

REVISIÓN

Susceptibilidad genética al cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH)

J. Benítez

Programa de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

RESUMEN

Alrededor de un 5% de los casos de cáncer de mama son hereditarios y se deben a mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer BRCA1 y BRCA2. La selección y el estudio de familias de alto riesgo permiten una mejor prevención y un seguimiento clínico más individualizado, aunque solo el 25% de estas familias presentan alteración en alguno de los dos genes. En el 75% restante no se conocen actualmente las bases genéticas de la susceptibilidad. BRCA1 y BRCA2 son genes supresores de tumores cuya función principal es la reparación del DNA cuando éste sufre daño genético. El conocimiento de la biología y de la función génica está posibilitando el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos específicamente a tratar este tipo tumoral.

Palabras clave: Cáncer de mama hereditario. Genes de susceptibilidad al cáncer.

ABSTRACT

About 5% of breast cancer are hereditary and due to mutations in two susceptibility genes; BRCA1 and BRCA2. The selection and study of these families is permitting a better prevention and clinical follow up to those asymptomatic carriers, although only 25% of the high risk families present mutations in these genes. The rest of the families have to be explained by alterations in other genes that are until now unknown. BRCA1 and BRCA2 are both repressor genes and one of the main functions is the DNA repair. The knowledge of their functions has permitted the development of new therapeutic strategies that are currently under study.

Key words: Hereditary breast cancer. Cancer susceptibility genes.

INTRODUCCIÓN

Aunque en un 95% de los casos, el cáncer en general y el de mama en particular, se presentan de forma “aparentemente esporádica” y a una edad superior a los 55 años, hay un bajo porcentaje de casos, estimado en un 5%, en los que el cáncer de mama aparece en varios miembros de una familia a lo largo de varias generaciones. A este grupo lo conocemos como cáncer familiar y el origen de

esta susceptibilidad heredada reside frecuentemente en la mutación de uno de los dos genes identificados hasta el momento, BRCA1 y BRCA2. BRCA1 se aisló en 1994 en el cromosoma 17 (17q21) (1), y BRCA2 en el cromosoma 13 (13q12) (2) hace más de una década.

La presencia de mutaciones en estos genes es suficiente para que los individuos portadores presenten una susceptibilidad muy alta a desarrollar cáncer de mama y otros tumores relacionados, como cáncer de ovario o próstata. Esto da lugar a un patrón hereditario en el que el cáncer aparece como un carácter que se hereda de forma autosómica dominante. Inicialmente se pensó que estos dos genes explicarían casi el 100% de los casos de cáncer de mama y/u ovario familiar, pero hoy día se sabe que este porcentaje está muy sobreestimado y que estos genes sólo explican un 25% de las familias con cáncer de mama

Recibido: 26-08-06.

Aceptado: 17-11-06.

Correspondencia: J. Benítez. Programa de Genética del Cáncer Humano. Centro Nacional Investigaciones Oncológicas (CNIO). C/ Melchor Fernández Almagro, 3 - E. 28029 Madrid. e-mail: jbenitez@cnio.es

(3). BRCA1 se asocia a familias que presentan cáncer de mama y de ovario, mientras que BRCA2 a las familias con cáncer de mama en varones.

En estos años son varios los genes que se han valorado como potenciales responsables de los casos de cáncer de mama hereditario no asociados a BRCA1/2, algunos ejemplos son PTEN, P53, STK11 o ATM. Sin embargo, todos ellos se asocian a síndromes de cáncer hereditario más complejos, en los que puede aparecer el cáncer de mama, pero ninguno de ellos se puede considerar como un nuevo gen BRCA. La identificación de nuevos genes de susceptibilidad que expliquen el 70% de los casos sin mutación es muy importante para ofrecer un mejor y más acertado consejo genético a estas familias (4).

PREVALENCIA DE LAS MUTACIONES EN BRCA1 Y BRCA2

Se estima que una de cada 150 a 650 mujeres de la población general en los distintos países son portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2. En nuestro país, aunque no disponemos de datos sobre prevalencia, se puede estimar que una de cada 600 mujeres pueden ser portadoras de alteración en alguno de los dos genes, teniendo en cuenta que sólo un 25% de las familias con cáncer de mama y ovario de alto riesgo son portadoras de mutación. Esto significa que alrededor de 24.000 mujeres van a tener una mutación de las que poco más de un 10% han sido identificadas. La prevalencia de mutaciones es mayor en la población judía Ashkenazi (2,5% en la población general) y algo parecido ocurre en la población islandesa, en la que existe una sola mutación en BRCA2, 999delT, que es responsable de la mayoría de los casos de cáncer de mama/ovario hereditario (4).

LOS GENES BRCA SON GENES SUPRESORES DE TUMORES

BRCA1 y BRCA2, como la mayoría de los genes implicados en síndromes de cáncer hereditario, pertenecen al grupo de los genes supresores de tumores. Clásicamente, se considera que este tipo de genes codifican para proteínas que regulan negativamente el ciclo celular, bien inhibiendo el crecimiento o promoviendo la muerte celular. De esta forma, si algún mecanismo mutacional provoca una pérdida de función de los mismos en una célula determinada, esta podría sufrir una proliferación descontrolada y adquirir un fenotipo tumoral. En los últimos años se ha descrito un nuevo grupo de genes supresores cuya función es el mantenimiento de la integridad genómica. Estos genes, si bien no promueven la iniciación del tumor directamente, provocan un incremento de mutaciones en otros genes que sí controlan directamente el ciclo. Parece

que los genes BRCA pertenecen a este segundo grupo.

El modelo de inactivación de los genes supresores de tumores fue descrito por Knudson en 1971 (5), y se ha mantenido hasta la actualidad. Según este modelo, las dos copias del gen supresor deben estar inactivadas para que este pierda totalmente su función. En los casos de cáncer familiar, una de las mutaciones se encuentra en línea germinal y se transmite de generación en generación, confiriendo a los portadores una susceptibilidad a padecer el cáncer que se hereda de forma autosómica dominante. La segunda copia se altera a nivel somático y es entonces cuando se produce el tumor. En los casos de cáncer esporádico, las dos mutaciones ocurrirían a nivel somático en una misma célula.

El hecho de que se tengan que alterar las dos copias del gen para que se produzca el tumor explicaría muchas de las características de los cánceres hereditarios independientemente del órgano afectado, ya que una persona podría ser portadora del gen mutado pero si no ocurre la segunda mutación no desarrollaría la enfermedad. Por otro lado, explicaría la bilateralidad del tumor que presentan muchas mujeres en el caso del cáncer de mama y el mayor riesgo de otros cánceres, ya que al tener desde el nacimiento la mutación presente, es más fácil que se produzca la segunda mutación en la otra mama, en ovario, o en algún otro órgano susceptible al desarrollo tumoral (6).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LOS GENES BRCA

Los genes BRCA son genes que presentan muchas semejanzas desde el punto de vista genético a pesar de no tener evolutivamente nada en común. BRCA1 consta de 24 exones que codifican para una proteína de 1.863 amino-ácidos (aa), mientras que BRCA2 tiene el doble de tamaño, con 27 exones que dan lugar a una proteína de 3.418 aa. Ambos tienen un exón central, el exón 11, que representa la mitad del tamaño de todo el gen. Desde el punto de vista proteico, BRCA1 y 2 presentan varios dominios de unión con diferentes proteínas como ATM, RAD51 y p53, que han llevado a clarificar muchas de sus funciones, entre las cuales destaca la de reparación del ADN (7).

Las funciones de ambos genes han ido conociéndose a lo largo de estos años y hoy día sabemos que BRCA1 es uno de los genes más activos que se conocen. Participa en diversos procesos tan vitales para la célula como son la transcripción de genes, remodelación de la cromatina, la señalización del daño genético, la parada del ciclo celular cuando existe daño genético, y varios de los mecanismos de reparación del DNA, entre los que cabría destacar el de reparación de roturas de ADN de cadena doble mediante recombinación entre cromosomas homólogos (8). Es en este último mecanismo en el que BRCA2 tiene

también un papel fundamental y muy específico, ya que es el encargado de reclutar y transportar a RAD51 al sitio donde se ha producido el daño genético para que realice el intercambio de material genético necesario para la reparación.

Recientemente se ha descrito una nueva función de BRCA1 en la replicación del DNA, ampliando con ello el espectro de sus funciones (8,9).

CARACTERÍSTICAS INMUNOHISTOQUÍMICAS DE LOS TUMORES HEREDITARIOS

En estos últimos años se han ido definiendo las características inmunohistoquímicas asociadas a los tumores de pacientes portadores de mutación en BRCA1 o BRCA2. Esto está permitiendo contribuir a una mejor selección de los casos candidatos a estudio genético en coordinación con las características familiares (10).

Los tumores BRCA1 son en general tumores de alto grado (grado 3), con una alta tasa de proliferación (Ki67 positivos), suelen presentar mutaciones en P53 que se asocian a un alto porcentaje de casos positivos para P53, y especialmente van a ser negativos para los receptores de estrógenos y progesterona en la mayoría de los casos. Asimismo no van a presentar nunca sobreexpresión de HER2 ni amplificación del mismo mediante hibridación *in situ* fluorescente. Finalmente, van a presentar positividad para una serie de marcadores basales como son CK5/6 y 14. Este perfil permite diferenciar desde el laboratorio de anatomía patológica aquellos casos candidatos a estudio de los genes BRCA, ya que la probabilidad de encontrar mutación en tumores con estos marcadores es muy elevada si a ello se añade una historia familiar de cáncer (11).

Los tumores BRCA2 por el contrario tienen un perfil opuesto: son tumores de grado intermedio, positivos para los receptores hormonales, con baja tasa de proliferación y un bajo porcentaje de casos con expresión en P53, y finalmente tienen marcadores de tipo luminal (CK8 positivos). Este perfil es muy semejante al de los tumores esporádicos y sobre todo al de los tumores familiares sin mutación en los genes BRCA1 y 2, por ello la selección de estos tumores desde un punto de vista IHQ ha sido hasta el momento imposible (11). Recientemente se ha identificado un marcador de reparación asociado a los BRCA2, que es RAD51. RAD51 se presenta sobreexpresado en el citoplasma de los tumores BRCA2 en un 50% de los casos, mientras que en los tumores BRCA1 y en los no BRCA1/2 la expresión se localiza en el núcleo de las células (12). En resumen, si un tumor presenta expresión del oncogén HER2, no se debería realizar un estudio genético ya que más del 95% de los tumores hereditarios no presentan expresión de este gen. Aquellos casos negativos para los RE, de alto grado, y con expresión de marcadores basales, deben ser estudiados para BRCA1. Fi-

nalmente aquellos tumores con expresión positiva de RAD51 en el citoplasma y positivos para RE, son candidatos a estudio de BRCA2. Un resumen de las principales características se encuentra en la tabla I.

Tabla I. Inmunofenotipo de los tumores BRCA1 y BRCA2 comparado con los tumores esporádicos

Anticuerpos	BRCA1	BRCA2	Esporádico
RE, RP	-	+	+
BCL-2, BAX	-	+	+
Cyclin D1	-	+	+
p16, p17, p21	-	+	+
RAD50	-	+	+
RAD51 (citoplasma)	-	+	-
HER-2	-	-	+
CHEK2	+	+	-
RAD51 (núcleo)	+	-	+
p53, Ki-57	+	-	-
Cyclina (E, A, B1)	+	-	-
Skp2	+	-	-
CK5/6, 14, 17	+	-	-

ASESORAMIENTO GENÉTICO

El manejo del cáncer de mama y ovario hereditario requiere de la introducción de nuevos elementos como es el asesoramiento genético. En este proceso se realiza la evaluación individual del riesgo para cada miembro de la familia afectada y se informa acerca de:

–La probabilidad de presentar una neoplasia.

–La probabilidad de transmitir a su descendencia la predisposición al cáncer y la probabilidad que tienen estos de desarrollar un cáncer.

–El pronóstico y las estrategias de cara a la detección precoz y el abordaje terapéutico más adecuado.

Identificación y criterios de selección de las familias de alto riesgo

El primer paso en el asesoramiento genético es una adecuada identificación de familias candidatas a estudio genético. Esto no es una labor sencilla pero desde el punto de vista clínico y biológico existen algunas características que pueden alertar al profesional sobre la posibilidad de encontrarse ante un síndrome de cáncer hereditario, como por ejemplo una edad joven en el momento del diagnóstico del cáncer (41-44 años para BRCA1 y BRCA2 respectivamente), cánceres de mama bilaterales, ocurrencia de cáncer de mama y de ovario en la familia, cáncer de mama en un varón, etc. (13). Tam-

bién en estos momentos se conocen una serie de marcadores inmunohistoquímicos que pueden sugerir o descartar un posible tumor familiar asociado a mutación en alguno de los genes BRCA. Como se ha visto en el apartado anterior los tumores de alto grado en una persona joven y con receptores hormonales negativos suelen ser frecuentes en los tumores BRCA1. Sin embargo, uno de los aspectos de mayor interés que se ha conocido en estos años es que la sobreexpresión del oncogen Erb2 raramente se encuentra en tumores BRCA (8).

Independientemente de estos parámetros clínicos y/o biológicos, se considera que una familia puede ser de alto riesgo genético en alguna de las siguientes situaciones.

–Familias en las que hay al menos tres mujeres con cáncer de mama y/u ovario y al menos una de ellas diagnosticada antes de los 50 años.

–Familias en las que hay dos mujeres con cáncer de mama, al menos una diagnosticada antes de los 50 años y al menos un caso de aparición de un segundo tumor (cáncer de mama contralateral, cáncer de ovario, etc.).

–Familias en las que hay al menos una mujer y un varón afectados de cáncer de mama.

En todos estos casos está recomendado el estudio completo de los genes BRCA1 y BRCA2, ya que las probabilidades de encontrar mutación es alta. No obstante la probabilidad varía desde un 15% (familias con 3 afectadas) hasta un 50% de probabilidades de encontrar una mutación en BRCA1 cuando aparecen casos de cáncer de mama y ovario en la familia y similar para BRCA2 en el caso de que haya varones afectados (3).

Los criterios de selección de familias no son inflexibles y deben adaptarse a cada caso concreto. Así, en el caso de familias con un reducido número de mujeres en dos o tres generaciones, o mayoritariamente formada por varones, la presencia de tan sólo dos casos de cáncer de mama pueden llegar a considerarse de alto riesgo.

Estimación del riesgo de cáncer. Penetrancia de las mutaciones BRCA1/2

La persona que es portadora de una mutación germinal en BRCA1 o BRCA2 tiene un riesgo alto de desarrollar un cáncer, pero este riesgo (penetrancia) no es del 100%. La penetrancia de estas mutaciones es variable y depende del tipo de mutación y de la población analizada (6). En general podemos hablar de un riesgo para desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida que puede variar entre un 45 y un 80% para portadoras de mutación en BRCA1 o BRCA2. Para cáncer de ovario el riesgo oscila entre un 20-40 y 10-20% para portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2 respectivamente. Por otra parte, cada uno de los genes se asocia con un pequeño incremento en el riesgo a desarrollar otro tipo de tumores, como cáncer de mama en varones, cáncer de próstata o cáncer de páncreas en el caso de BRCA2. Las curvas de riesgo son además dependientes de la edad: en el caso de BRCA1 el

riesgo crecería notablemente hasta los 50 años (más de un 60-70% de los casos) entrando después en una meseta, mientras que para BRCA2, el porcentaje de mujeres con tumores a los 50 años sería de un 40% experimentando una subida exponencial a partir de esa edad (Fig. 1) (6). Tener una estimación exacta de la penetrancia es de gran importancia a la hora de valorar medidas terapéuticas a tomar cuando se detecta una mutación. La edad puede ser crítica en el momento de decidir la estrategia a seguir, hacia una cirugía profiláctica o hacia una vigilancia periódica.

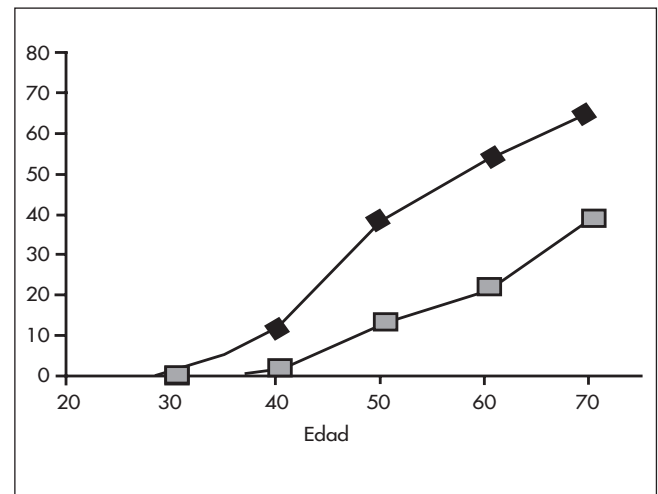


Fig. 1. Riesgo acumulado de desarrollar cáncer de mama en mujeres portadoras de mutación en BRCA1 (curva superior) y BRCA2 (curva inferior). Adaptado de Antoniou y cols., 2003 (6).

La penetrancia variable es un fenómeno de interés en el que intervienen al menos tres factores conocidos.

–El tipo y localización de la mutación dentro del gen que hace que los efectos sobre la proteína final pueden ser más o menos severos: hay mutaciones que van a provocar un truncamiento total de la proteína, otras que van a afectar a la estabilidad del RNA, otras que van a modificar ligeramente el producto proteico final, etc. (14).

–Factores exógenos: muchos son los factores que pueden acelerar o retrasar el desarrollo de un tumor. Los más significativos y confirmados en el caso de los BRCA, son los anticonceptivos orales tomados durante 5 años, que pueden reducir el riesgo de cáncer de ovario hasta en un 50%, aunque sus efectos sobre el cáncer de mama son contradictorios (14). Se pensaba que los embarazos constituirían un factor de riesgo, pero en un estudio reciente con más de 1.500 portadoras de mutación se ha demostrado que el embarazo no constituye un factor de riesgo adicional como se había sugerido (15). La exposición a rayos X es otro importante factor de riesgo. Se calcula que aquellas mujeres a las que se les ha realizado al menos 5 placas de rayos X, y son portadoras de mutación en

BRCA tienen un riesgo tres veces superior al de aquellas mujeres con mutación sin haber recibido radiación. Este riesgo es especialmente notable en las mujeres menores de 20 años, que llega a ser 5 veces superior (16).

—Genes modificadores: los genes modificadores son aquellos que pueden modificar el efecto de un gen de alta susceptibilidad como BRCA1 o BRCA2. En este caso los estudios son complicados ya que se requiere un elevado número de familias portadoras de mutación, con varios miembros estudiados y controlados. Durante estos años ha habido diferentes trabajos sugiriendo que determinados genes podrían modificar el riesgo para el desarrollo de cáncer de mama o de ovario. No obstante sólo un gen, RAD51, ha sido validado en diferentes estudios, encontrándose una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama en los portadores de mutación BRCA2 que además portan un polimorfismo en el gen RAD51 (17,18).

Recientemente se ha demostrado que el gen P53 podría modificar la edad de aparición del primer tumor en las portadoras de mutación en BRCA2, ya que aquellos pacientes que presentan dos polimorfismos de P53 combinados en un haplotipo determinado tienen una probabilidad mayor de desarrollar cáncer antes de los 35 años (19).

SEGUIMIENTO DE MUJERES A RIESGO

La identificación de mujeres portadoras de mutación en BRCA plantea el problema del seguimiento clínico que tiene como principal objetivo la detección precoz de un tumor o evitar la aparición del mismo. Para ello se utilizan métodos de vigilancia y de cirugía preventiva. Una excelente revisión se puede encontrar en el trabajo de Domchek y Weber recientemente publicado (20).

La vigilancia es una forma no agresiva de detectar precozmente el tumor. La mamografía anual a partir de los 25 años o 5 años antes del caso más joven que se haya diagnosticado en la familia, constituye una medida prácticamente obligada. La mamografía se está empezando a combinar actualmente con la resonancia magnética, ya que esta está demostrando ser una herramienta de gran utilidad en las mujeres de alto riesgo. No obstante la evolución de los tumores es impredecible y a pesar de estos controles algún caso desarrolla un tumor entre dos mamografías. La autoexploración mensual a partir de los 18-20 años es muy importante ya que se ha mostrado extraordinariamente eficaz en la detección precoz del cáncer. En una de las primeras series en este tipo de mujeres la práctica totalidad de los tumores fueron detectados por las propias pacientes. Esta medida debe ser complementada con una exploración clínica al menos dos veces al año (20,21).

La quimioprevención con tamoxifeno es otra medida que podría contemplarse especialmente en mujeres portadoras de mutación en BRCA2, ya que los tumores BRCA1 son negativos para los receptores de estrógeno.

El papel de los inhibidores de la aromatasas en mujeres de alto riesgo está siendo valorado actualmente en ensayos clínicos (22).

La mastectomía profiláctica es una medida más agresiva pero que reduce el riesgo de aparición de un cáncer en un 90%. Este método está siendo elegido por un 25% de las mujeres norte-europeas, inglesas y americanas, mientras que los primeros datos de nuestro país apuntan hacia un porcentaje más bajo, del 15% por término medio. La mastectomía contralateral debería realizarse entre los 5 y los 10 años después del primer tumor, ya que el riesgo incrementa hasta un 50% a los 10 años (23).

Una alternativa a la mastectomía profiláctica sería la ooforectomía profiláctica una vez concluido el periodo reproductor. Con esta alternativa se reduce el cáncer de ovario en un 90% y el de mama en un 60%, por ello, y considerando otros factores, es una de las medidas que más se están estableciendo para evitar el desarrollo tumoral (23).

El seguimiento debe contemplar también el riesgo que tienen estas mujeres de desarrollar un cáncer de ovario. Esta cifra se estima en un 15-40% para BRCA2 y BRCA1 respectivamente. Por ello se sugiere realizar una ecografía transvaginal y una determinación del CA125, 2 veces al año a partir de los 35 años. El uso de los contraceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer de ovario en un 50% si se han tomado durante al menos 5 años.

La prevención y diagnóstico precoz en mujeres portadoras de mutación en BRCA1/2 sigue siendo un tema controvertido, ya que aún no está definido un protocolo ideal que se considere el más efectivo y menos agresivo. Todas estas medidas deberían considerarse dentro del contexto personal y familiar teniendo en cuenta la edad de la persona, si ha terminado o no el periodo reproductor, si ha tenido una carga importante de cáncer familiar, y de su disposición psíquica. En cualquier caso, una persona que opte por la cirugía profiláctica debe pasar previamente por un psicólogo que valore la posibilidad a la que opta (24).

NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Los tumores BRCA no son candidatos a tratamiento con herceptin dado que la práctica totalidad de ellos no van a mostrar sobreexpresión del oncogén HER2 (8). El tratamiento con tamoxifeno es útil pero sólo en aquellos tumores BRCA2 que presentan expresión de receptores hormonales, ya que la mayoría de los tumores BRCA1 son negativos para los receptores de estrógenos y progestágenos.

Recientemente se ha podido avanzar en el tratamiento de los tumores BRCA tomando como punto de partida la función de estos genes que está íntimamente relacionada con la reparación del DNA. Los PARP (Poly ADP-ribosa polimerasa), son proteínas que participan en la reparación del DNA de cadena sencilla. Cuando por algún motivo

esta vía no es funcional, los genes BRCA1/2 actúan como un mecanismo alternativo de reparación de manera que la célula sigue siendo funcional. No obstante, si BRCA1 o BRCA2 se encuentran alterados, la célula muere al no poseer ningún mecanismo que contrarreste el daño causado al DNA. Se produce un incremento de roturas cromosómicas que es incompatible con la viabilidad celular (25). Aprovechando esta colaboración, se está trabajando en el diseño y aplicación de inhibidores de los PARP en aquellos tumores que presentan mutación en BRCA. Para ello se utilizan por un lado potenciadores del daño genético y por otro lado inhibidores PARP, que evitan que la célula repare por su vía normal. Como también tiene mutado BRCA1/2 la célula va a ser incapaz de reparar el daño que se produce. Este va a ser tan severo que todas las células tumorales van a morir como consecuencia del daño, mientras que las células sanas que no tienen inactivado BRCA1/2 son capaces de reparar el daño "no reparado por los PARP" (vía alternativa) siendo por ello viables. Estos tratamientos se han empezado a evaluar dentro de un ensayo en fase I en mujeres con cáncer de mama portadoras de mutación en BRCA1.

CONCLUSIONES

A lo largo de una década se ha avanzado en el conocimiento de las bases genéticas del cáncer de mama y ovario hereditario. Se han desarrollado nuevas tecnologías que permiten realizar el estudio de los genes en un tiempo relativamente corto y hacerlas accesibles a muchos laboratorios. Quedan por definir otros apartados que giran en torno a los genes que expliquen el 70% de las familias sin mutación (BRCAx), a conocer los factores exógenos y genéticos que modulan el fenotipo tumoral, y al desarrollo de fármacos encaminados a evitar la aparición del tumor en mujeres portadoras. El desarrollo de unidades de seguimiento de alto riesgo y una mayor colaboración entre investigadores clínicos, básicos y la industria farmacéutica, pueden facilitar esta tarea.

BIBLIOGRAFÍA

- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266 (5182): 66-71.
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378 (6559): 789-92.
- Díez O, Osorio A, Durán M, 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 effects. *Human Mutation* 2003; 22 (4): 301-12.
- Narod SA, Foulkes W. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond. *Nature Reviews Cancer* 2004; 4: 665-76.
- Knudson AG. Mutation and cancer: Statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68 (4): 820-3.
- Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, 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 [erratum appears in *Am J Hum Genet* 2003; 73 (3): 709]. *Am J Hum Gen* 2003; 72 (5): 1117-30.
- Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. *Cell* 2002; 108 (2): 171-82.
- Gudmundsdottir K, Aswirth A. The roles of BRCA1 and BRCA2 and associated proteins in the maintenance of genomic stability. *Oncogene* 2006; 25: 5864-74.
- ElShamy WM, Livingston DM. Identification of BRCA1-IRIS, a BRCA1 locus product. *Nature Cell Biol* 2004; 6 (10): 954-9.
- Honrado E, Osorio A, Palacios J, Benítez J. Pathology and gene expression of hereditary breast tumors associated with BRCA1, BRCA2 and CHEK2 mutations. *Oncogene* 2006; 25: 5837-45.
- Palacios J, Honrado E, Osorio A, et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 90 (1): 5-14.
- Honrado E, Osorio A, Palacios J, et al. Immunohistochemical expression of DNA repair proteins in familial breast cancer differentiate BRCA2-Associated Tumors. *J Clin Oncol* 2006; 23 (30): 7503-10.
- Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE. Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2. Analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1480-90.
- Narod SA. 2006. Modifiers of risk of hereditary breast cancer. *Oncogene* 2006; 25: 5832-6.
- Andrieu N, Goldgar D, Easton D, et al. Pregnancies, breast-feeding, and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (8): 535-44.
- Andrieu N, Easton D, Chang-Claude J, et al. Effect of Chest X rays on the risk of breast cancer among BRCA1/BRCA2 carriers in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3361-6.
- Kadouri L, Kote-Jarai Z, Hubert A, et al. A single-nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies breast cancer risk in BRCA2 carriers, but not in BRCA1 carriers or noncarriers. *Br J Cancer* 2004; 90 (10): 2002-5.
- Levy-Lahad E, Lahad A, Eisenberg S, et al. A single nucleotide polymorphism in the RAD51 gene modifies cancer risk in BRCA2 but not BRCA1 carriers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001; 98 (6): 3232-6.
- Osorio A, Martínez-Delgado B, Pollan M, et al. A haplotype containing the p53 polymorphisms Ins16bp and Arg72Pro modifies cancer risk in BRCA2 mutation carriers. *Hum Mutat* 2006; 27: 242-8.
- Domchek SM, Weber WL. Clinical management of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Oncogene* 2006; 25: 5825-31.
- SEOM. Documentos de consenso en cáncer hereditario. Madrid; 2004.
- Goss PE. Breast cancer prevention. Clinical trials strategies involving aromatase inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 86: 487-93.
- Rebeck TR, Friebel T, Lynch HT. Bilateral prophylactic mastectomy reduces breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol* 2003; 22: 1055-62.
- Lobb EA, Butow PN, Meiser B. Tailoring communication in consultations with women from high risk breast cancer families. *Br J Cancer* 2002; 87: 502-8.
- Farmer H, McCabe N, Lord CJ. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434 (7035): 917-21.