

## Cancro ereditario. Il *counseling* nelle donne a rischio

A. LEBENSOHN, K.E. KINGHAM, N.M. CHUN, A.W. KURIAN

*Alcune specifiche sindromi genetiche comportano un rischio elevato di cancro della mammella e dell'ovaio, per cui sono indicati in queste pazienti una accurata valutazione genetica mirata e il relativo counseling.*

Molti anni prima dell'introduzione dei test genetici nella pratica clinica, ci si rese conto di un'anomala frequenza in certi gruppi familiari di cancro mammari e dell'ovaio, spesso a insorgenza precoce e che, nel caso della mammella, si manifestavano anche in soggetti di sesso maschile. A metà degli anni Novanta, analisi di *linkage* in queste famiglie con carcinomi mammari e ovarici consentirono di identificare i geni *BRCA1* e *BRCA2*, normalmente deputati alla riparazione del DNA.

Mutazioni di *BRCA1* e *BRCA2* (*BRCA1/2*) si dimostrano nel 75% delle famiglie con tumore della mammella e dell'ovaio trasmesso con modalità dominante; negli Stati Uniti, tali mutazioni sono presenti nel 5-10% di tutti i cancro mammari e ovarici (1). Mutazioni dei geni *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1* e di quelli associati alla sindrome di Lynch sono dimostrabili in una percentuale minore di cancro ereditario mammario od ovarico; anche questi geni, come *BRCA1/2*, si trasmettono con modalità autosomica dominante.

I genetisti con competenze nell'ambito dei tumori si servono degli alberi genealogici e di specifici indicatori clinici per stimare la probabilità di un soggetto di essere portatore di una mutazione ereditabile, per scegliere i test più appropriati nel sempre più complesso armamentario di metodi di indagine in commercio, per interpretarne i risultati e indirizzare le scelte cliniche. Contemporaneamente, i genetisti si preoccupano dell'impatto dei risultati dei test genetici sui pazienti e i loro familiari.

Stanford University School of Medicine, Stanford, California (USA)

© Copyright 2011, CIC Edizioni Internazionali, Roma

### Sindromi genetiche

#### *Cancro ereditario della mammella e dell'ovaio*

I carcinomi ereditari di mammella e ovaio sono dovuti originariamente a mutazioni *BRCA1/2*, con una prevalenza variabile da 1:300 a 1:800 nella popolazione generale e di 1:40 nelle donne ebraiche Ashkenazi (1-3). Donne portatrici di mutazioni *BRCA1/2* hanno un rischio variabile tra il 40% e il 66% di sviluppare un cancro della mammella nel corso della vita (*lifetime*), e tra il 13% e il 46% per il cancro dell'ovaio (in confronto a valori medi per la popolazione statunitense del 12% e dell'1,5%, rispettivamente); questi tumori spesso compaiono prima dei 50 anni di età (4).

Una diagnosi di prima neoplasia mammaria in età precoce incrementa il rischio futuro di una seconda neoplasia mammaria primitiva (range 19%-63%) (5). Le mutazioni *BRCA1/2* incrementano anche il rischio di carcinoma della mammella maschile (range 1%-7%), carcinoma della prostata e carcinoma del pancreas; in tutti i casi il rischio è maggiore per le mutazioni *BRCA2* rispetto alle *BRCA1* (6-8).

#### *Sindrome di Lynch*

La sindrome di Lynch (*Lynch syndrome*, LS), conosciuta anche come carcinoma del colon non poliposico ereditario o sindrome di Muir-Torre, si associa a un rischio elevato di cancro del colon. La sindrome comporta inoltre un significativo incremento del rischio di sviluppare nel corso della vita cancro dell'ovaio e dell'endometrio, rispettivamente fino al 12% e al 60% (9). La LS è di solito dovuta a una mutazione in uno dei geni preposti alla riparazione dei danni del DNA (*DNA mismatch repair genes*), ovvero *MLH1*, *MSH2*,

*MSH6* e *PMS2*. Altre manifestazioni cliniche della LS sono lesioni cutanee sebacee, carcinomi di stomaco, uretere, vie biliari e pancreas e glioblastoma (10, 11).

#### *Sindrome di Li-Fraumeni*

La sindrome di Li-Fraumeni (*Li-Fraumeni syndrome*, LFS) si associa a mutazioni nelle cellule germinali del gene oncosoppressore *TP53*. Ciò determina una predisposizione ereditaria ad alta penetranza allo sviluppo di sarcomi come pure all'insorgenza precoce di cancri mammari, cerebrali, del corticosurrene e di altri organi. I soggetti affetti da LFS hanno un rischio assoluto di comparsa di un qualsiasi tumore del 50% entro i 30 anni di vita e del 90% entro i 60 anni (12). La LFS è in causa fino all'1% dei casi di tumore della mammella negli Stati Uniti; questi tumori possono avere un fenotipo particolare, esprimendo recettori ormonali e HER2/neu (13,14). La frequenza di mutazioni *de novo* è stimata tra il 7 e il 20%, per cui lo studio del gene *TP53* può essere appropriato in pazienti selezionati con anamnesi familiare negativa per neoplasie (15).

#### *Sindrome di Cowden*

La sindrome di Cowden (*Cowden syndrome*, CS) comporta una maggiore suscettibilità a tumori di mammella, tiroide, endometrio e colon e alla comparsa di amartomi benigni in più organi. Manifestazioni visibili della sindrome sono la macrocefalia e la papilomatosi del volto, della mucosa orale, della lingua e degli arti, che diviene ubiquitaria entro i 30 anni di età. Il rischio di cancro mammario nel corso della vita varia tra il 25% e il 50%, con un'età media alla diagnosi tra i 38 e i 46 anni. Il rischio di carcinoma endometriale è stimato tra il 5% e il 10% (16,17).

In circa l'80% dei pazienti che soddisfano i criteri clinici per la diagnosi di sindrome di Cowden sono state identificate mutazioni del gene *PTEN* nelle cellule germinali; in almeno la metà di questi pazienti l'anamnesi familiare è negativa per CS (18). La frequenza di CS è valutata 1:200.000, ma è verosimilmente sottostimata (19).

#### *Carcinoma gastrico diffuso ereditario*

La sindrome del carcinoma gastrico diffuso ereditario si associa a mutazioni del gene *CDH1* e si caratterizza per un rischio dell'80% di sviluppare un cancro gastrico nel corso della vita (20-22). In donne con mutazioni *CDH1* il rischio *lifetime* di carcinoma lobulare della mammella aumenta fino al 60%; la prevalenza di mutazioni *CDH1* è comunque bassa (1%) in donne con comparsa in età precoce o storia familiare di carcinoma lobulare della mammella (20,21,23). Mutazioni *CDH1* sono state identificate in una percentuale variabile tra il 25% e il 50% delle famiglie con cancro gastrico diffuso e cancro lobulare della mammella (21,24).

#### *Sindrome di Peutz-Jeghers*

La sindrome di Peutz-Jeghers (*Peutz-Jeghers syndrome*, PJS), dovuta ad alterazioni del gene *STK11*, si manifesta con la comparsa di polipi amartomatosi gastrointestinali che determinano invaginazioni e occlusione intestinali. Le mutazioni *STK11* incrementano il rischio di carcinomi mammari, ovarici, del collo, del pancreas, gastrici e del colon, oltre che di tumori benigni dei cordoni sessuali. Il rischio di cancro mammario aumenta fino all'8% entro i 40 anni di età e fino al 32% entro i 60 anni. La metà dei soggetti con mutazioni *STK11* ha anamnesi familiare negativa per PJS (25).

#### *Neurofibromatosi di tipo 1*

La neurofibromatosi di tipo 1 (*neurofibromatosis-1*, NF-1), che ha una prevalenza di 1:3000 nati vivi, si manifesta con neurofibromi cutanei, tumori maligni della guaina dei nervi periferici e difficoltà di apprendimento (26). Uno studio recente su donne affette da NF-1 ha dimostrato un incremento di 5 volte del rischio di sviluppare un carcinoma mammario prima dei 50 anni di età e da 3 a 4 volte di quello *lifetime* (27).

## **Sindromi genetiche**

I test genetici sono diventati sempre più accessibili, ma essi non riescono ancora ad avere un'utilità pratica significativa per la popolazione poiché soltanto dal 5% al 15% dei cancri di mammella e ovaio sono dovuti a una mutazione genetica identificabile. Le linee guida basate sull'evidenza specificano i criteri per discriminare le pazienti che possono trarre il maggior beneficio da test e consulenza genetici (Tab. 1) (28).

I medici dovrebbero chiedere una consulenza specialistica per la valutazione del rischio di cancro ereditario in pazienti con anamnesi familiare positiva per tumori a comparsa precoce in più generazioni. Cancro di ovaio, peritoneo (primitivi), tube di Falloppio e mammella maschile sono comunque indicazioni alla consulenza genetica e al test per la ricerca di mutazioni *BRCA1/2*, anche se l'anamnesi familiare è negativa. Inoltre, in alcuni gruppi etnici sono prevalenti determinate mutazioni causali (dette anche *fondanti*): ad esempio, in pazienti di discendenza ebrea Ashkenazi la frequenza di mutazioni *BRCA1/2* è di 1:40, tale da giustificare l'opportunità del test genetico in presenza di un'anamnesi personale positiva per cancro mammario indipendentemente dall'età di comparsa (28-30).

Per pazienti di discendenza Ashkenazi, i criteri per procedere al test possono essere meno stringenti in casi particolari. Mutazioni *BRCA1/2* causali sono presenti in numerosi altri gruppi etnici, quali quelli di discendenza islandese, franco-canadese, svedese, norvegese e polacca, anche se meno frequentemente che ne-

TABELLA 1 - INDICAZIONI ALLA CONSULENZA SPECIALISTICA PER LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CANCRO EREDITARIO.

| Cancro della mammella   | Possibili sindromi genetiche   | Bibliografia      |
|---|--|-------------------|
| Cancro della mammella in età precoce <ul style="list-style-type: none"> <li>• età ≤45 anni</li> <li>• età &lt;30 anni</li> </ul>  | Cancro ereditario mammella/ovaio (HBOC, hereditary breast/ovarian cancer; <i>BRCA 1/2</i> )<br>Sindrome di Li-Fraumeni (gene <i>TP53</i> ) | 39-41             |
| Cancro della mammella negativo per recettori estrogeni, progesterone e HER2, età ≤60 anni   | HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )   | 42, 43            |
| Due carcinomi della mammella primitivi  | HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )   | 28, 44            |
| Carcinoma della mammella maschile   | HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )   | 45                |
| Carcinoma della mammella ad un'età ≤50 anni con <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥1 parente stretto* con cancro della mammella ad un'età ≤50 anni</li> <li>• ≥1 parente stretto* con cancro ovarico</li> </ul>  | HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )   | 28, 44            |
| Carcinoma della mammella, discendenza ebrei Ashkenazi   | HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )   | 3                 |
| Carcinoma della mammella con macule pigmentate e rilevate sulle labbra  | Sindrome di Peutz-Jeghers (gene <i>STK11</i> )   | 25                |
| Carcinoma della mammella con una o più delle seguenti patologie nello stesso ramo della famiglia <ul style="list-style-type: none"> <li>• sarcoma</li> <li>• carcinoma del corticosurrene</li> <li>• tumori cerebrali</li> <li>• leucemia, linfoma</li> </ul>                             | Sindrome di Li-Fraumeni (gene <i>TP53</i> )  | 7, 17, 21, 39, 46 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma tiroideo</li> <li>• carcinoma endometriale</li> <li>• lesioni cutanee</li> <li>• papillomatosi orale</li> </ul>  | Sindrome di Cowden (gene <i>P TEN</i> )  |                   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma gastrico diffuso</li> <li>• carcinoma del pancreas</li> </ul>  | Cancro gastrico diffuso ereditario (gene <i>CDH1</i> )<br>HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )   |                   |
| Cancro ovarico  | Possibili sindromi genetiche   | Bibliografia      |
| Cancro ovarico a qualsiasi età  | HBOC (geni <i>BRCA 1/2</i> )<br>Sindrome di Lynch (geni <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> )  | 28, 47            |
| Altri tumori  | Possibili sindromi genetiche   | Bibliografia      |
| Carcinoma del colon o dell'endometrio a un'età < 50 anni oppure <ul style="list-style-type: none"> <li>• entrambi i tumori a qualsiasi età</li> <li>• parenti con tumori ginecologici, dell'uretra, del rene, dello stomaco o del tenue</li> <li>• macchie melanotiche labiali</li> </ul> | Sindrome di Lynch (geni <i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2</i> )<br>Sindrome di Peutz-Jeghers (gene <i>STK11</i> )                                  | 25, 48            |
| Anamnesi personale di cancro multipli primitivi   | Sindrome di Li-Fraumeni (gene <i>TP53</i> )  | 39, 46            |
| Anamnesi familiare o personale di <ul style="list-style-type: none"> <li>• carcinoma dei plessi coroidei</li> <li>• carcinoma del corticosurrene</li> <li>• sarcoma, soprattutto se prima dei 35 anni di età</li> </ul>   | Sindrome di Li-Fraumeni (gene <i>TP53</i> )  | 39, 46            |

\* Generalmente si intende per 'parente stretto' un parente di primo o secondo grado.

gli Ashkenazi. Aspetti chiave della selezione dei pazienti sono la comprensione dei modelli di ereditarietà genetica, le metodiche disponibili per i test e l'impatto dei risultati dei test sulla gestione clinica del paziente.

Poiché le sindromi neoplastiche ereditarie conosciute e appena descritte hanno una trasmissione di tipo autosomico dominante, le mutazioni possono essere ereditate con identica frequenza sia dalla linea familiare paterna che materna. In famiglie con pochi membri di sesso femminile si possono manifestare pochi casi di cancro mammario od ovarico, anche se in esse sono presenti le pericolose mutazioni *BRCA1/2*. Adozioni, morti precoci multiple dovute a eventi catastrofici (guerra, genocidio) o procedure, come la ovariectomia, che riducono il rischio neoplastico possono renderne più difficile una valutazione accurata.

Quando possibile, il test genetico va prima di tutto proposto al soggetto affetto dal cancro in questione, nel quale i risultati hanno maggiore probabilità di essere positivi e possono quindi fornire indicazioni per il test specifico da utilizzare nei familiari sani.

Per i pazienti già testati senza che sia stato possibile identificare una mutazione causale, esistono test integrativi come quello per l'individuazione del riarrangiamento complesso di *BRCA1/2*, disponibile nella pratica clinica dal 2006. Questi test addizionali identificano delezioni e riarrangiamenti genici che possono sfuggire al routinario sequenziamento completo e che rappresentano fino al 18% di tutte le mutazioni *BRCA1/2* (31).

Infine, alcuni pazienti sono poco disponibili a sottoporsi al test genetico perché hanno avuto un tumore in un passato lontano e non si rendono conto che esso è ancora una minaccia concreta. Il test potrebbe infatti fornire importanti informazioni sul rischio personale di una seconda neoplasia primitiva, oltre a stimare il rischio cancro nei familiari.

## Valutazione del rischio genetico neoplastico e *counseling*

La valutazione clinica di uno specialista in genetica dei tumori impone, oltre alla revisione di preparati istologici e cartelle cliniche, la raccolta e l'analisi dettagliata di un albero genealogico con almeno tre generazioni. I consulenti genetisti sono medici con esperienza specifica che possono aiutare pazienti e familiari a capire i risultati dei loro test genetici. I risultati spesso sono complicati e la loro appropriata interpretazione richiede l'integrazione della storia medica personale e familiare del soggetto.

Generalmente un risultato positivo è inequivocabile, indicando la scoperta di una mutazione patogena che ha determinato i cancri osservati in una famiglia. Tuttavia, una presa in carico appropriata del paziente

esige di attivarsi prontamente per coordinare la gestione clinica, affrontare l'impatto psicologico e discutere sulle implicazioni familiari del risultato. Resta un argomento dibattuto se debba essere il medico ad avvertire i familiari a rischio (32). È fondamentale identificare il ramo della famiglia da cui la mutazione ha avuto origine e comunque informare i parenti, ai quali va consigliato di sottoporsi a test genetici mirati.

Il *follow-up* familiare può rivelarsi impegnativo e difficile. I consulenti genetisti sono esperti nell'identificare il ramo familiare a rischio di essere portatore della mutazione, e quindi chi è in tal senso necessario informare, fornendo un aiuto nella comunicazione dei risultati dei test e nell'appropriata indicazione della consulenza specialistica per i membri della famiglia.

Se il test per una mutazione già individuata in una specifica famiglia è negativo, si parla di risultato "vero negativo". I risultati veri negativi 'separano' di fatto il paziente dalla storia neoplastica della sua famiglia. Anche se rassicuranti, questi risultati possono essere difficili da credere per un paziente con la vita segnata dalla paura per il rischio di un cancro ereditario. È bene tuttavia che gli specialisti valutino il rischio cancro residuo, sulla base dell'anamnesi familiare e di altri fattori non correlati alla mutazione familiare specifica, e provvedano a fornire le opportune raccomandazioni per la gestione del caso.

Forse il più problematico dei risultati è quello "negativo di significato indeterminato", ovvero quando i test genetici disponibili non riescono a identificare una mutazione e nessuna mutazione causale è stata ancora individuata nella famiglia. Occorre enfatizzare in questi casi la necessità di una sorveglianza basata sull'anamnesi familiare perché è altamente probabile l'esistenza di una predisposizione ereditaria correlata a geni non ancora identificati. I consulenti dovrebbero suggerire cautela ai pazienti nell'interpretare un risultato negativo con significato indeterminato come assenza di rischio neoplastico.

Se correttamente utilizzati, i modelli statistici (Gail, Claus, Tyrer-Cuzick o IBIS), basati sullo studio di migliaia di famiglie con carcinoma mammario, possono fornire una stima del rischio *lifetime* di cancro della mammella. Ogni modello prende in considerazione fattori differenti; i modelli Claus e IBIS analizzano la storia familiare oltre i parenti di primo grado. Le stime *lifetime* possono orientare interventi calibrati sul rischio cancro, quale, ad esempio, l'integrazione della risonanza magnetica mammaria alla mammografia standard di screening (33).

Infine, il test standard nella pratica clinica, ovvero il sequenziamento completo di *BRCA1/2* o altri geni di predisposizione alla comparsa di tumori, può identificare varianti di incerto significato (*variants of uncertain significance*, VUS), spesso modificazioni di un singolo

nucleotide con impatto sconosciuto sulla funzionalità della proteina codificata. L'analisi epidemiologica delle VUS a livello di popolazione potrebbe contribuire al loro inquadramento come polimorfismi benigni o mutazioni dannose (34). Le VUS sono difficili da interpretare. Anche se preoccupanti, di regola non devono indurre a modificare l'approccio clinico finché non si arriverà a classificarle in maniera migliore. I consulenti genetisti possono facilitare l'interpretazione delle VUS attraverso una revisione della letteratura e consigliare di estendere i test ai parenti per chiarirne il significato.

### Implicazioni sociali, psicologiche e mediche dei test genetici

Prima di sottoporsi al test genetico, i pazienti devono essere consapevoli che un risultato positivo comporterà la raccomandazione di sottoporsi a protocolli invasivi, intensivi e frequenti per prevenire il cancro o diagnosticarlo precocemente (28). Sempre più spesso i risultati dei test genetici guidano la terapia oncologica mirata. L'emergente efficacia degli inibitori della poli-(ADP-ribosio)-polimerasi nei tumori *BRCA1/2*-associati ne è un importante esempio (35). Queste considerazioni potrebbero influenzare la volontà del paziente di sottoporsi ai test genetici, senza i quali le raccomandazioni mediche non potrebbe essere altrettanto mirate.

I professionisti coinvolti debbono tenere nella massima considerazione l'impatto emotivo di un risultato positivo del test genetico, con particolare attenzione a età e maturità del paziente. Negli Stati Uniti il test genetico è legale su adulti consenzienti dai 18 anni in poi.

Tuttavia il test è spesso opportunamente differito a un'età in cui la gestione clinica potrebbe modificarsi in caso di positività (ad esempio, a 25 anni nelle donne portatrici di mutazioni *BRCA1/2*). Il consenso informato è imperativo e presuppone l'accertamento che il paziente abbia compreso rischi, benefici e limiti del test.

Al contrario di altri test clinici, quelli genetici hanno un impatto psicologico duraturo non soltanto sul paziente ma anche su tutta la sua famiglia, che può essere più o meno preparata a queste informazioni così delicate. Molti pazienti sono preoccupati per possibili discriminazioni su base genetica. Negli Stati Uniti, una legge federale del 2008 (*Genetic Information Nondiscrimination Act*) tutela contro discriminazioni in ambito sanitario e lavorativo basate su dati genetici e la gran parte degli Stati ha emanato ulteriori provvedimenti giuridici di salvaguardia (36); tuttavia, assicurazione sulla vita, assicurazione contro gli infortuni e assistenza socio-sanitaria per patologie croniche spesso non sono garantite dalle leggi esistenti.

Si stima che oltre 300.000 donne statunitensi abbiano un rischio ereditario elevato di sviluppare un cancro di mammella od ovaio (1,37,38). Il set di test genetici disponibili per determinare il rischio individuale è sempre più ampio, anche se i risultati possono ancora essere non dirimenti o di complessa interpretazione. Gli specialisti in genetica dei tumori forniscono una valutazione globale del rischio, *counseling* e raccomandazioni gestionali a pazienti e familiari con predisposizione ereditaria per tumori della mammella e dell'ovaio.

da "Contemporary OB/GYN" n. 2011; 56 (4): 30-40  
(Traduzione di Alessandro Maturo,  
"Sapienza" Università di Roma)

### Bibliografia

1. Kurian, AW. *BRCA1* and *BRCA2* mutations across race and ethnicity: distribution and clinical implications. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2010;22(1):72-78.
2. John EM, Miron A, Gong G, et al. Prevalence of pathogenic *BRCA1* mutation carriers in 5 US racial/ethnic groups. *JAMA.* 2007;298(24):2869-2876.
3. Struwing JP, Abeliovich D, Peretz T, et al. The carrier frequency of the *BRCA1* 185delAG mutations is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet.* 1995;11(2):198-200.
4. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329-1333.
5. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, et al. Contralateral breast cancer risk in *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):5887-5892.
6. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, et al. Germline *BRCA* mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2010;16(7):2115-2121.
7. Greer JB, Whitcomb DC. Role of *BRCA1* and *BRCA2* mutations in pancreatic cancer. *Gut.* 2007;56(5):601-605.
8. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male *BRCA1* and *BRCA2* mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(23):1811-1814.
9. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, et al. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81(2):214-218.
10. Watson P, Bützow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;82(2):223-228.
11. Barrow E, Alduaij W, Robinson L, et al. Colorectal cancer in HNPCC: cumulative lifetime incidence survival and tumour distribution. A report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet.* 2008;74(3):233-242.
12. Lustbader ED, Williams WR, Bondy ML, Strom S, Strong LC. Segregation analysis of cancer in families of childhood soft-tissue-sarcoma patients. *Am J Hum Genet.* 1992;51(2):344-356.

13. Sidransky D, Tokino T, Helzlsouer K, et al. Inherited *p53* gene mutations in breast cancer. *Cancer Res.* 1992;52(10):2984-2986.
14. Wilson JR, Bateman AC, Hanson H, et al. A novel HER2-positive breast cancer phenotype arising from germline TP53 mutations. *J Med Genet.* 2010;47(11):771-774.
15. Gonzalez KD, Buzin CH, Noltner KA, et al. High frequency of de novo mutations in Li-Fraumeni syndrome. *J Med Genet.* 2009;46(10):689-693.
16. Brownstein MH, Wolf M, Bikowski JB. Cowden's disease: a cutaneous marker of breast cancer. *Cancer.* 1978;41(6):2393-2398.
17. Pilarski R, Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up (again)? Expanding mutational and clinical spectra of the *PTEN* hamartoma tumour syndrome. *J Med Genet.* 2004;41(5):323-326.
18. Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, et al. Germline *PTEN* promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant *PTEN* protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase(Akt pathway). *Am J Hum Genet.* 2003;73(2):404-411.
19. Nelen MR, Kremer H, Konings IB, et al. Novel *PTEN* mutations in patients with Cowden disease: absence of clear genotype-phenotype correlations. *Eur J Hum Genet.* 1999;7(3):267-273.
20. Pharoah PD, Guilford P, Caldas C; International Gastric Cancer Linkage Consortium. Incidence of gastric cancer and breast cancer in *CDH1* (E-cadherin) mutations carriers from hereditary diffuse gastric cancer families. *Gastroenterology.* 2001;121(6):1348-1353.
21. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet.* 2010;47(7):436-444.
22. Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of epigenetic and genetic 2nd hits in *CDH1* during hereditary diffuse gastric cancer syndrome progression. *Gastroenterology.* 2009;136(7):2137-2148.
23. Kaurah P, MacMillan A, Boyd N, et al. Founder and recurrent *CDH1* mutations in families with hereditary diffuse gastric cancer. *JAMA.* 2007;297(21):2360-2372.
24. Schrader KA, Masciari S, Boyd N, et al. Germline mutations in *CDH1* are infrequent in women with early-onset or familial lobular breast cancers. *J Med Genet.* 2011;48(1):64-68.
25. Lim W, Olschwang S, Keller JJ, et al. Relative frequency and morphology of cancers in *STK11* mutation carriers. *Gastroenterology.* 2004;126(7):1788-1794.
26. Walker L, Thompson D, Easton D, et al. A prospective study of neurofibromatosis type 1 cancer incidence in the UK. *Br J Cancer.* 2006;95(2):233-238.
27. Sharif S, Moran A, Huson SM, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. *J Med Genet.* 2007;44(8):481-484.
28. Daly MB, Axilbund JE, Buys S, et al. Genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. *J Natl Compr Canc Netw.* 2010;8(5):562-594.
29. Roa BB, Boyd AA, Volcik K, Richards CS. Ashkenazi Jewish population frequencies for common mutations in *BRCA1* and *BRCA2*. *Nat Genet.* 1996;14(2):185-187.
30. Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of *BRC1A1* and *BRC2A2* among Ashkenazi Jews. *N Engl J Med.* 1997;336(20):1401-1408.
31. Palma MD, Domchek SM, Stopfer J, et al. The relative contribution of point mutations and genomic rearrangements in *BRC1A1* and *BRC2A2* in high-risk breast cancer families. *Cancer Res.* 2008;68(17):7006-7014.
32. Storm C, Agarwal R, Offit K. Ethical and legal implications of cancer genetic testing: do physicians have a duty to warn patients', relatives about possible genetic risks? *J Oncol Pract.* 2008;4(5):229-230.
33. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. American Cancer Society guidelines for breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(2):75-89.
34. Hall MJ, Reid JE, Burbidge LA, et al. *BRC1A1* and *BRC2A2* mutations in women of different ethnicities undergoing testing for hereditary breast-ovarian cancer. *Cancer.* 2009;115(10):2222-2233.
35. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from *BRC1A* mutation carriers. *N Engl J Med.* 2009;36(2):123-134.
36. Hudson KL, Holohan MK, Collins FS. Keeping pace with the times--the Genetic Information Nondiscrimination Act of 2008. *N Engl J Med.* 2008;358(25):2661-2663.
37. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, et al. Population *BRC1A1* and *BRC2A2* mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(23):1694-1706.
38. Whittemore AS, Gong G, John EM, et al. Prevalence of *BRC1A1* mutation carriers among US non-Hispanic whites. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(12):2078-2083.
39. Gonzalez KD, Noltner KA, Buzin CH, et al. Beyond Li Fraumeni Syndrome: clinical characteristics of families with *p53* germline mutations. *J Clin Oncol.* 2008;27(8):1250-1256.
40. Lalloo F, Varley J, Moran A, et al. *BRC1A1*, *BRC2A2* and *TP53* mutations in very early-onset breast cancer with associated risks to relatives. *Eur J Cancer.* 2006;42(8):1143-1150.
41. Weitzel JN, Lagos VI, Cullinane CA, et al. Limited family structure and *BRC1A* gene mutation status in single cases of breast cancer. *JAMA.* 2007;297(23):2587-2595.
42. Kwon JS, Gutierrez-Barrera AM, Young D, et al. Expanding the criteria for *BRC1A* mutation testing in breast cancer survivors. *J Clin Oncol.* 2010;28(27):4214-4220.
43. Young SR, Pilarski RT, Donenberg T, et al. The prevalence of *BRC1A1* mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer.* 2009;9:86.
44. American College of Obstetricians and Gynecologists; ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology; ACOG Committee on Genetics; Society of Gynecologic Oncologists. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Obstet Gynecol.* 2009;113(4):957-966.
45. Friedman LS, Gayther SA, Kurosaki T, et al. Mutation analysis of *BRC1A1* and *BRC2A2* in a male breast cancer population. *Am J Hum Genet.* 1997;60(2):313-319.
46. Tinat J, Bougeard G, Baert-Desurmont S, et al. 2009 version of the Chompret criteria for Li Fraumeni syndrome. *J Clin Oncol.* 2009;27(26):e108-e109.
47. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. *BRC1A1* and *BRC2A2* mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer.* 2005;104(12):2807-2816.
48. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):261-268.