



PAUTAS PARA DETECCIÓN
Y ESTUDIO DE CASOS CON
ALTO RIESGO DE

CÁNCER DE MAMA HEREDO-FAMILIAR

Pautas para la Detección y Estudio de Casos con Alto Riesgo de Cáncer de Mama Heredo-Familiar

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Jorge Daniel Lemus

Director del Instituto Nacional del Cáncer

Dr. Roberto Pradier

Coordinadora Técnica

Dra. Julia Ismael

Coordinadora Administrativa

Lic. Nahir Elyeche



•• **Redacción y edición general | Lina M. Núñez¹, Verónica Pesce²**

1. Médica clínica y genetista. Coordinadora del Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.
2. Médica oncóloga. Programa Nacional de Cáncer de Mama. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.

•• **Colaboradores | María Viniegra¹, Rosana Buffa², Gonzalo Tabares³**

1. Médica oncóloga. Coordinadora del Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Coordinadora del Programa Nacional de Cáncer de Mama.
2. Médica ginecóloga-mastóloga. Programa Nacional de Cáncer de Mama. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina.
3. Médico ginecólogo-mastólogo. Centro de Mastología (CEMA). Sección Patología Mamaria del Hospital Provincial del Centenario. Rosario, Santa Fe.



•• Índice

1. Presentación y objetivos	1
2. Introducción	1
3. Sospecha clínica y derivación a consulta de AGO	2
4. Cáncer de mama familiar	4
5. Cáncer de mama hereditario	5
6. Síndromes de cáncer de mama hereditario	5
7. Conceptos básicos sobre manejo de alto riesgo	11
8. Conclusiones	13
9. Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF)	14
10. Bibliografía recomendada	15
11. Referencias	16



•• Presentación y objetivos

El presente documento reúne en forma concisa los principales criterios a considerar en relación con la detección y estudio del cáncer de mama (CM) de alto riesgo.

Su principal objetivo es convertirse en una herramienta de ayuda para la derivación de pacientes a consultas de asesoramiento genético oncológico (AGO) y orientación en la correcta realización de estudios moleculares.

La confección de este documento se realizó en base a la revisión de guías y pautas ya existentes en otros países. No contiene recomendaciones formales, sino sugerencias acordes a la situación actual y a la evidencia disponible.

Nota: Cabe mencionar que el término CM utilizado en este documento, incluye todas las instancias de la enfermedad, desde la patología "In situ" en adelante.

•• Introducción

El CM es considerado en la actualidad una entidad multifactorial que aparece como resultado de la interacción de diversos factores externos que actúan sobre individuos con grados variables de susceptibilidad. Este fenómeno se traduce epidemiológica y clínicamente en poblaciones donde los individuos pueden ser categorizados en diferentes estratos de riesgo para desarrollar la enfermedad.

Una correcta caracterización de los casos a lo largo de esta línea de susceptibilidad variable, permite determinar con mayor precisión este riesgo, para luego adecuar las estrategias preventivas correspondientes.

La identificación y caracterización correcta de pacientes con alto riesgo de padecer CM, es un estándar de cuidado que debe ofrecerse y estar disponible como un componente más de la práctica clínica habitual.



•• Sospecha clínica y derivación a consulta de AGO

La correcta cuantificación del riesgo al que está expuesto un individuo con antecedentes personales o familiares de CM, forma parte del proceso de AGO y debe ser realizada por profesionales específicamente entrenados en esta tarea.

Este proceso utiliza toda la información clínica relevante (individual y familiar), los cálculos empíricos y los estudios moleculares necesarios, con el objetivo de caracterizar a ese individuo/familia en un estrato de riesgo determinado.

Comparados con los CM esporádicos, los casos familiares y hereditarios suelen presentar características clínicas de sospecha, que deben ser tomadas en cuenta como parámetro que propicie una evaluación más profunda del caso.

Además de las características en relación al CM, existen otras pautas de sospecha particulares que dependen del síndrome involucrado y es necesario tenerlas en cuenta para la evaluación de riesgo de pacientes.

Todo individuo que presente al menos una de las características enumeradas en la Tabla 1, ya sea como antecedente personal o familiar, se beneficiará de una consulta de AGO llevada a cabo por un profesional especializado.



Tabla 1. Pautas de sospecha e Indicaciones de derivación a AGO

Generales de CM

- CM antes de los 50 años
- CM bilateral o multicéntrico (sincrónico o metacrónico)
- CM en el hombre
- CM en etnia de riesgo (ej.: judía askenazí, etc.)
- Dos o más casos de CM en familiares cercanos (primer y segundo grado)
- CM y otro tumor primario en el mismo individuo
- CM triple negativo antes de los 60 años

Específicas de Síndrome (asociadas a otros tumores)

- Familias con CM y CO o carcinoma de trompa o carcinoma peritoneal primario independientemente de la edad de aparición
- Familias con CM, cáncer de endometrio y/o carcinoma tiroideo
- Familias con CM y tumores pediátricos como por ej. Sarcomas, leucemias y tumores del SNC
- Familias con CM y afección gastrointestinal como por ej. Pólipos hamartomatosos, cáncer gástrico difuso, cáncer de colon, etc.

**Ref. CO: Cáncer de Ovario / CM: Cáncer de Mama / SNC: Sistema Nervioso Central / Familiares 1er.Grado: padres, hermanos, hijos / Familiares 2do.Grado: tíos, abuelos, nietos y sobrinos.*

Nota: Si bien no existe total acuerdo con respecto a la edad de las pacientes con diagnóstico de CM triple negativo y su evaluación de riesgo, consideramos en acuerdo a las principales guías internacionales, evaluar a todas las pacientes menores de 60 años con diagnóstico de CM triple negativo, independientemente de otros antecedentes agregados. (Ref. 1 a 3)



•• Cáncer de Mama Familiar

Un tercio de los casos de CM presentan agregación familiar, es decir que aparecen en dos o más individuos pertenecientes a una misma genealogía.

El impacto de los antecedentes familiares en el riesgo de desarrollar CM, puede ser calculado en forma empírica utilizando la información clínica familiar y algunos modelos de cálculo ya establecidos, que sirven como herramienta de aproximación en la cuantificación del riesgo (Ref. 4 a 7)

Se considera riesgo empírico elevado a todo aquel que supere el 20 -25 % de acuerdo con los modelos de evaluación de riesgo de cáncer de mama, que incluyan la historia familiar.

En el caso de nuestra población, la aplicabilidad de estos modelos aún no ha sido validada y por lo tanto, el valor de riesgo que arrojan debería ser tomado con cautela en el proceso de comunicación médico-paciente.

En la siguiente tabla (Tabla 2.) se describen valores aproximados de riesgo relativo, de acuerdo al parentesco y edad de diagnóstico de familiares afectados.

Tabla 2. Riesgos empíricos de desarrollar CM según antecedentes familiares

Historia Familiar	RR (95% CI)*
Familiar de Primer Grado con CM	
▪ Cualquier edad	2,1 (95% CI 2,0-2,2)
▪ Afectado con CM \geq 50 años	1,8 (95% CI 1,6-2,0)
▪ Afectado con CM < 50 años	2,3 (95% CI 2,2-2,5)
Familiar de Segundo Grado con CM	
	1,5 (95% CI 1,4-1,6)

*Ref. CM: Cáncer de Mama / CI: Intervalo de confianza / RR: Riesgo relativo / Familiares 1er Grado: padres, hermanos, hijos / Familiares 2do.Grado: tíos, abuelos, nietos y sobrinos. Cifras tomadas de: Ref. 8 y 9



•• Cáncer de Mama Hereditario

Entre el 5-10% de los casos de CM son Hereditarios y su aparición está asociada a la herencia de un gen mutado, deficitario en su función.

Los riesgos a los que están expuestos estos individuos son mayores que para el CM Familiar, alcanzando valores que pueden superar el 80% a lo largo de la vida, según el Síndrome y el gen involucrado. Los individuos de la familia que no heredan la mutación responsable del Síndrome, presentan riesgos bajos de desarrollar la enfermedad, similares a los de la población general.

•• Síndromes de Cáncer de Mama Hereditario

Los distintos síndromes de CM hereditario, se caracterizan por presentar riesgo elevado de desarrollar CM y además se asocian a la aparición de otras neoplasias, conformando un espectro tumoral característico. (Tabla 3.)

El conocimiento detallado del diagnóstico genético y manejo de estas entidades no forma parte de la consulta ginecológica u oncológica habitual, sino que es de incumbencia del genetista o profesional a cargo del AGO, que se desempeña como parte del equipo interdisciplinario de atención de alto riesgo.

Cada uno de estos síndromes posee criterios clínicos diagnósticos, estrategias de análisis molecular y pautas de manejo específicos.

Aún en casos donde los estudios moleculares no evidencian una mutación causal, si la sospecha clínica del Síndrome es alta, el grupo familiar debería ser considerado de alto riesgo.



Tabla 3. Principales Síndromes Hereditarios con alto riesgo de CM

Genes	Síndrome	Riesgo CM	Órganos/Tumores Asociados
BRCA1/BRCA2	HBOC	54-87%*	Ovario, páncreas, melanoma, próstata, CM hombre, etc.
p53	Li Fraumeni	55% a 45 años > 90% a 70 años	Sarcomas, colon, ca. adrenal, leucemias, tumores cerebrales, osteosarcomas, etc.
PTEN	Enfermedad de Cowden	30-85%*	Tiroides, endometrio, genitourinarios, etc.
STK11/LKB1	Peutz-Jeghers	45-57%*	Intestino delgado, colon, útero, testículo, etc.
CDH1	Ca. Gástrico Hereditario	39-52%*	CM lobar, carcinoma gástrico difuso, etc.

Ref: CM: cáncer de mama, HBOC: Síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario

* Porcentaje acumulativo a los 70 años

Cifras tomadas de: Ref. 10 a 21.

A continuación se describirán brevemente los 3 síndromes más frecuentes y sus criterios clínicos de estudio molecular y/o diagnóstico.

Síndrome de Cáncer de Mama/Ovario Hereditario. BRCA 1 y 2

El Síndrome de CM/Ovario (CO) Hereditario, provocado por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 es el más común de los Síndromes de CM Hereditario y los riesgos de CM en individuos portadores de mutaciones en estos genes pueden alcanzar valores de hasta 80% a lo largo de la vida. Existen además de los dos principales, otros tumores dentro del espectro del Síndrome (páncreas, próstata, melanoma, etc.) y estrategias altamente efectivas de prevención que han logrado disminuir la mortalidad de estos pacientes.



Criterios diagnósticos y de estudio molecular para Síndrome de CM/CO Hereditario por genes BRCA1 y BRCA2.

- Individuo perteneciente a familia con mutación BRCA1/BRCA2 conocida
- Historia personal de CM + uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diagnóstico antes de los 45 años ▪ Diagnóstico antes de los 50 años + uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - otro tumor primario (contralateral o ipsilateral multicéntrico) - un familiar cercano con CM diagnosticado a cualquier edad - historia familiar limitada o desconocida ▪ Diagnóstico antes de los 60 años con CM triple negativo * ▪ Diagnóstico a cualquier edad + uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> - un familiar cercano con CM diagnosticado antes de los 50 años - un familiar cercano con CO/trompa/peritoneal a cualquier edad - dos familiares cercanos con CM diagnosticados a cualquier edad - dos familiares cercanos con cáncer de páncreas o cáncer agresivo de próstata (Gleason ≥ 7) a cualquier edad. - Familiar hombre con CM - Individuo perteneciente a etnia de riesgo para mutaciones fundadoras
- Historia personal de CO/Trompa/Peritoneal primario
- Historia personal de CM en hombres
- Historia personal de cáncer de páncreas o cáncer agresivo de próstata (Gleason ≥ 7) + dos o más familiares con CM, CO, cáncer de páncreas o cáncer agresivo de próstata
- Sólo historia familiar <ul style="list-style-type: none"> ▪ Familiar de primer o segundo grado que cumpla alguno de los criterios anteriores

Adaptado de National Comprehensive Cancer Network 2014 (www.nccn.org/Guidelines)

Ref: CM: cáncer de mama, CO: cáncer de ovario

** Sugerencia basada en la mayor incidencia de mutaciones en genes BRCA en grupos de pacientes con CM triple negativo diagnosticados a edad temprana. Ref. 1 a 3*



Síndrome de Li Fraumeni

El Síndrome de Lí Fraumeni provocado por mutaciones en el gen p53 es un Síndrome autosómico dominante poco frecuente, de predisposición muy elevada a la aparición de diversos tumores, dentro de los cuales el CM es uno de los principales. La aparición del CM en este Síndrome suele ser inusualmente temprana (menores de 40 años) y la detección precoz de individuos en riesgo es fundamental. Los tumores claves asociados al síndrome son sarcomas y aquellos localizados en mama, cerebro, corteza adrenal y plexos coroides.

Varios criterios se han propuesto para determinar qué pacientes (ó familias) son candidatos a realizar estudios moleculares.

Criterios diagnósticos y de estudio molecular para Síndrome de Li Fraumeni por gen p53.

- Individuo perteneciente a familia con mutación en p53 conocida

CRITERIOS CLÁSICOS DE LI FRAUMENI

- Individuo con sarcoma antes de los 45 años que además presente:

- Familiar de primer grado con cualquier cáncer antes de los 45 años
- Otro familiar en la misma línea con diagnóstico de sarcoma a cualquier edad o cáncer antes de los 45 años



CRITERIOS DE CHOMPRET

- Individuo con tumor asociado a Li Fraumeni * antes de los 46 años + familiar de primer o segundo grado con cáncer antes de los 56 años o con múltiples primarios
- Individuo con múltiples primarios (excepto CM múltiple) dos de los cuales pertenezcan a los tumores asociados a Li Fraumeni y el primero de ellos antes de los 46 años
- Individuo con carcinoma de corteza adrenal o del plexo coroideo a cualquier edad, sin importar la historia familiar

- **CM de aparición inusualmente temprana** (el estudio molecular de p53 puede ser pedido en forma conjunta con BRCA1/2 o luego que éste resulte negativo)

Adaptado de National Comprehensive Cancer Network 2014 (www.nccn.org/Guidelines)

Ref: CM: cáncer de mama

**Tumores asociados: sarcoma de tejidos blandos, osteosarcoma, tumor cerebral, CM, carcinoma adrenal, leucemia, carcinoma bronquioalveolar pulmonar.*

Síndrome de Codwen

El Síndrome de Cowden es una de las entidades provocadas por mutaciones germinales en el gen PTEN, con herencia autosómica dominante y caracterizado por múltiples alteraciones dermatológicas benignas y malformaciones congénitas, acompañadas por diversos tumores malignos, dentro de los cuales está el CM, entre otros.

Esta es una causa poco frecuente de CM Hereditario que debe ser siempre sospechada ante la presencia de alguno de los otros signos acompañantes del Síndrome.



Crterios clnicos de Sndrome de Cowden

CRITERIOS MAYORES
<ul style="list-style-type: none"> • Cncer de mama
<ul style="list-style-type: none"> • Cncer de endometrio (epitelial)
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma tiroideo folicular
<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones mucocutneas: <ul style="list-style-type: none"> - Triquilemomas mltiples (3 o +) - Queratosis palmoplantar mltiple (3 o +) - Neuromas mucocutneos (3 o +) - Papilomatosis oral mltiple
<ul style="list-style-type: none"> • Pigmentacin macular peneana
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto
<ul style="list-style-type: none"> • Macrocefalia (mayor percentilo 97)
<ul style="list-style-type: none"> • Hamartomas o ganglioneuomas intestinales mltiples
CRITERIOS MENORES
<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma tiroideo papilar • Otras lesiones tiroideas (adenomas, bocio, nódulos) • Desorden de espectro autista • Cncer colorectal • 3 o + lesiones esofgicas (acantosis) • Lipomas (3 o +) • Retraso mental (IQ menor 75) • Cncer renal • Hamartoma o ganglioneuroma intestinal nico • Lipomatosis testicular • Malformaciones vasculares

Adaptado de NationalComprehensiveCancer Network 2014 (www.nccn.org/Guidelines)



Criterios de estudio molecular en Síndrome de Cowden

- Individuo perteneciente a familia con mutación en PTEN conocida
- Individuo con historia personal de: <ul style="list-style-type: none"> ● Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ● Enfermedad de Lhermitte-Duclos del adulto ● Macrocefalia y espectro autista ● Dos o más triquilemomas diagnosticados por biopsia ● Dos o más criterios mayores (uno de ellos macrocefalia) ● Tres o más criterios mayores sin macrocefalia ● Un criterio mayor y tres o + criterios menores ● Cuatro o + criterios menores
- Individuo en riesgo con un familiar con diagnóstico de Cowden en quien el estudio molecular no ha sido realizado, que presente lo siguiente: <ul style="list-style-type: none"> ● Un criterio mayor cualquiera ● Dos criterios menores

Adaptado de National Comprehensive Cancer Network 2014 (www.nccn.org/Guidelines)

•• Conceptos Básicos Sobre Manejo de Alto Riesgo

Actualmente las mujeres con alto riesgo de CM cuentan con diferentes opciones para reducir el riesgo de desarrollar cáncer y/o las probabilidades de morir por él.

Las estrategias eficaces de prevención en estos casos incluyen desde la vigilancia de alto riesgo (prevención secundaria) hasta las cirugías de reducción del riesgo y la farmacoprevención (prevención primaria). Si bien todas son opciones a considerar, la decisión de adoptar una u otra deberá siempre realizarse en base a un correcto asesoramiento genético y abordaje interdisciplinario especializado, donde se evalúen los pro y los contra de cada elección, así como las diferentes implicancias involucradas.



La siguiente tabla (Tabla 4.) resume los casos que deben ser considerados de alto riesgo para su manejo.

Tabla 4. Indicaciones de manejo de alto riesgo

- Mujeres con riesgo empírico elevado por historia familiar, que aún no hayan hecho estudio molecular o cuyo estudio molecular no haya encontrado mutación responsable.
- Mujeres portadoras de mutaciones en algún gen relacionado al CM hereditario.
- Familiares cercanos (primer y segundo grado) de portadores de una mutación en alguno de estos genes, que aún no hayan hecho estudio molecular.

Dado que el riesgo elevado involucra aquellos casos asociados a Síndromes específicos de predisposición hereditaria y también a aquellos donde no puede evidenciarse una causa puntual pero el cuadro familiar lo justifica, el manejo de cada una de estas instancias, dependerá de cada caso. Es decir que se seguirán recomendaciones específicas de cada síndrome o recomendaciones empíricas de alto riesgo, según si la causa del cuadro ha sido identificada o no.

No está dentro de los objetivos de este documento, profundizar sobre las distintas medidas de prevención disponibles.



•• Conclusiones

El manejo de los casos con mayor riesgo de CM forma parte del abordaje integral de individuos y sus familias, donde están incluidas no solamente las estrategias específicas de prevención aplicadas al CM, sino también todos los demás componentes del proceso de AGO, el cual solamente puede llevarse a cabo a través del accionar de varios profesionales y en forma interdisciplinaria.

El diagnóstico de un síndrome de cáncer hereditario y el impacto que se puede lograr en términos de prevención primaria y secundaria se inicia con una correcta evaluación del cuadro personal y familiar.

La creciente complejidad en el correcto abordaje de estos casos y los costos de algunos estudios moleculares o estrategias de prevención, obligan a la confección de pautas consensuadas de detección y estudio, que tiendan a mejorar y unificar la accesibilidad que los pacientes tienen al sistema de cuidado de su salud.

Este documento fundamenta la atención especializada en algunos casos y desestima en otros la necesidad de profundizar la evaluación, objetivando los criterios utilizados para el pedido de derivaciones o estudios, de manera que sean más oportunos y uniformemente aplicados a todos los pacientes que así lo requieran.



•• Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF)

A fines del año 2013 se constituyó la Red Argentina de Cáncer Familiar, coordinada por el Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios del INC.

Esta red está conformada por profesionales e instituciones que realizan consultas de asesoramiento genético oncológico, a lo largo de todo el territorio nacional, y responde a los siguientes objetivos principales:

- Unificar pautas de detección y manejo de casos
- Capacitación profesional de nodos nuevos
- Registro unificado de casos
- Mejorar accesibilidad de población a estudios moleculares
- Promover la realización de trabajos colaborativos regionales

Las conclusiones del censo Nacional de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario, así como el listado completo de miembros integrantes de RACAF y materiales informativos para profesionales y comunidad general, se encuentran disponibles en el sitio web del INC (<http://bit.ly/1eBo3o1>)

Para mayor información de contacto:

Lic. Virginia Ortiz de Rozas

Asistencia Técnica PROCAFA

Tel: 0054 11 52390552

Mail: procafa@inc.msal.gov.ar



•• Bibliografía Recomendada

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines (Ultimo acceso marzo 2014)
<http://bit.ly/1ifrFZB>
- NIH Genereviews (revisiones completas sobre patologías genéticas)<http://1.usa.gov/1f1qvhi>
- Asesoramiento genético en oncología : manual para la práctica clínica. Lina M. Núñez et. al. - 1a ed. - Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer, 2013. ISBN 978-987-28811-3-9
<http://bit.ly/1cEXaok>
- Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, et al. "Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors". J Genet Couns 2012; 21 (2): 151-61.
- Robson ME, Storm CD, Weitzel J, et al. "American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility". J Clin Oncol 2010; 28 (5): 893-901.



•• Referencias

1. Evans DG¹, Howell A, Ward D, et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in triple negative breast cancer. *J Med Genet*. 2011 Aug;48(8):520-2.
2. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer*. 2009 Mar 19;9:86.
3. Rummel S, Varner E, Shriver CD, et al. Evaluation of BRCA1 mutations in an unselected patient population with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Jan;137(1):119-25.
4. Software Cancergene SouthWestern University (BRCAPRO y otros modelos de cálculo empírico para cáncer de mama, colon, próstata y melanoma) <http://bit.ly/1fJAJUX>
5. Breast Cancer Risk assessment Tool (National Cancer Institute). Adaptación del modelo de Gail <http://1.usa.gov/1pXdU2M>
6. BOADICEA Model. University of Cambridge. Centre for Cancer Genetic Epidemiology. Modelo para cálculo empírico de riesgo de cancer de mama. <http://bit.ly/1fJASHX>
7. Freedman AN, Seminara D, Gail MH, et al. Cancer risk prediction models: a workshop on development, evaluation, and application. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97 (10): 715-23.
8. P.D. Pharoah, N.E. Day, S. Duffy et al., Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis, *Int J Cancer* 71 (1997)
9. J.H. Olsen, N. Seersholm, J.D. Boice, Jr. et al., Cancer risk in close relatives of women with early-onset breast cancer—a population-based incidence study, *Br J Cancer* 79 (1999)
10. Antoniou A, Pharoah PDP, 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 222 studies. *Am J Hum Genet*. 2003;72:1117-30
11. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
12. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Jun 5;105(11):812-22.
13. Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: Mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet*. 2010;47:421-8.
14. Chompret A, Brugieres L, Ronsin M, et al. P53 germline mutations in childhood cancers and cancer risk for carrier individuals. *Br J Cancer*. 2000;82:1932-7.



15. Bubien V, Bonnet F, Brouste V, et al. High cumulative risks of cancer in patients with PTEN hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet*. 2013 Apr;50(4):255-63.
16. Tan MH, Mester JL, Ngeow J, et al. Lifetime cancer risks in individuals with germline PTEN mutations. *Clin Cancer Res*. 2012 Jan 15;18(2):400-7.
17. Hearle N, Schumacher V, Menko FH, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clin Cancer Res*. 2006a;12:3209-15.
18. an Lier MG, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: A systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1258-64.
19. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in STK11 mutation carriers. *Gastroenterology*. 2004;126:1788-94.
20. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in CDH1 (E-cadherin) mutation carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology*. 2001 Dec;121(6):1348-53.
21. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: association with lobular breast cancer. *Fam Cancer*. 2008;7(1):73-82.