

Predisposición familiar al cáncer de mama. Revisión.

Lennie Pineda-Del Villar.

Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Apartado 15374, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: Cáncer de mama, predisposición, BRCA, P53.

Resumen. Aproximadamente, el 20% de los casos de cáncer de mama o de mama y ovario muestran una agregación familiar. Hoy día se conoce que alrededor del 10% del total de estos casos son atribuidos a la herencia de un gen de predisposición que confiere un alto riesgo para padecer la enfermedad. Se han identificado varios genes que difieren en los riesgos que determinan, la proporción de casos que explican y los otros cánceres que puedan causar. De todos estos genes, los más importantes descubiertos hasta ahora, son BRCA1 y BRCA2; las mutaciones en los restantes son raras o confieren riesgos moderados o bajos. La posibilidad de detectar estos genes de predisposición al cáncer de mama y/u ovario en familias de alto riesgo, plantean serios retos que deben ser enfrentados por los profesionales de la salud que se desempeñan en este campo.

Familial predisposition to breast cancer. Review.

Invest Clin 1998; 39(1): 53-65

Key words: Breast cancer, predisposition, BRCA, P53.

Abstract. An estimated 20% of all breast cancer or ovarian and breast cancer cases have familial aggregation. Today it is known that approximately 10% of these cases are attributable to inherited mutations of a predisposition gene that confers a high risk of developing the disease. Several genes have been identified that differ in the risks which they determine, the proportion of cases they explain and the other cancers they may cause. Out of all the genes reported so far, BRCA1 and BRCA2 are the most important ones. The mutations in the remaining genes are rare or involve moderate or low risks. The possibility to detect breast and/or ovarian cancer susceptibility genes in high risk families poses serious challenges that must be faced by health professionals related with this field.

Recibido: 15-7-97. Aceptado: 3-2-98.

Hoy en día no hay ninguna duda de que el cáncer a nivel celular, es una enfermedad de origen genético ya que el desarrollo de un clon neoplásico maligno a partir de una célula normal o una célula precursora predispuesta, es atribuida a la acumulación de múltiples eventos genéticos mutacionales que conducen a la pérdida de los controles celulares normales. Estos eventos reflejan la activación inapropiada de proto-oncogenes o la inactivación de genes supresores tumorales, normalmente involucrados en el control de la división y diferenciación celular. Las proteínas codificadas por los primeros estimulan la síntesis de ADN y la división celular, mientras que los segundos, codifican proteínas que restringen la proliferación celular (1). La mayor proporción de estos eventos genéticos de la tumorigénesis ocurren en células somáticas dando lugar a los tumores esporádicos, sin embargo, el primer evento mutacional puede estar presente en todas las células de un individuo como consecuencia de la transmisión, a través de alguno de sus progenitores, de un gen de predisposición para el desarrollo de cáncer (2). En la mayoría de los países, el cáncer de mama es la malignidad más común entre las mujeres y cada año su incidencia aumenta de manera alarmante. Se ha calculado una tasa de supervivencia promedio de 5 años en el 60% de los casos pero esta depende de la agresividad del tipo tumoral (3). En la población de mujeres estadounidense, se ha establecido un riesgo acumulativo de 12,6%, es decir, una de cada 8 mujeres ya ha

desarrollado cáncer de mama a la edad de 85 años (4). En Venezuela, el cáncer de mama ocupa el segundo lugar de la mortalidad por cáncer para las mujeres, precedido por el cáncer de cuello uterino (5).

Muchos factores influyen el riesgo de una mujer para desarrollar el cáncer de mama incluyéndose entre ellos, la edad e historia reproductiva, sin embargo, el factor de mayor significación es la agregación familiar de casos (6). El primer reconocimiento de la agregación de casos con cáncer de mama en familias proviene de la literatura médica romana y ha sido extensamente corroborado a través de estudios formales en el presente siglo (7). De los estudios epidemiológicos realizados y aquellos, en donde se compara el cáncer de mama familiar con el esporádico, se tienen evidencias de que pacientes con cáncer de mama familiar y menores de 45 años tienen una frecuencia mayor de enfermedad bilateral que aquellos con edades intermedias, entre 45 y 54 años, mayores de 55 años y en cánceres esporádicos. Así mismo, cuando la madre está afectada el riesgo es mayor para las hermanas e hijas de la paciente que cuando está afectada una hermana o un pariente de segundo grado. Se ha estimado que el riesgo de cáncer de mama en parientes de primer grado de la afectada es 3 veces mayor que el observado en parientes de controles apareados por edad; si se trata de la madre y una hermana se incrementa 14 veces; si hay bilateralidad, el riesgo es 5 veces mayor y si es de aparición temprana y bilateralidad,

8.8 veces más alto. En enfermedad tardía y unilateralidad el riesgo en parientes se incrementa solo 1 vez (8, 9).

El cáncer de mama familiar ha sido estudiado por largo tiempo con la esperanza de dilucidar su causa e identificar a aquellos individuos a riesgo para desarrollar la enfermedad. Aproximadamente el 20% de los pacientes tienen una historia familiar con la enfermedad y un cuarto de estos casos parecen heredarse como un carácter autosómico dominante (2). De estos estudios epidemiológicos y del análisis de familias, no seleccionadas por historia familiar, se llegó a la evidencia contundente de la existencia de genes de susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de mama (2). Estos genes son responsables del 10 % de los casos de una enfermedad que afecta a 1 de cada 8 mujeres durante su vida, es decir, que alrededor de 1 de cada 200 mujeres tiene una predisposición genética para desarrollar cáncer de mama (9). Por consiguiente, el cáncer de mama es una de las enfermedades genéticas más comunes en el mundo.

De la observación de familias con cáncer de mama familiar se ha podido establecer que no todos los cánceres de mama heredados se deben a la alteración de un mismo gen. Son varios los genes involucrados en la predisposición familiar al cáncer de mama (10, 11). Sin embargo, estos genes difieren entre sí en cuanto al riesgo de cáncer de mama que ellos confieren, la proporción de casos que ellos explican y otros cánceres que ellos pueden causar (12). En este particular, se puede hablar de genes ma-

yores por el alto riesgo a malignidad que determinan y cuya alteración conduce principalmente al cáncer de mama, ovario, o ambos, o a una constelación de diferentes tipos de cánceres, incluido el de mama, y aquellos genes que confieren al individuo que lo porta, un riesgo moderado para el desarrollo del cáncer de mama (2). Entre las primeros se pueden mencionar, BRCA1, BRCA2 y p53 y en el segundo grupo, el gen ATM que produce la Ataxia telangiectásica, algunos alelos del locus HRAS1 y el gen que determina la enfermedad de Cowden. (3, 6, 7).

Hasta ahora, los genes mayores responsables de la predisposición al cáncer de mama familiar han sido calificados como genes supresores tumorales, de naturaleza recesiva en su expresión, requiriéndose para el desarrollo del tumor de la inactivación de los dos alelos del gen normal (8, 13). La mujer portadora de la mutación germinal en todas las células de su cuerpo, tiene una probabilidad mayor de que durante su vida ocurra un segundo evento mutacional en el mismo locus, en alguna célula mamaria u ovárica, que inactive el alelo normal restante (Fig. 1). Este mecanismo ha sido reportado para otros genes supresores tumorales tales como Rb y p53. En este caso, explicaría la mayor frecuencia de casos familiares, de bilateralidad y la aparición temprana de la enfermedad en familias donde se esté segregando un gen de predisposición al cáncer de mama. A nivel fenotípico, la agregación de casos muestra un patrón de transmisión hereditaria autosómico dominante.

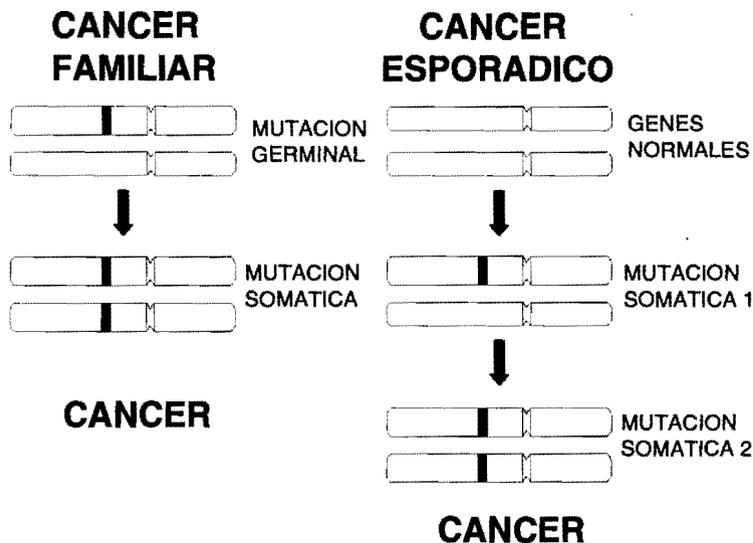


Fig. 1 Cáncer de mama esporádico y hereditario.

Para el clínico, el criterio más importante para sospechar la presencia de un cáncer de mama hereditario es el total de miembros en la familia diagnosticados con la enfermedad. El Consorcio de Ligamiento de Cáncer de Mama considera que 4 casos de cáncer de mama diagnosticados tempranamente en una familia son suficientes para calificar a la enfermedad como cáncer de mama hereditario; una familia con un total de 5 casos de mama o de ovario, incluyendo 2 tipos de cada uno, califica para el síndrome de cáncer de mama y de ovario; un exceso de sarcomas de tejido blando, cáncer de mama y otros cánceres como osteosarcomas, leucemias y cáncer adrenocortical, debe hacer pensar en el síndrome hereditario de Li-Fraumeni, en donde la manifestación más frecuente es el cáncer de mama de aparición temprana (6, 14) (Tabla I).

Genes de predisposición para cáncer de mama.

BRCA1: Es el cáncer de mama, identificado en 1990 y localizado en la región 17q21 mediante análisis de ligamiento (15) y clonado en 1994 (16). Es un gen grande, de aproximadamente 100.000 pares de bases y tiene 22 exones. Codifica a una proteína de 1863 aminoácidos y que presenta un dominio de dedos RING que guarda homología con otras proteínas que tienen funciones de regulación de la transcripción. El 45% de las familias con alta incidencia de cáncer de mama y cerca del 80% de aquellas con cáncer de mama de aparición temprana y cáncer de ovario, tienen mutaciones en este gen. Las portadoras de mutaciones germinales en BRCA1 tienen un riesgo en su vida de desarrollar cáncer de mama que supera el 80% y un riesgo para cáncer de ovario de 60% (17, 18). El riesgo

TABLA I
INDICADORES DE RIESGO PARA CANCER DE MAMA

Familias con riesgo moderado	Familias con riesgo elevado
Historia familiar poco llamativa	Historia familiar llamativa
No más de 2 casos afectados con cáncer de mama	Al menos 3 casos con aparente herencia autosómica dominante
Edad de diagnóstico tardía postmenopáusica	Edad temprana de diagnóstico
Ausencia de cánceres diferentes mama	Presencia de cánceres de ovario y otros

para sufrir cualquiera de los dos tipos de cáncer está entre el 90 y 100%.(19). Este riesgo es extremadamente alto si se compara con el de las mujeres en la población general: 10% para cáncer de mama y entre 1 y 2% para cáncer de ovario. A pesar de la alta penetración de este gen, no todas las portadoras desarrollan cáncer, lo que indica la existencia de otros factores, ambientales, de naturaleza hormonal o reproductiva que pueden influir su expresión (19, 20).

Se han descrito más de 100 mutaciones diferentes en portadoras de BRCA1, las cuales se encuentran distribuidas a lo largo del gen y en su mayoría, más del 80%, incluyen inserciones, deleciones y mutaciones sin sentido, que conducen a la producción de una proteína truncada (17, 21, 22) Se han reportado dos cambios comunes que abarcan el 19% de los casos, la mutación 185delAG y la 5382insC, en los exones 2 y 20 respectivamente. Las mutaciones 1294 del 40 y 4184 del 4 en el exon 11, junto a las anteriores, comprenden el 24% de las mutaciones identificadas hasta ahora en familias con

cáncer de mama y/o cáncer de ovario (23, 24).

La frecuencia y naturaleza de las alteraciones de BRCA1 en tumores no es clara. Se han encontrado pequeñas mutaciones solo en 5 pacientes con tumores esporádicos de ovario y ninguna en tumores esporádicos de mama. Alteraciones mayores se han observado más frecuentemente (4, 9, 17, 25). Cornelis en 1995, reportó el 86% de pérdida de heterocigosidad (LOH) en tumores provenientes de pacientes con mutaciones constitucionales en BRCA1 o ligamiento a este gen. Sin excepción, el alelo perdido en el tumor fué el normal, sugiriendo fuertemente la necesidad de la ausencia de alelos normales de BRCA1 para que pueda darse el desarrollo tumoral.(26, 27). La ausencia de mutaciones puntuales en tumores o de LOH en tumores en portadores de mutaciones constitucionales en BRCA1 es un hallazgo inesperado y difícil de explicar. Puede ser el resultado, en el primer caso, de métodos de tamizaje mutacional incapaces de detectar alteraciones que afecten el procesamiento del RNA mensajero, cuyo nivel

se ha encontrado disminuído en tejido tumoral, sin necesidad de que haya alteraciones en el ADN genómico; algunas de estas alteraciones solo han podido ser detectadas en ADNc (17). En el segundo caso, la ausencia de LOH en la región correspondiente a BRCA1 también puede deberse a limitaciones en la tecnología empleada, a que la transformación maligna se haya producido por otra vía genética diferente o de que ciertas mutaciones germinales o constitucionales podrían actuar de manera dominante (26). La posibilidad de que la evolución genética en familias con susceptibilidad heredada y aquellas con tumores esporádicos sea diferente, tampoco puede descartarse. Por otro lado, la participación de BRCA1 en el control de la proliferación celular ha sido revelada por su facultad de inhibir el crecimiento de líneas celulares de cáncer de mama y ovario en cultivos *in vitro* y el desarrollo de tumores en ratones experimentales, previa la transfección retroviral de un alelo mutante de BRCA1 (28).

La función de BRCA1 continúa siendo incierta. Inicialmente se pensó que se trataba de una proteína secretoria regulada hormonalmente y con características compartidas con las graninas (29). Actualmente existen evidencias de que la actividad de BRCA1 es regulada por las quinasas dependientes de ciclinas que participan en el control del ciclo celular (30). Posiblemente la naturaleza y función de BRCA1 sea aclarada mediante las intensas investigaciones que actualmente se realizan en modelos murinos donde se ha localizado el gen

Brcal equivalente al BRCA1 humano (31, 32).

BRCA2: Es el segundo gen de predisposición para el cáncer de mama, descubierto en 1994 y mapeado en 13q12-13 (33, 34). Puede explicar una fracción equivalente a BRCA1 de casos de cáncer de mama en mujeres pero un riesgo un poco menor para cáncer de ovario (33). Por otro lado, las familias ligadas a BRCA2 se distinguen por su alta incidencia en cáncer de mama en varones, en los cuales el 15% de estos cánceres son debidos a mutaciones heredadas en este gen (24, 35, 36). Así mismo, se han reportado otros tipos de cánceres tales como prostático, pancreático, laríngeo y ocular (19).

Al igual que BRCA1 es un gen grande de unos 70000 pares de bases, 27 exones, y codifica a una proteína de 3418 aminoácidos (18). Las mutaciones en BRCA2 se distribuyen a todo lo largo del gen y comprenden principalmente inserciones y deleciones. Estudios en población Ashkenazi reportan que el 1% de las personas estudiadas portaba la mutación 6174delT (25).

En tumores se ha descrito LOH en la región 13q en el 30 a 40% de los casos. Recientemente ha sido sugerido que BRCA1 y BRCA2 pueden estar involucrados en los mismos pasos para el desarrollo tumoral en virtud de la alta coincidencia de LOH observada simultáneamente en la región de BRCA1 Y BRCA2 en carcinomas infiltrantes de mama grado 3 (37). De la misma manera que BRCA1, la expresión del ARNm de BRCA2 también va-

ría de acuerdo a la fase del ciclo celular, alcanzándose sus niveles más altos en fase G1 y S. Estos interesantes hallazgos plantean nuevas hipótesis en la investigación de la participación de estos genes en la tumorigénesis del cáncer de mama (30).

BRCA3: Se ha indicado que deben existir otros genes de predisposición al cáncer de mama para explicar aquellos casos provenientes de familias que no presentan mutaciones en BRCA1 y 2 o que no muestran evidencias de ligamiento a ellos (38). Estudios previos de análisis de ligamiento y LOH en una variedad de tumores, incluyendo mama, han sugerido la presencia de otro gen supresor tumoral en el cromosoma 8. Seitz y col. analizando dos familias alemanas, encontraron fuertes evidencias de la existencia de un tercer locus de predisposición al cáncer de mama, BRCA3 que estaría ubicado en la región 8p12-p22. (39).

p53: Este gen ubicado en 17p13, es el más comúnmente mutado en cánceres humanos (40). Estas mutaciones son generalmente somáticas, sin embargo, se han descrito heredadas en pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni. En familias con este síndrome se encuentran diferentes tipos de cánceres, particularmente leucemias, sarcomas, tumores cerebrales y cáncer de mama. Las mujeres afectadas tienen incrementado el riesgo para cáncer de mama, 18 veces en relación con la población general (2). Como otros síndromes de predisposición heredada al cáncer con herencia autosómica dominante, más del 50% de los pacientes afectados desarrollan

cáncer de mama antes de los 45 años (7, 40). Esta enfermedad es rara y no todos los pacientes presentan mutaciones germinales en p53. Por esta razón, se estima que mutaciones en este gen explican un porcentaje menor al 1% de todos aquellos casos de cáncer de mama premenopáusico (6, 41, 42).

Otros dos genes de predisposición que determinan riesgos moderados son el gen ATM, localizado en 11q22-23 (43) y responsable de la enfermedad autosómica recesiva denominada Ataxia telangiectásica (ATM). Los afectados, homocigotos para este gen, cursan con degeneración cerebelar y deterioro neuromotor progresivo. Tienen un riesgo extremadamente elevado para linfomas y otros cánceres y los heterocigotos tienen un riesgo relativo para cáncer de mama, 8 veces mayor que el de la población general. Esto equivale a un riesgo absoluto de 11% por debajo de los 50 años. Esto es un riesgo mucho más bajo que BRCA1 BRCA2 y p53, sin embargo, en Estados Unidos, la alta frecuencia de alelos mutantes en este gen en la población, alrededor del 0,5%, podrían ser responsables de una proporción mayor de casos con cáncer de mama la cual se ha estimado que sea de un 7%.(7). El HRAS es un locus minisatélite localizado en 11p15 a 1Kb, corriente abajo del proto-oncogen HRAS.(34). Algunas variantes raras de este locus han sido asociadas a un incremento del doble del riesgo a cáncer de mama, sin embargo, la frecuencia acumulada de varios alelos raros en la población determina un riesgo global del 9%. El

mecanismo subyacente no se ha dilucidado pero, evidencias recientes sugieren que más bien, estas variantes actúan modificando la expresión de BRCA1, en particular, en cáncer de ovario (6, 17, 45).

Alteraciones en los genes para los receptores estrogénicos y androgénicos, también han sido asociados a una predisposición heredada a cáncer de mama (46). Para el primero, se describió una familia con cáncer de mama familiar que mostraba ligamiento a este gen, pero hasta ahora, no se han detectado mutaciones en el gen para el receptor (17, 42). En cuanto al gen para el receptor de los andrógenos, se han descrito tres varones, de los cuales dos eran hermanos, que tenían cáncer de mama y el síndrome de Reifstein y a los que se les detectó mutaciones en el receptor en el dominio de unión con el ADN (6)

De todos los genes de predisposición identificados hasta ahora, solamente, BRCA1 y BRCA2 explican una fracción sustancial de cáncer de mama familiares. Los otros genes son tan raros o confieren un riesgo tan bajo, que su impacto familiar poblacional no es relevante (12).

Implicaciones del descubrimiento de genes de predisposición para cancer de mama

La posibilidad de identificar mujeres con riesgo para desarrollar cáncer de mama o de mama y ovario requiere de un equipo de salud altamente calificado y muy especialmente, de un oncólogo que debe estar capacitado para enfrentar a un paciente asintomático, lleno de angustias e in-

certidumbre.(14, 47). Obviamente, no hay soluciones simples. Los profesionales que deben enfrentar a estos pacientes deben estar conscientes del alcance y limitaciones de las pruebas predictivas y discutir previamente a su aplicación, las opciones de seguimiento y tratamiento que se puedan ofrecer, tales como examen clínico y mamografía semestral, cirugía y/o tratamiento quimioprofiláctico, apoyo psicológico al paciente y sus familiares (42). Aun no siendo éstas las mejores opciones para el control definitivo de la enfermedad, las pacientes deben consentir voluntariamente su participación en cualquier programa que se establezca. Sus decisiones, como sus consecuencias deben ser respetadas. La ausencia de datos clínicos, epidemiológicos completos y confiables, hace imperativo que los profesionales involucrados en este problema, desarrollen protocolos de investigación que esclarezcan las dudas sobre la efectividad de los programas de seguimiento a las pacientes y que eviten que las decisiones se tomen en base a hechos anecdóticos, experiencia personal y sentimientos de esperanza o miedo (6). Actuar de manera contraria no contribuye nada para esclarecer los medios para la prevención de una enfermedad que aqueja la mayoría de las mujeres en el mundo (48).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- MULLIGAN L.; MOLE S.: Strategies for isolating genes in hereditary and sporadic tumors. En: Molecular genetics of nervous

- system tumors. (Levine A.; Schmidk H, Eds.) WILEY-LISS, New York. 1993.
- 2- BIRCH J.: Familial cancer syndromes and clusters. *British Med Bull* 1994; 50(3):624-639.
 - 3- BIECHE I.; LIDEREAU R.: Genetic alterations in breast cancer. *Genes Chromosom Cancer* 1995; 14:227-251.
 - 4- SMITH A.; EASTON D.; EVANS D.; PONDER B.: Allele losses in the region 17q12-21 in familial breast and ovarian cancer involve the wild-type chromosome. *Nature Genet* 1992; 2: 128-131.
 - 5- Dirección Nacional de Cáncer. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Registro Central de Cáncer. Venezuela. 1994
 - 6- NAROD S. (1994). Genetics of breast and ovarian cancer. *British Med Bull* 1994; 50(3): 656-676.
 - 7- BORRENSEN A-L.: Role of genetic factor in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol* 1992; 31(2):151-155.
 - 8- ANDERSON D.E.: Familial versus sporadic breast cancer. *Cancer* 1991; (Suppl)70(6): 1740-1746.
 - 9- WEBER B.; ABEL K.; BRODY L.; FLEJTER W.; CHANDRASEKHARAPPA S.; COUCH F.; MERAJVER S.; COLLINS F.: Familial breast cancer. Approaching the isolation of a susceptibility gene. *Cancer Suppl* 1994; 74(3): 1013-1020.
 - 10- ANDERSEN T.: Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol* 1996; 35: 407-410.
 - 11- NAROD S., FORD D., DEVILLE P., BARKADOTTIR R., LYNCH H., SMITH S., PONDER B.: An evaluation of genetic heterogeneity in 145 breast cancer families. *Am J Hum Genet* 1995; 56:254-264.
 - 12- EASTON D.: The inherited component of cancer. *British Med Bull* 1994; 50(3):527-535.
 - 13- KNUDSON A.: Hereditary cancer: clues to mechanisms of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1989; 59:661-666.
 - 14- HOSKINS K., STOPFER J., CALZONE K., MERAJVER S., REBBECK T., GARBER J., WEBER B.: Assesment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA* 1995; 273(7):577-585.
 - 15- HALL J., LEE M., NEWMAN B., MORROW J., ANDERSON L., HUEY B., KING M.C.: Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-1689.
 - 16- MIKI Y., SWENSEN J., SHATTUCK-E D., FUTREAL A., HARSHEMAN K., TAVTIGIAN S., LIU Q., COCHRAN CH., BENNETT M., DING W., BELL R., ROSENTHAL J., HUSSEY CH., TRAN TH., MCCLURE M., FRYE CH., HATTIER T., PHELPS R., HAUGEN-S A., KATCHER H., YAKUMO K., GHOLAMI Z., SHAFFER D., STONE S., BAYER S., WRAY CH., BOGDEN R., DAYANANTH

- P., WARD J., TONIN P., NAROD S., BRISTOW P., NORRIS F., HELVERING L., MORRISON P., ROSTECK P., LAI M., BARRETT J.C., LEWIS C., NEUHAUSEN S., CANNON-A L., GOLDFAR D., WISEMAN R., KAMB A., SKOLNICK M.: A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266: 66-71.
- 17- SZABO C.; KING MC. Inherited breast and ovarian cancer. Review. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1811-1817.
- 18- TAVTIGIAN S., SIMARD J., ROMMENS J., COUCH F., SHATTUCK-E D., NEUHAUSEN S., MERAJVER S., THORLACIUS S., OFFIT K., STOPPA-L D., BELANGER C., BELL R., BERRY S., BOGDEN R., CHEN Q., DAVIS T., DUMONT M., FRYE C., HATTIER T., JAMMULAPATI S., JANKEI T., JIANG P., KEHER R., LEBLANC J., MITCHELL J., MCARHUR J., NGUYEN K., PENG Y., SAMSON C., SCHROEDER M., SNYDER S., STEELE L., STRINGFELLOW M., STROUP C., SWEDLUND B., SWENSEN J., TENG D., THOMAS A., TRAN T., TRAN T., TRANCHANT M., WEAVER-F J., WONG A., SHIZUYA H., EYFJORD J., CANNON-A L., LABRIE F., SKOLNICK M., WEBWE B., KAMB A., GOLDFAR D.: The complete BRCA2 gene and mutations in chromosome 13q-linked kindreds. *Nature Genet* 1996; 12: 333-337.
- 19- LANCASTER J.; CARNEY M.; FUTREAL A.: BRCA1 and 2. A genetic link to familial breast and ovarian cancer. *Medscape Womens Health* 2(2). 1997.
- 20- WHITTEMORE A., GONG G., ITNYRE J.: Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: Results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 1997; 60:496-504.
- 21- HOGERVORST F., CORNELIS R., BOUT M., VAN VIJLT M., OOSTERWIJK J., OLMER R., BAKKER B., KLIJN J., VASEN H., MEIJERS H., MENKO F., CORNELISSE C., DEN DUNNEN J., DEVILEE P., VAN OMMEM G.: Rapid detection of BRCA1 mutations by the protein truncation test. *Nature Genet* 1995; 11: 208-212.
- 22- SHATTUCK-E D., MCCLURE M., SIMARD J., LABRIE F., NAROD S., COUCH F., HOSKINS K., WEBWE B., CASTILLA L., ERDOS M., BRODY L., FRIEDMAN L., OSTERMEYER E., SZABO C., KING M.C., JHANWAR S., OFFIT K., NORTON L., GILESKI T., LUBIN M., OSBORN M., BLACK D., BOYD M., STEEL M., INGLES S., HAILE R., LINDBLOM A., OLSSON H., BORG A., BISHOP T., SOLOMON E., RADICE P., SPATTI G., GATHER S., PONDER B., WARREN W., STRATTON M., LUI Q.; FUJIMURA F., LEWIS K., SKOLNICK M., GOLDFAR D.: A collaborative survey of 80 mutations in the BRCA1 breast and ovarian can-

- cer susceptibility gene. *JAMA* 1995; 273(7): 535-541.
- 23- GAYTHER S., WARREN W., MAZOYER S.: Germline mutations of the BRCA1 gene in breast and ovarian cancer families provide evidence for a genotype-phenotype correlation. *Nature Genet* 1995; 11:428-433.
- 24- GUDMUNDSSON J., JOHANNESSDOTTIR G., ARASON A., BERGTHORSSON J., INGVARSSON S., EGILSSON V., BARKARDOTTIR R.: Frequent occurrence of BRCA2 linkage in Iceland breast cancer families and segregation of a common BRCA2 haplotype. *Am J Hum Genet* 1996; 58: 749-756.
- 25- NEUHAUSEN S., GILWSKI T., NORTON L.: Recurrent BRCA2 6174delIT mutations in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *Nature Genet* 1996; 13: 126-128.
- 26- CORNELIS R., NEUHAUSEN S., JOHANSSON O., ARASON A., KELSELL D., PONDER B., TONIN P., HAMANN U., LINDBLOM A., LALLE P., LONGY M., OLAH E., SCHERNECK S., BIGNON Y., SOBOL H., CHANG-CH J., JARSSON C., SPURR N., BORG A., BARKARDOTTIR R., NAROD S., DEVILLE P., AND BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM.: High allele loss rates at 17q12-q21 in breast and ovarian tumors from BRCA1 linked families. *Genes, Chromosomes & Cancer* 1995; 13: 203-210.
- 27- ZELADA-HEDMAN M., TORROELA M., MESQUITA R., NORDENSKJÖLD M., SKOOG L., LINDBLOM A.: Loss of heterozygosity studies in tumors from families with breast-ovarian cancer syndrome. *Human Genet* 1994; 94: 231-234.
- 28- HOLT J., THOMPSON M., SZABO C., ROBINSON-B CH., ARTEAGA C., KING M.C.: Growth retardation and tumour inhibition by BRCA1. *Nature Genet* 1996; 12:298-302.
- 29- JENSEN R., THOMPSON M., JETTON T., SZABO C., VANDER MEER R., HELOU B., TRONICK S., PAGE D., KING M.C., HOLT J.: BRCA1 is secreted and exhibits properties of a granin. *Nature Genet* 1996; 12: 303-311.
- 30- CHEN Y., FARMER A., CHEN C.:BRCA1 is a 220-kDa nuclear phosphoprotein that is expressed and phosphorylated in a cell cycle-dependent manner. *Cancer Res* 1996; 56: 3168-3172.
- 31- ABEL K., XU J., YING G-Y., LYONS R., MEISLER M., WEBER B.: Mouse *Brcal*: localization, sequence analysis and identification of evolutionary conserved domains. *Hum Mol Genet* 1995; 4(12): 2265-2273.
- 32- SHARAN S., WILMS M., BRADLEY A.: Murine *Brcal*: sequence and significance for human missense mutations. *Hum Mol Genet* 1995; 4(12): 2275-2278.
- 33- WOOSTER R., NEUHAUSEN S., MANGION J., QUIRK Y., FORD D., COLLINS N., NGUYEN K., SEAL S., TRAN T., AVERILL D., FIELDS P., MARSHALL G., NA-

- ROD S., LENOIR G., LYNCH H., FEUNTEUN J., DEVILEE P., CORNELISSE C., MENKO F., DALY P., ORMISTON W., MVMANUS R., PYE C., LEWIS C., CANNON-A L., PETO J., PONDER B., SKOLNICK M., EASTON D., GOLDGAR D., STRATTON M.: Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-2090.
- 34- WOOSTER R., BIGNELL G., LANCASTER J., SWIFT S., SEAL S., MANGION J., COLLINS N., GREGORY S., GUMBA C., MICKLEN G., BARFOOT R., HAMMOUDI R., PATEL S., RICE C., BIGGS P., HASHIM Y., SMITH A., CONNOR F., ARASON A., GUDMUNDSSON J., FICENEC D., KEISELL D., FORD D., TONIN P., BISHOP T., SPURR N., PONDER B., EELES R., PETO J., DEVILEE P., CORNELISSE C., LYNCH H., NAROD S., LENOIR G., EGILSSON V., BARKADOTTIR R., EASTON D., BENTLEY D., FUTREAL A., ASHWORTH A., STRATTON M.: Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995; 378: 789-792.
- 35- COUCH F., FARID L., DESHANO M.: BRCA2 mutations in male breast cancer cases and breast cancer families. *Nature Genet* 1996; 13:123-125.
- 36- FRIEDMAN L., GAYTHER S., KUROSAKI T., GORDON D., NOBLE B., CASEY G., PONDER B., ANTON-CULVER H.: Mutation analysis of BRCA1 and BRCA2 in a male breast cancer population. *Am J Human Genet* 1997; 60: 313-319.
- 37- KELSELL D., SPURR N., BARNES D., GUSTERSON B., BISHOP D.: Combined loss of BRCA1/BRCA2 in grade 3 breast carcinomas. *Lancet* 1996; 347: 1554-1555.
- 38- SEROVA O., MAZOYER S., PUGET N., DUBOIS V., TONIN P., SHUGART Y., GOLDGAR D., NAROD S., LYNCH H., LENOIR G.: Mutations in BRCA1 and BRCA2 in breast cancer families: are there more breast cancer-susceptibility genes?. *Am J Hum Genet* 1997; 60:486-495.
- 39- SEITZ S., ROHDE K., BENDER E., NOTHNAGEL A., KÖBLER K., SCHLAG P., SCHERNECK S.: Strong indication for a breast susceptibility gene on chromosome 8p12-p22: linkage analysis in german breast cancer families. *Oncogene* 1997; 14: 741-743.
- 40- SIDRANSKY D., TOKINO T., HELZISOUER K., ZEHNBauer B., RAUSCH G., SHELTON B., PRESTIGIACOMO L., VOLGESTEIN B., DAVIDSON N.: Inherited p53 gen mutations in breast cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 2984-2986.
- 41- BIRCH J., HARTLEY A., TRICKER K., PROSSER J., CONDIE A., KELSEY A., HARRIS M., MORRIS P., BINCHY A., CROWTHER D., CRAFT A., EDEN O., EVANS G., THOMPSON E., MANN J., MARTIN J., MITCHELL E., SANTIBAÑEZ-K M.:

- Prevalence and diversity of constitutional mutations in the p53 gene among 21 Li-Fraumeni families. *Cancer Res* 1994; 54: 1298-1304.
- 42- KING M.C.: Inherited breast and ovarian cancer. What are the risks? What the choices?. *JAMA* 1993; 269(15): 1975-1980.
- 43- SAVITSKY K., BAR-SHIRA A., GILAD S., ROTMAN G., ZIV Y., VANAGAITE L., TAGLE D., SMITH S., UZIEL T., SFEZ S., ASHKENAZI M., PECKER I., FRYDMAN M., HARNIK., PANTAJALI R., SIMMONS A., CLINES G., SARTIEL A., GATTI R., CHESSA L., SANAL O., LAVIN M., JASPERS N., TAYLOR M., ARLETT C., MIKI T., WIESSMAN S., LOVETT M., COLLINS F., SHILOH Y.: A single telangiectasia gene with a product similar to PI-3 Kinasa. *Science* 1995; 268: 1749-1743.
- 44- PHELAN C., REBBECK T., WEBER B., DEVILEE P., RUTTLEDGE M., LYNCH H., LENOIR G., STRATTON M., EASTON D., PONDER B., CANNON-A. L., LARSSON C., GOLDGAR D., NAROD A.: Ovarian cancer risk in BRCA1 carriers is modified by the HRAS1 variable number of tandem repeat (VNTR) locus. *Nature Genet* 1996; 12: 309-311.
- 45- HULKA B.:Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 1996; 395: 150-174.
- 46- ANDERSEN T., HEIMDAL K., SKREDE M., TVEIT K., BERG K., BIRRESEN A.: Oestrogen receptor (ESR) polymorphism and breast cancer susceptibility. *Hum Genet* 1994; 94:665-670.
- 47- Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic testing for cancer susceptibility. (1996) *J Clin Oncol* 1996; 14(5): 1730-1736.
- 48- BIESECKER B., BOEHNKE M., CALZONE K., MARKEL D., GARBBER J., COLLINS F., WEBER B.:Genetic counseling for families with inherited susceptibility to breast and ovarian cancer. *JAMA* 1993; 269(15):1971-1974.