

## Artículo de Revisión

# Mutaciones del gen RAD51 en el cáncer familiar de ovario: revisión de la literatura

Alexandra Madariaga L.<sup>1</sup>, Daniel E. Sanabria S.<sup>2</sup>, Luz Dary Gutiérrez C.<sup>a</sup>

<sup>1</sup>Residente, Programa de Ginecología Oncológica, Hospital de San José. <sup>2</sup>Ginecólogo Oncólogo, Hospital de San José. Bogotá, Colombia.

<sup>a</sup>Bacterióloga Genetista, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Departamento de Genética.

## RESUMEN

**Antecedentes:** En los últimos 15 años, el carcinoma familiar de ovario, ha sido atribuido en su mayoría a mutaciones en BRCA 1 y 2. Sin embargo, aproximadamente el 25% de los nuevos casos se asocian a mutaciones aisladas de genes implicados en el mecanismo de reparación del ADN por recombinación homóloga. Mutaciones monoalélicas de RAD51 han sido identificadas en pacientes con historia de carcinoma mama y ovario, tamizaje negativo para BRCA 1 y 2, y por lo menos con un caso de carcinoma de ovario en el linaje. **Objetivo:** Describir las mutaciones en el complejo RAD51 con el fin de identificar su papel en el cáncer de ovario familiar. **Método:** Se realizó una búsqueda de la literatura en bases de datos de los últimos 10 años con los siguientes términos MeSH: "RAD51", "ovarian cancer", "ovarian neoplasm", "family ovarian cancer". **Resultados:** Se encontró una prevalencia de la mutación en genes del complejo RAD51 que varía entre 0,2% y 2,5%, según la etnia estudiada, siendo una de las causas de tumores serosos de ovario de alto grado en mujeres entre los 57 y 60 años. **Conclusión:** Mutaciones de RAD51 en pacientes negativas para mutaciones de BRCA 1 y 2, se asocian al síndrome familiar mama-ovario, con un aumento del riesgo para carcinoma de ovario, pero sin modificaciones para el carcinoma de mama.

**PALABRAS CLAVE:** *RAD51, cáncer de ovario, neoplasia ovárica, cáncer familiar de ovario*

## SUMMARY

**Background:** In the last fifteen years, familial ovarian carcinoma has been related to BRCA 1 and 2 mutations. However, 25% of new cases of ovarian neoplasm are explained by isolated genes involved in the mechanism of homologous recombination. Patients with family history of ovarian and breast carcinoma, negative for BRCA mutations and at least with one case of invasive ovarian carcinoma have been identify with monoallelic mutations in RAD51. **Objective:** To describe mutations on RAD51 complex, in order to identify its role in familiar ovarian cancer. **Methodology:** A systematic review of the literature of the last ten years involving the main data bases and using the following MeSH terms: "RAD51", "ovarian cancer", "ovarian neoplasm", "family ovarian cancer". **Results:** Prevalence reported for RAD51 mutation is between 0.2 and 2.5%, associated with the ethnicity of the population involved. Also is considered a cause for high grade serous ovarian carcinoma in women between 57 and 60 years old. RAD51C and RAD51D germ line mutations are related to ovarian-breast hereditary syndrome, in negative population for BRCA 1 and 2 mutations. **Conclusion:** Patients with RAD51 mutations, negative for BRCA mutation are associated with ovarian-breast cancer syndrome increasing the risk just for ovarian cancer.

**KEY WORDS:** *RAD51, ovarian cancer, ovarian neoplasm, familiar ovarian cancer*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario se considera responsable de aproximadamente el 6% de todos los cánceres femeninos. Corresponde al 27% de las neoplasias ginecológicas, y al 53% de las muertes femeninas por cáncer (1). En el 2012, la Sociedad Americana de Cáncer reportó 22.280 nuevos casos, y 15.500 muertes por carcinoma de ovario, convirtiéndolo en el cáncer ginecológico más letal (1-3). Mientras que la población general tiene un riesgo durante toda la vida del 1,6% de desarrollar cáncer de ovario (4,5), tener uno o dos familiares en primer grado con este diagnóstico, aumenta el riesgo a un 5 y 7% respectivamente (6-8).

Se creía que por lo menos el 10% de los carcinomas de ovario se asociaban a síndromes heredados, atribuidos casi en su mayoría a mutaciones de BRCA 1 y 2. El riesgo estimado para desarrollar cáncer de ovario de alto grado a los 70 años es de 37% para mutaciones de BRCA 1 y de 21% para BRCA 2 (9,10). Sin embargo datos recientes reportan que por lo menos el 25% de los nuevos casos de carcinoma de ovario, se asocian a mutaciones de genes aislados reparadores del ADN: BARD1, BRIP1, CHEK2, MRE11, MSH6, NBN, PALB2, RAD 50, RAD51C(11) y TP53 (7,12).

La recombinación homóloga se considera un proceso celular fundamental, encargado de reparar las rupturas de la doble cadena del ADN (13). La disfunción de este mecanismo, desencadena inestabilidad genómica, llevando a la translocación cromosómica, deleción, amplificación o pérdida de la heterocigocidad, convirtiéndose en un factor de susceptibilidad para el desarrollo del cáncer (14,15).

El complejo RAD51 está formado por cinco proteínas (RAD51B, RAD51C, RAD51D, XRCC2 y XRCC3), las cuales se ensamblan en polímeros que envuelven las hebras de ADN, en los puntos de ruptura, convirtiéndose en un transductor de la señalización del daño celular, catalizando el apareamiento con la hebra homóloga de ADN (13,15). Adicionalmente, se describe como un activador de los puntos de chequeo celular, fosforilando CHEK2 y frenando el ciclo celular en respuesta a daños del ADN (15-17).

Los niveles de expresión del gen juegan un papel central en la regulación de la recombinación homóloga. Mutaciones que reducen su actividad, aumentan la sensibilidad al daño de la doble cadena de ADN, reduciendo las tasas de reparación y aumentando la inestabilidad genómica (15,18). Igualmente, se han descrito alteraciones en la concentración de RAD51, desencadenantes de resistencia a la quimio-radioterapia en los tumores de ovario de alto grado (18). Las mutaciones monoalélicas de la línea germinal de RAD51, se han visto implicadas en el desarrollo de cáncer familiar de ovario, en pacientes con tamizaje previo negativo para BRCA 1 y 2 (11,18).

RAD51 ha sido postulado como blanco molecular orientado a la detección temprana del carcinoma de ovario, por lo tanto es necesario revisar la evidencia en la literatura universal respecto a su asociación con la aparición de cáncer familiar de ovario, con el fin de soportar la necesidad de realizar estudios de intervención en nuestra población.

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura registrada en las principales bases de datos; PUBMED, EMBASE, OVID, Lilacs, con los siguientes términos MeSH: "RAD51", "ovarian cancer", "ovarian neoplasm", "family ovarian cancer", la cual se limitó a los artículos que describen mutaciones en humanos, de los últimos 10 años, en inglés y español. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual de los artículos relevantes no encontrados durante la búsqueda inicial, pero referidos por su importancia en los artículos principales.

De los 112 artículos arrojados, 6 fueron seleccionados al mostrar la relación entre mutaciones aisladas de RAD51 y el desarrollo de cáncer de ovario, en mujeres con antecedente familiar de carcinomas ovario y/o mama pero sin mutación de BRCA 1 y 2.

En total 17 artículos fueron incluidos y analizados posteriormente en su calidad por medio de la herramienta SIGN para estudios de cohorte y casos y controles. Como resultado de dicha evaluación, dos fueron clasificados como de alta calidad y quince de calidad aceptable. Los resultados de la estrategia de búsqueda pueden verse en la Figura 1.

## RESULTADOS

Las características de los estudios incluidos dentro de la presente revisión pueden verse en la Tabla I. A continuación se presentan los resultados acorde con tópicos como, frecuencia de la mutación, característicos de la población estudiada, tipos de mutaciones encontradas, y cánceres relacionados con la mutación.

**Frecuencia de mutaciones en línea germinal de RAD51 en el cáncer familiar de ovario.** La tasa de mutación reportada para RAD51C en familias con historia de carcinoma mama y ovario varía entre 0,2% (19) y 2,5% (20), mientras que para RAD51D se encuentran entre 0,6% (21) y 2,9% (22).

En los estudios de alta calidad, Peltari y cols posiciona a RAD51C como gen de susceptibilidad para cáncer de ovario; concluyen que la asociación de la mutación en familias con historia de cáncer mama/ovario, se debe a un aumento del riesgo para cáncer de ovario, mas no para el cáncer de mama. Evaluaron 277 pacientes con cáncer familiar de mama/ovario, donde reportan la mutación en el 2% de las familias con cáncer mama/ovario (23).

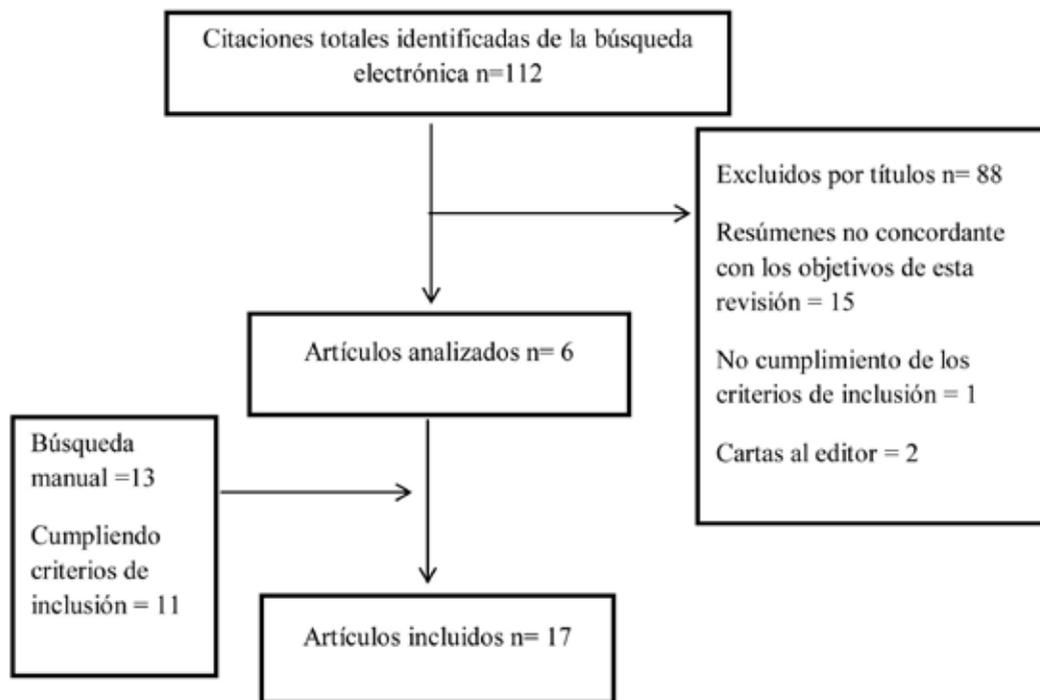


Figura 1. Diagrama de resultados identificados para la revisión.

**Tabla I**  
**CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS EN LA REVISIÓN**

Gen	Carcinoma de ovario	Carcinoma de mama	Carcinoma de ovario y mama	Tipo de tumores
[22]RAD51D	5/707	2/2015	3/105	CM: Ductal, CO: Seroso
[21]RAD51D	RR 6.3; IC 95% 2.86-13.8	RR 1.32; IC95% 0.59-2.96	Sin información	CO: serosos/endometroide. CM: ductal/medular
[34]RAD51D	1%	0%	0.83%	CO: seroso/endometroide
[33]RAD51C	Sin información	Sin información	1/147 (1/35; 2.9%)	Sin información
[11]RAD51C	Sin información	Sin información	1.3%	CM: ductal, CO: serosos/endometroide
[28]RAD51	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
[32]RAD51C	0.6%	Sin información	Sin información	CO: seroso-papilar
[19]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
[20]RAD51C	Sin información	Sin información	Tasa de mutación 2.5%	CO: seroso/endometroide
[24]RAD51C	157 con HF de CM	35 con HF de Ca ovario/mama	Sin información	Sin información

## CONTINUACION TABLA I

Gen	Carcinoma de ovario	Carcinoma de mama	Carcinoma de ovario y mama	Tipo de tumores
[31]RAD51C	1/438 con HF de CM	1.3%; 4/300,	Sin información	CO: Serosos de alto grado, CM: ductal
[30]RAD51C	Sin información	2/34	Sin información	CM: Ductal, CO: seroso papilar
[27]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin relación
[23]RAD51C	CM familiar 0.2% VS. 0.1% CM aislado	1%. Prevalencia global para CO 1.4%, OR 9.37 (1,87-46.4; P=0.004), Mutaciones ante HF 25%, OR 33.8 (5.15-221; P=0.05)	Familias de alto riesgo:OR 13.59 (1.89-97.6; P=0.026), CO familiar aislado OR 213 (25.6-1769; P=0.033)	CM: ductal/lobular. CO: serosos/endo-metroide
[29]RAD51D	Sin información	1/51 (HF $\geq$ 2 casos), 1/124 (HF de 1 caso)	Sin información	CM: ductal, CO: células claras, seroso de alto grado
[26]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información
[25]RAD51C	Sin información	Sin información	Sin información	Sin información

CO: Carcinoma de ovario. CM: Carcinoma mamario. HF: Historia familiar.

Por otro lado, Lu y cols en el 2012, reportan un estudio de cohorte, donde se analizan los resultados del análisis mutacional de RAD51C en 192 familias con alto riesgo de carcinoma mama y/u ovario; este estudio no logró identificar ninguna mutación, atribuyendo este resultado al número limitado de familias con cáncer de mama y ovario (n=35) (24).

Para los artículos de calidad aceptable, cuatro no mostraron una relación directa entre la mutación del gen y la enfermedad (25-28), los restantes encontraron mutaciones en las familias con carcinoma de mama y ovario, pero no en los casos exclusivos de carcinoma de mama (11,19-22,29-34), relacionando la presencia de mutaciones en los casos con historia familiar de por lo menos un caso de carcinoma de ovario: OR: 13,59; IC95% 1,89-97,6; p=0,026 en los casos de cáncer familiar de mama y ovario, y OR: 213; IC95% 25,6-1769; p=0,0002 en casos de cáncer familiar de ovario en ausencia de cáncer de mama (23).

Todos los estudios para RAD51D, de calidad aceptable, postulan a este gen como factor asociado al carcinoma de ovario. Loveday y cols, lograron mostrar que las mutaciones de RAD51D, pueden llegar a aumentar hasta 6 veces el riesgo de carcinoma de ovario (RR 6,3; IC95% 2,86-13,85), sin

afectar, o con un aumento muy sutil en el riesgo de cáncer de mama (RR 1,32; IC95% 0,59-2,96) (21).

**Caracterización de la población estudiada.** Los 17 artículos incluidos y revisados, incluyeron poblaciones de diversas etnias; Finlandia (22,23,28,33), Estados Unidos (24,27,30,34), España(19,31), Reino Unido (21), Alemania (11), Australia (32), Francia (20), Israel (26), Canadá, Bélgica y Países bajos (25). Esta diversidad poblacional, se plantea como la causa principal del amplio rango de prevalencias reportada.

De la población con diagnóstico de cáncer de ovario con mutaciones en RAD51, se reporta una edad media de diagnóstico para cáncer de mama y ovario de 48,9 años (rango: 40-60,1 años) y 56 años (rango: 46-67,5 años), respectivamente. Respecto a los tipos histológicos más comunes se reporta en mama el carcinoma ductal infiltrante, y en ovario el carcinoma seroso papilar de alto grado, el endometroide, y el de células claras. Wickramanyake y cols reportan inclusive un caso de carcinomas sincrónicos endometrioides de ovario y endometrio (34).

**Mutaciones más frecuentes en RAD51 que confieren susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de ovario familiar** (Tabla II). Las mutaciones más comunes de la línea germinal de

RAD51 asociadas a carcinoma familiar de ovario son de tipo, corte y empalme, corrimiento del marco de lectura y sin sentido, las cuales generan proteínas truncadas. Se postula RAD51 como gen de susceptibilidad para cáncer de ovario de penetrancia moderada-alta ante antecedente familiar de la enfermedad (21,22).

Meindly cols en el 2010, publica las primeras 6 mutaciones más comunes, marcando la posible relación de la mutación de RAD51C con el síndrome familiar mama/ovario. Las 6 mutaciones patógenas reportadas en este estudio son: 224\_225insA, 525\_526insC, 145+1G>T, 904+5G>T, G125V, L138F (11).

**Tabla II**  
**MUTACIONES Y POLIMORFISMOS REPORTADOS EN LOS ARTÍCULOS INCLUIDOS**

Gen	Tipo de mutación	Mutación	Polimorfismo
RAD51D [22]	Corte y empalme	c.576+1G>A	rs28363258, C.82+128C>T, rs9901455, p.Ser78Ser, rs4796033. p.Arg165Gln, rs45496096, C.567+53C>T
RAD51D [21]	Cambios en el marco de lectura por delección o inserción, sin sentido, corte y empalme.	c.363delA, , c.803G>A; p.Trp268X, c.556C>T; p.Arg186X , c.480+1G>A, c.345G>C; p.Gln115Hisc, c.757C>T; p.Arg253X c.270_271dupTA	rs9901455, p.Ser78Ser, rs4796033, p.Arg165Gln, rs28363284, p.Glu233Gly
RAD51D [34]	Sin sentido, cambios en el marco de lectura, corte y empalme	c.580delA, p.T194L_fsX6, ( Chr17:33,430,560) c.694C>T, p.R232X, (chr17:33,430,296) c.131_144+24del38^, p.V28G_fsX21, (chr17:33,446,115)	c.26G>C, p.C9S, (chr17:33,446,607), c.137C>G, p.S46C, (chr17:33,446,137), c.620C>T, p.S207L, (chr17:33,430,520), c.715C>T, p.R239W, (chr17:33,430,317), c.932T>A, p.I311N, (chr17:33,428,027)
RAD51C [33]	Cambios en el marco de lectura	c.-13_14del27, c.774delT	No polimorfismo
RAD51C [11]	Inserción, cambios en el marco de lectura, sentido erróneo	224_225insA, 525_526insC, 145+1G>T, 904+5G>T , G125V, L138F	No polimorfismo
RAD51C [32]	Sin sentido Cambios en el marco de lectura.	c.397C>T, p.Gln133X, c.68_72 dup, p.Val25CysfsX3 p.Gly162Glu, p.Gln178Pro, p.Gly264Ser, p.Thr287Ala	No polimorfismo
RAD51C [19]	Cambios en el marco de lectura	c c.774delT, p.Arg258fs	c.904+34T>C. c.859A>G, p.Thr287Ala

## CONTINUACION TABLA II

Gen	Tipo de mutación	Mutación	Polimorfismo
RAD51C [20]	Sin sentido, corte y empalme	c.577C>T , p.Arg193X, c.965+5A>G, p.Glu303TrpfsX41, c.905-2A>C, p.Glu303TrpfsX41	rs12946397, c.1-26C>T, rs61758784, c.376G>A, rs28363317, c.859A>G, rs28363318, c.904+34T>C
RAD51C [31]	Sentido erróneo, proteína truncada	c.414G.C; p.Leu138Phe, c.774delT; p.Arg258fs, c.404G.A, p.Cys135Tyr, c.428A.G, p.Gln143Arg, c.656T.C, p.Leu219Ser	No polimorfismo
RAD51C [30]	Sentido erróneo (variantes no patogénicas)	G513D, R214C	T287A, A126T
RAD51C [23]	Proteína truncada, corte y empalme	c.93delG, c.837+1G>A	c.-26C.T 175, c.93delG 275, c.790G>A, c.837+1G>A, rs12946397 c.859A>G, rs28363317.c.904+34T>C, rs28363318
RAD51D [29]	Sin sentido, sustitución en intrón, creación de sitio aceptor, sinónima	p.Arg186X, c.556C>T	p.Cys119Arg, c.355T>C, p.Gly265Arg, c.793G>A, c.83- 26A>G (intron 1), r.145_263del;p.Ala49SerfsX2, p.Ser78Ser, c.234C4T, rs9901455, p.Arg165Gln, c.494G4A, rs4796033, p.Glu233Gly, c.698A4G, rs28363284

Peltari y cols reportan para el gen RAD51 la mutación c.576+1G>A en el 2,9% de las pacientes con historia familiar de cáncer de mama/ovario (OR 37,82; IC95% 3,90-366,91; p=0,0016), y entre los pacientes con historia personal o familiar de cáncer de ovario (OR 9,16; IC95% 1,07-78,56; p=0,024), pero con frecuencias de la mutación entre pacientes con casos de carcinoma de mama similares a la de la población control (0,1% vs. 0,05%; p=1) (22).

Vuorela y cols en 2011, reportan dos mutaciones con características patogénicas en el gen RAD51C: la mutación c.-13\_14del27 en un caso de cáncer de seno familiar y la mutación c.774delT en un caso de cáncer de ovario aislado, lo que confirma a este gen como un factor de susceptibilidad para el desarrollo de cáncer de ovario y mama, sin embargo debido a la baja frecuencia y los reportes

de la mutación c.774delT esta variante podría tener un efecto fundador en la población estudiada (33).

**Otros cánceres encontrados en familias con mutaciones en RAD51.** Nueve de los diecisiete estudios incluidos, reportan carcinomas diferentes al de mama y/u ovario presentes en familias portadoras de mutaciones en genes del complejo RAD51 (11,19-21,23,29,31-33), uno descarta la asociación entre mutaciones a otro tipo de cáncer (22), los restantes, no aportan información (24-28,30,34). Entre las neoplasias encontradas se incluyen: carcinoma colo-rectal, pulmón, próstata, linfoma no Hodgkin, riñón, páncreas, primario desconocido, laringe, sistema nervioso central, endometrio, leucemia, hígado, melanoma, y lengua. Es importante resaltar que el carácter patogénico de la mutación ante estos cánceres es desconocido.

## DISCUSIÓN

En los últimos 15 años, el carcinoma familiar de ovario, ha sido atribuido en su mayoría a mutaciones en los genes de susceptibilidad para el carcinoma mama/ovario, BRCA 1 y 2 (5), documentándose mutaciones en un 13-15% en casos de carcinomas invasores (5,7). Recientemente RAD51C y RAD51D, quienes comparten con BRCA 1 y 2, un papel fundamental en el mecanismo de reparación del ADN por recombinación homóloga, han sido postulados como genes asociados al carcinoma familiar de ovario (5).

Acorde a los estudios que muestran la asociación entre la mutación y el carcinoma familiar de ovario, se encuentran 8 estudios de casos y controles y 4 estudios de cohortes, solo uno de estos de alta calidad.

Se concluye que las mutaciones de RAD51C han sido reportadas en el 1,3% de familias alemanas negativas para mutaciones de BRCA, con síndrome familiar de cáncer mama/ovario, sin reportarse relación de la mutación en familias con casos exclusivos de cáncer de mama (11,23,35).

Se considera de importancia, al igual que para las mutaciones de BRCA 1 y 2, la influencia del grupo étnico en la prevalencia y distribución de las mutaciones de RAD51, reportándose por lo tanto, intervalos amplios de prevalencia entre las poblaciones incluidas y mutaciones con posible efecto fundador en el gen RAD 51C en poblaciones de descendencia sueca descritas por Vuorela, Romero y Osorio: c.774delT (p.Arg258fs), p.Leu138Phe; y de RAD51D citadas por Osher y Loveday: p.Arg186X (c.556C>T), en población británica.

RAD51D y RAD51C se pueden postular, como genes de susceptibilidad para carcinoma de ovario de penetrancia moderada - alta, con un patrón de segregación completo, asociado a carcinomas epiteliales de ovario de alto grado, y de tipos histológicos adversos, incluyendo carcinomas de células claras, serosos y endometrioides de alto grado, haciéndose manifiesto en mujeres con una edad media de 56 años.

Diferente a lo que ocurre con las mutaciones de BRCA, donde se aumenta el riesgo tanto para los carcinomas de ovario como los de mama, las mutaciones de RAD51 aumentan el riesgo de carcinoma de ovario, influenciando la aparición de carcinoma de mama solo en casos de historia familiar de carcinoma de ovario.

Respecto a los estudios donde no se logra evidenciar una asociación directa entre mutaciones en genes RAD51 y carcinoma de ovario, encontramos dos estudios de casos y controles y tres estudios de cohorte, siendo solo uno de estos últimos de alta

calidad. Estos cinco estudios logran identificar mutaciones del gen, pero ninguna causante de la generación de proteínas truncadas, ni de inactivación proteica del gen.

Al haberse sugerido que la mutación de RAD51 se asocia a un mayor riesgo de carcinoma de ovario, cuatro de los cinco estudios resaltan su limitante respecto al número limitado de familias con antecedente de carcinoma de mama y ovario, como explicación plausible de la ausencia de mutación inactiva de RAD51C. Adicional a esto, se resalta lo raro de la mutación (27) como causas directas de la no asociación del gen como marcador de susceptibilidad para cáncer de mama y ovario, igualmente se resalta la necesidad de un estudio multiétnico, con grandes poblaciones para lograr definir el espectro de la mutación del gen (26).

La identificación de mutaciones que predispongan a un mayor riesgo de carcinoma de ovario, en este caso, mutación de la línea germinal RAD51, permite que mujeres portadoras consideren estrategias adecuadas reductoras del riesgo de enfermedad y muerte, por ejemplo: la salpingo-ooforectomía profiláctica (4,5).

Adicionalmente, con la respuesta clínica en pacientes con carcinoma de mama, BRCA positivas, y progresión de su enfermedad luego de quimioterapias basadas en platino, con el uso de los inhibidores de la PARP (poli ADP-ribosa), se propone la identificación de biomarcadores, RAD51, para la detección de tumores con deficiencia en la recombinación homóloga, ya que estos pueden considerarse como de mayor susceptibilidad al uso de este tipo de medicamentos, permitiendo terapias dirigidas alternas a la quimioterapia (36,37).

## CONCLUSIONES

Mutaciones germinales de RAD51C y RAD51D, en pacientes negativas para mutaciones de BRCA 1 y 2, se asocian al síndrome familiar mama-ovario, con un aumento del riesgo para carcinoma de ovario, pero sin modificaciones para el carcinoma de mama. Se requieren estudios multicéntricos que permitan aclarar el riesgo para cáncer de ovario, para poder plantear estrategias de tamizaje aplicables.

---

Agradecimientos: A la Doctora Ingrid Arévalo, Coordinador Centro Cochrane Colaborador, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Hospital San José & Hospital Infantil de San José, por el direccionamiento en la estrategia de búsqueda, metodología y el uso de la herramienta SIGN.

---

## REFERENCIAS

1. Prat J. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Arch* 2012;460(3):237-49.
2. Yoshida S, Furukawa N, Haruta S, Tanase Y, Kanayama S, Noguchi T, et al. Expression profiles of genes involved in poor prognosis of epithelial ovarian carcinoma: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(6):992-7.
3. Goff BA. Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):183-94.
4. Folkins AK, Longacre TA. Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology* 2013;62(1):2-30.
5. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol* 2012;124(2):347-53.
6. Hunn J, Rodríguez GC. Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology. *Clin Obstet Gynecol* 2012;55(1):3-23.
7. Weissman SM, Weiss SM, Newlin AC. Genetic testing by cancer site: ovary. *Cancer J* 2012;18(4):320-7.
8. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):433-43.
9. Kurman RJ, Shih IM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27(2):151-60.
10. Al-Niaimi AN, Ahmed M, Petersen CB. Epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):269-83.
11. Meindl A, Hellebrand H, Wiek C, Erven V, Wappenschmidt B, Niederacher D, et al. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene. *Nat Genet* 2010;42(5):410-4.
12. Walsh T, Casadei S, Lee MK, Pennil CC, Nord AS, Thornton AM, et al. Mutations in 12 genes for inherited ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma identified by massively parallel sequencing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(44):18032-7.
13. Vaz F, Hanenberg H, Schuster B, Barker K, Wiek C, Erven V, et al. Mutation of the RAD51C gene in a Fanconi anemia-like disorder. *Nat Genet* 2010;42(5):406-9.
14. Somyajit K, Subramanya S, Nagaraju G. RAD51C: a novel cancer susceptibility gene is linked to Fanconi anemia and breast cancer. *Carcinogenesis* 2010;31(12):2031-8.
15. Suwaki N, Klare K, Tarsounas M. RAD51 paralogs: roles in DNA damage signalling, recombinational repair and tumorigenesis. *Semin Cell Dev Biol* 2011;22(8):898-905.
16. Ballinger LL. Hereditary gynecologic cancers: risk assessment, counseling, testing and management. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012;39(2):165-81.
17. Shulman LP. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): clinical features and counseling for BRCA1 and BRCA2, Lynch syndrome, Cowden syndrome, and Li-Fraumeni syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2010;37(1):109-33, Table of Contents.
18. Klein HL. The consequences of Rad51 over expression for normal and tumor cells. *DNA Repair (Amst)* 2008;7(5):686-93.
19. Romero A, Pérez-Segura P, Tosar A, García-Saenz JA, Díaz-Rubio E, Caldés T, et al. A HRM-based screening method detects RAD51C germ-line deleterious mutations in Spanish breast and ovarian cancer families. *Breast Cancer Res Treat* 2011;129(3):939-46.
20. Coulet F, Fajac A, Colas C, Eyries M, Dion-Minière A, Rouzier R, et al. Germline RAD51C mutations in ovarian cancer susceptibility. *Clin Genet* 2013;83(4):332-6.
21. Loveday C, Turnbull C, Ramsay E, Hughes D, Ruark E, Frankum JR, et al. Germ line mutations in RAD51D confer susceptibility to ovarian cancer. *Nat Genet* 2011;43(9):879-82.
22. Pelttari LM, Kiiski J, Nurminen R, Kallioniemi A, Schleutker J, Gylfe A, et al. A Finnish founder mutation in RAD51D: analysis in breast, ovarian, prostate, and colorectal cancer. *J Med Genet* 2012;49(7):429-32.
23. Pelttari LM, Heikkinen T, Thompson D, Kallioniemi A, Schleutker J, Holli K, et al. RAD51C is a susceptibility gene for ovarian cancer. *Hum Mol Genet* 2011;20(16):3278-88.
24. Lu W, Wang X, Lin H, Lindor NM, Couch FJ, et al. Mutation screening of RAD51C in high-risk breast and ovarian cancer families. *Fam Cancer* 2012;11(3):381-5.
25. De Leeneer K, Van Bockstal M, De Brouwer S, Swietek N, Schietecatte P, Sabbaghian N, et al. Evaluation of RAD51C as cancer susceptibility gene in a large breast-ovarian cancer patient population referred for genetic testing. *Breast Cancer Res Treat* 2012;133(1):393-8.
26. Kushnir A, Laitman Y, Shimon SP, Berger R, Friedman E, et al. Germline mutations in RAD51C in Jewish high cancer risk families. *Breast Cancer Res Treat* 2012;136(3):869-74.
27. Zheng Y, Zhang J, Hope K, Niu Q, Huo D, Olopade OI, et al. Screening RAD51C nucleotide alterations in patients with a family history of breast and ovarian cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;124(3):857-61.
28. Rapakko K, Heikkinen K, Karppinen SM, Winqvist R, et al. Screening for RAD51 and BRCA2 BRC repeat mutations in breast and ovarian cancer families. *Cancer Lett* 2006;236(1):142-7.
29. Osher DJ, De Leeneer K, Michils G, Hamel N, Tomiak E, Poppe B, et al. Mutation analysis of RAD51D in non-BRCA1/2 ovarian and breast cancer families. *Br J Cancer* 2012;106(8):1460-3.
30. Clague J, Wilhoite G, Adamson A, Bailis A, Weitzel JN, Neuhausen SL, et al. RAD51C germ line mutations in breast and ovarian cancer cases from high-risk families. *PLoS One* 2011;6(9):e25632.
31. Osorio A, Endt D, Fernández F, Eirich K, de la Hoya M, Schmutzler R, et al. Predominance of pathogenic missense variants in the RAD51C gene occurring in breast and ovarian cancer families. *Hum Mol Genet* 2012;21(13):2889-98.
32. Thompson ER, Boyle SE, Johnson J, Ryland GL, Sawyer S, Choong DY, et al. Analysis of RAD51C

- germline mutations in high-risk breast and ovarian cancer families and ovarian cancer patients. *Hum Mutat* 2012;33(1):95-9.
33. Vuorela M, Pykäs K, Hartikainen JM, Sundfeldt K, Lindblom A, von Wachenfeldt Wäppling A, *et al.* Further evidence for the contribution of the RAD51C gene in hereditary breast and ovarian cancer susceptibility. *Breast Cancer Res Treat* 2011;130(3):1003-10.
  34. Wickramanayake A, Bernier G, Pennil C, Casadei S, Agnew KJ, Stray SM, *et al.* Loss of function germline mutations in RAD51D in women with ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2012;127(3):552-5.
  35. Akbari MR, Tonin P, Foulkes WD, Ghadirian P, Tischkowitz M, Narod SA, *et al.* RAD51C germline mutations in breast and ovarian cancer patients. *Breast Cancer Res* 2010;12(4):404.
  36. Lopez J, Banerjee S, Kaye SB. New developments in the treatment of ovarian cancer--future perspectives. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 10:x69-x76.
  37. Chen Y, Zhang L, Hao Q. Olaparib: a promising PARP inhibitor in ovarian cancer therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(2): 367-74.
-