-2106.
18. 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. *British Journal of Cancer*. 1999; 79:23-29.
19. 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; 87:110-116.
20. Martin-Moreno JM, Willett WC, Gorgojo L, Bane-gas JR, Rodriguez-Artalejo F, Fernandez-Rodriguez JC, Maisonneuve P, Boyle P. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer* 1994; 58:774-780.
21. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Estève J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991; 337:1197-1200.
22. Howe GR. Dietary fat and breast cancer risks. *Cancer* 1994; 74: 1078-1084.
23. Hunter DJ, Spiegelman, Adami H-O, Beeson L, van den Brandt PA, Folsom AR, Fraser GE, Gold-bohm A, Graham S, Howe GR, Kushi LH, Marshall JR, McDermott A, Miller AB, Speizer FE, Wolk A, Yaun S-S, Willett W. Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer: a pooled analysis. *N Engl J Med* 1996; 334:356-361.
24. Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz G, Manson JE, Spiegelman D, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. Dietary fat and fiber in relation to risk of breast cancer. An 8-Year follow-up. *JAMA* 1992; 268:2037-2044.
25. Rohan TE, Howe GR, Friedenreich CM, Jain M, Miller AB. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: A cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:29-37.
26. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, Meadows AT. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996; 334:745-751.
27. Obedian E, Fischer DB, Haffty BG. Second malignancies after treatment of early-stage breast cancer: lumpectomy and radiation therapy versus mastectomy. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18:2406-2412.
28. Trichopoulos D. Are electric or magnetic fields affecting mortality from breast cancer in women? *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:885-886.
29. Loomis DP, Savitz D, Ananth C. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:921-925.
30. Cantor KP, Dosemeci M, Brinton LA, Stewart PA. Breast cancer mortality among female electrical workers in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:227-228.

31. Coogan PF, Clapp RW, Newcomb PA, Wenzl TB, Bogdan G, Mittendorf R, Baron JA, Longnecker MP. Occupational exposure to 60-hertz magnetic fields and risk of breast cancer in women. *Epidemiology* 1996; 7:459-464.
32. Ζαφράκας Μ, Γουλής Δ, Παπαδήμας Ι, Μπόντης Ι. Θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (ΘΟΥ) και καρκίνος του μαστού. *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*, 2005; 17:273-281.
33. Κεραμόπουλος Α. Bye Bye "HRT". *Ελληνικό Περιοδικό Γυναικολογίας και Μαιευτικής* 2006; 5:133-145.
34. Dunn BK, Johnson KA, Ford LG. Breast Cancer Chemoprevention. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 120-149.
35. Hutchings O, Evans G, Fallowfield L, Cuzick J, Howell A. Effect of early American results on patients in a tamoxifen prevention trial (IBIS). *International Breast Cancer Intervention Study*. *Lancet* 1998; 352:1222.
36. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, Sacchini V, Maltoni C, Robertson C, Rotmensz N, Boyle P. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. *Italian Tamoxifen Prevention Study*. *Lancet* 1998; 352:93-97.
37. Powles T, Eeles R, Ashley S, Easton D, Chang J, Dowsett M, Tidy A, Viggers J, Davey J. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352:98-101.
38. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
39. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, Bevers TB, Fehrenbacher L, Pajon ER Jr, Wade JL 3rd, Robidoux A, Margolese RG, James J, Lippman SM, Runowicz CD, Ganz PA, Reis SE, McCaskill-Stevens W, Ford LG, Jordan VC, Wolmark N; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP). Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006; 295:2727-2741.
40. Ζαφράκας Μ, Αγοραστός Θ, Μπόντης Ι. Χημειοπροφύλαξη για την πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού: Σύγχρονη πρακτική και μελλοντικές προοπτικές. Υπό δημοσίευση στο περιοδικό *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*.
41. Heywang-Köfbrunner SH, Schreer I. Mammographie: Bedeutung, Treffsicherheit, Möglichkeiten und Grenzen. In: *Bildgebende Mammadiagnostik – Untersuchungs-technik, Befundmuster, Differenzialdiagnose und Interventionen*. Heywang-Köfbrunner SH, Schreer I (eds). Thieme. Stuttgart, New York 2003, p. 20-21.
42. Smith RA, Duffy SW, Tabar L, Gabe RL. Screening and Early Detection. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p.202-212.
43. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:11-25.
44. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S, Conant EF, Fajardo LL, Bassett L, D'Orsi C, Jong R, Rebner M; Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med* 2005; 353:1773-1783.
45. Silverstein MJ, Lagios MD, Recht A, Allred DC, Harms SE, Holland R, Holmes DR, Hughes LL, Jackman RJ, Julian TB, Kuerer HM, Mabry HC, McCready DR, McMasters KM, Page DL, Parker SH, Pass HA, Pegram M, Rubin E, Stavros AT, Tripathy D, Vicini F, Whitworth PW. Image-detected breast cancer: state of the art diagnosis and treatment. *J Am Coll Surg* 2005; 201:586-597.
46. Elmore JG, Barton MB, Moceri VM, Polk S, Arena PJ, Fletcher SW. Ten-year risk of false positive screening mammograms and clinical breast examinations. *N Engl J Med* 1998; 338:1089-1096.
47. Knutzen AM, Gisvold JJ. Likelihood of malignant disease for various categories of mammographically detected nonpalpable breast lesions. *Mayo Clin Proc* 1993; 68:454-460.
48. Ζαφράκας Μ, Αθανασιάδης Α, Τζεβελέκης Φ, Ασημακόπουλος Ε, Αργυρίου Θ, Αγοραστός Θ, Μπόντης Ι. Υπερηχογραφία στη δευτερογενή πρόληψη του καρκίνου του μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. *Υπερηχογραφία* 2008; 5:103-110.
49. Lewin JM. Digital Mammography. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 213-222.
50. Gilbert FJ, Astley SM, Gillan MG, Agbaje OF, Wallis MG, James J, Boggis CR, Duffy SW; CA-

- DET II Group. Single reading with computer-aided detection for screening mammography. *N Engl J Med* 2008; 359:1675-1684.
51. Park JM, Franken EA Jr, Garg M, Fajardo LL, Niklason LT. Breast tomosynthesis: present considerations and future applications. *Radiographics*. 2007; 27 Suppl 1: S231-240.
 52. Gur D. Tomosynthesis: potential clinical role in breast imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 189:614-615.
 53. Madjar H, Ohlinger R, Mundinger A, Wtermann D, Frenz JP, Bader W, Schulz-Wendtland R, Degenhardt F. BI-RADS analoge DEGUM Kriterien von Ultraschallbefunden der Brust – Konsensus des Arbeitskreises Mammasonographie der DEGUM. *Ultraschall in Med* 2006; 27:374-379.
 54. Bevers TB. Breast self-examination. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition*. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 193-201.
 55. Thomas DB, Gao DL, Ray RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, Porter P, Hu YW, Zhao GL, Pan LD, Li W, Wu C, Coriaty Z, Evans I, Lin MG, Stalsberg H, Self SG. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1445-1457.
 56. Semiglazov VF, Moiseyenko VM, Bavli JL, Migmanova NSh, Seleznyov NK, Popova RT, et al. Role of breast self examination in early detection of breast cancer: Russia/WHO prospective randomized trial in St. Petersburg. *Cancer Strategy* 1999; 1:145-151.
 57. Arun BK, Strong LC. Breast cancer genetic syndromes. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition*. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 75-83.
 58. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, Bell R, Rosenthal J, Hussey C, Tran T, McClure M, Frye C, Hattier T, Phelps R, Haugen-Strano A, Katcher H, Yakumo K, Gholami Z, Shaffer D, Stone S, Bayer S, Wray C, Bogden R, Dayananth P, Ward J, Tonin P, Narod S, Bristow PK, Norris FH, Helvering L, Morisson P, Rostek P, Lai M, Barrett JC, Lewis C, Neuhausen S, Cannon-Albright L, Goldgar D, Wiseman R, Kamb R, Skolnick MH. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266:66-71.
 59. 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; 378:789-792.
 60. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336:1401-1408.
 61. Nusbaum R, Vogel KJ, Ready K. Susceptibility to breast cancer: hereditary syndromes and low penetrance genes. *Breast Dis* 2006;27:21-50.
 62. Li FP, Fraumeni JF, Jr., Mulvihill JJ, Blattner WA, Dreyfus MG, Tucker MA, Miller RW. A cancer family syndrome in twenty-four kindreds. *Cancer Res* 1988; 48:5358-5362.
 63. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, Gardes M, Dessarps-Freichey F, Abel A, Hua D, Ligtot L, Donodon MG, Bressac-de Paillerets B, Frubourg T, Lemerle J, Bonaoti-Pellu C, Feunteun J. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer* 2000; 82:1932-1937.
 64. Bretsky P, Haiman CA, Gilad S, Yahalom J, Grossman A, Paglin S, Van Den Berg D, Kolonel LN, Skaliter R, Henderson BE. The relationship between twenty missense ATM variants and breast cancer risk: the Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:733-738.
 65. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000; 37:828-830.
 66. Boardman LA, Thibodeau SN, Schaid DJ, Lindor NM, McDonnell SK, Burgart LJ, Ahlquist DA, Podratz KC, Pittelkow M, Hartmann LC. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med* 1998; 128:896-899.
 67. Wooster R, Mangion J, Eccles R, Smith S, Dowsett M, Averill D, Barrett-Lee P, Easton DF, Ponder BA, Stratton MR. A germ line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and reifenstein syndrome. *Nat Genet* 1992; 2:132-134.
 68. Ζαφράκας Μ, Μοριακή Βιολογία και καρκίνος του μαστού: από τη βασική έρευνα στην κλινική πράξη. Υπό δημοσίευση στο περιοδικό *Ελληνική Μαιευτική και Γυναικολογία*
 69. Rashid A, Brown PH. Genetic counseling and screening. In: *Advanced Therapy of Breast Disease. Second Edition*. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 84-96.
 70. Eberl MM, Sunga AY, Farrell CD, Mahoney MC. Patients with a family history of cancer: identification and management. *J Am Board Fam Pract* 2005; 18: 211-217.
 71. Prucka SK, McIlvried DE, Korf BR. Cancer risk assessment and the genetic counseling process: using

- hereditary breast and ovarian cancer as an example. *Med Princ Pract* 2008; 17:173-189.
72. Gulati AP, Domchek SM. The clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Curr Oncol Rep* 2008; 10:47-53.
73. Guirguis-Blake J. Cancer genetic risk assessment for individuals at risk of familial breast cancer. *Am Fam Physician* 2008; 77:449-450.
74. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:77-84.
75. Temple WJ, Lindsay RL, Magi E. Technical considerations for prophylactic mastectomy in patients at high risk for breast cancer. *Am J Surg* 1991; 161:413-415.
76. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Prophylactic mastectomy and bilateral salpingo-oophorectomy. In: *Advanced Therapy of Breast Disease*. Second Edition. Singletary, Robb, Hortobagyi (eds). BC Decker Inc. Hamilton, London 2004, p. 150-160.
77. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.
78. Saslow D, Boetes C, Burke W, Harms S, Leach MO, Lehman CD, Morris E, Pisano E, Schnall M, Sener S, Smith RA, Warner E, Yaffe M, Andrews KS, Russell CA; American Cancer Society Breast Cancer Advisory Group. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57:75-89.
79. Komenaka IK, Ditkoff BA, Joseph KA, Russo D, Gorroochurn P, Ward M, Horowitz E, El-Tamer MB, Schnabel FR. The development of interval breast malignancies in patients with BRCA mutations. *Cancer*. 2004; 100:2079-2083.