

# Consejo genético en cáncer: cánceres hereditarios

Autor José Ignacio Mayordomo Cámara y Raquel Andrés Conejero

## CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER: CÁNCERES HEREDITARIOS

José Ignacio Mayordomo Cámara y  
Raquel Andrés Conejero

Servicio de Oncología Médica.Hospital  
Clínico Universitario de Zaragoza

### INTRODUCCIÓN

El estudio del cáncer en humanos implica múltiples disciplinas. Una de las más jóvenes es la epidemiología molecular, es decir, el estudio de la frecuencia con que aparecen células tumorales con una alteración molecular determinada en un individuo, y sus implicaciones.

Así, una de las áreas de estudio de esta disciplina es la identificación de qué tipo de mutaciones aparecen en un gen determinado (por ejemplo el gen supresor de tumores p53) en diversos individuos con un determinado tipo de cáncer (por ejemplo cáncer de pulmón), y la correlación de un tipo de mutación con un tipo de carcinógeno u otro. Así se ha descrito que las mutaciones tipo transversión (sustitución de una base nitrogenada púrica por una pirimidínica o de una pirimidínica por una púrica) aparecen generalmente en tumores experimentales inducidos por carcinógenos químicos, así como en casos de cáncer humano (pulmón, vejiga, &hellip;) inducidos por tabaco.

Pero vamos a centrar esta presentación en un aspecto concreto de la epidemiología molecular del cáncer, el estudio de los genes de predisposición al cáncer.

Se considera actualmente que al menos un 25% de los casos de cáncer tienen asociación familiar. Esta predisposición reside tanto en genes de alta prevalencia y baja penetrancia (y por tanto de estudio más complejo) como en genes de baja prevalencia y alta penetrancia. Nos centraremos en estos últimos.

El patrón de herencia de estos genes de predisposición al cáncer puede ser autonómico recesivo, autosómico dominante o incluso ligado al cromosoma X (se conoce un único ejemplo, el gen HPX de predisposición al cáncer de próstata).

La mayor parte de los genes descritos son de herencia autonómica dominante. Los primeros descritos fueron el gen del retinoblastoma hereditario, el de la neurofibromatosis periférica, los genes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN) y el de la poliposis colónica familiar. Por ser los más frecuentes, nos centraremos hoy en los genes de cáncer de mama/ovario hereditario (BRCA1 y BRCA2) y los del cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC).

Los individuos portadores de una mutación germinal en uno de estos genes heredan una de las dos copias mutada (en general esa mutación induce pérdida de función) en todas sus células. A lo largo de la vida, alguna de sus células sufre una segunda mutación en la segunda copia del gen. Es entonces cuando esa célula, al perder por completo la función del gen, que controlaba la proliferación celular o reparaba errores en la duplicación del ADN, prolifera, sufre nuevas alteraciones genéticas, y llega a dar origen a un cáncer.

En algunos casos podemos ya hoy detectar qué individuos con antecedentes familiares de cáncer son portadores de mutación y ofrecerles medidas de diagnóstico precoz y, en determinados casos, de reducción de riesgo.

## 1. CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO (CMH)

La mayoría de los cánceres de mama se desarrollan en mujeres sin antecedentes familiares y se consideran por ello esporádicos. Sin embargo, de un 15 a un 20% de los cánceres de mama se asocian a antecedentes familiares, aunque desconocemos en que medida esta agregación familiar es fruto del azar, de una susceptibilidad genética, de determinados factores ambientales o de alguna combinación de todos estos factores. En estos casos hablamos de Cáncer de Mama Familiar (CMF).

Por otro lado, alrededor de un 5-10% de los cánceres de mama se atribuyen a mutaciones por línea germinal en genes de herencia autosómica dominante con penetrancia elevada, como son BRCA1 y BRCA2. En estos casos hablamos de Cáncer de Mama Hereditario (CMH). Generalmente, estos casos de cáncer de mama se reconocen por aparecer a edades muy tempranas y/o estar asociados a antecedentes familiares muy importantes.

En la Tabla 1 se presentan los criterios clínicos de sospecha de cáncer de mama y ovario familiar.

### TABLA

#### 1. CANCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

##### 1.1.- CRITERIOS CLÍNICOS DE

## SELECCIÓN DE FAMILIAS PARA REALIZACIÓN DE TEST GENÉTICO

La selección clínica de familias de riesgo se basa en guías de Consenso (National Comprehensive Cancer Network, American College of Medical Genetics and New York State y Kaiser Permanente) desarrolladas por paneles de expertos.

Otro tipo de herramienta práctica son los modelos mendelianos que estiman la probabilidad de ser portador de mutación entre los que destacan el programa BRCAPRO que incorpora los cambios en las frecuencias de mutaciones y la penetrancia y el desarrollado por un grupo español y aplicado sobre una serie de 102 familias españolas que presentan al menos tres familiares afectados, encontrando una mayor prevalencia de mutaciones en el gen BRCA1 y la existencia de tres mutaciones más frecuentes (185delAG, 589delCT y A1708E)

### 1.2.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL PROBANDO IDÓNEO EN FAMILIAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO PARA LA REALIZACIÓN DE TESTS GENÉTICOS.

Varios modelos han sido propuestos para predecir la probabilidad de detectar mutaciones de BRCA a partir de la historia familiar. Basándonos en estos modelos podemos deducir los criterios para seleccionar probandos de las familias con cáncer de mama hereditario en los que las probabilidades de detectar mutaciones sean más altas. Es importante seleccionar adecuadamente el probando ya que algunos miembros de la familia pueden no ser portadores de la mutación y un resultado negativo en esos sujetos nos podría llevar a conclusiones erróneas.

El primer criterio de selección a tener en cuenta es que el probando sea un miembro afectado de la familia, sin olvidar, que dentro de una familia con un síndrome de cáncer hereditario pueden presentarse casos esporádicos de cáncer (fenocopias) y más, si tenemos en cuenta que el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres. Si no es posible realizar el estudio genético a un paciente, para un miembro sano de la familia la probabilidad de detectar una mutación dependerá de su grado de parentesco con los miembros afectados. Por ejemplo, si el probando es hijo de una paciente la probabilidad de detectar una mutación sería un 50% de las probabilidades de detectarla en la paciente.

Con estas bases, hay que tomar decisiones claras en la consulta. La primera es evitar en lo posible realizar tests genéticos a individuos de la familia no diagnosticados de neoplasia (aun si el resultado fuera negativo, existe un 50% de posibilidades, caso de existir mutación en la familia, de que el individuo no la haya heredado, pero sí otros familiares). La segunda es seleccionar al primer individuo de la familia a testar basados en criterios clínicos, no solo en qué miembro de la familia solicite primero el asesoramiento.

Basándonos en los modelos de Shattuck-Eidens y Couch los criterios que se deben tener en cuenta para la selección de probandos son:

- 1- Elegir siempre una persona afectada de cáncer (mama u ovario) con preferencia absoluta sobre miembros de la familia no diagnosticados de cáncer.
- 2- De existir varios afectados dispuestos a realizarse el test genético, dar preferencia a una mujer afectada de cáncer de ovario sobre una diagnosticada de cáncer de mama (menor riesgo de fenocopias).
- 3- De entre las candidatas, elegir a la mujer diagnosticada de cáncer de mama a edad más precoz y/o a la diagnosticada de cáncer de mama bilateral.
- 4- De existir algún varón diagnosticado de cáncer de mama (que hace sospechar la existencia de una mutación en BRCA2), darle preferencia sobre las mujeres (menor riesgo de fenocopia).

### 1.3.- TÉCNICAS PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN BRCA1 y BRCA2

En general, el test genético en casos de cáncer de mama-ovario hereditario debe incluir toda la región codificante de los dos genes y del orden de 15-50 bases intrónicas adyacentes a cada exón: en total unos 15700 nucleótidos distribuidos en 48 exones.

Los métodos de detección de mutaciones más comúnmente utilizados en el laboratorio son las técnicas SSCP (single strand conformation polymorphism), CSGE (conformation sensitive gel electrophoresis), DGGE (denaturing gradient gel electrophoresis) (fig. 1) y DHPLC (denaturing high performance liquid chromatography) (fig. 2).

Los patrones anormales detectados por estas técnicas deben ser confirmados y caracterizados mediante secuenciación directa de una segunda muestra obtenida de forma independiente. Las distintas técnicas presentan notables diferencias tanto en inversión inicial en equipamiento como en coste por muestra analizada, capacidad de procesamiento (muestras/día) y sensibilidad. En nuestra opinión, el SSCP, a pesar de ser el método que requiere una menor inversión inicial, no es un método de análisis adecuado en el contexto de una consulta de consejo genético, debido a su baja sensibilidad (60-70%). En cambio, DGGE, CSGE y DHPLC tiene sensibilidades semejantes y cercanas al 100%, por lo que son igualmente

recomendables. El DGGE es el método que requiere de menor inversión inicial, sin embargo CSGE y DHPLC permiten procesar un mayor número de muestras al día. Por tanto, las infraestructuras disponibles en cada laboratorio y el volumen previsible de muestras a procesar serán fundamentales a la hora de decidirse por una de estas tres técnicas.

Los métodos hasta ahora comentados son incapaces de detectar grandes reordenamientos génicos. Se estima que alrededor de un 10% de las mutaciones en BRCA1 son de este tipo y por ello su análisis debería ser incluido como parte del test genético. Tradicionalmente, este análisis se ha realizado mediante Southern-Blot. Recientemente se ha desarrollado la técnica MLPA (multiplex ligation and PCR amplification) que simplifica notablemente el proceso, sin embargo no se dispone en la actualidad de datos que comparen la sensibilidad de ambos métodos.

#### 1.4.- Algoritmo de estudio de mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en familias españolas

Hasta la fecha, las mutaciones más comunes en BRCA1 en población española son: 187\_188delAG (más conocida como 185delAG) en el exón 2, 243delA en el exón 3, la sustitución 330A>G en el exón 5 (causante de un splicing anormal, con la pérdida de 22 pb en el RNA y la aparición prematura de un codón de terminación) y 589delCT en el exón 8. En el exón 18 se han detectado con frecuencia alteraciones: 5236G>C, 5236G>A, 5242C>A y 5242G>A (causantes de cambios de aminoácidos en la proteína, en algunos casos asociados a pérdida de actividad funcional), 5197\_5199del3 y IVS18+5G>A (ambas causantes de la pérdida en el RNA de las bases correspondientes al exón 18). El exón 19 presenta alteraciones de splicing (IVS18-1G>C, IVS18-1G>A) u otras. Por lo tanto, el estudio del gen BRCA1 debería iniciarse en los exones 2, 3, 5, 8, 18 y 19 y las zonas intrónicas flanqueantes. Las mutaciones halladas en estos fragmentos constituyen aproximadamente la mitad de las descritas en nuestra población. Cabe destacar que los portadores de 185delAG comparten un mismo haplotipo, presente en etnia judía, y los portadores de 330A>G son de procedencia gallega, con un haplotipo común.

En el gen BRCA2 la mutación más frecuente es 3036\_3039del4, situada hacia 5' en el exón 11. En posición más 3' aparecen repetidamente 6503delTT y 6857\_6858delAA (ésta última en familias de origen catalán, con un haplotipo común). La segunda mutación más recurrente es 9254\_9258del5, en el exón 23. Las familias estudiadas comparten un mismo haplotipo y suelen proceder del área mediterránea (Cataluña-Levante). Otros fragmentos del gen con mayor frecuencia de mutaciones son las zonas 3' del exón 10 (1538\_1541del4 y 1825delA), el exón 18 (diversas mutaciones) y el exón 25 (9538delAA u otras). Las mutaciones en estos fragmentos constituyen aproximadamente el 60% de las detecciones. Por lo tanto, el estudio del gen BRCA2 debería iniciarse en el fragmento del exón 11 correspondiente a 3036\_3039del4 y el exón 23, y proseguir en los fragmentos del exón 11 correspondientes a 6503delTT y 6857\_6858delAA y los exones 10, 18 y 25.

#### 1.5.- INTERPRETACIÓN DEL RESULTADO DE UN ESTUDIO GENÉTICO

a) Resultado Indeterminado o No Informativo:

Cuando no se consigue detectar una mutación genética en una familia decimos que el resultado es Indeterminado o No Informativo. Este resultado no permite confirmar ni descartar que pueda existir una predisposición hereditaria en la familia, por lo que no nos permite especificar mejor el riesgo personal de desarrollar cáncer de mama y/o ovario. El riesgo individual se determinará por la historia familiar y personal.

Las posibles interpretaciones de éste resultado son:

El método de estudio utilizado no ha permitido detectar la mutación existente en los genes BRCA1/2 (con los métodos actuales no se logra detectar el 100% de las mutaciones en el gen)

Puede ser que en aquella familia exista otro gen responsable (o todavía desconocido).

La agregación familiar puede ser debido a casualidad o a que se comparten factores ambientales.

El caso estudiado puede deberse a una fenocopia (esporádico dentro de una familia con cáncer hereditario).

En estos casos en que no es posible descartar una predisposición hereditaria en la familia, los familiares sanos directos deben de seguir considerándose como de alto riesgo, por lo que se les ofrecerán las mismas recomendaciones para el seguimiento que a los de alto riesgo.

#### b) Resultado Positivo

Se ha logrado identificar una alteración o mutación genética con carácter patogénico, es decir, responsable de la susceptibilidad al cáncer en la familia. En general, cualquier mutaciones que altere el marco de lectura se considera patogénica. Unas pocas mutaciones que implican cambio de aminoácido también se consideran patogénicas, aunque la mayoría se consideran variantes de significado incierto. Datos relevantes en relación a la posible naturaleza patogénica de los cambios encontrados en estos genes están disponibles en <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>

#### c) Variante Genética de Significado Incierto

Se ha identificado un cambio en la secuencia del gen pero no es posible determinar si tiene o no un carácter patogénico. Para poder determinar su carácter patogénico deberían realizarse estudios funcionales (no disponibles actualmente) o estudiar si la variante cosegrega con la enfermedad en una misma familia (los estudios de co-segregación requieren el estudio de un gran número de familiares afectados y

no afectos).

d)  
Polimorfismo

#### Identificación

de una variante genética presente en la población general. Su posible implicación en un aumento de la susceptibilidad a cáncer no está claramente definido, pero en general, no suelen tener un valor patogénico como gen único. Sin embargo, no puede descartarse un efecto modificador del riesgo.

2)  
Estudio genético Directo o Predictivo (siempre es Informativo)

·  
Cuando se ha logrado detectar una mutación en la familia, entonces es posible ofrecer el estudio genético directo en los familiares sanos de riesgo. Cada uno de los familiares de primer grado de un portador tiene un 50% de posibilidades de haber heredado la misma mutación.

·  
Este estudio tiene una sensibilidad muy alta, técnicamente es más sencillo y por lo tanto podemos disponer del resultado en un periodo de tiempo más corto.

\*  
Dos Resultados posibles:

a) Verdadero Negativo:

Cuando el individuo estudiado no es portador de la mutación que se había detectado en su familia. Esto significa que su riesgo de desarrollar un cáncer de mama y/o ovario es equivalente al riesgo poblacional. Las recomendaciones para el cribado y seguimiento de estos individuos serán las mismas que las de la población general.

b) Verdadero Positivo:

Cuando el individuo estudiado es portador de la misma mutación identificada en otros miembros de su familia. Tiene un mayor riesgo de desarrollar un cáncer de mama y/o ovario, si bien no es posible determinar con exactitud si lo presentará ni cuándo (penetrancia asociada a la edad). Se les informará de las recomendaciones para el seguimiento y prevención para individuos de alto riesgo.

Recordar:

- Siempre hay que seleccionar qué individuo afecto de la familia tiene una mayor probabilidad de ser portador de la mutación
- La ausencia de una mutación patogénica en los genes BRCA1/2 no nos permite descartar una predisposición hereditaria al cáncer de mama.
- Se debe ser muy cauteloso a la hora de interpretar variantes de significado incierto, y sólo en aquellas situaciones en las que la variante cosegrega con la enfermedad en diversas familias, y no está presente en la población general, y el cambio genético es probable que tenga un significado funcional, puede intuirse que se trate de una variante con significado patológico.

#### 1.6.- Estimación del riesgo de desarrollar cáncer para portadores de mutaciones en BRCA1 y BRCA2

Los primeros estudios de penetrancia realizados en familias con múltiples casos de cáncer de mama y ovario llevados a cabo por el Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC) estimaron un riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama a los 70 años del 87% (IC95: 72-95%) para portadoras de mutación en BRCA1 y del 84% (IC95: 43-95%) para portadoras de mutación en BRCA2, mientras que el de cáncer de ovario se situaba en 44% (IC95: 28-56%) para portadores de BRCA1 y en 27% (IC95: 0-47%) para portadores de BRCA2.

La estimación de la penetrancia de mutaciones de BRCA detectadas en series de casos de cáncer de mama y ovario no seleccionados por la historia familiar ofrece resultados menos dramáticos. Se estima un riesgo acumulado en mujeres a la edad de 70 años del 65% (IC95: 51-75%) para ca de mama y del 39% (IC95: 22-51%) para ca. de ovario en caso de BRCA1. En portadoras de mutación de BRCA2 el riesgo estimado es de un 45% (95IC: 33-54%) para ca. de mama y de un 11% (IC95: 4-18%) para ca. de ovario. En este contexto sin numerosos antecedentes familiares, se sabe que la presencia de probandos portadores de una mutación y diagnosticados de cáncer de mama a edades tempranas (menores de 35 años) supone un incremento en el riesgo acumulado para cáncer de mama y ovario en portadores de BRCA1 y para cáncer de ovario en portadores de BRCA2 que se sitúa en el rango de las cifras publicadas por el BCLC en familias de alto riesgo.

Los portadores de mutaciones de BRCA1 tienen un discreto aumento del riesgo con respecto de la población general para el desarrollo de otros tumores como ca. de páncreas (RR 2.2), ca. de cérvix (RR 2.6) y ca. de útero (RR 3.7). Los portadores de mutaciones de BRCA2 tienen un riesgo significativamente aumentado con respecto a la población general de ca de próstata (RR 4.6; IC95: 3.4-6.2). Tanto los varones como mujeres portadoras de mutaciones en BRCA2 tienen riesgo aumentado de ca. de páncreas (RR 3.5; IC95: 1.8-6.5), ca. vías biliares (RR 4.9; IC95: 1.5-16.5),

ca. gástrico (RR 2.5; IC95: 1.4-4.6) y de melanoma maligno (RR 2.5; IC95: 1.2-5.17).

## 1.7.- RECOMENDACIONES SOBRE EL MANEJO DE PORTADORES BRCA 1-2.

Teniendo en cuenta que hoy en día no disponemos de ninguna estrategia que nos permita equiparar la expectativa de vida de los portadores con la de la población en general, tres son las opciones de actuación en estas pacientes.

1)  
Vigilancia

2)  
Quimioprevención.

3)  
Cirugía  
profiláctica.

1)  
Vigilancia.

En varones portadores de BRCA2 mutación, el riesgo de cáncer de mama se sitúa en un 6% y aun menor en BRCA1, por ello solo se recomienda advertir al paciente y a su médico mantener alto índice de sospecha ante cualquier síntoma.

En mujeres portadoras recomendamos autoexploración mensual desde los 18 años y exploración clínica por un profesional cada 6 meses desde los 25-35 años. Las pruebas de imagen deberían iniciarse a los 25-35 años y, en todo caso 5-10 años antes del caso más joven visto en la familia. Estas pruebas incluirán mamografía anual y/o RMN.

En cuanto a la vigilancia ginecológica debe iniciarse entre los 30-35 años e incluirá ecografía transvaginal y determinación de CA 12.5 semestral ( esta medida no ha demostrado disminuir la mortalidad en pacientes no seleccionas pero no existen resultados definitivos sobre su impacto en pacientes portadoras de mutación).

2) Quimioprevención.

El uso del tamoxifeno como quimioprevención está autorizado por la FDA en función de los resultados del estudio NSABP-P1. Sin embargo, no es posible extrapolar hipótesis procedentes de ensayos de quimioprevención para pacientes portadoras BRCA1-2. De lo anterior se deduce el interés de incluir a estas pacientes en ensayos

clínicos.

### 3) Cirugía profiláctica.

La mastectomía bilateral profiláctica en mujeres con riesgo genético es capaz de reducir entre un 90-95% el riesgo de cáncer de mama. En cuanto a las técnicas existen dudas sobre la ideal pero en el momento actual la técnica más empleada es la mastectomía conservadora de piel con reconstrucción inmediata.

Lógicamente no se debe hacer linfadenectomía axilar y es conveniente plantear la reconstrucción inmediata por motivos psicológicos.

En relación al cáncer de ovario la salpingo-ooforectomía bilateral supone una alternativa válida aunque permanece un 4% de riesgo de carcinoma peritoneal primario. Puede llevarse a cabo vía laparoscópica con la precaución de extirpar la trompas y examinar la cavidad pélvica y abdominal ya que el cáncer ovárico oculto puede aparecer hasta en un 17% de casos. Esta técnica podría plantearse a partir de los 35-40 años cuando la mujer haya completado sus deseos de tener descendencia.

Hay que considerar que la salpingo-ooforectomía profiláctica también parece disminuir el riesgo de cáncer de mama hasta en un 50 % en mujeres portadoras .

Como consideración final a estas recomendaciones hay que indicar que no existen grandes estudios randomizados que validen la eficacia de las mismas sino que se trata de recomendaciones de expertos. Si parece confirmado el papel protector de la mastectomía bilateral.

Es imperativo discutir en cada caso con la paciente todas las alternativas y sus beneficios e inconvenientes. Las medidas más agresivas como la cirugía profiláctica deben ser objeto de profunda reflexión, nunca consideradas como urgentes y debe valorarse la necesidad de apoyo psicológico.

## 2. CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPOSICO

El carcinoma de colon no polipósico hereditario (CCNPH) supone, aproximadamente, un 5% del total de cánceres colorrectales. Es un trastorno autosómico dominante con una penetrancia del cáncer a lo largo de la vida que se aproxima al 70-80%.

Este síndrome se caracteriza por un cáncer de inicio temprano, con una media de edad en el momento del diagnóstico de, aproximadamente, 45 años, aunque se sabe que se producen también casos en adolescentes. Se manifiesta por uno o unos pocos adenomas, pero no en forma de poliposis. Los tumores tienden a estar localizados en colon proximal (lado derecho), de manera que hasta dos terceras

partes de los cánceres iniciales aparecen proximalmente al ángulo esplénico. El riesgo de cáncer metacrónico es de un 50% en un plazo de 15 años tras el diagnóstico inicial. Histológicamente se caracterizan por una pobre diferenciación, producción de mucina y un infiltrado linfocitario peritumoral (Crohn-like).

El CCNPH se asocia también a la aparición de cánceres extracolónicos, de los que el carcinoma endometrial es el más frecuente. Otros tumores asociados con frecuencia la CCHNP son los de estómago, vías biliares, uroepitelial y ovarios. En la Tabla 2 se muestra el riesgo aproximado a lo largo de la vida para cada uno de estos tipos de cáncer en los portadores de las mutaciones génicas asociadas al CCHNP. La Tabla 3 describe los criterios diagnósticos de CCHNP.

Tabla 2. Riesgos aproximados de cánceres colónicos y extracolónicos en el CCNPH.

Colon/recto

78%

Endometrio

43%

Estómago

19%

Vías biliares

18%

Vías urinarias

10%

Ovario

9%

Tabla  
3. CANCER DE COLON HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS

Según un estudio reciente, la incidencia acumulativa del carcinoma de endometrio es de un 60%, lo que supera en mujeres la incidencia del cáncer colorrectal (54%). Sin embargo, al analizar el riesgo de cáncer colorrectal o de cánceres extracolónicos, la identificación de una familia con unos antecedentes amplios de cáncer puede conducir a estimaciones de la penetración en esa familia en concreto que pueden no ser aplicables a todas las familias. La valoración prospectiva puede conducir a estimaciones del riesgo inferiores a las citadas aquí.

Además de estos cánceres, se producen tumores cutáneos sebáceos (adenomas de glándulas sebáceas, carcinomas sebáceos y/o queratoacantomas benignos) en la variante de Muir-Torre del CCNPH. También hay un riesgo elevado de cáncer de mama en los pacientes con esta variante.

El diagnóstico de mutación germinal en los genes MLH1 o MSH2 (más raramente otros) es importante para ofrecer a los portadores pautas de diagnóstico precoz colonoscópico.

## REFERENCIAS

- Shattuck-Eidens D, McClure M, Simard J et al. A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian cancer susceptibility gene: implications for presymptomatic testing and screening. *JAMA* 1995; 273: 535-541.
- Shattuck-Eidens D, Oliphant A, McClure M et al. BRCA1 sequence analysis in women at high risk for susceptibility mutations. *JAMA* 1997, 278: 1242-1250.
- Couch FJ, De-Shano ML, Blackwood MA et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. *New Engl J Med* 1997; 336: 1409-1415.
- Vega A, Campos B, Bressac de Paillerets B, Bond PM, Janin N, Douglas FS et al. The R71G BRCA1 is a founder spanish mutation and leads to aberrant splicing of the transcript. *Hum Mut* 2001; 17: 520-521.
- Campos B, Díez O, Odefrey F, Domènech M, Moncoutier V, Martínez-Ferrandis JI et al. Haplotype analysis of the BRCA2 9254delATCAT recurrent mutation in breast/ovarian cancer families originated from Spain. *Hum Mut* 2003; 21:452.
- Díez O, Osorio A, Durán M, Martínez-Ferrandis JI, de la Hoya M, Salazar R et al. Analysis of BRCA1 and BRCA2 genes in Spanish breast/ovarian cancer patients: a high proportion of mutations unique to Spain and evidence of founder effect. *Hum Mut* 2003; 22: 301-312.
- Peshkin BN et al. Complex themes in Result Interpretation. *Journal of Clinical Oncology* 19:2555-2565,2001.
- Couch FJ, Weber BL: Mutations and polymorphisms in the familial early-onset breast cancer (BRCA1) gene: The Breast Cancer Information Core. *Hum Mut* 8:8-18,1996.
- De la Chapelle A, Eng C: Molecular genetic diagnosis for hereditary cancer. *ASCO*

Educational Book, Spring :445-453,1999.

Antoniou

A, Pharoah PDP, Narod et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am. J. Hum. Genet. 2003; 72: 1117-30.

Thompson

D, Easton

DF and the Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2002; 94(18): 1358-65

The Breast

Cancer Linkage Consortium (no authors listed). Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 1999; 91(15): 1310-16.

Henry T. Lynch, Carrie L. Snyder, Jane F. Lynch, et al: Hereditary Breast & Ovarian Cancer at the Bedside: Role of the Medical Oncologist. J Clin Oncol 21: 740-753, 2003.

L. Grogan, I.R Kirsch: Genetic Testing for Cancer Risk Assessment: A Review: The Oncologist 2: 208-222, 1997.

Warner E.

Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutations carriers: Can we make it work?

American society of clinical oncology. Educational Book 2003; 640-648

Dowdy S, Hartmann C. Prophylactic surgery for women at high risk of breast and ovarian cancer. American society of clinical oncology. Educational Book 2003; 632-639.

Meijers & Heijboer

et al. Breast cancer after prophylactic bilateral mastectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutations. N Engl J Med 2001; 345:159-164.

Rebbeck T et al. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers : The PROSE study group. J Clin Oncol 2004; 22 :1055-1062.

Chlebowski RT et al. American Society of Clinical Oncology. Technology assesment of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction including tamoxifen, raloxifen and aromatase inhibition. J Clin Oncol 2002; 20:3328-3343.

Lynch

HT, Smyrk T. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: An updated review. Cancer 1996; 78: 1.149-1.167.

Mecklin

JP, Jarvinen HJ. Clinical features of colorectal carcinoma in cancer family syndrome. Dis Colon Rectum 1986; 29: 160-164.

Aarnio

M, Ankila R, Pukkala E y cols. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. Int J Cancer 1999; 81(2): 214-218.