

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y TUMORES HEREDITARIOS

PATHOLOGY AND HEREDITARY TUMORS

DRA. M. TERESA VIAL (1), DR. ÁLVARO IBARRA (1).

(1) Servicio de Anatomía Patológica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Email: mvialp@clinicalascondes.cl

RESUMEN

Está comprobado que el cáncer puede desarrollarse como consecuencia de mutaciones genéticas a nivel de la línea germinal, constituyendo una enfermedad hereditaria.

El estudio anátomo patológico de un determinado tumor es de gran importancia, más aún si permite detectar un potencial origen genético hereditario, orientar al tipo de tratamiento y aportar elementos para un consejo genético familiar adecuado.

Nos referiremos desde el punto de vista patológico a algunas de las neoplasias malignas incluidas en síndromes de cáncer hereditario causados por los principales y más frecuentes genes de predisposición genética. Cáncer de Mama (BRCA1/2), Cáncer Colorectal no Polipósico/ Síndrome de Lynch (MMR), Cáncer Gástrico Hereditario, Poliposis adenomatosa familiar (PAF), Cáncer Renal y Síndrome de von Hippel Lindau (VHL) y Cáncer Medular de Tiroides (RET).

Palabras Clave: Cáncer Colorectal Hereditario, Patología de Síndromes Hereditarios, Cáncer Mamario/ Ovárico Hereditario.

SUMMARY

It is well proved that cancer can develop as a consequence of genetic mutations at the germline, establishing a hereditary disease.

The pathologic evaluation of a certain tumor is of great importance, even more if it allows the detection of a potential hereditary genetic origin that will guide treatment and familiar genetic counseling.

We will refer from a pathologic point of view to some of the malignant neoplasms included in hereditary cancer syndromes caused by the main and most frequent predisposition genes. Breast/Ovary cancer (BRCA1/2), Nonpolyposis Hereditary Colorectal Cancer/ Lynch Syndrome (MMR), Hereditary Diffuse Gastric Carcinoma, Familial Adenomatous Poliposis, Renal cancer and von Hippel Lindau (VHL), and Medullary Thyroid Cancer (RET).

Key words: Hereditary Colorectal Cancer, Pathology of Hereditary Syndromes, Hereditary Breast/Ovary Cancer.

INTRODUCCIÓN

Si bien la mayoría de los cánceres son esporádicos y resultan por alteraciones genéticas y epigenéticas a nivel de los tejidos de un órgano específico. Diversos estudios establecen que aproximadamente un 10% de los cánceres ocurren como consecuencia de un defecto genético heredado (1,13,20).

El estudio anátomo patológico de un tumor en particular, través de su aspecto histológico, características fenotípicas

y moleculares puede eventualmente detectar un posible origen genético hereditario, orientar al tipo de tratamiento y aportar elementos para un consejo genético familiar adecuado.

Con la incorporación de nuevas técnicas y avances de la biología molecular, el número de genes de predisposición genética a un cáncer han ido en aumento (1,2,5). Intentaremos brevemente exponer los aspectos patológicos de los principales tumores o síndromes hereditarios ligados a genes más conocidos y frecuentes como son BRCA1/2 responsables del Síndrome de Cáncer Hereditario de Mama y Ovario, genes de reparación del DNA, MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 del Cáncer Colorectal Hereditario no Polipósico/ Síndrome de Lynch, gen CDH1 implicado en el Cáncer Gástrico Hereditario, gen APC comprometido en la Poliposis Adenomatosa Familiar, gen von Hippel-Lindau del cáncer renal y gen RET de Carcinoma Medular del Tiroides.

I. CÁNCER DE MAMA/OVÁRICO HEREDITARIO

El cáncer de mama es una de las causas más frecuentes de muerte por neoplasias malignas en mujeres. Se estima que entre un 5 a 10 % son hereditarios siguiendo un patrón de transmisión autosómico dominante (3,4,7). Los genes más frecuentemente mutados (25-28%) son BRCA1 y BRCA2 de alta penetrancia (3). Los restantes con cifras variables entre 50 a 78% corresponden a casos de cáncer de mama familiar hereditario en que aún no se ha identificado la mutación. A través de estudios multigénicos se han detectado otros genes, de menor penetrancia, ligados al cáncer mamario familiar tales como TP53, PTEN, STK11, ATM, BRIP1 y PALB2 (3,4,7). Tanto BRCA1 como BRCA2 funcionan como genes supresores que codifican proteínas encargadas de la reparación del DNA.

1.1. Carcinoma Mamario con Mutación de BRCA1

Ocurre por una mutación a nivel de la línea germinal del brazo largo del cromosoma 17 (17q21). Se da en pacientes jóvenes premenopáusicas con antecedentes familiares, con mayor frecuencia en la población judío Ashkenazi (7) de transmisión vertical y con frecuencia bilateral. La probabilidad de tener un cáncer de mama reportada en diversos estudios es de un 56% a un 90% y el 90% de los cánceres combinados mama y ovario tendrán la mutación (3,5). Se debe tener precaución que no todos los BRCA1 y BRCA2 son hereditarios. Desde el punto de vista histológico el 80 a 90% son carcinomas invasivos de alto grado poco diferenciados con bordes expansivos, acentuado infiltrado linfoide, alto índice mitótico y proliferativo. Se asocian a una histología medular o de tipo medular. El 70% a 90% no expresa receptores de estrógenos ni de progesterona

y un 97% no expresa el receptor de crecimiento epidérmico (Her2/neu). Entran en la categoría de los cánceres de mama con fenotipo "triple negativo". Del total de los cánceres triple negativo un 20% de los pacientes tienen una mutación en la línea germinal BRCA1|2. Con mayor frecuencia expresan un fenotipo basal/mioepitelial con marcación de queratinas 5/6, CK14, SMA, EGFR, E-Caderina, caveolina y laminina (3,6).

1.2. Carcinoma Mamario con Mutación de BRCA2

Ocurre por una mutación a nivel de la línea germinal en el brazo largo del cromosoma 13 (13q12). La probabilidad de desarrollar un Ca mama reportada en diversos estudios es un poco menor que BRCA1 entre un 37% a un 84% (5). A diferencia de BRCA1 el rango etáreo es más amplio, las pacientes pueden ser no tan jóvenes incluyendo mujeres de más de 60 años, similar al cáncer esporádico. Desde el punto de vista histológico son carcinomas invasivos, con mayor frecuencia de tipo lobulillar, túbulo-lobulillar y lobulillar pleomórfico. Un 70% a 90% no expresan receptores de estrógenos ni de progesterona y en un bajo porcentaje sobreexpresan Her2, entrando también en la categoría de "triple negativo". Son de fenotipo luminal B cuando expresan RE, RP, CK8 y 18 (6). Hay estudios que sugieren pacientes con carcinoma mamario de fenotipo triple negativo, independientemente de la edad, deben ser estudiados genéticamente para descartar que sea portador de una mutación (7).

Otros tumores asociados a la mutación BRCA1/2 son el cáncer de mama masculino, cáncer de próstata, cáncer de trompa de falopio, cáncer gastrointestinal (páncreas, vía biliar, gástrico, vesícula biliar) y melanomas (3).

Diversos modelos han sido desarrollados en la cual asocian variables como antecedentes clínicos, aspecto histológico, expresión hormonal, expresión de Her2, expresión de p53 y citoqueratinas para establecer modelos predictivos de pronóstico y del status mutacional (6,9,10,11).

1.3. Cáncer de Ovario asociado a mutación de BRCA

Al menos un 10% de las neoplasias ováricas epiteliales son hereditarias, con mutación de los genes BRCA en un 90% (18). El riesgo estimado de que una paciente portadora de la mutación BRCA1 de tener un cáncer ovárico es de un 40 a 50%, siendo menor en los BRCA2 de un 20 a 30%, mientras que en la población general es solo de un 1.6% (8,18). Generalmente son mujeres jóvenes con tumores pesquisados en estadios avanzados. Desde el punto de vista histológico son carcinomas serosos de alto grado, similar al carcinoma seroso esporádico que ocurre en mujeres entre 60 y 70 años. Los tumores borderline y mucinosos aparentemente no están asociados a mutaciones de BRCA (18).

II. SÍNDROME CÁNCER RENAL HEREDITARIO

La mayoría de los Carcinomas de Células Renales (CCR) son esporádicos. Sin embargo, con el advenimiento de nuevas técnicas moleculares es clara y fuerte su asociación con síndromes hereditarios que incluirán manifestaciones extrarenales.

El cáncer renal hereditario o asociado a un síndrome hereditario representa aproximadamente un 4% de todos los CCR (12). Estos se definen por la presencia de un solo cáncer o de diferentes tipos de tumores en más de un familiar de 1^{er} o 2^{do} grado transmitido a través de la línea germinal. Estas mutaciones son específicas para cada síndrome de CCR hereditario. En general son tumores bilaterales o multifocales, de aparición temprana con características histopatológicas propias que los diferencian entre sí (17). Aún no se entiende bien el trasfondo genético ni los genes susceptibles implicados, por ello probablemente la cifra este subvalorada (12,14). Dentro de los más conocidos están el Síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), Carcinoma Papilar Hereditario (CPH), Síndrome de Birt Hogg-Dube (BHD) Leiomiomatosis hereditaria y CCR (LHRC), Esclerosis Tuberosa y otros (12,14). Solo nos referiremos al cáncer asociado al Síndrome de von Hippel Lindau.

2.1. Cáncer renal en Síndrome de von Hippel Lindau

Es el primer síndrome de cáncer renal hereditario descrito y el más frecuente (14). Es un desorden autosómico dominante causado por mutaciones en la línea germinal del gen VHL (3p25), supresor de angiogénesis. Se caracteriza por el desarrollo de tumores altamente vasculares como el CCR, angiomas retinales, hemangioblastomas del sistema nervioso central, feocromocitoma, tumores pancreáticos neuroendocrinos, quistes renales, quistes de páncreas, cistoadenomas ováricos y de epidídimo. Se clasifican según sus características genéticas y fenotípicas en subgrupos que determinarán la susceptibilidad de tener un determinado tumor (12-14.). Los tumores renales son bilaterales, múltiples asociados a quistes renales uni o multilobulados. Su aspecto macroscópico es variable, con áreas sólidas amarillentas, fibrosis, hemorragia y focos necróticos en tumores grandes.

Histológicamente son similares al CCR de células claras esporádico, pero pueden tener áreas quísticas, tubulares y papilares, en que se debe hacer el diagnóstico diferencial con un carcinoma papilar renal. El inmunofenotipo es similar al CCR esporádico.

Cerca del 66% de los pacientes con VHL presentan múltiples quistes renales, lo cual aumenta el riesgo de hacer un CCR (13). Importante es la evaluación histopatológica de éstos,

ya que representan un continuo, desde quistes benignos con solo 1 a 2 capas de células epiteliales a epitelio displásico y finalmente maligno.

El patólogo debe estar alerta cuando se enfrenta a pacientes jóvenes con un CCR asociado a quistes renales múltiples y eventualmente neoplasias extrarenales especialmente neuroendocrinas y feocromocitoma. Estos debieran ser estudiados para descartar un VHL.

III. CÁNCER COLORECTAL

El cáncer colorectal (CCR) es una entidad heterogénea, tanto en su carcinogénesis a nivel molecular como en su aspecto morfológico. Un 60% se origina a partir de la secuencia convencional adenoma-carcinoma o vía supresora que a nivel molecular presenta inestabilidad cromosomal (CSI) o microsatelital (MSI) y el 35% se desarrolla a través de la vía neoplásica serrada que presenta un fenotipo metilador de islas CpG (CIMP) (15). El 5% de los CCR son hereditarios con las alteraciones moleculares antes descritas, sin embargo, son secundarias a mutaciones germinales, constituyendo síndromes genéticos familiares. Nos enfocaremos brevemente al Cáncer Colorectal Hereditario no Polipósico CCRHNP/Síndrome de Lynch y Poliposis Familiar Adenomatosa.

3.1. Síndrome de Lynch

Refiriéndonos solo a aquellos casos en que existe una confirmación genética, ya que no es el propósito profundizar en los criterios diagnósticos del CCHNP/ Síndrome de Lynch, este es el cáncer de colon hereditario más frecuente, alcanzando entre 2% a 4% del total. Los pacientes con este síndrome aumentan su riesgo de por vida de tener un cáncer a nivel colorectal y endometrial. Las manifestaciones extra-colónicas incluyen el cáncer gástrico, ovárico, intestino delgado, vía biliar, cerebral, ureteral, pelvis renal y tumores sebáceos (16,20).

Es un síndrome autosómico dominante de alta penetrancia causado por la mutación en la línea germinal de uno de los cuatro genes encargados de la reparación del DNA o *Mismatch Repair Genes* (MMR Genes). Estas son proteínas que normalmente participan en la reparación del DNA durante su replicación y funcionan dentro de un complejo molecular dispuesto en pares, MLH1-PMS2 y MSH2-MSH6.

La alteración de estos genes dará lugar a un gran número de mutaciones, originando secuencias nucleotídicas cortas repetitivas del DNA o microsatélites repartidos a través del genoma, fenómeno denominado inestabilidad microsatelital (MSI) (15). El 80 a 90% de los Síndromes de Lynch presentan mutación de MLH1 y MSH2 y un 10 a 20% la mutación de

MSH6 y PMS2 (21). Es importante tener presente que un 10% a 15% de los CCR tendrán alteración de los genes de reparación sin mutación germinal. Estos ocurren como consecuencia de mutaciones epigenéticas con silenciamiento de MLH1, a través de hipermetilación (fenotipo metilador). Son CCR esporádicos con metilación de MLH1, generalmente con mutación de BRAF, la cual no ocurre en el síndrome de Lynch. También está descrita la mutación hereditaria de epCAM, proteína de adhesión celular, que llevarán a hipermetilación epigenética de MSH2 (21).

El síndrome de Lynch se manifiesta con mayor frecuencia en pacientes hombres, jóvenes con edad promedio de 45 años. Los tumores se ubican con mayor frecuencia en colon proximal y siguen el patrón clásico con lesiones premalignas como adenomas tubulares y túbulo-vellosos. A diferencia de lo anterior, los carcinomas esporádicos, con inestabilidad microsatelital, son más frecuentes en mujeres mayores de 70 años y presentan lesiones precursoras serradas. Ambos comparten algunos caracteres histológicos propios de los adenocarcinomas con inestabilidad microsatelital. Sin embargo, en el síndrome de Lynch el infiltrado linfocitario (tipo Crohn), presencia de linfocitos intratumorales y brotes tumorales infiltrantes (*budding*) son más acentuados (Figura 1).

En la actualidad el patólogo puede detectar dirigidamente defectos en las proteínas de reparación (MLH1-PMS2 y MSH2-MSH6) a través de inmunohistoquímica (IHQ), con una sensibilidad de un 90%, siempre teniendo en cuenta que esta técnica sólo evalúa la existencia de la proteína y no su función.

La IHQ es fácilmente realizable en tejido tumoral y sano incluido en parafina, proveniente de la pieza quirúrgica de cada paciente en particular. Las células tumorales con mutación en estos genes pierden totalmente su expresión siendo positiva en linfocitos y en epitelio normal de criptas, lo cual sirve como control interno. Al evaluar la inmunomarcación se debe tener presente una buena preservación del tejido y el control positivo interno. En el caso de tumores sometidos a neoadyuvancia el estudio IHQ debe realizarse en la biopsia del tumor inicial no tratado (16).

La determinación de MSI a través de PCR tiene una sensibilidad de al menos 90% permitiendo diferenciar a algunos de aquellos pacientes con CCR con metilación esporádica de los del Síndrome de Lynch. Sin embargo, este no determina la proteína defectuosa específica.

FIGURA 1. COMPARACIÓN SÍNDROME DE LYNCH/CCR MSI ESPORÁDICOS

CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER CON INESTABILIDAD MICRO SATELITAL HEREDITARIO Y ESPORÁDICO

Síndrome de Lynch

- Colon proximal
- Tumor bien delimitado
- Ausencia de necrosis tumoral y desmoplasia estromal.
- Componente mucinoso presente menos destacado.
- Adenomas tubulares y vellosos asociados.
- Mayor N° de linfocitos intraepiteliales.
- Mayor reacción linfocitaria tipo Crohn
- Budding tumoral

CCR MSI Esporádica

- Colon proximal
- Tumor bien delimitado
- Ausencia de necrosis tumoral y desmoplasia estromal
- Componente mucinoso presente más destacado
- Adenomas Serrados asociados
- Menor N° de linfocitos intraepiteliales.
- Menor reacción linfocitaria tipo Crohn
- Reborde compresivo

3.1.1. Cáncer de Endometrio en Síndrome de Lynch

Es el cáncer extracolónico más frecuente. Para pacientes con mutación germinal comprobada (MLH1-MSH2) el riesgo de por vida de desarrollar un cáncer endometrial es de un 40% a 60%. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma endometriode. Sin embargo, pueden ser carcinomas serosos papilares, carcinomas de células claras y tumores mixtos Mülllerianos. Al igual que en el cáncer colorectal se pueden aplicar las técnicas de IHQ para evaluar defectos en proteínas de reparación y PCR para determinar MSI (17).

3.2. Poliposis Adenomatosa Familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) es un síndrome hereditario autosómico dominante causado por la mutación germinal del gen APC, responsable de < del 1% de los cánceres colorectales (27).

Clínicamente la gran mayoría de los pacientes tiene una historia familiar, si bien no se debe olvidar que un 5 a 20% de los pacientes no tiene antecedentes ("mutación de novo") (27). Desarrollan cientos a miles de pólipos adenomatosos rectocolónicos y manifestar lesiones extracolónicas como pólipos y adenomas gástricos, cáncer gástrico, adenomas duodenales y periampulares.

También, pueden presentar lesiones extraintestinales como quistes dermoides, adenomas suprarrenales, osteomas, hipertrofia retinal congénita, cáncer de tiroides hepatoblastomas y tumores cerebrales.

En la PAF clásica los pacientes desarrollan durante su niñez y adolescencia adenomas cuyo número variará entre > de 100 a 1000 lesiones. El 100% desarrollará cáncer colorectal entre los 40 y 50 años si no son tratados a tiempo.

En la PAF atenuada (PAFA) el número de adenomas es menor, variando entre >15 y < de 100 lesiones. El diagnóstico PAFA es más difícil, por lo cual se han establecido criterios clínicos que incluyen historia familiar. Su manifestación es más tardía al igual que el desarrollo de cáncer colorectal. Un segundo gen MUTYH ha sido identificado en la poliposis familiar con patrón hereditario autosómico recesivo.

IV. CÁNCER GÁSTRICO HEREDITARIO

El cáncer gástrico es una de las neoplasia maligna más frecuentes a nivel mundial representando la 2^{da} causa de muerte por cáncer (24). La gran mayoría son esporádicos, de etiología multifactorial en que la inflamación crónica y la presencia de *H. Pylori* juegan un rol importante. El 10% se presenta en un contexto familiar y aproximadamente un 1 a 3% corresponden al cáncer gástrico difuso hereditario

(CGDH), causado en la mayoría de los casos por la mutación germinal del gen CDH1 que codifica la proteína E-Caderina. Es un síndrome autosómico dominante de alta penetrancia que predispone al CGDH y al Carcinoma Lobulillar de la Mama (CLM) (26). Otros genes han sido identificados en familias con cáncer gástrico hereditario como el CTNNA1 y MAK3K6 que no poseen la mutación de gen CDH1 (25).

Desde un punto de vista clínico son pacientes jóvenes generalmente de menos de 50 años con antecedentes familiares. Se han establecido guías que incluyen criterios clinicopatológicos que harán sospechar y estudiar la existencia de la mutación (25,26).

El aspecto microscópico según la clasificación de Lauren utilizada en el cáncer gástrico esporádico se divide en tipo intestinal, localizado a nivel del cuerpo y cisura y de tipo difuso (linitis plástica) ubicado en cuerpo y fondo y que puede invadir toda la pared gástrica (24,25). Este último es la forma más frecuente de presentación del cáncer gástrico avanzado hereditario (25).

El CGDH se puede presentar como una lesión temprana o precursora (T1s y T1a) de muy buen pronóstico, con proliferación de células en anillo de sello a nivel de la membrana basal, reemplazando el epitelio normal o como un cáncer intramucoso con infiltración multifocal de células en anillo de sello a nivel de la lámina propia. Con alta frecuencia, ambas lesiones no coexisten o se ubican separadas entre sí. Cabe destacar que las piezas quirúrgicas de gastrectomía total, ya sea profiláctica en pacientes portadores de la mutación, o con lesiones previamente diagnosticadas, deben ser mapeadas en su totalidad para descartar focos de invasión de la submucosa.

El CGDH avanzado es muy agresivo y de mal pronóstico. Se presenta con infiltración difusa de la pared gástrica por células pequeñas discohesivas, a veces poco destacadas con aisladas células en anillo de sello y numerosas permeaciones linfáticas.

Tanto en el cáncer intramucoso como avanzado hay disminución o pérdida de la expresión de E-Caderina.

Se desconoce qué mecanismo desencadena la progresión hacia una enfermedad agresiva. Sin embargo, se sabe que la gran mayoría las lesiones intramucosas no progresarán.

El diagnóstico de un cáncer gástrico difuso con células en anillo de sello, ya sea en etapa precoz o avanzada, especialmente en pacientes jóvenes, debe alertar al médico a descartar una eventual causa hereditaria.

V. CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

Es un tumor maligno agresivo infrecuente, que representa aproximadamente un 5% de neoplasias malignas de tiroides (22,23). Se origina a partir de las células parafoliculares C, secretoras de calcitonina que también puede ser determinada a nivel sérico. Cerca de un 20% a 30% de los cánceres medulares constituyen su forma hereditaria, autosómico dominante de alta penetrancia como consecuencia de la mutación germinal del proto-oncogen RET localizado en el cromosoma 10q11.2. Ocurren en el contexto de tres síndromes: Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple (MEN) tipo 2A (MEN2A), MEN tipo 2B (MEN2B) y el Síndrome de Carcinoma Medular de Tiroides Familiar (FMTC) (19,22,23).

Los pacientes son jóvenes con tumores multicéntricos, bilaterales asociados a hiperplasia de células C. Son neoplasias bien delimitadas, firmes, de tamaño variable entre 0.7cm a más de 10 cm. Pueden tener hemorragia y necrosis central. Su aspecto microscópico clásico es de células poligonales, fusadas o de aspecto plasmocitoide con citoplasma rosado y núcleo desplazado con cromatina granular con poca atipia. Se disponen en islotes, sábanas, trabéculas con ejes fibrovasculares y estroma edematoso con frecuente depósito de amiloide. Este último es característico pudiendo confirmarse con técnica de Rojo Congo.

Se describen variantes de carcinoma medular como tipo glandular o folicular, oxifílica, anaplásica de células gigantes y otras (22). Pueden eventualmente hacer papilas

o pseudopapilas cuyo diagnóstico diferencial será un carcinoma papilar. Una vez sospechado su diagnóstico fácilmente puede ser corroborado a través de técnicas de IHQ. A diferencia del resto de los tumores tiroideos, presentan inmunomarcación positiva para calcitonina y antígeno carcinoma embrionario. El diagnóstico de carcinoma medular de tiroides debe alertar al patólogo y al clínico. El tratamiento es diferente a los carcinomas papilares y foliculares de tiroides y estos pacientes deben ser derivados obligatoriamente a evaluación genética por su implicancia pronóstica.

CONCLUSIÓN

Si bien los avances tecnológicos permiten hoy en día estudiar genes específicos o aplicar paneles multigénicos implicados en la generación de tumores hereditarios, el estudio anatómo patológico es de gran importancia. El aspecto histológico, asociado a inmunomarcación y antecedentes clínicos puede ser el punto de partida en la detección de un síndrome hereditario. Es el caso del cáncer medular de tiroides, el cáncer de mama "triple negativo", pacientes jóvenes con quistes renales múltiples, pacientes jóvenes con cáncer de endometrio de histología no endometriode o carcinoma seroso ovárico de alto grado. También permite detectar defectos genéticos específicos con inmunomarcación de los genes de reparación del DNA en el diagnóstico del Síndrome de Lynch y establecer modelos predictivos para determinadas mutaciones.

Los autores declaran no tener conflictos de interés en relación a este artículo

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang Qing. *Cancer predisposition genes: molecular mechanisms and clinical impact on personalized cancer care: examples of Lynch and HBOC syndromes*. *Acta Pharmacologica Sinica* (2016) 37: 143-149.
2. CDC Grand Rounds: *Family History and Genomics as Tools for Cancer Prevention and Control* November 25, 2016 / 65(46);1291-1294.
3. Wittersheim M, Buttner R., Markiefka B. *Genotype/Phenotype Correlations in Patients with Hereditary Breast Cancer*. *Breast Care* 2015; 10:22-26.
4. Kwong A., Chen JW., Shin V. *a new paradigm of testing for hereditary breast/ovarian cancers*. *Hong Kong Med J* 2016 Apr; 22(2):171-7
5. Lynce F., Issacs C. *How Far Do We Go With Genetic Evaluation? Gene, Panel, and Tumor Testing* *Asco Educational book* / 2016asco.org/edbook. American Society of Clinical Oncology.
6. Mavaddat N., Barrowdale D., et al. *Pathology of breast and ovarian cancer among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: result from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA)*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Jan; 21(1): 134-147.
7. Graffeo R., Livraghi L., Pagani O. *Time to incorporate multigene panel testing into breast and ovarian patient care*. *Breast Cancer Res Treat* (2016) Springer Science.
8. Biglia N, Sgandurra P, Bounous VE, Maggiorotto F. *Ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers: analysis of prognostic factors and survival*. *Ecancermedscience*. 2016, 10:639.
9. Spurdle et al. *Refined histopathological predictors of BRCA1 and BRCA2 mutation status: a large-scale analysis of breast cancer characteristics from the BCAC, CIMBA, and ENIGMA consortia*.

- Breast Cancer Research* (2014) 16:3419.
10. Mavaddat N., Rebbeck T., Lakhani S. et al. Incorporating tumour pathology information into breast cancer risk prediction algorithms. *Breast Cancer Research* (2010), 12:R28.
 11. Tung N., Miron A., Schnitt S., et al. Prevalence and predictors of wild type BRCA1 in estrogen receptors positive and negative BRCA1-associated breast cancers. *Breast Cancer Research* (2010), 12:R95.
 12. Adeniran A., Shuch B., Humphrey P. Hereditary Renal Cell Syndromes. Clinical, Pathological and Genetic Features. *Am J Surg Pathol* vol 39 (12), Dec. 2015.
 13. Da Costa W., Netto G., Werneck da Cunha I. Urological cancer related to familial syndromes. *Int Braz J Urol* vol.43 (2): 192-201, March -April, 2017.
 14. Linehan M., Pinto P., Bratslavsky G. Hereditary Kidney Cancer: Unique Opportunity for Disease- Based Therapy *Cancer*. 2009 May 15; 115(10 Suppl): 2252-2261.
 15. Setaffy L., Langner C. Microsatellite instability in colorectal cancer: clinicopathological significance *Pol J Pathol* 2015; 66 (3): 203-218.
 16. Samowitz W. Evaluation of colorectal cancers for Lynch syndrome: practical molecular diagnostics for surgical pathologists. *Modern Pathology* (2015) 28, S109-S113.
 17. Meyer L., Broaddus L., Lu K. Endometrial Cancer and Lynch Syndrome: Clinical and Pathologic Considerations *Cancer Control*. 2009 January; 16(1): 14-22
 18. Prat J., Ribé A., Gallardo A. Hereditary ovarian cancer. *Human Pathology* (2005) 36,861-870
 19. Sheffield B., Hirsch-Reinshagen V., Schrader K. How to Screen for Hereditary Cancers in General pathology Practice. *Arch Pathol Lab Med* Vol 140, Septiembre 2016
 20. Carneiro Da Silva F., Wernhoff P., Dominguez-Barrera C. Update on Hereditary Colorectal Cancer. *Anticancer Research* (2016) 36:4399-4406
 21. Jung Ho Kim, Jeong Mo Bae, Kyung-Ju Kim. Differential Features of Microsatellite-Unstable Colorectal Carcinomas Depending on EPCAM Expression Status *The Korean Journal of Pathology* 2014; 48: 276-282
 22. Chernock R., Hagemann I. Molecular Pathology of Hereditary and Sporadic Medullary Thyroid Carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2015; 143:768-777
 23. Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. *Modern Pathology* (2011) 24, S19-S33
 24. Scendes A., Figueroa M. Situación del cáncer gástrico en el mundo y en Chile. *Revista Chilena de Cirugía* 2016; www.dx.doi.org/10.1016/j.rchic.2016.10.014
 25. Boland C. R., Yurgelun M B. Historical Perspective on Familial Gastric Cancer. *Celular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*. Marzo 2017 Vol 3 Nº 2 192-200
 26. Setia N. Clark J.W., Duda D. G. Familial Gastric Cancer. *The oncologist* 2015; 20:1365-1377
 27. Vasen H.F. A., Moslein G., Alonso A. Guidelines for the Clinical management of familial adenomatous poliposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-713