



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



CONTRIBUCIÓN DE LA GENÓMICA MÉDICA EN LA TOMA DE DECISIONES CLÍNICAS EN ONCOLOGÍA

Ciclo de Metodología Científica II - 2021

Grupo 41

Br. Arias, Agustina¹
Br. Arin, Daniela¹ –
Br. Barbierato, Martina¹
Br. Maffioli, Agustina¹ –
Br. Pérez, Marcia¹ –
Br. Queirolo, Mathias¹ –

Dr. Prof. Cayota, Alfonso²
Dra. Rodríguez, Virginia²

¹Ciclo de metodología científica II – 2021, Facultad de Medicina,
Universidad de la República, Uruguay.

²Departamento básico de medicina, Facultad de medicina, Universidad de
la República, Uruguay.

Índice

Resumen.....	2
Abstract	2
Introducción	3
Objetivos generales y objetivos específicos.....	4
Metodología.....	4
Cáncer hereditario	5
Asesoramiento genético en oncología.....	5
Técnicas de diagnóstico molecular en el AGO	7
El AGO aplicado a diferentes síndromes de cáncer hereditario	8
Cáncer de mama hereditario	8
Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios	9
Otros genes asociados al cáncer de mama hereditario	13
Síndrome de Li Fraumeni:	14
Cáncer colorrectal hereditario	14
Síndromes no polipósicos:	15
Síndromes polipósicos.....	18
Situación actual en el estudio de síndromes hereditarios de cáncer colo-rectal y de mama/ovario en Uruguay y la región	23
Entrevista a Dra Adriana Della Valle del Grupo Colaborativo Uruguayo del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.....	23
Entrevista a Dra Nora Artagaveytia de la Unidad de Oncogenética del Hospital de Clínicas. 25	
Bibliografía	26
Agradecimientos	29
Anexos.....	30

Resumen

En las últimas décadas se ha generado grandes avances en la genética y la biología molecular, contribuyendo a establecer las bases moleculares en la comprensión y diagnóstico de muchos procesos patológicos. Así, se ha desarrollado la medicina genómica generando el concepto de Medicina Personalizada. La información genética de cada individuo permite identificar variantes en el genoma del mismo que confieren riesgo a padecer enfermedades como el cáncer o responder diferencialmente a terapias convencionales.

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo sistemática y cualitativa, de investigaciones publicadas tanto en inglés como en español, de hasta 5 años de antigüedad, con excepción de artículos de relevancia histórica o conceptual para el tema, publicadas en plataformas como Pubmed. El objetivo fue conocer y evaluar la contribución de la genómica en la toma de decisiones en la clínica oncológica. Para lograr esto se recopiló información sobre las posibles aplicaciones de la genómica en la práctica oncológica, centrándonos en los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario y colorrectal. Esto permitió reconocer en qué situación nos encontramos actualmente con respecto a la utilización de la genómica en la práctica clínica oncológica a nivel local.

Se concluye que la utilización de la genómica en la práctica clínica oncológica a nivel local ha ido en aumento siendo aplicada tanto en la prevención, como en el diagnóstico y tratamiento de los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Sin embargo, existe una notoria falta de difusión de los centros que brindan estos servicios, principalmente a nivel del personal de la salud.

Palabras clave:

Genómica, neoplasma, síndromes hereditarios, asesoramiento oncogenético, testeo genético.

Abstract

In the last decades, great advances have been generated in genetics and molecular biology, helping to establish the molecular bases in the understanding and diagnosis of many pathological processes. Thus, genomic medicine has been developed, generating the concept of Personalized Medicine. The genetic information of each individual makes it possible to identify variants in their genome that confer risk of suffering from diseases such as cancer or responding differentially to conventional therapies.

A systematic and qualitative bibliographic review was carried out of research published in both English and Spanish, up to 5 years old, with the exception of articles of historical or conceptual relevance to the subject, published on platforms such as Pubmed. The objective was to know and evaluate the contribution of genomics in decision-making in the oncology clinic. To achieve this, information was collected on the possible applications of genomics in oncology practice, focusing on the syndromes of hereditary predisposition to breast / ovarian and colorectal cancer.

This allowed us to recognize the current situation regarding the use of genomics in clinical oncology practice at the local level.

It is concluded that the use of genomics in oncological clinical practice at the local level has been increasing, being applied both in the prevention, as well as in the diagnosis and treatment of hereditary predisposition syndromes to cancer. However, there is a notorious lack of diffusion of the centers that provide these services, mainly to the health personnel.

Key Words:

Genomics, neoplasm, hereditary syndromes, oncogenetic counselling, genetic testing.

Introducción

Los avances científico-tecnológicos han permitido grandes progresos en la genómica y la biología molecular en las últimas dos décadas. La medicina ha sido una de las áreas que más se ha nutrido de estos cambios, contribuyendo a establecer una base molecular en la comprensión y diagnóstico de muchos procesos patológicos.

Desde el descubrimiento del ADN hasta la descripción del genoma humano, la genética ha tenido relevancia en el cuidado de la salud (1). Estos conocimientos han promovido el desarrollo de una nueva área de la Medicina, la “Medicina Genómica”, de la cual deriva el concepto de Medicina Personalizada. Así, el uso de la información genética de cada individuo actualmente nos permite adaptar decisiones clínicas e identificar variantes en el genoma de un individuo que confieren riesgo de padecer ciertas enfermedades o responder diferencialmente a terapias convencionales (2).

Algunos de los aportes de la medicina genómica en oncología son a nivel de:

- Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.
- Predicción de respuestas terapéuticas.
- Estadificación y clasificación de distintos subtipos moleculares de cáncer (por ejemplo: subtipos cáncer de mama).

El mayor desafío reside en que la causa del cáncer es multifactorial. Los factores que pueden provocar modificaciones a nivel genético y epigenético son, entre otros, exposición a carcinógenos endógenos y exógenos, variantes genéticas heredadas y/o adquiridas a nivel de genes clave que participan en la carcinogénesis (principalmente oncogenes, genes supresores de tumor, genes reguladores de la apoptosis y de la reparación del ADN) (3–5).

Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer están transformando el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad, dando paso a un nuevo paradigma: el de la medicina de precisión. La genómica y la bioinformática son dos ejes fundamentales en el desarrollo y aplicación de la medicina personalizada (5).

Las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN (NGS, secuenciado de última generación) y de la bioinformática, han hecho que las pruebas genéticas sean rápidas y accesibles, permitiendo

no solamente identificar a personas con mayor riesgo hereditario de desarrollar cáncer, sino también realizar prevención y determinar el tratamiento más adecuado (5,6).

Resulta entonces interesante procesar la información disponible sobre la aplicación de la genómica humana en el diagnóstico y tratamiento de cáncer para entender su evolución e importancia a nivel local en la práctica oncológica y en qué situación se encuentra su aplicación actualmente en nuestro país.

Realizamos una revisión bibliográfica de tipo sistemática y cualitativa para conocer y evaluar la contribución de la genómica en la toma de decisiones sobre asesoramiento genético oncológico. Se puso énfasis en los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario y colorrectal. El objetivo es reconocer en qué situación nos encontramos actualmente con respecto a la utilización de la genómica en la práctica clínica a nivel local.

Objetivos generales y objetivos específicos

Objetivos generales:

Realizar una revisión bibliográfica de tipo sistemático y cualitativa, de investigaciones realizadas y publicadas en plataformas como Pubmed que nos permita conocer y evaluar la contribución de la genómica en la toma de decisiones en la clínica oncológica.

Objetivos específicos

- Recopilar información sobre las posibles aplicaciones de la genómica en la práctica oncológica.
- Investigar cómo se aplica la genómica humana en el diagnóstico de predisposición al cáncer de mama/ovario y colorrectal hereditarios.
- Reconocer en qué situación nos encontramos actualmente con respecto a la utilización de la genómica en la práctica clínica oncológica a nivel local.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo sistemática y cualitativa con los siguientes filtros de búsqueda.

Palabras clave:

Genomics; neoplasm; cancer; hereditary; familial; breast cancer; ovary cancer; colorectal cancer; lynch syndrome; polyposis; low penetrance genes; high penetrance genes; targeted therapies; therapies; treatment, prevention; diagnosis; oncogenetic counselling; genetic testing; cancer susceptibility.

Filtros utilizados: (title/abstract); (title); (review); (publication type); (results by year); (display options: most recent); (display options: best match).

Criterios de inclusión:

Artículos en inglés y español.

Criterio temporal: artículos de hasta de 5 años de antigüedad, con excepción de artículos de relevancia histórica o conceptual para el tema.

Fuentes de información:

Base de datos: Pubmed.

Cáncer hereditario

El cáncer puede ser categorizado en tres grandes grupos si se lo evalúa desde el punto de vista de los factores más importantes que determinan su aparición:

Cáncer esporádico:

Son los más frecuentes. Ocurre a edades esperadas en la población general, independientemente de los antecedentes familiares. En estos casos las alteraciones genéticas sólo están presentes en las células del tejido afectado. Dichas mutaciones son adquiridas y están relacionadas a factores ambientales, estilo de vida y el envejecimiento celular (7,8).

Cáncer familiar:

Ocurren con mayor frecuencia en determinadas familias que en la población general, pero no muestran patrones hereditarios y la edad de inicio no suele coincidir con la de estos patrones. Presentan factores genéticos como la presencia de genes de menor penetrancia que son acentuados por el estilo de vida y el ambiente compartido, que hacen a ciertos miembros de una familia más susceptibles a desarrollar un cáncer (7,8).

Cáncer hereditario:

En estos casos las mutaciones en genes determinantes son heredadas de forma autosómica dominante en sucesivas generaciones familiares y determinan un aumento del riesgo de aparición de más de un tumor. Cada síndrome hereditario posee un espectro determinado de tumores específicos. La variante patogénica heredada se encuentra en el individuo afectado desde su concepción lo cual determina que esté presente en todas las células de su cuerpo (7,8).

Asesoramiento genético en oncología

El asesoramiento genético en oncología (AGO) se define como “un proceso que ayuda a individuos y familias a comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas, familiares y sociales de las enfermedades genéticas, así como también ayudan a la comprensión, manejo y adaptación de la enfermedad oncológica” (8–10). Además de ser beneficioso médicamente para los portadores de variantes susceptibles al cáncer, se ha demostrado que logra una reducción en la morbi-mortalidad global de estos pacientes (11).

Para este proceso es esencial generar una relación empática con el paciente, estableciendo una óptima comunicación que permita brindarle toda la información disponible de manera clara, completa y objetiva para que sea capaz de tomar sus propias decisiones (8,12–14).

La consulta de evaluación y asesoramiento genético en oncología debe ser ofrecida frente a cualquier inquietud surgida tanto por parte del paciente como del médico tratante, ante la presencia de un cuadro clínico sospechoso y antecedentes familiares que hagan sospechar de un cáncer familiar o síndrome hereditario (8,11,13).

Los criterios de sospecha son: aparición de tumores a edades más tempranas que las esperadas en la población general, más de una generación de familiares que presentaron el mismo cáncer o tumores relacionados, afectación multicéntrica o bilateral (órganos pares), aparición de más de un tumor primario en el mismo individuo, determinados tumores en etnias específicas o aparición de uno o más tumores raros en un individuo o varios en la misma familia (8,13).

El AGO consta de 5 fases, que deben ser secuenciales y ordenadas: en la primera fase se debe aclarar las motivaciones y expectativas del paciente con respecto al AGO y recabar antecedentes tanto individuales como familiares de primero, segundo y tercer grado del sujeto de estudio. En la segunda fase, con la información obtenida se debe realizar un diagnóstico clínico de sospecha, evaluar la percepción individual del riesgo y realizar cálculos empíricos de riesgo objetivo que permita clasificar a las familias en grupos de bajo, moderado y alto riesgo, optimizando así los recursos para la prevención y diagnóstico. Una vez estratificado el riesgo, se procede a la tercera fase que consiste en la realización de estudios genéticos, los cuales serán abordados más adelante en esta revisión. La cuarta fase consiste en la elaboración de un plan de asesoramiento, apoyo y prevención dirigido al paciente y su familia basado en los resultados obtenidos. La estrategia debe incluir una correcta comunicación de resultados y sus implicancias, tanto entre los miembros del equipo, como al paciente. Se deben brindar recomendaciones, que deben ser empíricas en los casos de riesgo moderado y alto en los que no se puede caracterizar el riesgo objetivo de sospecha clínica. En caso de identificarse un síndrome de cáncer hereditario puntual se realizan recomendaciones dirigidas al mismo. Finalmente, todos los pacientes que hayan recibido asesoramiento genético deben tener un seguimiento que consta de una actualización periódica de la evolución clínica de la familia con el fin de adaptar la estrategia a los cambios observados, comunicación con familiares e interacción con especialistas (8,15).

Se deben tener siempre presentes los aspectos éticos durante las diferentes fases del asesoramiento, basándose en los principios de la ética médica: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Para comenzar los estudios genéticos se requiere del consentimiento informado del paciente. El mismo se debe obtener sin coerción y debe dejar constatado claramente la finalidad para la cual se obtienen dichos datos, cómo se utilizarán y conservarán luego de realizado el estudio. Es imperioso garantizar que los datos genéticos humanos

obtenidos no sean utilizados de manera tal que puedan provocar estigmatización o discriminación de una persona, familia o grupo (14,16).

Técnicas de diagnóstico molecular en el AGO

Los estudios genéticos incluyen el análisis del ADN, que permite conocer su secuencia, organización y variantes; el estudio del ARN, para obtener información sobre la funcionalidad del gen y las posibles consecuencias de una variante sobre el mismo; y el estudio de los cromosomas, proteínas y ciertos metabolitos (8,9).

Se han identificado diversos genes asociados a los diferentes síndromes hereditarios de predisposición al cáncer, con baja, moderada o alta penetrancia, definiendo ésta como la probabilidad de presentar la enfermedad si se porta determinada variante (ver tabla ANEXO 1). Para su determinación se utilizan múltiples técnicas de biología molecular que comprenden: secuenciado de nueva generación (NGS), secuenciado por Sanger, variaciones en el número de copias de genes (MLPA, Multiplex ligation dependent probe amplification), análisis de la expresión de los genes mediante microarrays, técnica de inestabilidad de microsatélites, entre otras (9,14).

Estas pruebas se realizan a partir de muestras obtenidas generalmente de sangre periférica ya que para los estudios genético-moleculares para mutaciones germinales es útil cualquier célula nucleada. También se puede utilizar células de la mucosa yugal, vellosidades coriales y líquido amniótico. En caso de analizar mutaciones somáticas, es necesario estudiar el tejido afectado (tejido tumoral) para compararlas con tejido sano del mismo individuo (9).

Los estudios moleculares tienen como objetivo principal identificar variantes genéticas que puedan ser causantes del cuadro clínico del paciente en estudio, llegar a una estimación del riesgo individual y familiar más exacta que permita pasar de un asesoramiento empírico a uno individualizado y dirigido, que permita la selección de estudios y tratamientos preventivos (8,9,13). Los estudios moleculares se realizan en primera instancia al caso índice familiar. El mismo corresponde al individuo de la genealogía familiar que tiene mayor probabilidad de presentar una variante patogénica causal del cuadro clínico observado. El caso índice debe cumplir la mayor cantidad de condiciones posibles como son: estar afectado por la enfermedad, haber sido diagnosticado de cáncer a la edad más temprana en la familia, presentar más de un tumor relacionado a la patología del cuadro clínico, presentar el tumor más característico del síndrome sospechado, presentar cáncer bilateral, y estar vivo y disponible al momento del estudio (8).

Estos estudios presentan múltiples beneficios clínicos como evitar desconcierto e incertidumbre sobre las causas de aparición de la enfermedad, mejorar el manejo clínico, brindar apoyo en la toma de decisiones, ofrecer la posibilidad de identificar portadores y excluir a los no portadores, permitir una prevención adecuada al grupo familiar y posibilitar el conocimiento de la

epidemiología local de la patología estudiada (17).

Sin embargo, también presentan desventajas ya que en algunos individuos puede producir trastornos emocionales, sensación de pérdida de privacidad, falso alivio en casos de resultados indeterminados o negativos, alteración de la dinámica familiar, miedo a la discriminación y además presentan altos costos que pueden limitar su accesibilidad (8).

Los resultados de los estudios deben ser interpretados según el cuadro clínico, el individuo analizado y los hallazgos genético-moleculares obtenidos (13). El resultado positivo implica que se halla una variante patogénica que puede ser causa del cuadro familiar, lo que confirma el diagnóstico sospechado. Un resultado indeterminado o no informativo indica que no se detecta mutación en el caso índice, lo cual puede corresponder a que la alteración hereditaria no esté presente en el gen investigado, que la técnica empleada no haya podido identificar la variante, o que no sea un caso de cáncer hereditario si no que corresponda a un cáncer familiar o esporádico. Un resultado verdadero negativo es aquel que no identifica en el individuo una mutación previamente hallada en un familiar, esto se traduce en que el individuo no ha heredado la mutación familiar por lo cual no puede transmitirla a su descendencia. El último resultado posible es el no concluyente el cual evidencia variantes de significado incierto en las secuencias génicas, pero no se conoce aún si están asociados o no a la enfermedad, pudiendo representar tanto un polimorfismo benigno no relacionado con mayor riesgo de cáncer o puede indicar un mayor riesgo de cáncer. Los pacientes que obtengan este resultado requieren un estricto seguimiento hasta ser recategorizados en un polimorfismo sin significado clínico o en mutaciones patogénicas, asimismo puede considerarse su derivación a estudios de investigación que tienen como objetivo definir el impacto funcional de la variante genética (7,8,15).

Una vez completado el análisis genómico se diseñará una estrategia detallada e individualizada para el manejo y seguimiento del paciente y su familia. Dicha estrategia debe ser llevada a cabo por un equipo multidisciplinario de profesionales. Se abarcan tanto aspectos relacionados a la prevención del cáncer, así como aspectos vinculares de la familia y psicosociales del individuo (8,11,13,14).

El AGO aplicado a diferentes síndromes de cáncer hereditario

Cáncer de mama hereditario

A pesar de los avances en la prevención, control y tratamiento del cáncer de mama durante los últimos años, las tasas de incidencia y mortalidad permanecen extremadamente altas. En el año 2020 la tasa de incidencia ajustada por edad en la población general fue de 47,8 siendo el órgano de mayor incidencia, seguido de pulmón, colo-recto y próstata. Representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel global con una tasa ajustada por edad de 13,6 (18). En Uruguay, actualmente el cáncer de mama es el más frecuente (excluyendo cáncer de piel no

melanoma) con una tasa de incidencia ajustada por edad de 73,63 con más de 1900 casos nuevos por año representando el 28% de todos los cánceres. Constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, dando cuenta de casi 680 muertes anuales con una tasa ajustada de mortalidad de 20,66, lo que representa el 18,6 % de todas las muertes por cáncer. En el contexto global, Uruguay ocupa el segundo quintil superior en relación a las tasas de incidencia, pero el primero en relación a las tasas de mortalidad por cáncer. Se estima que 1 de cada 8 mujeres desarrollará la enfermedad (19). De todos los cánceres de mama se estima que un 85-90% son esporádicos, mientras que el 10-15% restantes se caracterizan por tener una alta frecuencia en familiares cercanos con un claro carácter hereditario de transmisión autosómica de alta penetrancia genética (20).

Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios

Se conoce que patrones específicos de cáncer hereditario de mama y ovario están relacionados con variantes patogénicas o probablemente patogénicas de los genes BRCA1 y BRCA2. Estas son consideradas la principal causa de susceptibilidad al cáncer mamario, explicando hasta un 25-30% de los cánceres de mama hereditarios (21). La herencia de un alelo mutado en alguno de estos genes confiere un riesgo extremadamente elevado de padecer la enfermedad. En efecto, mientras que en la población general el riesgo acumulado es del orden del 10-12%, en las portadoras de una mutación de línea germinal en BRCA1/2 puede alcanzar el 85%. A su vez, las mujeres portadoras de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 que desarrollan un cáncer mamario tienen un riesgo aumentado de un segundo tumor mamario cuyo riesgo a 10 años se ha estimado en 20 y 30% (22).

Luego de más de 20 años de su identificación, hoy sabemos que a pesar de diferir en sus secuencias, tanto BRCA1 como BRCA2, son genes supresores tumorales de gran tamaño que tienen un papel clave en la reparación del ADN frente al daño genético a través de la reparación de rupturas doble hebra del ADN por un proceso altamente regulado denominado recombinación homóloga, regulación el ciclo celular, mantenimiento de la estabilidad genómica, regulación de la expresión génica y degradación proteica. La pérdida o disminución de función de los genes BRCA debido a mutaciones germinales resulta en inestabilidad genómica la cual es capaz de promover la transformación oncogénica (23,24).

A octubre de 2020, la base de datos “BRCA exchange”, en colaboración con el consorcio de expertos internacionales “ENIGMA”, reportan un total de 2228 variantes de BRCA1 y 2672 variantes de BRCA2 anotadas como patogénicas que alteran los mecanismos de reparación del ADN provocando un aumento del riesgo al desarrollo del cáncer de mama, ovario y otros tumores (25).

Riesgo de cáncer de mama

Un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 9856 portadores de BRCA1 y 2 sin cáncer mostró que el riesgo acumulativo de cáncer de mama a los 80 años de edad era del 72% para los portadores de mutaciones en el gen BRCA1 y un 69% para los portadores de mutaciones del gen BRCA2 (26,27).

Entre los pacientes con enfermedad triple negativa (subtipo de cáncer de mama que no expresa receptores de estrógeno ni de progesterona, ni sobreexpresa la proteína HER-2) los portadores de variantes patogénicas en BRCA se diagnostican a una edad más temprana en comparación con los no portadores (28,29).

Los hombres portadores de mutaciones en el gen BRCA1 tienen riesgo aumentado de cáncer de mama, aunque en menor grado que los portadores de BRCA2, quienes tienen un riesgo estimado de 5-10% (30).

Riesgo de cáncer de ovario:

En portadores de mutaciones BRCA1/2 se observa un riesgo aumentado para cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo. Al menos un 10% de los cánceres de ovario epiteliales se desarrollan en individuos con variantes patogénicas en estos genes. Los portadores poseen un riesgo estimado de por vida de cáncer de ovario del 8% a 62% variando según la población estudiada (7). El subtipo histológico más representado entre estos pacientes es el adenocarcinoma seroso de alto grado (7).

Un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 9856 individuos portadores de mutaciones BRCA1/2 sin diagnóstico de cáncer de ovario, mostró un riesgo acumulado de cáncer de ovario a los 80 años de 44% para portadores de mutaciones en BRCA1 y de 17% para portadores de mutaciones en BRCA2 (27).

Varios estudios han informado resultados de supervivencia más favorables entre pacientes con BRCA1/2 en comparación con pacientes no portadoras (7). En este sentido, estas se asociaron con tasas de respuesta significativamente más altas a la quimioterapia primaria (31).

Actualmente, como resultado de la técnica de secuenciación de nueva generación, se han descubierto al menos otros 16 genes asociados a cáncer de ovario hereditario, lo que lleva a una creciente evidencia de síndromes raros asociados con cánceres ginecológicos (32).

Riesgo de desarrollo de otros cánceres asociados a BRCA

Las variantes patogénicas BRCA1/2 además se asocian con el desarrollo de cáncer de próstata y páncreas (33,34).

Criterios de testeo genómico para cáncer de mama y ovario en portadores BRCA

Según los criterios de la guía National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para cáncer hereditario de mama y ovario de alta penetrancia (ver tabla 1), el testeo genómico está indicado clínicamente en los siguientes escenarios:

Tabla 1: Criterios para indicación de prueba genética de genes de susceptibilidad al cáncer de mama/ovario (7)
Individuo cuya familia ha sido diagnosticada con variante patogénica conocida de BRCA1/2 u otro gen de susceptibilidad.
Individuo con historia de cáncer de mama más uno o más de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticado con ≤ 45 años • Diagnosticado entre los 45-50 años con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Otro cáncer de mama a cualquier edad (bilateral o ipsilateral sincrónico o asincrónico) ○ Un familiar cercano con cáncer de mama a cualquier edad ○ Un familiar cercano con cáncer de próstata de alto grado (Gleason ³ 7) ○ Historia familiar de cáncer no conocida total o parcialmente • Diagnosticado con ≤ 60 años con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Cáncer de mama triple negativo • Diagnosticado a cualquier edad con: <ul style="list-style-type: none"> ○ Un Familiar cercano (primer, segundo o tercer grado de consanguinidad de misma rama familiar) con: <ul style="list-style-type: none"> - Cáncer de mama ≤ 50 años - Carcinoma de ovario - Cáncer de mama masculino - Cáncer de páncreas ○ Dos cánceres de mama en el mismo individuo o familiar cercano • Descendencia judío-askenazi.
Antecedente personal de carcinoma de ovario epitelial (no mucinoso).
Antecedente personal de cáncer de mama masculino.
Antecedente personal de cáncer de páncreas.
Antecedente personal de cáncer de próstata metastásica.
Antecedente personal de cáncer de próstata de alto grado (Gleason ³ 7) a cualquier edad con: <ul style="list-style-type: none"> • Un familiar cercano con carcinoma de ovario, cáncer de páncreas o cáncer de próstata metastásico a cualquier edad, o cáncer de mama < 50 años • Familiar cercano con cáncer de mama o prostático de cualquier grado a cualquier edad • Descendencia judío-askenazi
Presencia de variante patogénica/probablemente patogénica somática en cualquier tumor en ausencia de estudio genético de línea germinal.
Individuos tumores relacionados a mutaciones en BRCA pasibles de beneficiarse de terapias dirigidas independientemente de historia familiar de cáncer.
Todo individuo que sin cumplir ninguno de los criterios previos tiene al menos un familiar de primer o segundo grado de consanguinidad que cumple uno o más de los criterios anteriores.

Directrices para prevención de cáncer en individuos portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas de BRCA1/2:

Tabla 2: Directrices para prevención de cáncer en individuos portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas de BRCA1 o BRCA2. (7)
Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años.
A partir de los 25 años examen físico mamario anual por especialista cada 6-12 meses.
Tamizaje imagenológico:

<ul style="list-style-type: none"> • 25 a 29 años: resonancia magnética de mama con contraste anual en los días 7 a 15 del ciclo menstrual (en caso de que la resonancia no esté disponible se realiza mamografía con tomosíntesis). Si hay antecedentes familiares de diagnóstico de cáncer de mama antes de los 30 años se debe individualizar la edad de inicio de los controles. • 30 a 75 años: mamografía anual con tomosíntesis y resonancia magnética de mama con contraste anual. • Mayores de 75 años considerar manejo de forma individual. • Mujeres con una variante patogénica o probablemente patogénica que recibieron tratamiento por cáncer de mama y no se han sometido a una mastectomía bilateral, el cribado con mamografía anual con tomosíntesis y resonancia magnética de mama debe continuar según lo anteriormente descrito.
<p>Discutir opción de mastectomía reductora de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Un bajo porcentaje de los cánceres de mama asociados al gen BRCA se presentan antes de los 30 años, aproximadamente el 3%, es por esto que la American Society of Clinical Oncology recomienda la mastectomía reductora de riesgo a partir de esta edad. La mastectomía reductora de riesgo se realiza de forma bilateral en mujeres sin diagnóstico previo de cáncer de mama, y contralateral para aquellas que ya poseen el diagnóstico de dicho cáncer. Este procedimiento disminuye el riesgo de cáncer de mama hasta en un 90%, y ha demostrado reducir la mortalidad por cáncer de mama. Debe ofrecerse cirugía de reconstrucción en todos los casos (35).
<p>Recomendar salpingooforectomía reductora de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En portadoras de variantes patogénicas o probablemente patogénicas de BRCA1 se recomienda realizar salpingooforectomía reductora de riesgo entre los 35-40 años, mientras que para BRCA2 puede retrasarse y realizarse entre los 40-45 años dado que suelen presentarse a edad más tardía. Debe considerarse cada caso como único, teniendo en cuenta el deseo reproductivo y la historia familiar de la paciente. De existir historia familiar de aparición de cáncer asociado a BRCA en edades más tempranas a las mencionadas, la paciente se beneficiaría de una salpingooforectomía reductora de riesgo anticipada.
<p>Discutir sobre los deseos reproductivos, riesgo de cáncer, beneficios de los tratamientos disponibles para prevenir el cáncer de mama y de ovario.</p>
<p>Abordar los aspectos psicosociales y de calidad de vida de someterse a una mastectomía para reducir el riesgo y / o salpingooforectomía.</p>
<p>Para los hombres:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Capacitación y educación para el autoexamen de mama a partir de los 35 años • A partir de los 35 años realizar examen clínico de las mamas anualmente. • Considerar la posibilidad de realizar una mamografía anual en hombres con ginecomastia a partir de los 50 o 10 años antes del primer cáncer de mama masculino conocido en la familia. • A partir de los 40 años: Recomendar pruebas de detección de cáncer de próstata para BRCA2 portadores. Considerar la detección del cáncer de próstata para BRCA1 portadores.

El uso de tamoxifeno y otros medicamentos similares en portadoras de BRCA1 y BRCA2 para la prevención de cáncer es muy limitado, se ha demostrado un mínimo efecto más beneficioso en variantes patogénicas de BRCA2 (36). Otros estudios sugieren que el tamoxifeno puede reducir significativamente la incidencia de cáncer de mama contralateral e ipsilateral portadores de variantes patogénicas de BRCA1 y BRCA2 post cirugía. El uso combinado de tamoxifeno y ooforectomía preventiva reduce aún más la incidencia de cáncer de mama en este tipo de pacientes (37). De la misma manera, los inhibidores de aromatasa no han demostrado

efectividad en la prevención de la aparición de cáncer de mama relacionado a BRCA1 y BRCA2 (37).

Consideraciones particulares del testeo genómico de los genes BRCA: tipos de estudio

La gran mayoría de las mutaciones genéticas germinales con valor patogénico en los genes BRCA1 y BRCA2 son variantes de uno a pocos nucleótidos, las cuales son detectadas con alta sensibilidad por tecnologías de secuenciado. Sin embargo, más recientemente se ha demostrado que una fracción significativa de alteraciones genéticas de los genes BRCA, la constituyen pérdidas totales o casi totales de uno de los genes BRCA correspondiente a uno de los alelos, las cuales suelen pasar inadvertidas por las tecnologías convencionales de secuenciado (38). El desarrollo de la tecnología basada en amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA, Multiplex Ligation-Dependent Amplification), permite identificar estos defectos específicamente, al estudiar grandes deleciones alélicas o aumento del número de copias de un gen (CNV, “copy number variation”). Está indicado especialmente en individuos con fuertes antecedentes de cáncer familiar hereditario en los cuales no se han detectado variantes patogénicas puntuales por secuenciado de nueva generación de genes BRCA (38,39). Según diferentes estudios entre 1 a 30% de los defectos con consecuencias patogénicas en genes BRCA se explican por amplios reordenamientos genéticos incluyendo variaciones en el número de copias o grandes deleciones (40,41).

Aun con estas consideraciones y tomando en cuenta el uso de paneles que incluyen el estudio de otros genes de moderada y alta penetrancia vinculados al cáncer de mama hereditario, en un 50-60% de los casos no se logra demostrar una causa genética conocida (42). El desarrollo de procedimientos de secuenciado masivo de la mayoría de exones que codifican los diferentes genes identificados en el genoma (Whole-exome sequencing) ha permitido secuenciar cerca de 180.000 exones correspondientes a unos 20.000 mil genes en forma simultánea (43). Estos estudios han identificado recientemente nuevos genes cuyas variantes genéticas germinales los posiciona como potenciales causas genéticas del cáncer de mama y ovario hereditario tales como FANCC, BLM, FANCM, MDM1 y RECQL entre otros (44).

Otros genes asociados al cáncer de mama hereditario

El conocimiento de que las mutaciones germinales de BRCA1/2 explican sólo un 30-40% de todos los cánceres de mama hereditario, condujo a la identificación de otros genes mediante secuenciado masivo, para algunos de los cuales existe suficiente evidencia de inducir un aumento variable del riesgo para el desarrollo del cáncer de mama y ovario (44,45). Gran parte de estos genes codifican para proteínas que interaccionan y/o participan en la estabilización o función fisiológica de los genes BRCA como ATM, CHEK2, p53, BARD1, BRIP, PALB2 y RAD51. Otros genes capaces de inducir un aumento del riesgo de cáncer de mama no se

relacionan a los genes BRCA, como CDH1, PTEN, NBN y STK11, estos participan en vías de regulación del ciclo celular y migración celular (45). El riesgo relativo que aportan las variantes genéticas patogénicas de estos genes es variable y depende de su penetrancia y frecuencia poblacional (46).

Los biomarcadores de riesgo para el desarrollo de cáncer se consideran de baja penetrancia cuando su riesgo relativo está entre 1 y 1,5, moderado riesgo cuando es mayor de 1,5 y menor de 5, y de alto riesgo cuando es igual o superior a 5. Los genes cuyas mutaciones confieren un alto riesgo relativo incluyen a BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, p53 y CDH1, mientras que el resto son considerados de moderado riesgo (PALB2, CHEK2, ATM, BRIP, NBN, BARD1, BRIP, RAD51) (45,46).

Síndrome de Li Fraumeni:

Es un síndrome de cáncer hereditario con un patrón de herencia autosómico dominante, asociado a variantes patogénicas o probablemente patogénicas del gen TP53 de la línea germinal (47).

El gen supresor de tumores TP53 se encuentra en el cromosoma 17, y el producto proteico del gen (p53) se encuentra en el núcleo celular y se une directamente al ADN. Se le ha llamado el “guardián del genoma” dado que desempeña un papel importante en el control del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis (47).

Este síndrome tiene una baja prevalencia, pero una alta penetrancia. La incidencia acumulada para el desarrollo de al menos un tumor a los 30 años es aproximadamente del 30%, mientras que a los 70 años se estima casi del 100% (47).

Se caracteriza por un amplio espectro de neoplasias que ocurren a una edad temprana. Se asocia principalmente con sarcomas de tejidos blandos, cáncer de mama premenopáusico (en general, de aparición más precoz en comparación a portadoras BRCA), cáncer de colon, carcinoma adrenocortical y tumores cerebrales. Se cree que representa más de un 1% de los cánceres de mama hereditarios, donde se observa una gran frecuencia de tumores con HER2 amplificado (15). Los criterios diagnósticos y manejo del síndrome de Li-Fraumeni se adjuntan (ver tabla ANEXO 2, 3 y 4).

Cáncer colorrectal hereditario

El cáncer de colo-recto (CCR) es una de las principales causas de cáncer en hombres y mujeres; es causa de gran morbilidad a nivel mundial. Es el cuarto cáncer más frecuente con una tasa ajustada por edad de 19.5, mientras que ocupa el tercer lugar en mortalidad con una tasa ajustada de 9.0 (18). El riesgo de CCR aumenta con la edad. Aproximadamente 60% de los

casos nuevos ocurren en personas mayores de 65 y, al contrario, menos del 10% de los casos son diagnosticados en personas menores de 50 (48).

En nuestro país en particular cobra mayor relevancia, ocupando el segundo lugar en incidencia para ambos sexos con más de 1800 casos por año, un 14% de todos los casos de cáncer, y más de mil muertes anuales. En el espectro mundial, Uruguay posee tasas de incidencia y mortalidad notoriamente elevadas, ocupando el quintil superior a nivel mundial. La situación de nuestro país contrasta notoriamente con las cifras del conjunto de los países de América Latina y el Caribe (tasas bajas de cáncer colo-rectal), solo Argentina se le acerca con cifras algo menores (48-50).

La mayor parte del CCR (aproximadamente un 80%) corresponde a las formas esporádicas. En el 30% de los casos se reconoce una historia familiar de la enfermedad, pero en un 5-10% se identifica a una mutación genética heredable en genes específicos (51), lo que permite efectuar un diagnóstico presintomático en los familiares de riesgo (52,53).

Los síndromes hereditarios de CCR se asocian a un riesgo de por vida del 60% al 100% de desarrollar cáncer colorrectal (52,53). Éstos se dividen en dos grandes grupos: los vinculados a una poliposis y los no vinculados a la misma, tal como el cáncer de colon hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch (HNPCC, SL). Dentro de los cánceres asociados a una poliposis, se destacan la Poliposis adenomatosa familiar (PAF), Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA), poliposis asociada al gen MUTYH, poliposis serrada y las Poliposis hamartomatosas (Síndrome de Cowden, Síndrome de tumores hamartomatosos PTEN, Síndrome de Peutz-Jeghers y Síndrome de poliposis juvenil) (15,51,52).

Síndromes no polipósicos:

Síndrome de Lynch

El síndrome de Lynch es el síndrome más común de predisposición hereditaria al cáncer colorrectal y representa del 2% al 4% de todas las neoplasias colorrectales, incrementando también el riesgo de cáncer endometrial (53). Este síndrome es causado por una variante patogénica transmitida por línea germinal de forma autosómica dominante en uno de los cuatro genes de reparación de los errores de la replicación del ADN o “mismatch repair genes, MMR” (MLH1, MSH2, MSH6, o PMS2), que determina la inestabilidad genómica que lo caracteriza (53). Esta inestabilidad determina la pérdida o ganancia de repeticiones de nucleótidos de regiones del ADN denominadas microsatelitales (inestabilidad de microsatélites o MSI). La detección de inestabilidad de microsatélites se realiza a nivel del tejido tumoral y su categorización (MSI-elevada o MSI-baja) es un pilar más en el diagnóstico de este síndrome (54). Por otra parte, se ha observado otra entidad denominada Síndrome Lynch-like, con manifestaciones clínicas similares, presencia de inestabilidad de microsatélites a nivel tumoral e inmunomarcación anormal para las proteínas MMR, pero sin detección de mutaciones

germinales en los genes MMR. Asimismo, en una proporción de estos casos se detectan mutaciones bialélicas en el gen de reparación del ADN por escisión de bases MUTYH, habitualmente asociado a poliposis serrada. Esto evidencia la complejidad del diagnóstico genético del CCR hereditario y la necesidad de utilizar un panel multigénico para el mismo (55–60).

Presentación clínica

El fenotipo del síndrome de Lynch se caracteriza por neoplasias de colon proximal y lesiones sincrónicas o metacrónicas. Tienden a desarrollar pocos adenomas a lo largo de su vida (53). Se definen lesiones sincrónicas como aquellas detectadas al mismo tiempo que el cáncer ya conocido o hasta seis meses después de su diagnóstico en el mismo órgano, mientras que las metacrónicas se definen como una segunda neoplasia maligna diagnosticada entre 6 meses y 10 años después del diagnóstico del primer cáncer (61). El síndrome de Lynch se asocia a otros tipos de tumores además del cáncer colo-rectal, como el cáncer de endometrio, gástrico, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, vía biliar, glioblastoma y de intestino delgado, así como también pólipos adenomatosos de las glándulas sebáceas y queratoacantomas. El riesgo de desarrollar cáncer colo-rectal a lo largo de la vida en un portador de síndrome de Lynch es de 46-49% versus 4.5 % para la población general. Mientras que el de desarrollar cáncer de endometrio es de 43-57% versus 2.7% (15).

Se han definido criterios clínicos para su diagnóstico, como son los de Amsterdam I, que luego fueron ampliados a Amsterdam II para incluir los tumores extracolónicos (ver tabla ANEXO 2), y los criterios de Bethesda para la selección de pacientes con cáncer colorrectal para estudio genético (ver tabla ANEXO 3) (54). En el SL el riesgo acumulado de desarrollar cáncer en cualquier órgano a los 70 años, ambos sexos incluidos, es cercano al 75% para MLH1 y MSH2, siendo menor para MSH6 (45%) y PMS2 (20%) (62,63). Asimismo, en comparación con este síndrome, los síndromes Lynch-like presentan un riesgo menor de desarrollar cáncer digestivo, urotelial o de endometrio (64).

Se estima que 50% de los individuos que cumplen estos criterios tendrán una mutación MMR, sin embargo, se perdería el diagnóstico de aproximadamente 68% de los pacientes con síndrome de Lynch. Por ello, posteriormente fueron desarrollados y actualizados los Criterios de Bethesda. Debe tenerse en cuenta que, aun así, un número considerable de pacientes con síndrome de Lynch no cumplirán estos criterios. En la tabla 4 se resumen los criterios de sospecha diagnóstica y evaluación para SL actualmente utilizados.

Tabla 4: Criterios para la evaluación del Síndrome de Lynch (15)
Antecedentes personales de cáncer colorrectal, endometrial u otro cáncer asociado con el síndrome de Lynch:
<ul style="list-style-type: none">• Un individuo con cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado a cualquier edad con

<p>un tumor que muestre evidencia de deficiencia en la reparación de errores de emparejamiento (MMR), ya sea por inestabilidad de microsátélites (MSI) o pérdida de la expresión de la proteína MMR.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Variante patógena conocida del síndrome de Lynch en la familia. • Un individuo con CCR o cáncer de endometrio y cualquiera de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diagnóstico con < 50 años. ○ Otro cáncer relacionado al síndrome de Lynch sincrónico o metacrónico. ○ Uno o más familiares de primer o segundo grado con otro cáncer relacionado con el síndrome de Lynch diagnosticado con < 50 años. ○ Dos o más familiares de primer o segundo grado con otro cáncer relacionado con el síndrome de Lynch independiente de la edad de diagnóstico. • Un individuo con tumor colorrectal con histología MSI alta (MSI-H) (es decir, presencia de linfocitos infiltrantes del tumor, reacción linfocítica similar a la de Crohn, diferenciación mucinosa / en anillo de sello, patrón de crecimiento medular).
<p>Antecedentes familiares de cualquiera de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uno o más familiares de primer grado con CCR o cáncer de endometrio diagnosticado con < 50 años. • Uno o más familiares de primer grado con CCR o cáncer de endometrio y otro cáncer relacionado con el síndrome de Lynch sincrónico o metacrónico. • Dos o más familiares de primer o segundo grado con cáncer relacionado con el síndrome de Lynch, incluyendo ≥ 1 diagnóstico con < 50 años. • 3 o más familiares de primer y segundo grado con cánceres relacionados con el síndrome de Lynch independiente de la edad de diagnóstico.
<p>Mayor riesgo predicho por el modelo para el síndrome de Lynch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Individuo con un riesgo de $\geq 5\%$ de tener una variante patógena del gen MMR según modelos predictivos.

Medidas de prevención en individuos portadores de Síndrome de Lynch

El screening en pacientes de alto riesgo de cáncer portadores de síndrome de Lynch se basa sobre todo en opinión de expertos. Según las guías NCCN, se recomienda el seguimiento por videocolonoscopia comenzando entre los 20 a 25 años o 2 a 5 años antes de la edad de diagnóstico más joven en la familia (el escenario que ocurra primero), repitiéndose cada 1 a 2 años según el riesgo individualizado (53). Luego de los 40 años se recomienda realizarla anualmente (55). No hay indicación formal de colectomía profiláctica para el SL. Con la excepción de que no pueda realizarse videocolonoscopia de screening donde se indica colectomía subtotal reductora de riesgo, con seguimiento endoscópico rectal (55).

Respecto a la prevención del cáncer de endometrio, se recomienda la educación de las pacientes para el reconocimiento temprano de los síntomas (por ejemplo, genitorragia) que permitan un diagnóstico precoz mediante biopsia endometrial (15).

El ácido acetilsalicílico (AAS) ha sido asociado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en pacientes portadores de síndrome de Lynch. Sin embargo, se desconoce la dosis y duración óptimas, son necesarios más estudios para su recomendación (65–67).

Síndromes polipósicos

Los pólipos colónicos son más frecuentemente esporádicos, pero también se encuentran formando parte de síndromes polipósicos hereditarios. Pueden surgir de la submucosa (lipomas, carcinoides o agregados linfoides) o más frecuentemente de la mucosa (adenomatosos, serrados o no neoplásicos -hiperplásico o juvenil-). Los pólipos hiperplásicos son muy frecuentes y tienen un potencial maligno bajo. Se encuentran más frecuentemente en el colon distal. Los pólipos juveniles son hamartomas benignos y son frecuentes en la infancia (68).

Poliposis adenomatosas:

Criterios de testeo

Tabla 5: Criterios de testeo para Poliposis Adenomatosa (15)
Historia personal de 20 o más adenomas acumulativos.
Variante patogénica conocida para poliposis adenomatosa en algún miembro de la familia.
Hipertrofia congénita multifocal o bilateral del epitelio pigmentario de la retina.
Se puede considerar el testeo en individuos con historia personal de: <ul style="list-style-type: none">• Entre 10 y 19 adenomas acumulativos.• Tumor desmoides• Hepatoblastoma• Variante cribiforme-morular de cáncer de tiroides papilar• Individuo que cumpla criterios de testeo para Síndrome de poliposis serrada con al menos la presencia de un adenoma.

En el caso de presentar variantes patogénicas conocidas se debe realizar un testeo genético para la variante patogénica familiar. De no presentar variantes patogénicas conocidas se debería realizar una prueba multigénica. (15)

Poliposis adenomatosa familiar (PAF)

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es una condición hereditaria autosómica dominante poco común que representa menos del 1% de los cánceres colorrectales. Sin embargo, es la poliposis colorrectal más común. Se presenta con cientos de adenomas colorrectales los cuales inevitablemente se transformarán en carcinoma colorrectal de no ser detectados y tratados a tiempo. Dejados a su libre evolución existe un riesgo de casi 100% de desarrollar cáncer colorrectal, la mayoría de los cuales ocurrirá en el colon izquierdo (53,69,70). Se presenta generalmente en la adolescencia temprana con síntomas gastrointestinales inespecíficos como diarrea, disconfort abdominal y rectorragia (53). Algunas de las manifestaciones extradigestivas que pueden presentar son la hipertrofia congénita del epitelio retiniano la cual es una característica específica de este síndrome. Al realizar un fondo de ojos el oftalmólogo encontrará lesiones pigmentadas planas y localizadas de la retina, aunque los individuos no suelen presentar alteraciones de la visión. Además, estos individuos pueden presentar anomalías en la dentición como dientes supernumerarios, dientes impactados y/o

odontomas, los cuales se podrán visualizar mediante una radiografía mandibular simple (71). También son más propensos a desarrollar pólipos en glándulas del fundus gástrico, pólipos duodenales, fibromas, fibromatosis, quistes epidermoides, tumores desmoides, angiofibromas nasales, carcinoma de tiroides, hepatoblastomas, tumores cerebrales, y tumores pancreatobiliares (70,72,73).

La poliposis adenomatosa familiar, así como la poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) y la poliposis asociada a gen MUTHY son causadas por mutaciones de la línea germinal en el gen APC (adenomatous polyposis coli), el cual es parte de la vía de señalización de Wnt (53,74).

La severidad de las manifestaciones tanto intestinales como extraintestinales va a estar determinada por la región específica del gen APC que se encuentra mutado (75). La mayoría de los cánceres colorrectales esporádicos, aproximadamente un 80%, también contienen al menos una alteración conocida en los genes reguladores de la vía Wnt, y la mutación en el gen APC es la más frecuente de ellas (76).

Medidas de prevención en individuos portadores de PAF

Dada su elevada penetrancia, cercana al 100% a los 50 años (73), son de suma importancia las medidas de prevención, reducción de riesgo y diagnóstico precoz. Cuando existe una mutación para PAF conocida, el consejo y testeo genético debería iniciarse a partir de los 10 años (15). La videocolonoscopía es efectiva para reducir el riesgo de cáncer colorrectal en los pacientes con PAF hasta que el número de pólipos aumenta más allá del control endoscópico (definido por tener más de 20-40 pólipos adenomatosos). Es recomendable que el screening endoscópico comience a partir de los 10 a 15 años anualmente (15,53).

En pacientes con PAF se recomienda la cirugía colo-rectal reductora de riesgo (53). Existen tres opciones: proctocolectomía total con reconstrucción mediante reservorio ileoanal recomendada para la PAF, colectomía abdominal total (o colectomía subtotal) con anastomosis ileorrectal recomendada para PAFA, y proctocolectomía total con ileostomía terminal (15). Se debe tener en cuenta que si bien la colectomía subtotal es una técnica menos desafiante o con menor número de complicaciones postoperatorias, requiere de vigilancia endoscópica cada 6 a 12 meses del recto, dependiendo el número de pólipos, post cirugía, ya que la mucosa rectal todavía tendrá un alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma, el cual se estima del 29% a los 50 años (77). Si se realiza una colectomía total con reservorio ileoanal, debe controlarse con endoscopia cada 1 a 3 años dependiendo de la carga de pólipos (15,53). La cirugía se indica al momento de la aparición de múltiples pólipos en el control endoscópico o más adelante dependiendo la severidad del fenotipo o genotipo familiar. Las indicaciones para colectomía son: diagnóstico de cáncer colorrectal, características histológicas avanzadas en pólipos como

displasia vellosa o de alto grado, pólipos adenomatosos grandes (>1 cm) y aumento del número de pólipos más allá del control endoscópico (53).

Respecto a la vigilancia del cáncer extracolónico en los pacientes con PAF, debemos tener en cuenta que el más frecuente es el cáncer duodenal, pudiéndose encontrar adenomas en el duodeno hasta en un 50-90% de los casos (78). El cáncer duodenal es poco frecuente antes de los 40 años y raro antes de los 30 años. Se recomienda realizar gastroduodenoscopia incluyendo una completa visualización de la ampolla de Vater a partir de los 20-25 años. Se debe considerar comenzar antes con la realización de gastroduodenoscopías si el individuo presenta historia familiar de adenoma duodenal agresivo o cáncer duodenal. La vigilancia debe realizarse cada 4 años si no se encuentran pólipos o hasta cada 3 a 6 meses si se encuentra una poliposis de alto riesgo, a su vez se recomienda intensificar los controles a partir de los 50 años. Se recomienda la cirugía en poliposis grado IV de la clasificación de riesgo Spigelman, carcinoma invasor, displasia de alto grado o poliposis que no puede ser manejada endoscópicamente (15). También es frecuente encontrar en estos pacientes pólipos gástricos, aunque el riesgo de que se transformen a carcinoma es bajo, estimado en 1% (53). Si bien no está establecido el screening para cáncer papilar de tiroides en estos pacientes, debe realizarse examen físico de cuello anual comenzando en la adolescencia, considerando una incidencia que ronda el 1 a 12% a una edad promedio de 29 a 33 años. La ecografía de cuello anual puede valorarse en casos individualizados (15).

Poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA)

La poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) es una patología poco frecuente, caracterizada por la presencia de menos de 100 pólipos en el colon y el recto. Dejado a su libre evolución también aumenta el riesgo de cáncer colorrectal (70). La PAFA es una forma menos severa de la poliposis adenomatosa familiar. Los pólipos son de aparición tardía y en menor cantidad, con un inicio promedio de cáncer colorrectal a los 55 años, es decir, aproximadamente 10-20 años más tarde en comparación con la poliposis adenomatosa familiar (72,75). Si bien en esta forma atenuada también pueden presentarse manifestaciones extraintestinales las mismas son menos frecuentes que en la poliposis adenomatosa familiar (73). La vigilancia es la misma que para la PAF con las consideraciones ya realizadas para la oportunidad y técnica de la cirugía profiláctica.

Poliposis asociada a MUTYH

MUTYH es una enzima reparadora de errores del ADN mediante escisión de nucleótidos. Algunas variantes del gen MUTYH predisponen al desarrollo de una poliposis adenomatosa atenuada y de cáncer colorrectal. Este síndrome se denomina poliposis asociada a MUTYH (PAM), ocurre por mutación bi-alélica del gen y tiene herencia autosómica recesiva (53,79). La

edad media de presentación es a los 50 años (15,80,81), en más del 50% de los casos asociado a la presencia de CCR; se ha demostrado que la presencia de este síndrome aumenta el riesgo de CCR lo largo de la vida 43%-63% a los 60 años y un riesgo de vida de 80%-90% si no se realizan controles (79,80). Las manifestaciones extracolónicas (adenomas duodenales, quistes dermoides, osteomas) son menos frecuentes que en la PAF. Sin embargo, el riesgo de malignidad en duodeno, tiroides, ovario y vejiga también se ven aumentados, así como el riesgo de cáncer de piel (70,81).

Testeos genéticos moleculares de individuos con CCR demostraron que hasta un tercio de las personas con variantes patogénicas bialélicas en la línea germinal MUTYH desarrollan CCR en ausencia de poliposis colónica (80). Los criterios de sospecha y testeo genético para PAM se exponen en las tablas ANEXO 4 y 5.

Vigilancia y Manejo:

A los pacientes con PAM se debe aconsejar el inicio de la vigilancia con videocolonoscopia a partir de los 25 a 30 años cada 2 o 3 años si los hallazgos fueron negativos. Y cada 1 o 2 años si se descubren pólipos (15,53). Además, puede considerarse la vigilancia con fibrogastroscopia a partir de los 30 a 35 años similar a realizada en PAF, ecografía de tiroides y examen dermatológico anual (15).

La cirugía se recomienda en la mayoría de los casos en los cuales la polipectomía por sí sola no pueda controlar el tamaño y la densidad de los pólipos (15,80).

El riesgo de CCR en pacientes portadores de una mutación monoalélica de MUTYH continúa siendo un tema de discusión, pero se cree ligeramente aumentado. En estos pacientes se recomienda el screening con videocolonoscopia desde los 40 años o 10 años antes del diagnóstico de CCR más precoz en su familia cada 5 años (15,53).

Poliposis hamartomatosas:

Los hamartomas son neoplasias benignas que raramente se malignizan. Hay 3 síndromes hereditarios hamartomatosos gastrointestinales: el síndrome de Peutz-Jeghers (PJS), síndrome de hamartomas PTEN, y síndrome de poliposis juvenil (JPS) (53). Todos estos tienen herencia autosómica dominante y son causados por la pérdida de función de sus respectivos genes supresores de tumores; STK11 para PJS, PTEN para síndrome de hamartoma PTEN y SMAD4 o BMPR1A para JPS (53). El diagnóstico se basa en la historia clínica del paciente, examen físico de la piel, y una revisión del tipo de pólipo gastrointestinal y de la patología del mismo (53).

Síndrome de hamartomas PTEN o síndrome de Cowden

El Síndrome de Cowden está caracterizado por lesiones hamartomatosas y mucocutáneas. Es de herencia autosómica dominante y en un 80% de los casos se vincula a variantes patogénicas o probablemente patogénicas del gen PTEN, aunque pueden verse alteraciones en genes asociados a esta vía de transducción de señales celulares (7). Los pacientes con este síndrome suelen tener manifestaciones desde edades tempranas. Las primeras consultas suelen ser por macrocefalia, trastornos del espectro autista, y retraso en el desarrollo. También, las manifestaciones mucocutáneas dadas por triquilemomas faciales, pápulas en mucosa oral y lengua, keratosis en palma de manos y pies. Tienden a tener alteraciones de la función tiroidea. Más del 90% de los pacientes con este síndrome presentaron pólipos gastrointestinales siendo la cantidad muy variada. El tipo más frecuente son los pólipos hiperplásicos seguido del hamartoma (53,82,83). Estos pacientes presentan un riesgo elevado para desarrollar cáncer de mama, CCR, tiroides y endometrio, también se ha observado un aumento de tumores mucocutáneos como melanoma, sistema nervioso y riñones (82). Constituye un gen de alta penetrancia para cáncer de mama, siendo el riesgo de desarrollarlo a lo largo de la vida de 25 a 50 % a una edad media entre 38 a 50 años, aunque algunos estudios han reportado un riesgo incluso mayor que alcanza el 85% (7). Estos pacientes presentan mayor incidencia de enfermedad tiroidea, incluyendo bocio multinodular, adenomas foliculares y riesgo de cáncer papilar o folicular de tiroides de 3 a 10%. Los criterios de sospecha para síndrome de Cowden se muestran en la tabla ANEXO 6. El seguimiento de los pacientes con enfermedad de Cowden es interdisciplinario y deriva principalmente de hallazgos específicos del paciente (84). Las recomendaciones de seguimiento y screening para pacientes con síndrome de Cowden figuran en la tabla ANEXO 7.

Síndrome de Peutz-Jaghers

El síndrome de Peutz-Jaghers se caracteriza por el desarrollo de pólipos gastrointestinales hamartomatosos e hiperpigmentación de piel y mucosas. Es de herencia autosómica dominante, en la mayoría de los casos vinculado a variantes patogénicas del gen STK11, asocia un riesgo elevado de cáncer colorrectal, intestino delgado, mama, páncreas, ovario y vesícula biliar (85). Los pólipos gastrointestinales pueden ocurrir en cualquier sector del tracto gastrointestinal, pero ocurren más comúnmente en el intestino delgado. En el yeyuno es donde se produce la mayor densidad de pólipos, seguido por el íleo. Los pólipos suelen presentarse con complicaciones en los primeros años de vida, principalmente como oclusión intestinal, y sangrados gastrointestinales que llevan secundariamente a anemia (85–87). Las máculas hiperpigmentadas suelen presentarse al igual que los pólipos en los primeros años de vida, y suelen desaparecer en la pubertad y edad adulta. Se caracterizan por ser máculas con coloración azul oscuro o marrón oscuro, topografiadas principalmente en área peribucal, peri nasal, peri orbitaria, mucosa oral, periné y dedos de las manos y pies (86).

Aunque existen datos limitados sobre la eficacia de screening, dado el elevado riesgo de cáncer se recomienda comenzar vigilancia con videocolonoscopia y videogastroscofia hacia el final de la adolescencia cada 2 o 3 años, resonancia magnetica de mamas y mamografia anuales más examen físico mamario cada 6 meses a partir de los 25 años. Para la vigilancia de tumores de intestino delgado se recomienda enterografia mediante tomografia o resonancia magnetica o videocapsula con un estudio basal a los 8-10 años, continuando de forma individualizada según los hallazgos. Para cáncer de páncreas y vía biliar se recomienda colangiorenancia comenzando a los 30 años cada 1 o 2 años (15).

Síndrome de poliposis juvenil

El síndrome de poliposis juvenil es una condición autosómica dominante caracterizada por la presencia de múltiples pólipos hamartomatosos en colon y recto (5 o más), que habitualmente se manifiesta durante la infancia por sangrado digestivo y/o anemia. La poliposis es más común en colon derecho. Se acompaña de un riesgo de cáncer colorrectal acumulado a lo largo de la vida de 39 a 50% (15,53,88). Aproximadamente un 50 a 64% de los casos ocurren debido a una mutación en los genes BMPR1A y SMAD4. Si existe una mutación familiar conocida en SMAD4, debe sugerirse el testeo genético en los primeros 6 meses de vida debido al riesgo de telangiectasia hemorrágica hereditaria (15).

Además, es frecuente que estos pacientes presenten otras enfermedades congénitas concomitantes como, macrocefalia o hipotonía generalizada (89). Por las razones antes mencionadas esta enfermedad está asociada a una corta esperanza de vida.

Dada la poca frecuencia de este síndrome no se ha determinado el beneficio de screening, pero dada su aparición a temprana edad y riesgo de cáncer se sugiere comenzar screening con videocolonoscopia y videogastroscofia aproximadamente a los 15 años, si se encuentran pólipos repetir anualmente, si es normal repetir cada 2 o 3 años (15).

Situación actual en el estudio de síndromes hereditarios de cáncer colo-rectal y de mama/ovario en Uruguay y la región

Entrevista a Dra Adriana Della Valle del Grupo Colaborativo Uruguayo del Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

En Uruguay existe un grupo específico para la investigación y el diagnóstico de las afecciones oncológicas hereditarias, llamado “Grupo Colaborativo Uruguayo” (GCU). Fue fundado en el año 1996 por el Dr. Carlos Sarroca, con el apoyo del Dr. Henry Lynch y declarado de Interés Nacional por el Gobierno de la República en 1997. Este grupo es una asociación civil sin fines de lucro, ubicada en el primer piso del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Está conformado por el banco de tumores, una policlínica de oncogenética y un laboratorio de

análisis molecular, donde trabaja un equipo multidisciplinario, honorario, especializado y con amplia experiencia en las formas de cáncer hereditario, ofreciendo atención gratuita a toda la población uruguaya, independientemente de su prestador de salud. Las consultas de asesoramiento tanto previas como posteriores al estudio genético son gratuitas, debiendo el paciente abonar únicamente el estudio, el cual tiene un costo de 350 dólares americanos. Para aquellas personas que no cuentan con los recursos económicos necesarios, se creó la Fundación Génesis Uruguay que financia este estudio. Ésta es una organización sin fines de lucro y obtiene fondos a través de donaciones. Además de este recurso se logró un acuerdo con los laboratorios de EEUU, donde se envían las muestras para su análisis genético, que ofrece estudios genéticos gratuitos a los familiares de línea directa en caso de encontrarse una alteración genética en la muestra del caso índice. El GCU apunta a la realización de paneles multigenes con técnica Secuenciación de Nueva Generación, donde se analizan los genes completos. Los paneles varían y se adecuan a la historia clínica y antecedentes de los pacientes; los más utilizados son los de 31 y 47 genes. En caso de conocerse la mutación a buscar puede realizarse la técnica Sanger en el laboratorio de análisis molecular del Hospital Central de las Fuerzas Armadas, siendo este estudio más económico y accesible. Otra técnica que se puede realizar en este centro, con un costo de 50 dólares americanos, es la “inestabilidad de microsatélites” para cáncer de colon. La misma permite realizar un screening para síndrome de Lynch; de descartarse la presencia de inestabilidad de microsatélites, no pensamos en éste. Además, también puede modificar la conducta terapéutica en cáncer colorrectal esporádico.

En los últimos 3 años ha aumentado considerablemente el número de pacientes que consultan en el centro, atendándose aproximadamente 15 pacientes y sus familias por semana, de los cuales el 80% cumplen los criterios para ser estudiados. Predominan en frecuencia el diagnóstico de síndrome mama-ovario (en un 90%, siendo 1/3 BRCA1, 1/3 BRCA2 y 1/3 genes de moderada penetrancia), y el diagnóstico de síndrome de Lynch, seguido por las poliposis (colorrectales y gástricas). Los datos obtenidos en los paneles multigenes se ingresan a una base de datos de los laboratorios, los cuales cada 6 meses revisan si surgió nueva evidencia que demuestre que ciertas variantes de significado incierto ahora son patogénicas. Ante esta situación se llama nuevamente a los pacientes con dichas variantes y se le dan nuevas recomendaciones, con un cambio en la conducta.

El GCU trabaja a la par del resto de los países de Latinoamérica, sin embargo, se considera que falta difusión en el ámbito médico para aumentar las derivaciones de pacientes y con ello aumentar la prevención y diagnóstico precoz de los diferentes síndromes de predisposición hereditaria al cáncer.

Entrevista a Dra Nora Artagaveytia de la Unidad de Oncogenética del Hospital de Clínicas.

La Unidad de Oncogenética está situada en el Departamento Básico de Medicina dentro de la Unidad de Medicina Genómica del Hospital de Clínicas. Está integrada por el Departamento Básico de Medicina y el Servicio de Oncología Clínica.

En el año 2000 un grupo de investigadores básicos y clínicos del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina, liderado por la Prof. Dra. Lucía Delgado, tomaron la iniciativa de incorporar por primera vez en el país la determinación de mutaciones germinales de genes BRCA y proveer asesoramiento genético a familias uruguayas. En dicho proceso se creó la Unidad de Oncogenética del Hospital de Clínicas con una integración multidisciplinaria que logró asesorar a más de 300 familias con síndrome de predisposición hereditaria al cáncer de mama y ovario. A través de esta iniciativa este equipo logró completar la determinación molecular de mutaciones germinales de BRCA 1/2 en varias de estas familias (90,91). Dada la ausencia de tecnologías de secuenciado masivo en la época, el equipo recurrió a procedimientos experimentales muy complejos y costosos, con alto requerimiento de recursos humanos, lo que llevó a su discontinuación. En el año 2013, en colaboración con el Instituto Pasteur, el Prof. Dr. Alfonso Cayota promovió recuperar las capacidades de procedimientos genéticos diagnósticos con tecnologías de última generación en el marco de la Unidad de Oncogenética del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Universitario junto a su Directora, la Prof. Dra. Lucía Delgado. Se logró la conformación de un grupo multidisciplinario que incorporó bioinformáticos, biólogos moleculares, biólogos y profesionales de la salud con capacidad para diseñar un procedimiento experimental de secuenciado masivo (NGS) para el secuenciado completo de un panel de 11 genes relacionados con el riesgo hereditario al cáncer de mama y ovario (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, STK11 y TP53) asegurando asesoramiento genético a dichas familias. Dicha unidad continúa en funcionamiento y en desarrollo, adaptándose a los cambios constantes en el conocimiento aplicado a la clínica.

Actualmente las patologías que más se estudian aquí son cáncer de mama, ovario y próstata, aunque el panel de 11 genes utilizado engloba también otras patologías.

Esta unidad se destaca por ser la única en realizar estudios de oncogenética dentro del territorio nacional. Por lo general acuden al servicio pacientes con diagnóstico de cáncer, tanto de ASSE como de prestadores privados, por lo que el asesoramiento genético es dirigido a los familiares para realizar prevención primaria. Luego a estos pacientes se les realiza el seguimiento correspondiente. El estudio tiene un costo que ronda los 350 dólares americanos, y el tiempo promedio para la entrega del resultado de los estudios genéticos es de aproximadamente dos meses.

Desde el año 2014 más de 120 usuarios han accedido al servicio, siendo principalmente mujeres derivadas del servicio de mastología. Las variaciones que más han sido reportadas desde el 2014

son aquellas con inserciones o deleciones o en las que se encuentra un cambio en el marco de lectura o tienen un codón stop.

Actualmente, una de las metas de la unidad es aumentar su difusión tanto a la población como a los profesionales de la salud, para ello se debe concientizar a los profesionales para que puedan derivar a los pacientes que cumplan con los criterios, y sobre todo que sean derivados antes de un diagnóstico para poder realizar una prevención primaria correspondiente.

Como mención final, en la entrevista con la Dra. Nora Artagaveytia se destaca la importancia de la colectivización de los datos, recalcando la importancia de trabajar en red con diferentes centros para promover el desarrollo nacional en oncogenética.

Bibliografía

1. Van Cott C. Cancer Genetics. Surgical Clinics of North America. W.B. Saunders; 2020. Vol(100): 483-498.
2. Brittain H.K, et al. The rise of the genome and personalised medicine. Clinical Medicine. 2017. Vol.(17): 545-551
3. Hanahan D, et al. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell. 2011. Vol. (144): 646-674.
4. Sasi S. Senga, et al. Hallmarks of cancer: The new testament. Open biology. 2021. Vol (11): 1-20.
5. Canzoneri R, et al. Genomics and bioinformatics as pillars of precision medicine in oncology. Medicina (Buenos Aires). 2019. Vol (79): 1-5.
6. Nakagawa H, et al. Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. Cancer Science. 2018. Vol. (109): 513-522.
7. Daly MB, et al. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. JNCCN. 2021. Vol.(19): 77–102.
8. Nuñez Lina M., et. al. Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. Vol.(1). 1ª ed. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2013.
9. Wylie B. Genetic Testing. N Engl J Med. 2002. Vol. (347): 1867-1875.
10. Resta R, et al. A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. Journal of Genetic Counseling. 2006. Vol. (15): 77–83.
11. Schienda J, et al. Cancer genetic counseling—current practice and future challenges. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2020. Vol (10): 1-24
12. Cruzado J.A. La toma de decisión de los participantes en el consejo genético oncológico. Psicooncología. 2010. Vol.(7): 341-362.
13. Pal T, et al. Cancer Genetics Risk Assessment and Counseling (PDQ). Bethesda (MD): National Cancer Institute [Internet]. 2002 [Acceso Octubre, 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65817/>
14. Alonso A.M, et al. Cáncer hereditario. Vol (1). 1ª ed. Madrid: SEOM; 2006.
15. Gupta S, et al. NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Guidelines. JNCCN. 2021. Vol (1): 1-130
16. Samadder N.J, et al. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. Mayo Clinic Proceedings. 2019. Vol.(94): 1084–1098.
17. Lewis K.M. Identifying hereditary cancer: Genetic counseling and cancer risk assessment. Current Problems in Cancer. 2014. Vol(38): 216–225.
18. Global Cancer Observatory [Internet]. Francia: IARC. [actualizado 2020; citado Octubre 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
19. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional de Cáncer. 2021. Vol (1): 1-65.
20. Larsen M.J, et al. Hereditary breast cancer: Clinical, Pathological and molecular characteristics. Breast Cancer: Basic and Clinical Research. 2014. Vol (8): 145–155.
21. Liebens F.P, et al. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. European Journal of Cancer. 2007. Vol (43): 238–257.
22. Narod S.A. BRCA mutations in the management of breast cancer: The state of the art. Nature Reviews Clinical Oncology. 2010. Vol. (7): 702–707.

23. Gorodetska I, et al. BRCA genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *Journal of Cancer*. 2019. Vol. (10): 2109–2127.
24. Venkitaraman A.R. Cancer Suppression by the Chromosome Custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science*. 2014. Vol. (343): 1466–1470.
25. Cline M.S, et al. BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *PLoS Genetics*. 2018. Vol (14): 1-17.
26. Akdeniz D, et al. Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast*. 2019. Vol. (44): 1–14.
27. Kuchenbaecker K.B, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA*. 2017. Vol (317): 2402–2416.
28. Gonzalez-Angulo A.M, et al. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research*. 2011. Vol (17):1082-1089.
29. Lee L.J, et al. Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. *Cancer*. 2011. Vol (117): 3093-3100.
30. Shiovitz S, et al. Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Annals of Oncology*. 2015, Vol (26):1291–1299.
31. Yang D, et al. Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients With Ovarian Cancer. *JAMA*. 2011. Vol. (306): 1557-1565.
32. Pietragalla A, et al. Ovarian cancer predisposition beyond BRCA1 and BRCA2 genes. *International Journal of Gynecological Cancer*.2020. Vol. (30):1803-1810.
33. Brose M.S, et al. Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002 .Vol. (94): 1365-1372.
34. Maccaroni E, et al. BRCA mutations and gastrointestinal cancers: When to expect the unexpected?. *World Journal of Clinical Oncology*. 2021. Vol (12): 565-580.
35. Vial I, et al. Cirugía profiláctica en síndrome de cáncer hereditario de mama., *Revista Chilena de Cirugía*. 2016. Vol. (68): 462- 466.
36. Lee A, et al. BRCA1/BRCA2 pathogenic variant breast cancer: Treatment and prevention strategies. *Annals of Laboratory Medicine*. 2020. Vol. (40): 114-121.
37. Cao A, et al. The preventive intervention of hereditary breast cancer. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017. Vol (1026): 41–57.
38. Petroni I, et al. Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. *Genetics and Molecular Biology*.2009. Vol (32): 437-446.
39. Schouten J.P, et al. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Research*. 2002. Vol. (30): 1-13.
40. Lips E.H, et al. Quantitative copy number analysis by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) of BRCA1-associated breast cancer regions identifies BRCAness. *Breast Cancer Research*. 2011. Vol (13): 1-9.
41. Hansen T.V.O, et al. Large BRCA1 and BRCA2 genomic rearrangements in Danish high risk breast-ovarian cancer families. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2009. Vol (115): 315–323.
42. Couch F.J, et al. Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science*. 2014. Vol (343): 1466-1470.
43. Berberich A.J, et al. Whole genome sequencing in the clinic: Empowerment or too much information?. *CMAJ*. 2018. Vol. (190): E124–E125.
44. Felicio P.S, et al. Whole-exome sequencing of non-BRCA1/BRCA2 mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer. *Human Mutation*. 2021. Vol (42): 290–299.
45. Nielsen F.C, et al. Hereditary breast and ovarian cancer: New genes in confined pathways. *Nature Reviews Cancer*. 2016. Vol. (16): 599–612.
46. Mahdavi M, et al. Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *Journal of Cellular Physiology*. 2019. Vol. (234): 5741–5750.
47. Gargallo P, et al. Li–Fraumeni syndrome heterogeneity. *Clinical and Translational Oncology*. 2020. Vol.(22): 978–988.
48. Musetti C, et al. Colorectal cancer in young and older adults in uruguay: Changes in recent incidence and mortality trends. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021. Vol (18): 1-9.
49. Barrios E, et al. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *An Fa Med (UDELAR)*. 2017. Vol (4): 9–46.
50. Reich M, et al. Colorectal cancer screening in Uruguay: current assessment and roadmap for the future. *Psicología: Reflexão e Crítica*. 2021. Vol (34): 1-11.

51. Rawla P, et al. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przeegląd Gastroenterologiczny*. 2019. Vol. (14): 89–103.
52. Guillén-Ponce C, et al. Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology*. 2015. Vol (17): 962–971.
53. Samadder NJ, et al. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019. Vol. (94): 1099–1116.
54. Lynch H.T, et al. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*. 2009. Vol. (76) : 1–18.
55. Boland P.M, et al. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol (68): 217–231.
56. Carethers J.M, et al. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol (21): 9253–9261.
57. Terradas M, et al. Dominantly inherited hereditary nonpolyposis colorectal cancer not caused by mmr genes. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. (9): 1–19.
58. Chen E, et al. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. *Journal of Oncology*. 2018. Vol. (2018): 1-11
59. Tsaousis G.N, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer*. 2019. Vol (19): 1-19.
60. Yurgelun M.B, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2017. Vol (35): 1086–1095.
61. Ladrón de Guevara D, et al. Cáncer sincrónico y metacrónico detectado con PET/CT en población oncológica. *Rev Med Chile*. 2017. Vol. (145): 1421-1428.
62. Vaccaro C.A, et al. From colorectal cancer pattern to the characterization of individuals at risk: Picture for genetic research in Latin America. *International Journal of Cancer*. 2019. Vol. (145): 318–326.
63. Database PLS.[Internet]. Unión Europea: Sigve Nakken, Eivind Hovig, & Pål Møller. 2012 [actualizado 2020; acceso Octubre 2021]. Disponible en: <http://www.plsd.eu/>
64. Bucksch K, et al. Cancer risks in Lynch syndrome, Lynch-like syndrome, and familial colorectal cancer type X: A prospective cohort study., *BMC Cancer*. 2020. Vol. (20): 1-11.
65. Cao Y, et al. Aspirina para reducir el riesgo de cáncer. Instituto Nacional del Cáncer (NIH) [Internet]. 2017 [acceso Octubre, 2021]. Vol (1): 1-5. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/investigacion/aspirina>
66. Zubiaurre L, et al. Aspirina en la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2011. Vol (34): 337–345.
67. Burn J, et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med*. 2008. Vol (359): 2567-2578.
68. Meseeha M, et al. Colon polyps. *StatPearls* [Internet]. 2021 [acceso Octubre, 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430761/>
69. Dinarvand P, et al. Familial adenomatous polyposis syndrome an update and review of extraintestinal manifestations. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019 Vol. (143): 1382–1398.
70. Spier I, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Internist*. 2021. Vol. (62): 133–144.
71. Carr S, et al. Familial Adenomatous Polyposis. *StatPearls* [Internet]. 2021 [Acceso Octubre, 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>.
72. Syngal S, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *American Journal of Gastroenterology*. 2015. Vol (110): 223–262.
73. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *UCL Dep. of Histopathology*. 2015. Vol.(66): 78-87.
74. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Digestive Diseases*. 2019. Vol. (37): 400–405.
75. Ma H, et al. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology*. 2018. Vol. (50): 49–59.
76. Zhong Z, et al. Regulation of Wnt receptor activity: Implications for therapeutic development in colon cancer. *Journal of Biological Chemistry*. 2021. Vol. (296): 1-10.
77. Chintalacheruvu L, et al. Major hereditary gastrointestinal cancer syndromes: A narrative review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2017. Vol. (26): 157–163.
78. Vasen H.F.A, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008. Vol (57): 704–713.
79. Curia M.C, et al. MUTYH: Not just polyposis. *World J Clin Oncology*. 2020. Vol. (11):412–509.
80. Nielsen M, et al. MUTYH Polyposis. *Gene Reviews*. 2021. Páginas: 1-23.
81. Castells A. Hereditary forms of colorectal cancer. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016. Vol (39): 62–67.

82. Mester J, et al. PTEN hamartoma tumor syndrome. *Handbook of Clinical Neurology*. 2015. Vol.(132): 129-137.
83. Pilarski R. PTEN hamartoma tumor syndrome: A clinical overview. *Cancers*. 2019. Vol. (11): 1-16.
84. Garofola C, et al. Cowden Disease. *StatPearls* [Internet]. 2021 [Acceso Noviembre, 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525984/>
85. Beggs A.D, et al. Peutz - Jeghers syndrome: A systematic review and recommendations for management. *Gut*. 2010. Vol. (59): 975–986.
86. Mcgarrity T, et al. Peutz-Jeghers Syndrome. *Gene Reviews*. 2021. Páginas: 1-23.
87. Hearle N, et al. Frequency and spectrum of cancers in the Peutz-Jeghers syndrome. *Clinical Cancer Research*. 2006. Vol (12): 3209–3215.
88. Brosens L, et al. Juvenile polyposis syndrome. *World Journal of Gastroenterology*. 2011. Vol.(17): 4839-4844.
89. Brosens L, et al. Gastrointestinal Polyposis Syndromes. *Current Molecular Medicine*. 2007. Vol.(7): 29-46.
90. Delgado L, et al. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Uruguayan breast and breast-ovarian cancer families. Identification of novel mutations and unclassified variants. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2011. Vol (128): 211–218.
91. Delgado L, et al. Hereditary breast cancer associated with a germline BRCA2 mutation in identical female twins with similar disease expression. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2002. Vol.(133): 24-28.
92. Wielandt A, et al. Síndrome de Lynch: selección de pacientes para el estudio genético mediante análisis de inestabilidad microsatelital e inmunohistoquímica. *Rev Med chile*. 2012. Vol. (140): 1132-1139.

Agradecimientos

Esta revisión no hubiera sido posible sin la ayuda del Dr. Prof. Alfonso Cayota y de la Dra. Virginia Rodríguez, cuya guía fue fundamental y quienes siempre estuvieron a disposición. También queremos agradecer a la Dra. Nora Artagaveytia y a la Dra. Adriana Della Valle por su tiempo y abrirnos las puertas de la Unidad de Oncogenética del Hospital de Clínicas y del Grupo Colaborativo Uruguayo del Hospital Central de las Fuerzas Armadas respectivamente.

Anexos

Tabla ANEXO 1: Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y genes asociados a los mismos	
Síndrome	Genes asociados
Síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario	BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, TP53, BARD1, BRIP, PALB2, RAD51, CDH1, PTEN, NBN y STK11
Síndrome de Li Fraumeni	TP53
Síndrome de Lynch	MLH1, MSH2, MSH6, o PMS2
Síndrome Lynch-like	MUTHY
Poliposis adenomatosa familiar	APC
Poliposis adenomatosa familiar atenuada	APC, MUTHY
Poliposis asociada al gen MUTHY	APC, MUTHY
Síndrome de Peutz-Jeghers	STK11
Síndrome de hamartomas PTEN	PTEN
Síndrome de poliposis juvenil	SMAD4, BMPR1A

Tabla ANEXO 2: Criterios de diagnóstico de Amsterdam II para Síndrome de Lynch (92)
Tres familiares con cáncer de colon o cánceres asociados al síndrome de Lynch, uno de ellos debe ser pariente en primer grado de los otros dos.
Al menos dos generaciones sucesivas afectadas.
Al menos un caso diagnosticado antes de los 50 años.
Debe excluirse el diagnóstico de Poliposis Adenomatosa Familiar.

Tabla ANEXO 3: Criterios de Bethesda para selección de pacientes con CCR para pruebas genéticas (92)
Paciente diagnosticado con cáncer colo-rectal menor a 50 años.
Cáncer colo-rectal u otro tumor asociado al síndrome de Lynch sincrónico o metacrónico.
Cáncer colo-rectal con histología de MSI-alta (por ejemplo: presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción linfocitaria simil Crohn, diferenciación mucinosa o en anillo de sello, patrón de crecimiento medular) en un paciente menor de 60 años.
Cáncer de colon en paciente con historia familiar de cáncer asociado a Síndrome de Lynch. Si más de un pariente fue diagnosticado con cáncer asociado a Síndrome de Lynch, entonces el criterio de la edad no es necesario.

Tabla ANEXO 4: Criterios de sospecha de PAM (52,53)
Entre 1 a 10 adenomas colónicos antes de los 40 años.
Entre 10 a 100 (aproximadamente) adenomas colónicos y/o pólipos hiperplásicos.
Poliposis colónica en ausencia de una mutación en la línea germinal del gen APC.
CCR con una mutación somática de KRAS (c.34G>T en el codón 12).
Historia familiar de CCR (con o sin pólipos) consistente con una herencia autosómica recesiva.

Tabla ANEXO 5: Criterios de testeo de PAM (53)
Más de 20 adenomas en el colon o recto a lo largo de la vida del paciente.
Diagnóstico conocido de PAM en la familia.
Más de 10 adenomas encontrados en una sola colonoscopia.
Cumplimiento de los criterios para el síndrome de poliposis serrada además de al menos algunos adenomas observados dentro del recuento general de pólipos.

Tabla ANEXO 6: Criterios de prueba para Síndrome de Cowden (7)
Individuo de una familia con una variante patogénica PTEN o probable variante patogénica PTEN conocida o diagnóstico de Síndrome de Cowden.
Individuo con tres o más criterios mayores, pero uno de ellos debe incluir macrocefalia, Enfermedad de Lhermitte-Duclos o hamartomas gastrointestinales o individuo con dos criterios mayores y tres criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> • Criterios mayores (NCCN mama): <ul style="list-style-type: none"> ○ Cáncer de mama ○ Cáncer de endometrio (epitelial) ○ Cáncer folicular de tiroides ○ Múltiples hamartomas gastrointestinales o ganglioneuromas (3 o más excluyendo pólipos hiperplásicos) ○ Enfermedad de Lhermitte-Duclos (adulto) ○ Macrocefalia (\geq al percentil 97: 58 cm en mujeres adultas, 60 cm en hombres adultos) ○ Pigmentación macular del glande ○ Lesiones mucocutáneas múltiples (cualquiera de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> - Múltiples triquilemomas (3 o más, al menos uno comprobado con biopsia). - Queratosis acral o palmoplantar (3 o más lesiones palmoplantares queratósicas y/o pápulas hiperqueratósicas acrales). - Papilomatosis de la mucosa oral multifocal o extensa (3 o más) o diagnosticada por dermatología o biopsia. - Neuromas mucocutáneos múltiples (3 o más). • Criterios menores: <ul style="list-style-type: none"> ○ Trastorno del espectro autista ○ Cáncer de colon ○ Acantosis glucogénica del esófago (3 o más lesiones) ○ Lipomas (3 o más) ○ Discapacidad intelectual ($IQ \leq 75$) ○ Cáncer de tiroides papilar o folicular ○ Lesiones estructurales de la tiroides (por ejemplo, adenoma, bocio multinodular) ○ Carcinoma de células renales ○ Lipomatosis testicular ○ Anormalidades o malformaciones vasculares (incluyendo múltiples anomalías venosas del desarrollo intracraneal)

Tabla ANEXO 7: Recomendaciones de screening para pacientes con Síndrome de Cowden (7)
Mujeres:
Autoexamen mamario a partir de los 18 años y examen clínico de mamas cada 6-12 meses, comenzando a los 25 años o 5 a 10 años antes de la edad de aparición de cáncer más precoz en la familia.
Estudios de screening de cáncer de mama: <ul style="list-style-type: none"> • Mamografía anual con consideración de tomosíntesis y resonancia magnética de mama con contraste, comenzando a los 30-35 años o 5-10 años antes de la edad de aparición de cáncer más precoz en el caso familiar conocido.
Discutir la posibilidad de mastectomía reductora de riesgo en mujeres con variante patogénica o probablemente patogénica identificada. En aquellas mujeres con Síndrome de Cowden clínico la consideración de la mastectomía reductora de riesgo debe basarse en la historia familiar.
Estudios de screening para cáncer de endometrio: <ul style="list-style-type: none"> • Considerar comenzar los mismos a los 35 años. • Instruir a la paciente, y aconsejarle reportar genitorragias anormales u otros síntomas si los identifican. • Se puede considerar la realización de biopsias endometriales cada uno o dos años. La misma es altamente sensible y específica como procedimiento diagnóstico.
Discutir la posibilidad de histerectomía una vez alcanzado el deseo reproductivo, evaluando el grado de protección y disminución de riesgo que la misma conlleva.
Abordar la repercusión en aspectos psicosociales y calidad de vida de llevarse a cabo la mastectomía y/o histerectomía.
Hombres y mujeres:
Examen físico completo anual comenzando a los 18 años o 5 años antes del diagnóstico del caso familiar más joven, lo que suceda primero. Poner especial atención al examen de tiroides.
Ultrasonido anual de tiroides comenzando a los 7 años. Esta indicación también puede realizarse a niños que tengan 50% de riesgo de heredar una mutación conocida y cuyos padres desean retrasar las pruebas genéticas hasta los 18 años.
Colonoscopia a partir de los 35 años, con excepción en los individuos sintomáticos y en aquellos con antecedente familiar de cáncer de colon antes de los 40 años, en quienes se debe comenzar al momento de los síntomas o 5 a 10 años antes del diagnóstico del caso familiar más joven respectivamente.
Considerar ultrasonido renal comenzando a los 40 años y repitiéndolo cada 1 a 2 años.
Recomendar exámenes dermatológicos anuales por riesgo incrementado de melanoma y otras características dermatológicas de este síndrome.
Considerar asesoramiento con psicomotricista en niños al momento del diagnóstico y la realización de resonancia nuclear magnética cerebral si presenta síntomas.
Brindar educación en cuanto a los signos y síntomas de cáncer.
Asesorar al paciente para comunicar sobre el posible riesgo de cáncer hereditario a los familiares, las opciones para la evaluación y manejo de riesgo. Recomendar asesoramiento genético y la consideración de pruebas genéticas para familiares en riesgo.
Para individuos en edad reproductiva, comunicar la posibilidad de diagnóstico prenatal y reproducción asistida.