

CONSEJO GENÉTICO

Pedro Pérez Segura y Eduardo Díaz-Rubio

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Resumen

El cáncer hereditario afecta entre un 5 y 10% de todos los cánceres que, en la actualidad, se ven a diario en una consulta de oncología médica. Sin embargo, el conocimiento que la mayoría de los oncólogos tienen sobre esta materia es, en general, escaso.

Los avances tanto moleculares como clínicos en este área nos han permitido, por un lado, detectar las personas que realmente presentan riesgo de padecer un determinado tipo de cáncer por ser portadores de una mutación germinal en algún gen de predisposición (tests genéticos) y, por otro lado, la posibilidad de reducir el riesgo de padecer dicha enfermedad hasta casi el 100% (cirugías profilácticas).

En este trabajo se analiza el estado del arte en determinados aspectos del cáncer hereditario y su manejo clínico, así como un breve repaso de las implicaciones psicológicas que este tipo de asesoramiento puede conllevar.

Palabras clave: Consejo genético; cáncer hereditario; psicología; prevención.

Abstract

Hereditary cancer affects 5-10% of the oncologic patients that we see ordinary in a medical oncology department. However, the great majority of the oncologist have a little knowledge about this issue.

The molecular and clinical advances in this field has provided us to detect high risk people to suffer some types of cancer, because they are germline mutation carriers in any susceptibility genes (genetic tests) and, also, the possibility of reduce the risk of suffering this disease almost in 100% of the cases (prophylactic surgery).

In this paper we analyze the state-of-the-art in some aspects of hereditary cancer and its clinical management, also a little revision about the psychological situations in this type of clinical counselling.

Key words: Genetic counselling; hereditary cancer; psychology; prevention.

El cáncer hereditario engloba entre el 5%-10% de todas las neoplasias que se diagnostican anualmente. La importancia de este pequeño número de tumores radica no en su incidencia o en su forma de tratamiento sino en que son la clave que nos puede ayudar a detectar o localizar personas sanas que presentan predisposición hereditaria a padecer determinados tipos de cánceres por el simple hecho de haber nacido en una familia concreta. Lógicamente, ese porcentaje tan pequeño de afectados en comparación con las personas que sufren cánceres esporádicos se incrementa de manera muy importante cuando incor-

paramos a nuestro trabajo de selección de individuos de alto riesgo a los familiares próximos de los pacientes que sufren cánceres hereditarios.

Pero, ¿cómo podemos sospechar que nos encontramos ante un paciente con cáncer que padece un tumor de origen hereditario? Existen una serie de datos clínicos que nos pueden hacer sospechar que nos encontramos ante un tumor de estas características y que son fácilmente extraíbles de la historia clínica habitual; entre ellas cabe destacar:

- Edad precoz de diagnóstico;
- Cáncer bilateral (cuando el órgano afectado es par);
- Múltiples familiares afectados de cáncer;
- Transmisión vertical de la enfermedad;

Correspondencia:

Pedro Pérez Segura.
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Clínico San Carlos.
C/ Profesor Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid.
E-mail: perezsegura@yahoo.com

- Presencia de otras anormalidades, benignas y/o malignas, que se engloben dentro de un síndrome conocido;
- Presencia de varios cánceres en el mismo paciente.

Todos estos datos se extrapolan fácilmente de la historia clínica, arma fundamental a la hora de detectar pacientes afectados de cáncer hereditario. Una buena anamnesis y un excelente árbol genealógico son suficientes para tener un alto índice de sospecha de que nos encontramos ante una situación de este tipo.

Sin embargo, la importancia de estos cánceres hereditarios no se limita a la detección de personas de alto riesgo de padecer cáncer sino que existen otras razones por las que prestarle el máximo interés a este tipo de patología. En primer lugar, la existencia de una predisposición genética nos puede ayudar a estudiar y comprender los pasos esenciales de la carcinogénesis de algunos tumores. Esto es de gran importancia ya que, aparentemente, las alteraciones somáticas que podemos encontrar en la mayoría de los tumores no difiere en los cánceres hereditarios de los esporádicos. En segundo lugar, la predisposición hereditaria se suele acompañar de otras anormalidades en el desarrollo y control del crecimiento celular.

Es conveniente diferenciar entre cáncer hereditario y agregación familiar. En el primer caso nos estamos refiriendo a síndromes oncológicos donde se conoce perfectamente qué tumores se producen así como la alteración genética que los inicia y desarrolla; es el caso de las poliposis familiares, las neoplasias endocrinas múltiples o la enfermedad de von Hippel-Lindau. En la situación de agregación familiar nos encontramos ante individuos que tienen un riesgo mayor que la población general de padecer determinado tipo de cáncer; en muchos casos no conocemos la alteración genética que se relaciona con ellos o, incluso, puede no existir ninguna anomalía de este tipo como causa del tumor. En estas personas, en principio, su

riesgo puede venir determinado por la presencia de alteraciones genéticas mínimas pero que afectan a gran parte de la población o bien por la presencia de un gen raro que afecte a unos pocos. Para poder diferenciar estas dos posibilidades se realiza lo que se denomina "análisis de segregación". En dicho análisis se estudia el patrón de aparición de cáncer en familias con gran cantidad de casos detectados sin conocimiento previo de la historia familiar. Este análisis nos dirá si el patrón de transmisión es dominante, recesivo o poligénico; incluso puede valorar la importancia de factores ambientales o epigenéticos en la herencia de ese tipo de tumor. En la mayoría de las neoplasias más frecuentes (colon, mama, ovario) la predisposición suele ser dominante, en relación con un gen de alta penetrancia que afecta a un número escaso de tumores (p. ej., síndromes de mama-ovario o cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC)).

Los avances en las técnicas de diagnóstico molecular nos han permitido conocer qué alteraciones genéticas existen en la mayoría de los síndromes de cáncer hereditario, pero sólo podemos utilizarlos en la práctica clínica en unos cuantos (Ver Figura 1). Además, en un número muy escaso de estos síndromes podremos tomar medidas efectivas para los portadores de mutación y evitar que se desarrolle la enfermedad.

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) ^(1,2) publicó en 1997 una relación de los síndromes hereditarios de los cuales se conocía la alteración molecular que los producía; los dividía en 3 grupos según la indicación de realizar dichos tipos de tests en función del beneficio que las personas podían obtener al conocerse el resultado de tales pruebas.

Grupo 1. Familias con síndromes de cáncer hereditario para los cuales un resultado positivo o negativo implica cambios en la actitud médica o manejo prenatal y, para los cuales, el test genético está considerado como parte del manejo habitual de las familias afectadas.

| Síndrome | Gen |
|--------------------------------|-----|
| Poliposis adenomatosa familiar | APC |
| MEN 2a | RET |
| Retinoblastoma | RB1 |
| Von Hippel-Lindau | VHL |
| Síndrome de Bloom | BLM |
| Neurofibromatosis 1 | NF1 |
| Neurofibromatosis 2 | NF2 |

Grupo 2. Test para síndromes hereditarios en los cuales la identificación de un individuo no portador en una familia que segrega una mutación conocida podría conferir ventajas psicológicas, pero para los cuales el beneficio médico de la identificación de un heterocigoto (portador) se presume pero no está establecido.

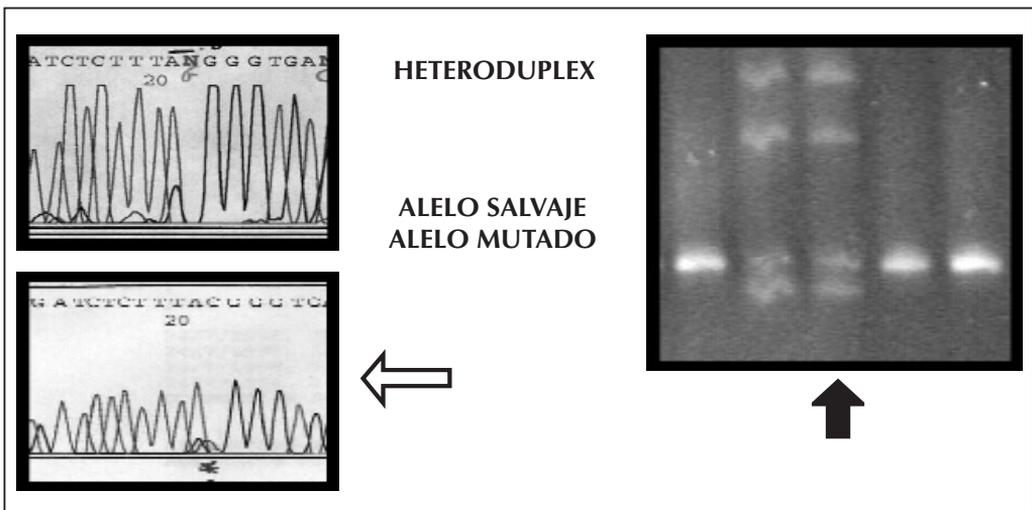
| Síndrome | Gen |
|----------------------------|-----------|
| HNPCC | MMR |
| Mama-ovario | BRCA1/2 |
| Li-Fraumeni | P53 |
| Melanoma y sdrs. asociados | p16, CDK4 |

Grupo 3. Test para individuos sin una historia familiar de cáncer en los cuales la significación de la detección de una mutación germinal no está clara; o bien test para síndromes hereditarios en los que se han identificado mutaciones germinales sólo en un pequeño número de familias, o para los cuales el beneficio clínico de la identificación de un heterocigoto (portador) no está establecido.

| Síndrome | Gen |
|-----------------------|------|
| Sdr- de Gorlin | hPTH |
| Ataxia-telangiectasia | ATM |

Estos grupos se recogieron como “recomendaciones” a seguir en la práctica clínica diaria. Probablemente la dirección que han tomado los conocimientos logrados en determinados síndromes en estos últimos años obligará a una nueva revisión de estos grupos, incorporando a la actividad asistencial habitual la determinación de tests genéticos en algunos casos muy concretos

Figura 1 **Detección de mutación en el exón 18 de BRCA1 en la zona de splicing de una de las familias estudiadas en nuestra Unidad. La flecha negra señala el patrón de bandas obtenido tras correr las muestras amplificadas del exón 18 de BRCA1, según la técnica de TGGE (gel de gradiente electroforético por temperatura). La flecha blanca indica la secuenciación de la banda anómala, objetivándose el cambio de guanina por citosina en una zona intrónica próxima al exón 18, lo que produce un stop codon y la consiguiente parada en la producción de la proteína correspondiente.**



de cáncer de mama-ovario hereditario o de HNPCC.

La meta final de la detección de un síndrome hereditario y de la determinación de un test genético es la realización de un adecuado consejo genético, en el caso que esto sea posible. Pero, ¿qué es realmente el consejo genético? Una definición posible sería la de "proceso por el cual se informa a los pacientes, y familiares del mismo, de la posibilidad de padecer un cáncer, de transmitirlo a las siguientes generaciones, de las medidas preventivas y terapéuticas que se pueden realizar así como de la posibilidad de realizar un test genético".

Efectivamente, el consejo genético no engloba obligatoriamente la realización de un test genético (de hecho, en muy pocos casos podremos realizarlo y, en menos casos todavía, la información será lo suficientemente clara como para que podamos tomar alguna decisión en función del resultado).

La función de la consulta de consejo genético es la valoración del riesgo que existe en una determinada familia con criterios de cáncer hereditario de que cada individuo de la misma pueda padecer un determinado tipo de cáncer. Los avances moleculares de los últimos años nos van a permitir realizar estudios de mutaciones en alguno de estos síndromes pero en otros casos no; en esta segunda situación podremos hacer una valoración aproximada del riesgo en función de la historia familiar y los factores exógenos a los que cada individuo de esta familia se ve sometido.

Cuando ya se ha valorado este riesgo y se comprueba que está por encima del asumido por la población general se le debe comentar a cada sujeto los beneficios y perjuicios de conocer esta información, tanto desde el punto de vista médico como psicológico y social, así como las posibilidades de manejo de esta situación haciendo hincapié en las limitaciones de las mismas. En el caso de que exista un test genético adecuado a ese caso en concreto deberemos explicar a la persona que consulta las posibilidades que existen de que el resultado sea positivo, negativo o no informativo,

así como las implicaciones que tendría cada uno de ellos.

Si tras esta información el sujeto sigue interesado en recibir consejo genético procederemos a realizar un test que suele consistir en una extracción de sangre de donde extraeremos el ADN linfocitario para el estudio de mutaciones en el gen o genes probablemente afectados. Previo a esta extracción el paciente ha debido firmar un consentimiento informado donde se recogen varios puntos que van desde: la información específica sobre el test que se va a realizar; las implicaciones del tipo de resultado que se obtenga; las posibilidades de que el test sea negativo, positivo o no informativo; las opciones de valorar el riesgo sin necesidad de acudir a este tipo de pruebas; la posibilidad de transmisión a la descendencia; la fiabilidad técnica de la prueba; los riesgos de distress emocional; el riesgo de implicaciones laborales o de seguros así como de las limitaciones que presenta el manejo médico de las mismas.

Tras la firma de dicho consentimiento se realiza la extracción sanguínea y tras un tiempo de espera hasta obtener el resultado (en algunos casos pueden ser varios meses), deberemos proceder a la comunicación del mismo a las personas implicadas.

La comunicación de los resultados debe ser un proceso al cual las personas que se sometieron al test acuden voluntariamente; en nuestra Unidad les explicamos a los sujetos que se realizan el estudio que son ellos los que nos tienen que llamar para saber si el resultado ya está disponible y concertar una nueva cita para comentar el mismo; esto es así porque en algunos casos concretos, personas que se habían realizado la prueba convencidas de lo que hacían, valoran la situación de otra manera con el paso de esos meses y deciden que no desean saberlo. Esta situación es totalmente aceptable ya que ante todo debe primar el principio de autonomía de cada persona a conocer o no el resultado sobre su información genética y, sobre todo, por que la utilidad de estos tests en algunos casos no está demostrada así como que las medi-

das que podemos tomar tampoco tienen una eficacia demostrada^(3,4).

Los resultados obtenidos tras el estudio de estos genes se pueden clasificar de forma práctica en dos grandes grupos:

1) **Test informativo:** a su vez puede ser:

a) *Positivo:* detección de una mutación patogénica en el seno de una familia con criterios clínicos de cáncer de mama (CM) familiar; en este caso se le informa a la persona interesada de que la presencia aumentada de CM en su familia es secundaria a esa alteración genética y que, en el caso de mujeres portadoras sanas, su riesgo está claramente aumentado respecto a la población general.

b) *Negativo:* detección de personas no portadoras de la mutación en el seno de una familia donde sí se han detectado estas alteraciones; en este caso podremos comentar a los no portadores que el riesgo de padecer un cáncer de mama es similar al de la población general y, por ende, deberá someterse a los controles establecidos para dicho grupo poblacional.

2) **Test no informativo:** nos referimos en este caso a la situación creada por el resultado negativo de una persona que se ha sometido al estudio y de cuya familia no disponemos de ninguna otra muestra; en el caso de que sea una persona sana no podremos saber si se trata de una “no-portadora” en el seno de una familia con mutación o, simplemente, en dicha familia no se localiza mutación a pesar de una gran cantidad de casos oncológicos. En cambio, si nos encontramos con una paciente afectada de cáncer de mama cuyo estudio de mutaciones ha sido negativo y que convive en una familia donde es imposible acceder a otras muestras, podemos estar ante una familia donde no existe mutación en ninguno de los dos genes o puede tratarse de un caso de cáncer esporádico en el seno de una familia con mutación. También dentro de este grupo existen lo que denominamos

“variantes sin clasificar”, es decir, mutaciones que no sabemos realmente si juegan un papel en la patogenia del CM de dicha familia. La mayoría de estas variantes acaban incorporándose con el tiempo al grupo de mutaciones patogénicas o al de los polimorfismos, bien por estudios poblacionales o ensayos funcionales.

En cuanto a la forma de comunicar los resultados a las personas que se han realizado los estudios lo deseable es realizarlo con una entrevista personalizada que bien se puede producir con cada miembro de la familia por separado o con todos en conjunto. Cada una de las situaciones tiene sus pros y sus contras. La información por separado conlleva una discreción máxima sobre el resultado de una persona en concreto y favorece el que el sujeto nos manifieste todas sus preocupaciones o dudas. En cambio, cuando informamos a toda la familia en grupo, probablemente esta facilidad para preguntar se pierde pero ganamos el que todas las personas reciben la misma información y en el mismo momento, evitando errores de interpretación que puedan conllevar malentendidos en el seno familiar.

Un punto de máxima importancia a lo largo de todo el proceso del consejo genético es la confidencialidad: confidencialidad a la hora de recoger los datos en la historia clínica, en el lugar donde se guarda esta información, en el manejo por parte del personal que trabaja con esta información, en la comunicación de resultados y en las personas que tienen acceso a los mismos. Este interés en guardar la confidencialidad de toda la información genética que manejamos implica que a cada persona se le haga conocedor del resultado de su estudio, y nada más que de su estudio, aunque esto pueda implicar el manejo de otras personas.

Las repercusiones psicológicas que el proceso de consejo genético puede producir es un punto fundamental en este tipo de consultas y, en algunos casos, va a requerir la intervención de psicooncólogos especializados en este campo^(5,6). En este aspecto la valoración psicológica no se debe ofrecer

sólo a las personas a las que no conseguimos controlar su distress ante la situación sino que lo recomendable sería que toda persona que se valora en una unidad de consejo genético tenga una valoración por parte de un profesional en este campo a lo largo de todo el proceso del consejo genético, así como en el seguimiento a largo plazo.

Un punto de interés es el del consejo genético en síndromes oncológicos que afectan a niños (retinoblastoma, poliposis colónicas, etc.). Salvo en estos síndromes en los que el conocimiento de la situación de portador va a conllevar unas medidas preventivas que, en algunos casos, pueden salvar la vida de ese niño, no se debe realizar ningún test genético a los menores de edad. El hecho de que no se conozca muy bien hasta qué punto las medidas que podemos tomar son eficaces, que en la mayoría de los casos no se vaya a plantear el inicio de medidas preventivas hasta los 20-25 años, así como el trastorno psicológico que puede conllevar este tipo de pruebas, van a apoyar el no realizar estos tests hasta que la persona no sea, al menos, mayor de edad.

El final de todo consejo genético, entre otras cosas, es el poder ofertar a los sujetos en estudio una serie de medidas preventivas que permitan reducir el riesgo de aparición del cáncer o, en el peor de los casos, su detección precoz. Para ello disponemos de 3 grandes grupos de maniobras médicas: seguimiento, quimioprofilaxis y cirugía.

A) **Seguimiento**⁽⁷⁾: el seguimiento de cada síndrome hereditario irá en función del fenotipo tumoral que cada uno de ellos presente. En el caso de los síndromes de mama-ovario, por ejemplo, centraremos nuestros esfuerzos en la detección precoz del cáncer de mama, ovario, páncreas, colon y próstata, entre otros, ya que son los tumores que claramente se han relacionado con la presencia de mutaciones en alguno de los genes BRCA. Es conveniente recalcar que, salvo en síndromes muy concretos (poliposis colónica familiar, MEN 2a, etc.), la utilidad del seguimiento en síndromes hereditarios de tumores más frecuentes en la pobla-

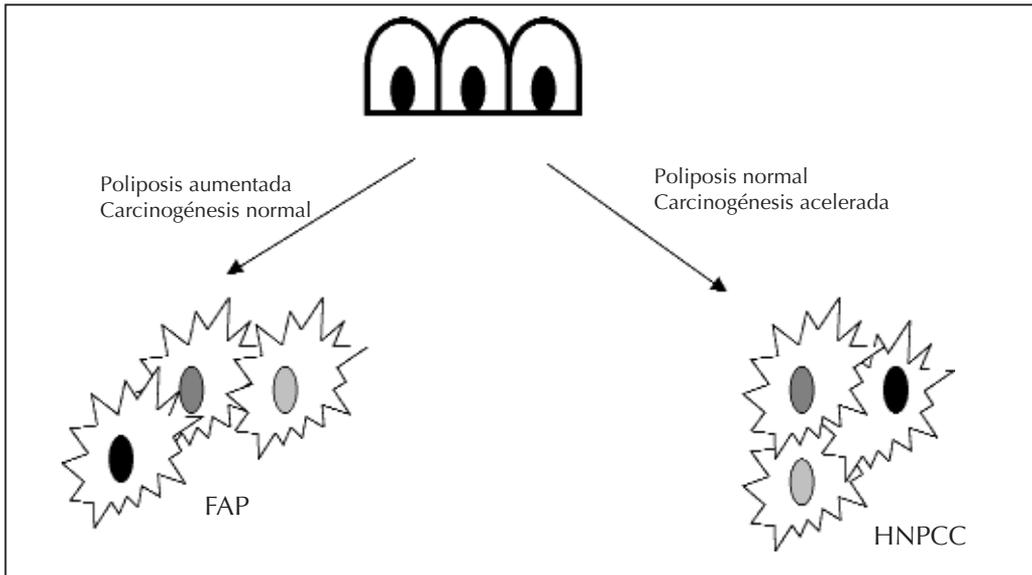
ción general (mama, colon) está apoyado por niveles de evidencia bajos, y éste es un dato que deben conocer las personas que se incluyen en programas de screening en relación con estos síndromes.

La periodicidad de las pruebas de seguimiento deberá ir marcada por el conocimiento que tengamos de la biología de ese tumor en concreto, así como de los mecanismos moleculares que inducen a aparecer y desarrollar un determinado tumor en esos síndromes; por ejemplo, en el caso del cáncer de colon hereditario (Ver Figura 2) el desarrollo del proceso oncogénico es distinto en la poliposis colónica familiar, donde lo que ocurre es que la probabilidad de que se malignice un pólipo se dispara ya que existen cientos o miles de ellos, frente al cáncer de colon hereditario no polipósico (sdr. de Lynch) donde lo que ocurre es una aceleración del proceso de malignización de los pólipos, siendo el número de los mismos normal.

La edad de inicio de estas pruebas tampoco está clara. Al respecto existen 2 posibilidades: por un lado, marcar una edad fija de inicio para cada prueba para todas las personas que vayan a ser seguidas y que pertenezcan a un determinado síndrome hereditario, independientemente del fenotipo que presente dicha familia. Por otro lado, una visión más flexible, y quizá más cercana a la realidad, sería marcar la edad de inicio de dichas pruebas anteponiéndose unos 5-10 años al caso más joven de diagnóstico de cáncer que haya aparecido en dicha familia. Probablemente ésta sea la forma más lógica ya que desconocemos casi todo sobre la correlación genotipo-fenotipo para la mayoría de los síndromes por lo que generalizar a todas las familias implicaría sobreseguir a muchos sujetos o, lo que sería peor, dejar de revisar a personas que presentan un riesgo elevado real.

B) **Quimioprofilaxis**^(8, 9): en la actualidad sólo se ha autorizado por la Food and Drug Administration (FDA) el uso de dos fármacos como prevención en sujetos de alto riesgo, bien por su historia familiar o por otros facto-

Figura 2. Distintos mecanismos de carcinogénesis en el cáncer de colon hereditario



res de riesgo: tamoxifeno en cáncer de mama y celecoxib en poliposis adenomatosa familiar. En el primero de los fármacos, de todos es conocida la utilidad del tamoxifeno en la prevención de segundos tumores mamarios en enfermas de cáncer de mama así como su buena tolerancia, lo que ha conllevado su valoración por parte de algunos grupos, de incluirlo en ensayos de quimioprevención en sujetos de alto riesgo. Uno de estos estudios, NSABP P-1, confiere una disminución del riesgo de padecer cáncer de mama en el grupo de pacientes incluidas del 50%. Sin embargo, un estudio italiano y otro británico, no demuestran ningún beneficio. La crítica de estos estudios no ha lugar en este capítulo, pero sí es interesante reseñar que dichos ensayos han abierto las puertas a estudios de quimioprevención en mujeres de alto riesgo exclusivamente por su historia familiar o por ser portadoras de mutación en BRCA1/2.

En cuanto al celecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa 2, ha sido recientemente autorizado por la FDA como tratamiento en personas con poliposis familiar adenomatosa en espera de ser sometidas a cirugía preventiva. El estudio que ha dado lugar a esta aprobación demuestra

una reducción significativa del número de pólipos frente al uso de placebo.

C) **Cirugía**^(10, 11): el papel de la cirugía se puede contemplar bajo dos aspectos totalmente distintos: terapéutica y prevención.

- 1) *Terapéutica*: el tratamiento quirúrgico de las neoplasias hereditarias debe seguir el mismo enfoque oncológico que seguiría cualquier neoplasia esporádica. En el caso del diagnóstico de un cáncer de mama en una mujer portadora de mutación en BRCA el tratamiento deberá suponer la excisión del tumor primario, bien con mastectomía o cirugía conservadora, seguido de linfadenectomía. De igual manera, el tratamiento posterior que deba recibir la paciente (quimio, hormono y/o radioterapia) vendrá marcado por los factores pronósticos clásicos.
- 2) *Preventiva*: el lugar que ocupa en la actualidad este tipo de terapia está lleno de controversia salvo en casos muy excepcionales, como el de la colectomía en la poliposis adenomatosa familiar o la tiroidectomía en los

síndromes endocrinos múltiples. En la actualidad se postula el hecho de realizar cirugía preventiva, por ejemplo mamaria, en mujeres portadoras de mutación en BRCA cuando el riesgo teórico de padecer cáncer es muy alto o cuando se añaden otros factores de riesgo (mal seguimiento, cancerofobia, difícil interpretación de pruebas radiológicas, etc.).

El problema de este tipo de cirugías no se plantea sólo cuando tenemos que decidir si está indicada o no sino que, aunque esa decisión parezca clara, tampoco está claro cuándo es el momento ideal o qué técnica quirúrgica es la más idónea. De igual manera encontramos diferencias claras en la incidencia de cirugías preventivas en función del área geográfica que se estudia (existen estados de EEUU que llegan a presentar un 50% de mastectomías preventivas en mujeres portadoras de BRCA cuando, en Europa, la incidencia es mucho más baja).

Todo lo comentado sobre las maniobras a seguir con sujetos de alto riesgo de padecer cáncer sólo nos permite tener una idea aproximada de qué beneficios y perjuicios puede obtener una determinada persona al someterse a estas maniobras, por lo que en todo momento será el individuo afecto el que deberá decidir, en función de nuestra información, qué opción tomar.

Por último recordar que todas estas medidas deben ser explicadas detenidamente a las personas que acuden a nuestras consultas, sopesando no sólo la situación médica de dicho sujeto, sino también la psicológica y que siempre, en último punto, debe ser el portador el que tome la decisión que más le convenga. Para que esta decisión sea lo más acertada posible, estas pacientes deben ser atendidas en unidades que aporten un enfoque multidisciplinar e integrado a este proceso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garber JE, Offit K, Olopade OI, Fink D, Barbasch A, Barr P et al. The American Society

of Clinical Oncology Position on Genetic Testing. *Cancer* 1997; Suppl Aug 1; 80 (3): 632-35.

2. Statement of the American Society of Clinical Oncology: Genetic Testing for Cancer Susceptibility. *JCO* 1996; 14 (5): 1730-36.
3. De la Hoya M, Osorio A, Godino J, Sulleiro S, Tosar A, Perez-Segura P et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and cancer phenotype in spanish breast/ovarian cancer families: implications for genetic testing. *Int J Cancer* 2002; 97: 466-71.
4. Kauff ND, Pérez-Segura P, Robson ME, Scheuer L, Siegel B, Schlegler A, et al. Incidence of non-founder BRCA1 and BRCA2 mutations in high-risk ashkenazi breast and ovarian cancer families. *J Med Genetics* 2002; 39: 611-14.
5. Meiser B, Butow P, Friedlander M, Barrat A, Schinieden V, Watson M et al. Impacto psicológico del consejo genético en mujeres con alto riesgo de cáncer de mama familiar. *Eur J Cancer* 2003; 3: 124-30
6. Cruzado JA, Pérez Segura P, Olivera H, Hernández V, Sanz R, Mendoza S, et al. Consejo Genético en Oncología: actitudes y expectativas de los pacientes. *JANO* 2003; LXIV (1463): 64-8.
7. Daly M. NCCN Practice Guidelines: Genetics/Familial High-Risk Cancer Screening. *NCCN Proceedings. Oncology* 1999; 13 (11A): 161-83.
8. Fisher B, Costantino JP, Wickerham D, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM et al. Tamoxifen for Prevention of Breast Cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *JNCI* 1998; 90 (18): 1371-88.
9. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk R, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1946-52.
10. McDonnell SK, Schaid DJ, Myers JL, Grant CS, Donohue JH, Woods JE et al. Efficacy of contralateral prophylactic mastectomy in women with a personal and familial history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3938
11. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *NEJM* 1999; 340: 77-84.