

F. C. Schmitt,
J. S. Reis Filho,
F. Milanezi,
R. Soares,
F. Duarte,
C. Seixas,
J. F. Cameselle-Teijeiro

Patología del cáncer de mama hereditario

Pathology of hereditary breast cancer

SUMMARY

The aim of this paper is to show the main morphological features and expression of biological markers in breast carcinomas carrying BRCA1 and BRCA2 mutations. The recognition of this features by the pathologist will allow the investigation of possible cases of hereditary breast cancer, with more effective search of mutations by the genetic testing.

Instituto de Patología e Imunología
Molecular. Universidad de Oporto.
IPATIMUP. Oporto. Portugal.

Correspondencia:
Dr. Fernando C. Schmitt.
IPATIMUP.

Rua Roberto Frias, s/n.
4200 Oporto (Portugal).

E-mail: fernando.schmitt@ipatimup.pt

Palabras clave

Cáncer de mama, Cáncer hereditario, BRCA1, BRCA2.

Key words

Hereditary breast cancer, BRCA1, BRCA2.

INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, con los avances de la genética poblacional y molecular, el cáncer hereditario ha sido objeto de estudio de varios grupos en Europa y en los Estados Unidos. Estudios familiares demostraron la existencia de neoplasias con un patrón definido de transmisión en las diferentes generaciones. Generalmente, los síndromes de cáncer hereditario se caracterizan por su edad de presentación precoz, alta penetrancia, afectación bilateral de los órganos, transmisión vertical de susceptibilidad, así como asociación de diversos tipos de neoplasia en un mismo individuo^{1,2}.

El cáncer de mama representa la neoplasia más frecuente en las mujeres del mundo occidental y la segunda causa de muerte por cáncer en este grupo. A pesar

de los avances en los métodos de detección precoz y en las técnicas terapéuticas, el número de casos viene aumentando progresivamente y la mortalidad ha permanecido estable en las últimas décadas.

Estudios epidemiológicos definieron varios factores de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, incluyendo la historia familiar como uno de los más importante. Estudios caso-control demostraron un aumento del riesgo relativo de 2 a 4 veces en las mujeres con uno o más parientes en primer grado con cáncer de mama³; este riesgo aumenta progresivamente con el número de familiares afectados, con la edad en la que se presenta la neoplasia y con la proximidad del parentesco^{4,5}. Cuanto más joven es la enferma en el momento del diagnóstico, más probable es su relación con uno de los síndromes del cáncer de mama hereditario.

En todas las mujeres que desarrollan precozmente un cáncer de mama, debemos plantearnos la hipótesis de un patrón genético de predisposición, el cual generalmente se presenta con más probabilidad en las enfermas con afectación bilateral, asociación con otras neoplasias, incluyendo ovario y colon, con un patrón hereditario sugestivo de transmisión autosómica dominante (tabla 1)^{1,2}. Debemos señalar que casos de cáncer de mama y próstata en enfermos de sexo masculino también son características del grupo de los síndromes de los carcinomas de mama hereditarios.

TABLA 1

CARACTERÍSTICAS GENÉRICAS DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Edad joven (inferior a los 45 años)

Bilateralidad

Asociación con otras neoplasias:

Ovario, colon, páncreas, próstata (enfermos varones)

Transmisión de la enfermedad con patrón autosómico dominante

SÍNDROME DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Estudios epidemiológicos muestran que el 5-10% de los casos de cáncer de mama presentan una transmisión autosómica dominante. Los síndromes más frecuentemente asociados a esta neoplasia son el de cáncer de mama de localización específica y el de cáncer de mama y ovario hereditarios, síndrome de Li-Fraumeni, síndrome de Cowden, ataxia-telangiectasia, síndrome de Muir-Torre, síndrome de Peutz-Jeghers y el síndrome de Reifstein (tabla 2)⁶. De todos estos, centraremos la discusión en el síndrome de cáncer de mama y ovario.

SÍNDROME DEL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO

Varios genes asociados al cáncer de mama hereditario fueron clonados en los últimos años. En 1990, Hall et al⁷, a través de estudios de ligamiento genético, describieron una asociación de casos de cáncer de mama hereditarios con una mutación en células germinales de un gen en el *locus* 17q12-21, que recibió el nombre de *BRCA1*. Estudios posteriores demostraron una asociación de cáncer de mama y ovario hereditarios asociados a mutaciones de este gen⁸. Easton et al⁸, en 1993, analizaron 214 casos con asociación de cáncer de mama y ovario hereditarios llegando a la conclusión de que mutaciones del *BRCA1* en células germinales ocurrían en un 45% de las neoplasias de mama hereditarias y en un 90% de los casos que pertenecían a cánceres familiares de mama y ovario.

En 1994 se describió un segundo gen susceptible, localizado en el brazo largo del cromosoma 13, siendo designado como *BRCA2*⁹; familias con mutación de este gen presentaban casos de cáncer de mama en enfermos varones^{9,10}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las enfermas con mutaciones del *BRCA1* y *BRCA2* presentan características clínicas y familiares distintas, las cuales pueden ser utilizadas para una selección de los individuos que deben de ser sometidos a tests moleculares para identificar las mutaciones de estos genes. Los criterios utilizados por el European Collaborative Study (BCLC), por el National Cancer Institute y por el National Comprehensive Cancer Network para la detección inicial de estas pacientes están resumidas en la ta-

TABLA 2
PRINCIPALES SÍNDROMES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Síndrome asociados a CM hereditario	Gen mutado en células germinativas	Locus
Cáncer de mama y ovario hereditario	<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17q21 13q12
Li-Fraumeni	<i>p53</i>	17p13
Cowden	<i>PTEN/MMAC</i>	10q23
Ataxia-telangiectasia	<i>ATM</i>	11q22-q23
Reifstein	<i>AR</i>	Xq11.2-12

bla 3. En general, el desarrollo de un carcinoma antes de la quinta década de vida, la bilateralidad, la presencia de casos de cáncer de mama en familiares de primer y segundo grado, así como casos de cáncer de ovario, o bien de mama y próstata en familiares de sexo masculino, constituyen criterios para un posible análisis genético.

GENÉTICA MOLECULAR

BRCA1

El gen supresor tumoral *BRCA1* se localiza en el brazo largo del cromosoma 17, estando constituido por más de 81 kb, distribuidos en 24 exones¹¹. De estos, el exón 11 abarca casi el 60% del gen, siendo uno de los principales lugares de detección de mutaciones a través de los métodos moleculares. Este gen codifica una proteína de 1.863 aminoácidos, con un peso molecular de 220 kDa, que normalmente se localiza en el núcleo en forma fosforilada; presentando dos dominios: un dominio en anillo próximo al N-terminal¹² y dos dominios BRCT próximo al C-terminal¹³. El dominio en anillo consiste en varios residuos de cisteína que coordinan la unión de dos iones cinc, permitiendo las interacciones proteína-proteína y proteína DNA. El dominio BRCT se presenta filogenéticamente conservado y se encuentra en diversas proteínas que participan en la regulación del ciclo celular y en la reparación de defectos del DNA¹³. El *BRCA1* se expresa en varios tejidos analizados, iniciándose su transcripción en la fase G1 tardía y manteniéndose durante toda la fase S, lo que sugiere su papel en la síntesis del DNA¹⁴. Este hecho es corroborado por la interacción de esta proteína con la proteína RAD51^{15,16}, un componente fundamental de reparación de roturas de la doble-hélice y en la recombinación homóloga. Con

TABLA 3
CRITERIOS UTILIZADOS PARA LA INCLUSIÓN DE PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA EN LOS ESTUDIOS
GENÉTICOS Y MOLECULARES

	European Collaborative Study (BCLC)	National Cancer Institute	National Comprehensive Cancer Network
Características personales	Cáncer de mama diagnosticado antes de los 45 años Cáncer de mama bilateral Historia de cáncer de mama y ovario	Cáncer de mama diagnosticado antes de los 50 años Cáncer de mama bilateral	Cáncer de mama diagnosticado antes de los 40 años Cáncer de mama y de ovario diagnosticados en una paciente
Historia familiar	Más de 3 casos de cáncer de mama y más de 1 de ovario Más de 2 familiares con cáncer de mama Cáncer de mama masculino	Historia familiar de múltiples casos de cáncer de mama Cáncer de mama y ovario en la familia Uno o más familiares con dos cánceres de mama primarios Cáncer de mama masculino	Múltiples tipos de cáncer en una misma familia: De mama, tiroides, corteza adrenal Sarcomas Leucemias Presencia de un familiar con mutación en uno de los genes de predisposición al cáncer de mama

todo, la proteína *BRCA1* actúa también como factor de transcripción, induciendo la expresión de la proteína p21, un inhibidor de las cinasas dependientes de las ciclinas, la cual actúa como supresor del ciclo celular por interrumpir el paso G1-S.

De esta forma, el *BRCA1* es un gen supresor tumoral que actúa tanto como un vigilante como un portero, ya que corrige los errores de la replicación del DNA y también regula la progresión del ciclo celular.

Se han descrito más de 600 mutaciones del *BRCA1*, siendo la mayoría de ellas del tipo estructural (*frameshift*) dando como resultado una proteína truncada o inactiva. La mayor parte de las mutaciones parecen estar restringidas a pocas familias, con todo se puede observar un efecto fundador en familias judías de Ashkenazi, en las que hay una prevalencia de las mutaciones 185delAG y 5382insC^{16,17}.

Las enfermas con mutaciones del *BRCA1* presentan un 87 % de posibilidades de desarrollar un carcinoma mamario y un 40-60 % de desarrollar un carcinoma de ovario durante la vida, así como un 65 % de desarrollar un segundo carcinoma mamario cuando viven hasta los 70 años^{3,6,16,17}.

BRCA2

Es un gen supresor tumoral localizado en el locus 13q12⁹, constituido por 70 kb dispuestos en 27 exones,

estos exones codifican una proteína de 3418 aminoácidos, que se encuentran en el núcleo de la célula en una forma fosforilada¹⁸. No han sido identificados los dominios proteicos específicos del *BRCA2*, no obstante, Siddique et al¹⁹ en 1998 describieron la actividad histona acetil transferasa de la proteína del *BRCA2*, que puede estar implicada en la capacidad de transcripción del RNA y de reparación del DNA presentados por esta proteína. A pesar de no presentar similitudes bioquímicas o estructurales con la proteína del gen *BRCA1*, se pueden observar varias semejanzas a nivel funcional: la proteína del *BRCA2* se expresa en un gran número de tejidos; como el *BRCA1*, esta proteína es transcrita en la fase G1 tardía y durante la fase S, bien como interacción con el *BRCA1* y con el *RAD51* en la reparación de los errores del DNA. Estudios realizados utilizando células procedentes de embriones a las que se les inactiva el *BRCA2*²⁰ presentan defectos en la reparación del DNA, provocando una hipersensibilidad a las radiaciones y a efectos de agentes radiomiméticos.

Hasta el momento se han descrito cerca de 450 mutaciones del *BRCA2*, siendo las más frecuentes las de tipo estructural (*frameshift*) y de tipo mutación sin sentido (*nonsense*), que llevan a la producción de proteínas truncadas o inactivas. Entre las familias de judías Ashkenazi, la mutación 6174delT parece haber aparecido en un ancestro común²¹.

Las mujeres con mutación del *BRCA2* presentan cerca de un 85 % de posibilidades de desarrollar un carci-

TABLA 4
MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LAS MUTACIONES DE LOS GENES *BRCA1* Y *BRCA2*

Método	Ventajas	Desventajas
Test de la proteína truncada (PTT)	Grandes fragmentos de DNA Muy seguro	Trabajoso No detecta mutaciones de sentido erróneo
Polimorfismo conformacional de cadena simple (SSCP)	Seguro y simple	Trabajoso
PCR alelo específico (AS)	Seguro y simple	Apenas mutaciones conocidas
Secuenciación	Detecta e identifica la mutación	Trabajoso y caro

noma de mama durante la vida y de un 10-27% de posibilidades de desarrollar un carcinoma de ovario^{3,6,16,17}.

DETECCIÓN DE LAS MUTACIONES DEL *BRCA1* Y *BRCA2*

Existen varios métodos para la identificación de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*. El método utilizado depende de los recursos del laboratorio, así como de la existencia de una mutación ya conocida en la familia y del grupo étnico al cual pertenece la enferma. La tabla 4 resume los principales métodos de identificación de las mutaciones, así como sus mayores limitaciones.

PATOLOGÍA: ¿QUÉ PUEDE HACER EL PATÓLOGO PARA CONTRIBUIR EN EL DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO?

Varias características histológicas recientemente descritas indican patrones distintos entre los carcinomas hereditarios ligados a mutaciones del *BRCA1* y del *BRCA2*, cuando se comparan a carcinomas hereditarios ligados a otros síndromes y a tumores esporádicos.

Como en los carcinomas de mama esporádicos, el tipo histológico más común de carcinoma de mama hereditario es el ductal invasivo; no obstante, varios estudios demostraron una alta prevalencia de carcinomas medulares típicos y atípicos en enfermas con mutaciones del *BRCA1* o *BRCA2*²²⁻²⁷. Las portadoras de estas mutaciones presentan un riesgo relativo de 2,47 de desarrollar un carcinoma medular típico o atípico comparadas con el grupo control²⁵. Armes et al, relatan una frecuencia de 60% de carcinomas medulares en pacientes australianas con mutaciones del *BRCA1* contra un 5% entre pacientes del grupo control²². En el mayor estudio

correlacionando las características anatomopatológicas de los carcinomas hereditarios, publicado por el Breast Cancer Linkage Consortium²³, en 1997, se observó una prevalencia del 13% de carcinomas medulares en enfermas con mutaciones del *BRCA1*, 3% de las enfermas con mutaciones del *BRCA2* y en 2% del grupo control. De acuerdo con este estudio²³, pueden ser observados dos perfiles histológicos distintos en las enfermas portadoras de mutaciones del *BRCA1* y del *BRCA2* cuando son comparadas con enfermas con tumores esporádicos: las mutaciones en el *BRCA1* le confieren un mayor grado nuclear, menor formación de túbulos, actividad mitótica más elevada, infiltrado linfóide exuberante, y márgenes expansivos; las mutaciones del *BRCA2* están asociadas raramente a márgenes expansivos, asociadas a una menor formación de túbulos y a una actividad mitótica menos llamativa. En las enfermas australianas, hubo una mayor prevalencia de carcinomas lobulillares pleomórficos en las enfermas con carcinomas hereditarios ligados al *BRCA2*, de la misma forma, Marcus et al²⁵ demostraron un exceso de carcinomas tubulolobulares en pacientes con carcinoma de mama hereditario. Estos dos hallazgos no fueron corroborados por otros estudios.

La presencia de un componente *in situ* ductal o lobulillar en enfermas con mutaciones del *BRCA1* es controvertido; no obstante, Eisinger et al²⁴, así como los estudios del BCLC²³ demostraron una menor frecuencia de carcinoma ductal o lobulillar *in situ* en enfermas con carcinomas de mama hereditarios.

De esta forma, cuando un patólogo quirúrgico se encuentra con una mujer joven (menor de 45 años), que presenta un carcinoma mamario con alto grado nuclear, escasa formación de túbulos, márgenes expansivos, infiltrado linfóide prominente y componente intraductal o lobulillar *in situ* escaso o ausente, debe de pensar en la posibilidad de un carcinoma hereditario asociado a mutaciones del *BRCA*.

En relación con los receptores hormonales, los carcinomas mamarios asociados a mutaciones del *BRCA1* son más frecuentemente negativos para receptores de estrógenos (RE) y de progesterona (RP), con una negatividad para ambos receptores que varía entre 60 y 95 %²⁸⁻³². Mientras en nuestra serie, el 72% de los carcinomas hereditarios con mutaciones del *BRCA1* presentan positividad para RE, no habiendo diferencia estadísticamente significativa cuando los comparamos con el grupo control²⁷. Sin embargo, los carcinomas asociados a mutaciones del *BRCA2*, a pesar de ser estudiados en menor escala, presentan una positividad para receptores hormonales igual o superior a la de los carcinomas esporádicos^{22,33}.

Un análisis de otros factores pronósticos usualmente estudiados en los carcinomas de mama por los patólogos, como el índice proliferativo, la expresión inmunohistoquímica de *p53* y la sobreexpresión del *c-erb-B2* presenta características diferentes entre los carcinomas hereditarios y los esporádicos.

El análisis del índice proliferativo de los carcinomas mamarios asociados a mutaciones del *BRCA1* estudiado por inmunohistoquímica para el marcador de proliferación celular M1B1/Ki-67 presenta diferencias significativas cuando se comparan con los índices proliferativos de los carcinomas con mutaciones del *BRCA2* y los esporádicos, con un índice proliferativo más elevado en los carcinomas asociados a las mutaciones del *BRCA1*^{27,28,30}.

Varios estudios demostraron tanto una mayor frecuencia de expresión nuclear del *p53* detectada por inmu-

nohistoquímica, como una mayor tasa de mutaciones de este gen, en casos de CM hereditario asociado a mutación del *BRCA1*, cuando es comparado con grupos control^{22,27,28}. En nuestra casuística, el 54% de los carcinomas hereditarios ligados a mutaciones del *BRCA1* presentan mutaciones del gen *TP53* contra el 38% de los carcinomas esporádicos²⁷. En los casos asociados al *BRCA2*, se observó una mayor prevalencia de mutaciones del *TP53*, no obstante no hubo una mayor expresión nuclear de proteína por el método inmunohistoquímico³⁴.

Armes et al²², Robson et al³⁰, y el estudio del BCLC²³ demostraron una menor tasa de expresión inmunohistoquímica del *c-erb-B2* en los carcinomas asociados a mutaciones del *BRCA1* cuando se compararon con los carcinomas esporádicos; no obstante, ni el estudio de Lynch et al²⁸ ni los datos provenientes de nuestra casuística²⁷ corroboran tales hallazgos, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

No hay comprobación de que otros marcadores inmunohistoquímicos usualmente analizados en los carcinomas mamarios, incluyendo la catepsina D, bcl-2, p27 o la ciclina D1, de que presenten diferencias estadísticamente significativas entre los carcinomas de mama hereditarios y los esporádicos³⁰.

En nuestra casuística, otros dos factores demostraron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan los carcinomas hereditarios con mutaciones del *BRCA1* y los carcinomas esporádicos: el estudio semicuantitativo de la angiogénesis demostró una mayor densidad de microvasos en los primeros, así como que estos presentaron una mayor tasa de aneuploidía determinada por citometría estática²⁷. La tabla 5 presenta un sumario de las principales características histológicas y de los marcadores biológicos de los carcinomas mamarios hereditarios.

Debido a que los tests de genética molecular tienen muchas dificultades y de que a veces la historia familiar presenta limitaciones en la identificación de casos de carcinomas hereditarios, la asociación de características clínicas y anatomopatológicas de los carcinomas de mama puede ser mucho más eficaz para identificar individualmente portadores de mutaciones en los genes de susceptibilidad al cáncer de mama. Recientemente, Lidereau et al³⁵, demostraron que la asociación entre la edad precoz al diagnóstico (35 años), asociada a casos con grado histológico III y RE negativos aumentaba la eficacia en la detección de mutaciones del *BRCA1* en un 66% con reducción de hasta un 30% de los costos.

En conclusión, el estudio de las características anatomopatológicas del cáncer de mama hereditario contribu-

TABLA 5
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS
Y DE LOS MARCADORES BIOLÓGICOS
EN LOS CÁNCERES HEREDITARIOS DE MAMA
ASOCIADOS A MUTACIONES *BRCA1/BRCA2*

Característica histológica/ marcador biológico	<i>BRCA1</i>	<i>BRCA2</i>
Formación de túbulos	Disminuido	Disminuido
Pleomorfismo	Aumentado	—
Mitosis	Aumentado	Disminuido
Grado histológico	Mayor	Variable
Márgenes expansivos	Aumentado	Aumentado
Infiltrado linfóide peritumoral	Llamativo	—
Componente <i>in situ</i>	Ausente/escaso	Ausente/escaso
Receptor estrogénico	Negativo	Variable
Proliferación (MIB-1)	Mayor	Variable
<i>TP53</i>	Mayor	Variable
Angiogénesis	Mayor	Variable
Aneuploidía	Más frecuente	Variable
<i>c-erb-B2</i>	Negativo	Negativo (?)

ye a la detección de nuevos casos y nos informa sobre las posibles funciones de los genes, a la vez que tiene implicaciones en el desarrollo de las estrategias de prevención. Así, dado que la mayor parte de los casos *BRCA1* positivos son RE negativos, el uso de tamoxifeno como prevención de estos tipos de cáncer podría estar limitado.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es demostrar las principales características morfológicas y de expresión de marcadores biológicos en el carcinoma de mama con mutaciones de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. El reconocimiento de estas características por los anatomopatólogos permitirá alertar al clínico para la investigación de posibles casos de cáncer de mama hereditario. Todo esto hará más efectiva y precisa la búsqueda de mutaciones, porque junto con las características clínicas seleccionará a las probables candidatas a someterse a los test genéticos.

REFERENCIAS

- Narod S, Feunteun J, Lynch H et al. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q 12-q23. *Lancet* 1991; 338: 82-3.
- Lynch HT, Watson P, Conway TA et al. Clinical/genetic features in hereditary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1990; 15: 63-71.
- Pharoah PD, Day NE, Duffy S et al. Family history and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71: 800-9.
- Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ et al. Family history, age, and risk of breast cancer. *JAMA* 1993; 270: 338-43.
- Slattery ML, Kerber RA: A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk: The Utah population database. *JAMA* 1993; A 270: 1563-8.
- Andersen TI. Genetic heterogeneity in breast cancer susceptibility. *Acta Oncol* 1996; 35: 407-10.
- Hall J, Lee M, Newman B et al. Linkage of early onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-9.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D et al. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: Results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
- Wooster R, Neuhausen SL, Mangion J et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, *BRCA2*, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-90.
- Gayther SA, Mangion J, Russell P et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the *BRCA2* gene. *Nat Genet* 1997; 15: 103-5.
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 1994; 266: 66-71.
- Boddy MN, Freemont PS, Borden KL. The p53-associated protein MDM2 contains a newly characterized zinc-binding domain called the RING finger. *Trends Biochem Sci* 1994; 19: 198-9.
- Bork P, Hofmann K, Bucher P, Neuwald AF, Altschul SF, Koonin EV. A superfamily of conserved domains in DNA damage-responsive cell cycle checkpoint proteins. *FASEB J* 1997; 11: 68-76.
- Gudas JM, Li T, Nguyen H, Jensen D, Rauscher FJ 3rd, Cowan KH. Cell cycle regulation of *BRCA1* messenger RNA in human breast epithelial cells. *Cell Growth Differ* 1996; 7: 717-23.
- Scully R, Chen J, Plug A, Xiao Y, Weaver D, Feunteun J, Ashley T, Livingston DM. Association of *BRCA1* with Rad51 in mitotic and meiotic cells. *Cell* 1997; 88: 265-75.
- Ellisen L, Haber D. Hereditary breast cancer. *Ann Rev Med* 1998; 49: 425-436.
- Brody L, Biesecker B: Breast cancer susceptibility genes, *BRCA1* and *BRCA2*. *Medicine* 1998; 77: 208-226.
- Bertwistle D, Swift S, Marston NJ, Jackson LE, Crossland S, Crompton MR et al. Nuclear location and cell cycle regulation of the *BRCA2* protein. *Cancer Res* 1997; 57: 5485-8.
- Siddique H, Zou JP, Rao VN, Reddy ES. The *BRCA2* is a histone acetyltransferase. *Oncogene* 1998; 16: 2283-5.
- Sharan SK, Morimatsu M, Albrecht U, Lim DS, Regel E, Dinh C et al. Embryonic lethality and radiation hypersensitivity mediated by Rad51 in mice lacking *Brca2*. *Nature* 1997; 386: 804-10.
- Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRCA1* and *BRCA2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med* 1997; 336: 1401-8.
- Armes JE, Trute L, White D, Southey MC, Hammet F, Tesoriero A et al. Distinct molecular pathogenesis of early-onset breast cancers in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers: a population-based study. *Cancer Res* 1999; 59: 2011-7.
- Breast Cancer Linkage Consortium. Pathology of familial breast cancer: difference between breast cancers in carriers of *BRCA1* or *BRCA2* mutations and sporadic cases. *Lancet* 1997; 349: 1505-10.
- Eisinger F, Jacquemier J, Charpin C, Stoppa-Lyonnet D, Bressac-de Paillerets B, Peyrat JP et al. Mutations at *BRCA1*: the medullary breast carcinoma revisited. *Cancer Research* 1998; 58: 1588-92.
- Marcus JN, Watson P, Page DL, Narod SA, Lenoir GM, Tonin P, Linder-Stephenson L, Salerno G, Conway TA, Lynch HT. Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis and *BRCA1* and *BRCA2* gene linkage. *Cancer* 1996; 77: 697-709.
- Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemier J, Sloane JP, Anderson TJ, van de Vijver MJ et al. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancers in families not attributable to mutations in *BRCA1* or *BRCA2*. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 782-9.
- Soares R, Eijk RV, Dias A, Botelho M, Costa C, Amendoeira I et al. *BRCA1* mutation analysis in a portuguese

- population with early-onset breast and/or ovarian cancer. *Disease Markers* 1999; 15: 93.
28. Lynch BJ, Holden JA, Buys SS, Neuhausen SL, Gaffney DK. Pathobiologic characteristics of hereditary breast cancer. *Hum Pathol* 1998; 29: 1140-4.
 29. Karp SE, Tonin PN, Begin LR, Martinez JJ, Zhang JC, Pollak MN et al. Influence of BRCA1 mutations on nuclear grade and estrogen receptor status of breast carcinoma in Ashkenazi Jewish women. *Cancer* 1997; 80: 435-41.
 30. Robson M, Rajan P, Rosen PP, Gilewski T, Hirschaut Y, Pressman P et al. BRCA-associated breast cancer: absence of a characteristic immunophenotype. *Cancer Res* 1998; 58: 1839-42.
 31. Verhoog LC, Brekelmans CT, Seynaeve C, van den Bosch LM, Dahmen G, van Geel AN et al. Survival and tumour characteristics of breast-cancer patients with germline mutations of BRCA1. *Lancet* 1998; 351: 316-21.
 32. Verhoog LC, Brekelmans CTM, Seynaeve G, Dahmen G, van Geel AN, Bartels CC et al. Survival in hereditary breast cancer associated with germline mutations of BRCA2. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3396-402.
 33. Agnarsson BA, Jonasson JG, Bjornsdottir IB, Barkardottir RB, Egilsson V, Sigurdsson H. Inherited BRCA2 mutation associated with high grade breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 1998; 47: 121-7.
 34. Crook T, Brooks LA, Crossland S, Osin P, Barker KT, Waller J et al. p53 mutation with frequent novel codons but not a mutator phenotype in BRCA1- and BRCA2-associated breast tumours. *Oncogene* 1998; 17: 1681-9.
 35. Lidereau R, Eisinger F, Champeme MH, Nogues C, Bieche I, Birnbaum D et al. Major improvement in the efficacy of BRCA1 mutation screening using morphoclinical features of breast cancer. *Cancer Res* 2000; 60: 1206-10.