

CANCER HEREDITARIO DE MAMA

Sonia Margarit, MS, CGC.

Consejera Genética.

HEREDITARY BREAST CANCER

Abstract: Hereditary breast cancer accounts for approximately 10% of the total breast cancer burden. A significant portion of hereditary cases, 30%, is attributed to the inheritance of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes characteristic of hereditary breast and ovarian syndrome. The purpose of this review is to provide the most relevant characteristics of families at high risk for hereditary disease, and to emphasize the fundamental contribution of genetic counseling. The latter provides family and personal risk assessment, thus aiding in decision-making regarding genetic testing, preventive measures, treatment, and implications to family members. The identification of high risk families will allow the appropriate referral to genetic counseling thus facilitating early detection of cancer.

Keywords: BRCA1 and BRCA2, Genetic counseling, Genes, Hereditary.

Resumen: En cáncer de mama, aproximadamente el 10% de los casos corresponde a síndromes hereditarios. Una porción significativa de estos, un 30%, se atribuye a la herencia de mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2 característico del síndrome de cáncer de mama y/u ovario. El propósito de esta revisión es dar a conocer las características más relevantes de las familias con alto riesgo hereditario y destacar el aporte fundamental del asesoramiento genético. Este último, en base a la historia familiar y personal, evalúa el riesgo de desarrollar cáncer para asistir en la toma de decisiones en cuanto a exámenes moleculares, medidas preventivas, manejo médico e implicancias a otros familiares. Identificar las familias de alto riesgo permitirá la derivación oportuna para asesoramiento genético, favoreciendo de esta forma la detección temprana.

Palabras clave: asesoramiento genético, BRCA1 y BRCA2, genes, hereditario.

Introducción

Todos los cánceres se deben a mutaciones en

Margarit S. Cáncer hereditario de mama. Rev Chil Radiol 2008; 14: 135-141.

Correspondencia: Sonia Margarit
smargarit@udd.cl

genes. Se estima que la gran mayoría de los cánceres de mama (80%) son esporádicos, debido a mutaciones adquiridas en genes a lo largo de la vida, presentando una edad de inicio usualmente entre los 65 y 80 años. Estas familias se consideran de un riesgo bajo. Desde el punto de vista genético, los casos esporádicos no demuestran un patrón de herencia definido, incluso si existe más de un familiar afectado⁽¹⁾.

Aproximadamente un 10-15% del cáncer de mama es familiar, con varios individuos afectados por un cierto tipo de cáncer (más de lo esperado). La edad de inicio es variable (55-70 años). Estas familias se consideran de un riesgo moderado, más elevado que el de la población en general. No existe un patrón de herencia definido pero sí, un agrupamiento de casos esporádicos que puede ser por simple chance o por factores multifactoriales (genéticos y ambientales). Usualmente no presenta las características clásicas de cánceres hereditarios⁽¹⁾.

Sólo el 5-10% de los cánceres mamarios es hereditario, con inicio precoz de la enfermedad (antes de los 50 años). Existe un patrón de herencia definido, autosómico dominante. Los sujetos afectados en cada generación son del mismo lado de la familia (materno o paterno). Además, puede haber individuos afectados con cánceres múltiples primarios, cáncer bilateral o presencia de cáncer de ovario o cánceres poco comunes (páncreas, melanoma)^(2,3).

En este artículo sólo nos enfocaremos en el cáncer hereditario de mama asociado a mutaciones en genes BRCA1 y BRCA 2, que confieren además un alto riesgo de desarrollar cáncer de ovario⁽⁴⁾.

Los genes BRCA1 y BRCA2

Genes de alta susceptibilidad para el cáncer hereditario de mama y/u ovario. Aproximadamente el 30% de los cánceres hereditarios de mama y/u ovario se debe a mutaciones en genes de alta susceptibilidad BRCA1 y BRCA2, genes supresores de tumores que participan en la regulación del ciclo celular y reparación del ADN. Un 5% ocurre por mutaciones en otros genes, responsables de cánceres de síndromes poco comunes (Li-Fraumeni, Cowden, etc.) y el 65% restante se debe a genes de baja penetrancia, todavía no identificados⁽⁵⁾.

Cada célula del cuerpo, con excepción de óvulo y espermio, poseen dos copias de cada cromosoma

en el núcleo. Por lo tanto, cada célula posee dos copias de cada gen (alelos) que se localizan en los cromosomas. Esto le permite a la célula tener un gen de respaldo en el caso de que en una copia del gen (alelo) ocurra una mutación. Esto es importante, especialmente para genes supresores de tumores como BRCA1 y BRCA2, que normalmente cumplen un rol esencial previniendo que las células se conviertan en cancerosas. La ubicación de los genes de BRCA1 en el cromosoma 17 y de BRCA2 en el cromosoma 13 se conoce desde principio de los años 90^(6,7).

Herencia autosómica dominante

La herencia de mutaciones en los genes BRCA es autosómica dominante, caracterizándose por una transmisión vertical donde la enfermedad se presenta en cada generación. Puede ser heredado tanto a los hombres y a las mujeres; el portador de una mutación tiene un 50% de riesgo de transmitir la mutación a sus hijos.

El cáncer hereditario de mama y/u ovario posee excepciones a este patrón de herencia:

- Limitado al sexo: el cáncer de mama es mucho más frecuente en mujeres que en hombres, aunque existen familias con individuos hombres afectados.
- Penetrancia incompleta: el hecho de poseer una mutación en uno de los genes BRCA no significa que esa persona va a desarrollar el cáncer de mama y/u ovario sino que posee un alto riesgo, hasta un 85% de posibilidades de desarrollar cáncer de mama a lo largo de la vida. Por lo tanto, lo que se hereda es la alta predisposición a desarrollar este tipo de cáncer.

Hipótesis de Knudson: Evento de dos golpes (*Two hit Hypothesis*) (Figura 1)

La probabilidad que un gen supresor de tumores pueda mutarse en una célula determinada es baja. Incluso si esto ocurre, considerado como el primer evento (*first hit*), la función del gen no está perdida porque cada célula tiene la copia del mismo gen en el otro cromosoma de respaldo (*back up copy*). Solamente si hay un segundo evento (*second hit*) se elimina la otra copia y la función del gen queda completamente perdida. La probabilidad de que dos eventos independientes ocurran en cada alelo del gen supresor de tumores es extremadamente baja.

En cambio, cuando una persona hereda de uno de los padres una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, ya contribuye al primer evento (*first hit*) y esa mutación está presente en cada célula al tiempo de nacer. Por lo tanto, cada célula que cubre los ductos de la mama y la superficie de los ovarios ya posee un millón más de posibilidades de perder la otra copia del gen a lo largo de la vida. Es decir, la herencia de

una sola copia mutada de los BRCA1 o BRCA2, ya sea del padre o de la madre, aumenta enormemente el riesgo de cáncer de mama y/u ovario⁽⁸⁾.

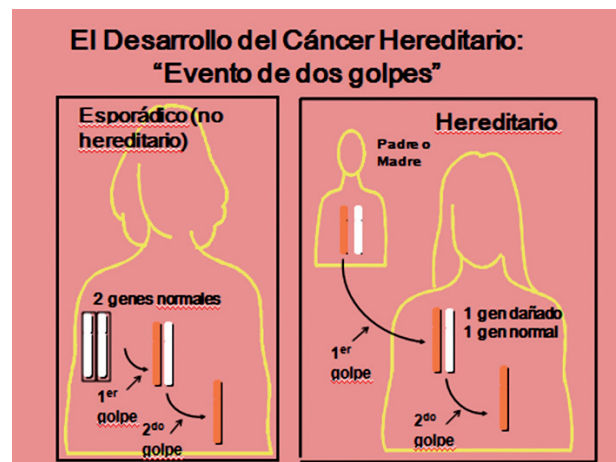


Figura 1. Para genes supresores de tumores como los genes BRCA se requieren de dos golpes (mutaciones) para desarrollar el cáncer de mama. A diferencia del cáncer esporádico, en el cáncer hereditario una persona hereda ya sea del padre o de la madre una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. Este hecho contribuye al primer golpe (*first hit*), existiendo un millón más de posibilidades de perder la otra copia del gen a lo largo de la vida. Por lo tanto, la herencia de una sola copia mutada de BRCA1 o BRCA2, aumenta enormemente el riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario.

Posibles razones para explicar el porqué un portador no desarrolle el cáncer:

La penetrancia incompleta en portadores de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 (individuos que no desarrollan el cáncer), está en constante investigación y podría explicarse por:

- Factores ambientales (estilo de vida, exposición a factores estrogénicos)
- Genes modificadores (otros genes que modifican la expresión de los genes BRCA)
- La naturaleza de la mutación (mutaciones de *splicing* que producen menos proteína o mutaciones de término "stop codón" que no la producen).

Familias de alto riesgo

Conocer las características que permitan identificar a familias de alto riesgo es crucial en genética clínica oncológica, para poder ofrecer el consejo genético adecuado, las medidas de prevención y de manejo médico en la detección precoz del cáncer de mama.

Características de familias de alto riesgo (portadores de genes BRCA1 o BRCA2)^(9,10)

Mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama:

- Edad de diagnóstico antes de los 40 años
- Edad de diagnóstico antes de los 50 años o cáncer bilateral independiente de la edad y un pariente de primer grado con diagnóstico antes de los 50 años
- Antecedentes personales de cáncer de ovario
- Pariente cercano* hombre afectado con cáncer de mama
- Diagnóstico a cualquier edad con:
 - Al menos dos o más parientes cercanos con diagnóstico de cáncer de mama del mismo linaje, con al menos uno con diagnóstico antes de los 50 años
 - Dos parientes con cáncer de ovario del mismo linaje con diagnóstico a cualquier edad
 - Perteneciente a un grupo étnico de alto riesgo (ej. judío askenazi).

Mujeres aún sanas con antecedentes familiares (materno/paterno) de cáncer de mama o de ovario:

- Un pariente de primer grado con diagnóstico de cáncer de mama antes de los 40 años
- Dos o más parientes de primer o segundo grado del mismo linaje, con al menos uno con diagnóstico antes de los 50 años o con diagnóstico de cáncer bilateral
- Cáncer de mama en un pariente cercano hombre y al menos un pariente cercano mujer con cáncer de mama y/u ovario
- Cáncer de mama y ovario en un pariente de primer grado
- Dos o más parientes de primer o segundo grado con cáncer de ovario del mismo linaje, con diagnóstico a cualquier edad
- Perteneciente a un grupo étnico de alto riesgo (ej. judío askenazi) y antecedentes de cáncer de mama en parientes cercanos.

* Parientes cercanos: Parientes de primer (padres, hermanos, hijos) y segundo (abuelos, tíos/tías, sobrinos/sobrinas).

Riesgos de los individuos portadores sanos (o no afectados) de mutaciones de BRCA1 o BRCA2

La penetrancia y el riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario están en constante investigación.

Riesgos para mujeres

Cáncer de mama en mujeres

El riesgo a lo largo de la vida (70 años de edad promedio) de cáncer de mama para portadoras de mutaciones en BRCA1 o BRCA2 varía desde aproximadamente un 50% hasta un 85%^(3,5,11). Este riesgo podría estar sobreestimado ya que se basa en estudios de familias con múltiples individuos afectados (familias de alta penetrancia). Mientras la penetrancia puede ser menor en familias con individuos portadores, pero con pocos individuos afectados⁽¹²⁾.

Cáncer de ovario

El riesgo de desarrollar cáncer de ovario es mayor en portadoras de mutaciones en BRCA1, variando entre 40-60%. Para portadoras de mutaciones en BRCA2 el riesgo varía entre 10-20%. Las estimaciones más altas provienen de familias con más de cuatro casos de cáncer de mama⁽⁹⁻¹²⁾.

Riesgos para hombres

Cáncer de mama en el hombre

La información disponible sobre el cáncer de mama en el hombre es limitada. Factores de riesgo para el cáncer de mama masculino incluyen mutaciones en BRCA2, alteraciones testiculares, obesidad y el síndrome de Klinefelter⁽¹³⁾.

El riesgo acumulativo del cáncer de mama masculino asociado a mutaciones en BRCA2 fue evaluado en 59 casos, llegando a 2,8% a los 70 años y aumentando a 6,9% a los 80 años, lo que corresponde a un riesgo relativo 80 veces más⁽¹⁴⁾.

Son poco frecuentes los casos reportados de hombres portadores de mutaciones de BRCA1 y el riesgo estimado de cáncer de mama a lo largo de la vida es aproximadamente 5.8% (>80 años)⁽¹⁵⁾. Sin embargo, estudios clínicos recientes de familias portadores de mutaciones en BRCA1 demuestran la asociación con cáncer de mama masculino⁽¹⁶⁾.

Cáncer de próstata

El riesgo de desarrollar cáncer de próstata es también mayor para portadores de mutaciones en BRCA2 comparado con portadores de BRCA1. Estudios anteriores sugieren un aumento significativo de cáncer de próstata en familias de BRCA1 o BRCA2 (15-25%)^(3,5). Sin embargo, estudios recientes indicaron un riesgo acumulativo de 7.5% a los 70 años en familias judías askenazi⁽¹⁷⁾. La información sobre el riesgo de desarrollar cáncer de próstata en otras poblaciones es limitada; un estudio realizado en la población holandesa refleja un riesgo acumulativo de 5.2% a los 70 años para hombres portadores de BRCA2, que corresponde a un riesgo relativo de 2.5⁽¹⁸⁾.

Riesgos de otros cánceres en portadores de mutaciones en BRCA

Existen otros tipos de cáncer menos comunes asociados al cáncer hereditario de mama y/u ovario. Algunos de éstos se deben a mutaciones en BRCA mientras otros constituyen síndromes hereditarios. Por ejemplo, individuos afectados con el síndrome de Cowden poseen un alto riesgo de cáncer de mama, tiroides y endometrio. Es importante considerar todos los cánceres, al momento de asesoramiento genético, para determinar el riesgo al cáncer hereditario de mama y/u ovario o el riesgo de otros síndromes y así ofrecer las medidas de prevención y manejo adecuado a estas familias.

Cáncer de colon

En un inicio se pensó que portadores de mutaciones en BRCA poseían un riesgo mayor de desarrollar cáncer de colon⁽³⁾. Sin embargo, dos estudios familiares realizados recientemente^(19,20) comparan el índice de mutaciones en ambos genes BRCA tanto en individuos con cáncer colon versus controles; no se demostró una asociación de cáncer de colon con mutaciones en genes BRCA. Por lo tanto, las recomendaciones de prevención y vigilancia cercana deben estar dirigidas a portadores de BRCA con antecedentes familiares de cáncer de colon u otros factores de riesgo asociados⁽²¹⁾.

Cáncer de páncreas

En contraste con el cáncer de colon, existe evidencia suficiente que demuestra un mayor riesgo de desarrollar cáncer de páncreas para portadores de mutaciones en BRCA, aunque el riesgo absoluto es pequeño. Portadores de BRCA1 poseen un riesgo estimado de 1.16% en hombres y de 1,26% en mujeres llegados los 70 años, reflejando un riesgo relativo dos veces mayor que en la población en general⁽²²⁾. Portadores de BRCA2 poseen un riesgo más elevado, siendo un 2.1% en hombres y de un 1.26% en mujeres llegados los 70 años, correspondiendo a un riesgo relativo combinado de 3.51⁽³⁾.

Otros tipos de cánceres

La determinación del aumento del riesgo a desarrollar otros tipos de cánceres en portadores de BRCA está en constante investigación y aún no es concluyente. Estudios familiares comparan el número observado de casos de un tipo de cáncer versus el número de casos esperados^(3,18,22). Aproximadamente, sólo la mitad de los casos son confirmados por medio de informes patológicos o fichas médicas, por lo que la información obtenida puede ser incierta, lo que es importante de considerar cuando se desea estimar el riesgo de un determinado tipo de cáncer basado en un número pequeño de casos. Por lo tanto, los estudios que reportan un aumento del riesgo para cáncer cérvico-uterino, de vesícula, o conducto biliar, pueden ser en realidad de cánceres primarios de ovario y páncreas respectivamente o, reportes de cáncer de hígado o hueso pueden representar metástasis de otros sitios primarios.

Características patológicas de los tumores debidos a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2

El cáncer de mama en portadoras de mutaciones BRCA1 y BRCA2 se diferencia del cáncer de mama esporádico y del cáncer de mama familiar negativo para mutaciones en BRCA1 o BRCA2 en

la morfología, en el fenotipo inmuno-histoquímico y en las características moleculares. Determinar estas diferencias nos ayuda a mejorar nuestros conocimientos sobre el cáncer hereditario de mama y a predecir la presencia o no de una mutación BRCA en un determinado paciente. Además, estas características pueden ser utilizadas para seleccionar el tratamiento más adecuado para una mujer afectada.

El 90% de tumores debidos a mutaciones en BRCA1 presenta receptores de estrógenos y progesterona y HER2 negativos (triple negativo) por inmunohistoquímica. En cambio, tumores debidos a mutaciones en BRCA2 no se diferencian de los tumores de cánceres esporádicos. Aún no se conoce la proporción de tumores de receptores negativos que poseen mutaciones en BRCA1.

La tabla I resume las principales características entre tumores BRCA1 y BRCA2⁽²³⁻²⁶⁾:

Se ha reportado que el cáncer de mama en mujeres latinoamericanas posee múltiples indicadores de pronóstico adverso (clínico e inmunohistoquímico) y presenta algunas de las características de los tumores de BRCA1 que se enumeran en la tabla II⁽²⁷⁻²⁹⁾.

De acuerdo a estas características y frente a la sospecha de un cáncer hereditario de mama y/o ovario, se recomienda derivar a los pacientes y/o sus familiares a asesoramiento genético para definir sus riesgos e implicancias.

Tabla I. Principales características de los cánceres mamarios en pacientes portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

Características	Tumores BRCA1	Tumores BRCA2
Tipo de carcinoma	Carcinoma ductal/medular	Carcinoma lobulillar
Receptores de estrógeno y progesterona	Negativo	Positivo
Expresión de Her2/neu	Negativo	Negativo
Márgenes poco definidos	Sí	Sí
Mayor Infiltración linfática	Sí	Sí
Duplicación del gen MYC (oncogen)	Sí	Sí

Tabla II. Indicadores de pronóstico de tumores en mujeres latinoamericanas. Algunas son similares de los tumores BRCA1.

Características en mujeres latinoamericanas:

- Edad de inicio precoz (<50 años)
- Estadío avanzado al momento del diagnóstico
- Tumores >2cm
- Más metástasis linfáticas
- TRE/RP negativos
- p53 negativo
- Her 2/neu variable
- Proliferación celular variable

Asesoramiento genético

El asesoramiento genético es el proceso que ayuda a individuos a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas y familiares de la contribución genética a enfermedades⁽³⁰⁾. Los asesores genéticos son profesionales de la salud que completaron una carrera de postgrado (magíster en genética humana) con capacitación en genética humana y en consejería. Trabajan en equipo multidisciplinario y se especializan en distintas áreas de la salud (preconcepción, prenatal, pediatría y enfermedades del adulto).

El asesoramiento genético en cáncer hereditario debe ofrecerse, idealmente, en determinadas circunstancias: cuando el individuo presente rasgos de su historia personal o familiar sugestivos de una susceptibilidad genética al cáncer, cuando la prueba genética disponible pueda ser interpretada adecuadamente y cuando los resultados puedan ayudar al diagnóstico o influir en el manejo médico o quirúrgico del paciente o de los miembros de su familia, con riesgo hereditario de cáncer, respetando siempre la autonomía y privacidad del paciente.

Durante una sesión de asesoramiento genético:

- Se obtiene y analiza los antecedentes familiares de cáncer
- Se evalúa y explica el riesgo de cáncer hereditario
- Se determina si el examen molecular genético es una opción, de acuerdo a los antecedentes
- Se describe los beneficios y los riesgos del examen genético molecular
- Se interpretan los resultados del examen molecular y las implicancias para el paciente y su familia
- Se otorga apoyo emocional y psicológico al paciente y sus familiares
- Se busca información de apoyo y educativo, con respecto a medidas de prevención
- Se promueven medidas preventivas, de acuerdo al riesgo hereditario.

Los beneficios del asesoramiento genético para una persona con antecedentes personales o familiares de cáncer hereditario:

Una parte esencial del consejo genético es obtener una detallada historia médica y familiar del paciente y en base a esa información poder proveer información sobre el riesgo de predisposición del paciente para desarrollar el cáncer.

Existen varios modelos de cálculo de riesgo para obtener información sobre el riesgo de adquirir cáncer de mama y/o ovario a lo largo de la vida, como los modelos de GAIL y CLAUS^(31,32). Como también contamos con modelos de cálculo (BRCAPro) para determinar el riesgo de tener una mutación en unos de los genes de alta predisposición BRCA1 y BRCA2⁽³³⁾.

En base a los riesgos calculados, se otorga información sobre las medidas de prevención y opciones de manejo médico. A su vez, a los pacientes que cumplen con los criterios de alto riesgo hereditario se les ofrece información sobre el análisis molecular para identificar mutaciones en los genes BRCA.

El consejo genético provee además un apoyo psicológico y emocional. La gran mayoría de mujeres que presentan antecedentes familiares tienen una gran ansiedad, poseen temor a la información, sentimientos de culpa y depresión. El consejo genético ofrece una oportunidad de explorar esos sentimientos, de obtener información sobre una estimación más real de sus riesgos de desarrollar cáncer y a la vez ayudar a los pacientes a adaptarse de la mejor manera a la situación.

Análisis genético molecular de predisposición para los genes BRCA1 y BRCA2

Mujeres que cumplen con los criterios de alto riesgo hereditario pueden optar por realizarse el análisis molecular para mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.

La Sociedad Americana de Oncología (ASCO) recomienda que el análisis de predisposición se deba ofrecer cuando se cumplen los siguientes requisitos⁽³⁴⁾:

- El paciente tiene un riesgo razonable de poseer una alteración del gen que aumenta la susceptibilidad de cáncer
- El análisis genético está disponible y puede ser adecuadamente interpretado
- Los resultados pueden influenciar el tratamiento médico.

Interpretación de los resultados

Un resultado positivo indica la presencia de una mutación de significancia clínica. Esto indica un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario (ver consecuencias de ser portadora). También significa que otros familiares cercanos (tíos, padres,

hermanos, hijos) poseen un 50% de posibilidades de haber heredado la mutación y de tener un mayor riesgo a desarrollar cáncer.

Un resultado negativo indica que no se ha identificado una mutación conocida de significancia clínica. La interpretación de una mutación negativa es crucial, ya que depende si la mutación fue identificada antes en la familia o no.

- Si la mutación fue identificada en la familia, indica que no posee la mutación familiar por lo tanto el riesgo de la paciente es igual al de la población en general (10%). Es importante aclarar que aún deberá seguir las recomendaciones de medidas de prevención de la población en general.
- Si la mutación no fue identificada en la familia, el riesgo de la paciente no cambia y continúa siendo elevado, por los antecedentes médicos y familiares. Es importante aclarar que un resultado negativo no significa que no posee un riesgo hereditario.

Un resultado de significancia desconocida indica que se ha detectado una variante dentro de la secuencia del gen. Por lo general constituyen mutaciones con cambio de sentido de sustituciones de aminoácidos o cambios en la secuencia en regiones no codificantes (intrones) del gen. Es importante aclarar que con el tiempo, por medio de estudios se podrá determinar si la variante es de significancia clínica o un polimorfismo benigno.

Se recomienda que toda mujer que presente antecedentes médicos y familiares de alto riesgo tenga un asesoramiento genético antes de realizarse el análisis de predisposición (asesoramiento genético pre-test) y después, una vez obtenidos los resultados (asesoramiento genético pos-test).

El asesoramiento pre-test es el proceso del consentimiento informado donde se exploran los motivos y las expectativas de querer realizarse el análisis. Se discuten las implicancias de obtener un resultado positivo, negativo o de significancia desconocida. Se recomienda discutir toda la información con los familiares directos, antes de tomar la decisión de realizar el análisis. Lo ideal es otorgar información sobre los riesgos, beneficios y limitaciones en dos sesiones de asesoramiento para que la paciente tenga suficiente tiempo para discutirlo con sus familiares y reflexionar si desea o no realizarse el análisis.

El asesoramiento post-test consiste en la entrega de los resultados. Se recomienda que la entrega de resultados se realice junto con el médico tratante, donde se discutirán las opciones de medidas de prevención y manejo médico de acuerdo al resultado y se entregará material educativo y de apoyo.

Disponibilidad del análisis genético molecular de predisposición en Chile

Las pacientes que cumplen con los criterios de

alto riesgo pueden realizarse el análisis por medio de laboratorios clínicos o, participando de proyectos de investigación.

Existen dos proyectos de investigación en Chile (Universidad de Chile y Pontificia Universidad Católica) que realizan el análisis de predisposición, si los pacientes cumplen con sus criterios de inclusión para alto riesgo hereditario. La ventaja de participar en alguno de los proyectos de investigación es que es libre de costo. A su vez, la desventaja es que no hay un plazo definido en la obtención de los resultados.

El laboratorio Myriad Genetics en Estados Unidos es el único laboratorio clínico acreditado para realizar el análisis de mutaciones en los genes BRCA. La ventaja de realizarse el análisis a través de Myriad es la obtención de los resultados a corto plazo (3-4 semanas). A su vez, la gran desventaja es el alto costo.

Conclusiones

La evaluación del riesgo de desarrollar cáncer de mama y/u ovario en portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2 es complejo y puede estar influenciado por factores ambientales y genes modificadores, aún no determinados. Conocer las características que presentan las familias de alto riesgo permitirá identificar a los individuos con una mayor predisposición de desarrollar cáncer de mama y/u ovario y a su vez, recomendar el asesoramiento genético que aportará un beneficio en cuanto a la educación y determinación del riesgo, aminorando el impacto psico-emocional.

El asesoramiento genético es un componente esencial de un programa de pesquisa (o de identificación) de familias de alto riesgo de cáncer hereditario de mama y/u ovario, promoviendo medidas preventivas y detección temprana, contribuyendo a disminuir la mortalidad por cáncer mamario.

Bibliografía

1. Berlinger J, Musial Fay. A Risk Assessment and Genetic Counseling for Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* (2007) 16: 241-60.
2. Claus EB, Schildkraut JM, Thompson WD, Risch NJ. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* (1996); 77: 2318-24.
3. Breast Cancer Linkage Consortium (BCLC). Autores no citados. *Cancer Risks in BRCA2 Mutation Carriers. J Natl Cancer Inst.* 1999; 91; 15: 1310-16.
4. Gayther SA, Russell P, Harrington P, Antoniou AC, Easton DF, Ponder BA. The contribution of germline BRCA1 and BRCA2 mutations to familial ovarian cancer: no evidence for other ovarian cancer-susceptibility genes. *Am J Hum Genet.* 1999; 65(4): 1021-9.
5. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, Bishop DT, Weber B, Lenoir G, Chang-Claude J, Sobol H, Teare MD, Struwing J, Arason A, Scherneck S, Peto J, Rebbeck TR, Tonin P, Neuhausen S,

- Barkardottir R, Eyfjord J, Lynch H, Ponder BA, Gayther SA, Zelada-Hedman M, the Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 676-689.
6. Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, et al. Linkage to early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250 (4988): 1684-1689.
 7. Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J, Quirk Y, Ford D, Collins N, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265(5181), 2088-90.
 8. Knudson AG. *Cancer Genetics*. *Am J Med Genet*. (2002) Jul 22; 111(1): 96-102.
 9. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practical Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian V.I. 2008 www.nccn.org/professionals/physicians_gls
 10. Palomaki GE, McClain MR, Steinort K, Sifri R, LoPresti L, Haddow JE. Screen-positive rates and agreement among six family history screening protocols for breast/ovarian cancer in a population-based cohort of 21- to 55-year-old women. *Genet Med* 2006; 8(3): 161-1688.
 11. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. The Breast Cancer Linkage Consortium: Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Lancet* 1994; 343: 692-695.
 12. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, 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.
 13. Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(1): 20-6.
 14. Thompson D, Easton D. Variation in cancer risks, by mutation position, in BRCA2 mutation carriers. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 410-19.
 15. Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL, et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1365-1372.
 16. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risks for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 735-42.
 17. Kirchoff T, Kauff ND, Mitra N, Nafa K, Huang H, Palmer C, et al. BRCA Mutations and Risk of Prostate Cancer in Ashkenazi Jews. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 2918-21.
 18. van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HF, Ausems MG, et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet* 2005; 42: 711-19.
 19. Kirchoff T, Satagopan J. Frequency of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Unselected Ashkenazi Jewish Patients With Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96: 68-70.
 20. Niell B, Rennert G. BRCA1 and BRCA2 Founder Mutations and the Risk of Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96.1: 15-21.
 21. Burke W, Daly M, Garber J, et al: Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277: 997-1003.
 22. Thompson D, Easton DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2002 94: 1358-1365.
 23. Eerola H, Heikkilä P, Tamminen A, Aittomäki K, Blomqvist C, Nevanlinna H. Histopathological features of breast tumours in BRCA1, BRCA2 and mutation-negative breast cancer families. *Breast Cancer Research* 2005; 7: 93-100.
 24. Lakhani SR, Van De Vijver MJ, Jacquemier J, Anderson TJ, Osin PP, McGuffog L, Easton DF. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2. *J Clin Oncol*. 2002; 20(9): 2310-2318.
 25. Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Tonin P, Lenoir GM, Serova O, Lynch HT. BRCA2 hereditary breast cancer pathophenotype. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 44(3): 275-277.
 26. Agnarsson BA, Jonasson JG, Björnsdottir IB, Barkardottir RB, Egilsson V, Sigurdsson H. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 47(2): 121-127.
 27. Elledge RM, Clark GM, Chamness GC, Osborne CK. Tumor biologic factors and breast cancer prognosis among white, Hispanic, and black women in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 1994; 86(9): 705-12.
 28. Zaloznik AJ. Breast cancer stage at diagnosis: Caucasians versus Hispanics. *Breast Cancer Res Treat*. 1997; 42(2): 121-124.
 29. Honrado E, Benítez J, Palacios J. The molecular pathology of hereditary breast cancer: genetic testing and therapeutic implications. *Modern Pathology* 2005; 18: 1305-1320.
 30. National Society of Genetic Counselors' Definition Task Force, Resta R, Biesecker BB, Bennett RL, Blum S, Hahn SE, Strecker MN, Williams JL. A new definition of Genetic Counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Genet Couns*. 2006; 15(2): 77-83.
 31. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886.
 32. Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 232-242.
 33. Parmigiani G, Berry D, Aguilar O. Determining carrier probabilities for breast-cancer susceptibility genes BRCA1 and BRCA2. *American Journal of Human Genetics*, 1998; 62(1): 145-158.
 34. American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology policy statement update: Genetic testing for cancer susceptibility. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21, 2397-2406.