

Contribución de la genómica médica en la toma de decisiones clínicas en oncología

Medical genomics contribution in clinical decisions in oncology

Agustina Arias¹, Daniela Arin¹, Martina Barbierato¹, Agustina Maffioli¹, Marcia Pérez¹, Mathias Queirolo¹, Virginia Rodríguez Sande², Alfonso Cayota²

RESUMEN

En las últimas décadas grandes avances en genética y biología molecular han contribuido a establecer las bases moleculares en la comprensión y diagnóstico de muchos procesos patológicos. De este modo surge la medicina genómica y el concepto de Medicina Personalizada o de Precisión. La información genética de cada individuo permite identificar variantes en el genoma que confieren riesgo a padecer enfermedades como el cáncer o responder diferencialmente a terapias. Realizamos una revisión bibliográfica de tipo sistemática y cualitativa, con el objetivo de conocer y evaluar la contribución de la genómica en la toma de decisiones en la clínica oncológica, centrándonos en los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario y colorrectal, debido a su mayor frecuencia, y conocer en qué situación nos encontramos a nivel Nacional. El desarrollo y aplicación de la genómica en la práctica clínica oncológica a nivel local ha ido en aumento, con aplicaciones en la prevención, diagnóstico y tratamiento de los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Sin embargo, se destaca la falta de difusión de su importancia y cómo contactarse con los centros que brindan estos servicios, entre el personal de la salud y usuarios.

Palabras clave: enómica, cáncer, síndromes hereditarios, asesoramiento oncogenético, testeo genético.

ABSTRACT

In recent decades, great advances in genetics and molecular biology have contributed to establishing the molecular bases for understanding and diagnosing many pathological processes. Genomic medicine and the concept of personalized medicine arise. The genetic information of each individual makes it possible to identify variants in the genome that confer risk for diseases such as cancer or respond differentially to therapies. We carried out a systematic and qualitative bibliographic review, with the aim of knowing and evaluating the contribution of genomics in decision-making in clinical oncology, focusing on hereditary predisposition syndromes to breast/ovarian and colorectal cancer, due to its greater frequency, to know in what situation we find ourselves in at a national level. The development and application of genomics in oncology clinical practice in our country has been increasing, with applications in the prevention, diagnosis and treatment of hereditary predisposition syndromes to cancer. However, the lack of dissemination of its importance and how to contact the centers that provide these services, among health personnel and users, is highlighted.

Keywords: Genomics, neoplasm, cancer hereditary syndromes, oncogenetics counselling, genetic testing.

INTRODUCCIÓN

Los avances científico-tecnológicos en biología molecular, genómica y bioinformática de las últimas décadas han generado un gran impacto en biología y medicina. La medicina ha sido una de las áreas

que más se ha nutrido de estos cambios, con el consecuente desarrollo de la medicina genómica y el concepto de Medicina de Precisión. Actualmente, la información genética de cada individuo nos permite adaptar decisiones clínicas e identificar aquellas variantes en el genoma que confieren susceptibilidad a ciertas enfermedades o responder diferencialmente a terapias convencionales⁽¹⁾. Algunos de los aportes más destacados 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⁽²⁻⁴⁾.

La mejor comprensión de los mecanismos moleculares que subyacen al cáncer está transformando el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, dando paso a la medicina de precisión. Las nuevas tecnologías de secuenciación de ADN como secuenciado de nueva generación (NGS) y de la bioinformática, han hecho que las pruebas genéticas sean rápidas y accesibles, permitiendo identificar individuos con riesgo hereditario de cáncer, realizar prevención y determinar tratamientos dirigidos de forma individual^(4, 5).

En esta revisión se planteó conocer y evaluar la situación en la que se encuentra Uruguay en cuanto a la contribución de la genómica en la toma de decisiones clínicas en oncología, con énfasis en los síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama/ovario y colorrectal.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica de tipo sistemática y cualitativa a partir de la base de datos Pubmed. Se incluyeron los siguientes filtros de búsqueda: 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. Se incluyeron artículos en español e inglés de hasta 5 años de antigüedad, con excepción de artículos de relevancia histórica o conceptual del tema. Entrevista a referentes nacionales en oncogenética Unidades del

¹ Estudiante de Medicina. Ciclo de metodología científica II – 2021, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. La contribución en la realización del trabajo fue equivalente a la de los demás estudiantes.

² Docente supervisor. Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Correo electrónico: v.rodriguezsande@gmail.com

Hospital de Clínicas y Hospital de las Fuerzas Armadas.

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER

El cáncer puede ser categorizado en tres grandes grupos desde el punto de vista de los factores más determinantes de su aparición: cáncer esporádico, cáncer familiar y cáncer hereditario^(6, 7). El cáncer hereditario se caracteriza por la presencia de una variante patogénica en genes determinantes, heredadas por línea germinal en sucesivas generaciones, principalmente de forma autosómica dominante, que determinan un aumento del riesgo de aparición de cierto tipo de cánceres y características clínicas específicas para cada síndrome de predisposición hereditaria al cáncer (SPHC). La variante patogénica heredada se encuentra en el individuo afectado desde su concepción por lo que está presente en todas las células de su organismo^(6, 7).

Los criterios generales de sospecha de un SPHC 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^(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 ayuda a la comprensión, manejo y adaptación a la enfermedad oncológica"^(7, 9, 10). Ha demostrado lograr una reducción en la morbi-mortalidad global en pacientes de riesgo (11). La consulta de evaluación y AGO debe brindarse frente a cualquier inquietud del paciente o médico tratante, ante la presencia de un cuadro clínico y/o antecedentes familiares de sospecha de cáncer hereditario^(7, 8, 11).

El AGO consta de 5 fases secuenciales: 1- Reconocer las motivaciones y expectativas del paciente respecto a la consulta, recabar antecedentes individuales y familiares de primero, segundo y tercer grado. 2- Con la información obtenida se realiza el diagnóstico clínico de sospecha, se evalúa la percepción individual de riesgo y se realizan cálculos empíricos de riesgo objetivo para clasificar a las familias en grupos de bajo, moderado y alto riesgo. 3- Se define la necesidad

e indicación de estudios genéticos. 4- Se elabora un plan de asesoramiento, apoyo y prevención dirigido al paciente y su familia de forma individualizada basado en los resultados obtenidos. Debe incluir la correcta comunicación de resultados y sus implicancias de forma clara, completa y objetiva para que el individuo sea capaz de tomar decisiones informadas^(7, 8, 12, 13). En cada etapa deberán respetarse los principios éticos y contar con consentimiento informado^(13, 14). En los casos de riesgo clínico moderado y alto en los que no se pudo obtener un resultado objetivo claro, se realizarán recomendaciones empíricas. En caso de identificarse un SPHC se realizan recomendaciones dirigidas. Todos los pacientes deben tener un seguimiento para la 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^(7, 15).

HERRAMIENTAS DIAGNÓSTICAS EN ONCOGENÉTICA

Se han identificado múltiples genes asociados a los SPHC que pueden ser de baja, moderada o alta penetrancia (**Tabla 1**). Ésta se define como la probabilidad de desarrollar la enfermedad si se porta determinada variante patogénica. El uso de tecnologías conocidas como "secuenciado masivo" o "secuenciado de última generación" asociado al análisis bioinformático, permite secuenciar en paralelo desde un grupo de genes hasta todos los exones de todos los genes contenidos en nuestro genoma (secuenciado de 180.000 exones de 20.000 genes). En el primer caso se denomina estudio de "Panel Genético" y en el segundo caso estudio del "Exoma" (Whole Exome Sequencing, WES).

Otras dos tecnologías diagnósticas de uso frecuente son el "MLPA" (Multiplex ligation dependent probe amplification) que permite identificar variaciones del número de copias de genes y técnicas de inestabilidad de microsatélites, entre otras^(9, 13). Por su carácter germinal estas pruebas generalmente se realizan a partir de células nucleadas sanguíneas o bien de células de la mucosa yugal exfoliadas⁽⁹⁾.

Los estudios moleculares tienen como objetivo principal identificar variantes genéticas que puedan ser causantes del cuadro clínico del paciente o familia en estudio, llegar a una estimación del riesgo más exacta que permita un asesoramiento individualizado, con una correcta recomendación de estudios y tratamientos preventivos⁽⁷⁻⁹⁾. Los posibles resultados se pueden resumir en positivo para variante patogénica (confirma diagnóstico de SPHC), indeterminado o no informativo (no se detecta alteración en el caso índice), verdadero negativo (no se detecta en caso índice una mutación ya conocida en su familia), no concluyente (variantes

de significado incierto que requieren seguimiento estrecho en AGO)^(6, 7, 15).

Tabla 1. Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer más frecuentes 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	MUTYH
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

Fuente: elaboración propia.

SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO 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 Uruguay es el más frecuente con más de 1900 casos nuevos por año en promedio. Además, constituye la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, dando cuenta de casi 680 muertes anuales en promedio⁽¹⁶⁾. De todos los cánceres de mama se estima que un 85-90% son esporádicos, mientras que 10-15% se consideran hereditarios⁽¹⁷⁾.

Ciertos patrones específicos de cáncer hereditario de mama y ovario están relacionados con variantes patogénicas o probablemente patogénicas de los genes BRCA1 y BRCA2. Estos son considerados la principal causa de susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama, explicando hasta un 25-30% de los casos⁽¹⁸⁾. La herencia de un alelo mutado en alguno de estos genes confiere un riesgo extremadamente elevado de padecer la enfermedad. 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 85-90%. A su vez, las mujeres portadoras que desarrollan cáncer tienen riesgo aumentado de un segundo tumor mamario, estimado en 20-30% a 10 años⁽¹⁹⁾.

BRCA1 y BRCA2, son genes supresores tumorales que tienen un papel clave en la reparación de rupturas del ADN, proceso denominado recombinación homóloga. Participan en otros procesos como ciclo celular, estabilidad genómica, regulación de la expresión génica, etc. La pérdida o disminución de función de los genes BRCA resulta en inestabilidad genómica la cual es capaz de promover la transformación maligna^(20, 21). A octubre de 2020, la base de datos "BRCA exchange", reporta un total de 2228 variantes de BRCA1 y 2672 variantes de BRCA2 clasificadas como patogénicas⁽²²⁾.

Un estudio de cohorte prospectivo que incluyó 9856

portadores de BRCA1/2 sin cáncer mostró que el riesgo acumulado de cáncer de mama es del 72% a los 80 años para los portadores de mutaciones en el gen BRCA1 y un 69% para los portadores de mutaciones del gen BRCA2^(23, 24). Las portadoras de variantes patogénicas en BRCA se diagnostican a una edad más temprana^(25, 26). Los hombres portadores de mutaciones en 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%⁽²⁷⁾.

En portadoras 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⁽⁶⁾. 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⁽²⁴⁾. Varios estudios han informado resultados de supervivencia más favorables entre pacientes con BRCA2 en comparación con pacientes no portadores⁽⁶⁾. En este sentido, estas se asociaron con tasas de respuesta significativamente más altas a la quimioterapia primaria⁽²⁸⁾.

Las variantes patogénicas BRCA1/2 además se asocian con el desarrollo de otros tipos de cáncer con un riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de próstata del 29% y 60% para BRCA1 y BRCA2 respectivamente, así como riesgo aumentado de cáncer de páncreas^(29, 30).

CRITERIOS DE TESTEO GENÉTICO EN SÍNDROME HEREDITARIO DE MAMA/OVARIO

Nuestro país se apoya en las recomendaciones de las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) que se resumen en la **Tabla 2**. Asimismo, en la **Tabla 3** se resumen las directivas para el seguimiento y reducción de riesgo en portadores de variantes patogénicas de BRCA1/2.

La gran mayoría de las mutaciones con valor patogénico en los genes BRCA1/2 son variantes de pocos nucleótidos detectadas. Sin embargo, una fracción significativa de alteraciones genéticas de los genes BRCA, la constituyen pérdidas totales o casi totales de uno de los genes BRCA, las cuales suelen ser detectadas por tecnologías de MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples)⁽³¹⁾. Está indicada especialmente en individuos con antecedentes de cáncer hereditario en los cuales no se han detectado variantes patogénicas puntuales por secuenciado de nueva generación^(31, 32). 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 el gen causante⁽³³⁾.

Tabla 2. Criterios para indicación de prueba genética de genes de susceptibilidad al cáncer de mama/ovario⁽⁶⁾

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 ○ 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 o 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 ≥ 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.

Fuente: elaboración propia.

Tabla 3. Directrices para prevención de cáncer en individuos portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas de BRCA1 o BRCA2⁽⁶⁾

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. • 0 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.
Discutir opción de mastectomía reductora de riesgo: <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 bilateral reductora de riesgo a partir de esta edad. 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 (62).
Discutir salpingooforectomía reductora de riesgo: <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.
Discutir sobre los deseos reproductivos, riesgo de cáncer, beneficios de los tratamientos disponibles para prevenir el cáncer de mama y de ovario.
Abordar los aspectos psicosociales y de calidad de vida de someterse a una mastectomía para reducir el riesgo y/o salpingooforectomía.
Para los hombres: <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.

Fuente: elaboración propia.

OTROS GENES ASOCIADOS AL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Teniendo en cuenta que las mutaciones germinales de BRCA1/2 explican sólo 30-40% de los cánceres de mama hereditario, se ha logrado identificar otros genes determinantes mediante secuenciado masivo^(34, 35). Gran parte de estos codifican para proteínas que interactúan y/o participan en la estabilización o función fisiológica de los genes BRCA como ATM, CHEK2, p53, BARD1, BRIP, PALB2 y RAD51. Sin embargo, otros no se relacionan a los BRCA, como CDH1, PTEN, NBN y STK11, sino que participan en vías de regulación del ciclo celular y migración celular⁽³⁵⁾. El riesgo relativo que aportan las variantes genéticas patogénicas de estos genes es variable y depende de su penetrancia y frecuencia poblacional⁽³⁶⁾. Los genes cuyas mutaciones confieren un alto riesgo incluyen a BRCA1, BRCA2, PTEN, STK11, p53 (Síndrome de Li Fraumeni) y CDH1, mientras que el resto son considerados de moderado riesgo: PALB2, CHEK2, ATM, BRIP, NBN, BARD1, BRIP, RAD51^(35, 36).

CÁNCER COLO-RECTAL HEREDITARIO

El cáncer colo-rectal (CCR) ocupa en nuestro país el segundo lugar en incidencia para ambos sexos con más de 1800 casos y más de mil muertes anuales. En el espectro mundial, Uruguay posee tasas de incidencia y mortalidad notoriamente elevadas, ocupando el quintil superior⁽³⁷⁻³⁹⁾. Aproximadamente un 80% de los CCR corresponden a formas esporádicas mientras que en un 30% de casos existe una historia familiar de la enfermedad y en 5-10% se identifica a una variante patogénica heredable⁽⁴⁰⁻⁴²⁾. Los SPHC al CCR se asocian a un riesgo de por vida que varía del 60 al 100%^(41, 42). Éstos se dividen en dos grandes grupos: 1- Vinculados a poliposis: se destacan la poliposis adenomatosa familiar (PAF), poliposis adenomatosa familiar atenuada, 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). 2- No vinculados a poliposis: destacándose el síndrome de Lynch^(15, 40, 41).

SÍNDROMES NO POLIPÓSICOS: SÍNDROME DE LYNCH

El síndrome de Lynch es el cáncer hereditario colo-rectal más frecuente representando del 2% al 4% de todas las neoplasias colo-rectales. Es causado por variantes patogénicas transmitidas por línea germinal de forma autosómica dominante en uno de cuatro genes de reparación de errores de la replicación del

ADN o "mismatch repair genes / MMR" (MLH1, MSH2, MSH6, o PMS2), determinando inestabilidad genómica⁽⁴²⁾. Esta se define por la pérdida o ganancia de regiones repetitivas del ADN denominadas microsátélites por lo que característicamente se denomina inestabilidad de microsátélites o MSI. La detección de inestabilidad de microsátélites puede realizarse a nivel del tejido tumoral y su categorización (MSI-elevada o MSI-baja), además de influenciar el tratamiento, es un pilar de sospecha de este síndrome en pacientes con CCR⁽⁴³⁾. Sin embargo, en algunos casos se ha descrito una entidad denominada síndrome "Lynch-like" con manifestaciones clínicas similares, presencia de inestabilidad de microsátélites a nivel tumoral, pero sin detección de mutaciones germinales en los genes MMR. Ésto evidencia la complejidad del diagnóstico genético del CCR hereditario y la necesidad de utilizar un panel multigénico para el mismo⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾.

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⁽⁴²⁾. Se asocia a otros tipos de tumores 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⁾. 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%)^(50, 51).

Se han definido criterios clínicos para su diagnóstico, como son los de Amsterdam I, que luego fueron ampliados en Amsterdam II para incluir los tumores extracolónicos, y los criterios de Bethesda para la selección de pacientes con cáncer colorrectal para estudio genético⁽⁴³⁾. En la **Tabla 4** se resumen los criterios de sospecha diagnóstica y testeo para síndrome de Lynch actualmente utilizados.

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 temprana en la familia (el escenario que ocurra primero), repitiéndose cada 1 a 2 años según el riesgo individualizado⁽⁴²⁾. Luego de los 40 años se recomienda realizarla anualmente⁽⁴⁴⁾. No hay indicación formal de colectomía profiláctica para el SL⁽⁴⁴⁾. Respecto a la prevención del cáncer de endometrio, se recomienda la educación de las

pacientes para el reconocimiento temprano de los síntomas que permitan un diagnóstico precoz mediante biopsia endometrial⁽⁴⁵⁾. 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⁽⁵²⁻⁵⁴⁾.

Tabla 4. Criterios para la evaluación del Síndrome de Lynch⁽⁴⁵⁾

<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes personales de cáncer colorrectal, endometrial u otro cáncer asociado con el síndrome de Lynch: • Un individuo con cáncer colorrectal o endometrial diagnosticado a cualquier edad con 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. • 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 patogénica del gen MMR según modelos predictivos.

Fuente: elaboración propia.

SÍNDROMES POLIPÓICOS: POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

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^(42, 55, 56). Se presenta generalmente en la adolescencia temprana con síntomas gastrointestinales inespecíficos como diarrea, disconfort abdominal y rectorragia⁽⁴²⁾. Algunas de las manifestaciones extradiigestivas que pueden presentar son la hipertrofia congénita del epitelio retiniano la cual es una característica específica de este síndrome. Además, estos individuos pueden presentar anomalías en la dentición como dientes supernumerarios, dientes impactados y/u odontomas, los cuales se podrán visualizar mediante una radiografía mandibular simple⁽⁵⁷⁾. También son

más propensos a desarrollar pólipos gástricos o duodenales, fibromas, fibromatosis, quistes epidermoides, tumores desmoides, angiofibromas nasales, carcinoma de tiroides, hepatoblastomas, tumores cerebrales, y tumores bilio-pancreáticos^(56, 58, 59). La poliposis adenomatosa familiar, así como la poliposis adenomatosa familiar atenuada (PAFA) son causadas por mutaciones germinales del gen APC (Adenomatous Polyposis Coli) el cual es parte de la vía de señalización de Wnt^(42, 60). Los criterios de testeo utilizados en nuestro medio ante la sospecha de PAF se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Criterios de testeo para Poliposis Adenomatosa⁽⁴⁵⁾

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.

Fuente: elaboración propia.

Dada su elevada penetrancia, cercana al 100% a los 50 años⁽⁵⁹⁾, 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⁽⁴⁵⁾. La videocolonoscopia 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^(45, 42). En pacientes con PAF se recomienda la cirugía colo-rectal reductora de riesgo⁽⁴²⁾. 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⁽⁴²⁾.

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⁽⁶¹⁾. Se recomienda realizar gastroduodenoscopia incluyendo una completa visualización de la ampolla de Vater a partir de los 20-25 años 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. Si la poliposis que no puede ser manejada endoscópicamente se recomienda cirugía⁽⁴⁵⁾. 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⁽⁴⁵⁾.

SITUACIÓN ACTUAL EN EL ESTUDIO DE SÍNDROMES HEREDITARIOS DE CÁNCER COLO-RECTAL Y DE MAMA/OVARIO EN URUGUAY Y LA REGIÓN

La Unidad de Oncogenética del Hospital de Clínicas funciona desde el año 2000 y está integrada por el Departamento Básico de Medicina y el Servicio de Oncología Clínica. Se proveen consultas de AGO sin costo a todos los prestadores de salud y destaca como la única unidad que utiliza procedimientos genómicos propios dentro del territorio nacional, con gran integración multidisciplinaria básico-clínica que incluye al Instituto Pasteur de Montevideo. Desarrollaron tecnologías de secuenciado masivo y bioinformática para un Panel de 11 genes relacionados con el riesgo hereditario al cáncer de mama y ovario (incluyendo BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, CDH1, CHEK2, NBN, PALB2, PTEN, STK11 y TP53). Desde el año 2014 más de 120 usuarios han accedido al servicio, siendo principalmente mujeres derivadas del servicio de mastología. Actualmente, se plantean dos metas principales, aumentar la difusión de la policlínica tanto a la población como a los profesionales de la salud, acompañado de los criterios y oportunidad de derivación para poder realizar la prevención primaria correspondiente. Próximamente incluirán genes de predisposición al CCR en el mismo panel. Con esta iniciativa se ha logrado disminuir los costos asegurando la accesibilidad económica.

El Grupo Colaborativo Uruguayo (GCU) es una asociación civil sin fines de lucro que funciona en el Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Está conformado por el banco de tumores, una policlínica de oncogenética y un laboratorio de análisis molecular (realizan técnica de Sanger e inestabilidad de microsatélites), donde trabaja un equipo multidisciplinario especializado con amplia experiencia en cáncer hereditario. Ofrecen atención gratuita a toda la población uruguaya, independientemente de su prestador de salud. Para aquellas personas que no cuentan con recursos económicos para costear los paneles genéticos se creó la Fundación Génesis Uruguay en acuerdo con laboratorios de EEUU donde se envían las muestras para su análisis genético. El GCU trabaja a la par del resto de los países de Latinoamérica, sin embargo, destacan la falta de difusión en el ámbito médico para aumentar las derivaciones de pacientes

y con ello la prevención y diagnóstico precoz de los diferentes SPHC. El número de pacientes asistidos ha ido en aumento, aproximadamente 15 pacientes por semana, de los cuales 80% cumplen los criterios para ser estudiados. Predomina el diagnóstico de síndrome mama-ovario en un 90% (BRCA1, BRCA2 y genes de moderada penetrancia, un tercio cada uno) y de síndrome de Lynch, seguido por poliposis colorectales y gástricas.

REFERENCIAS

1. **Brittain HK, Scott R, Thomas E.** The rise of the genome and personalised medicine. *Clinical Medicine.* 2017;17(6):545-551
2. **Hanahan D, Weinberg RA.** Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646-674.
3. **Senga SS, Grose RP.** Hallmarks of cancer: The new testament. *Open biology.* 2021;11(1):1-20.
4. **Canzoneri R, Lacunza E, Abba MC.** Genomics and bioinformatics as pillars of precision medicine in oncology. *Medicina (B Aires).* 2019;79(Spec 6/1):1-5.
5. **Nakagawa H, Fujita M.** Whole genome sequencing analysis for cancer genomics and precision medicine. *Cancer Science.* 2018;109(3):513-522.
6. **Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Elkhanany A, et al.** NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. *JNCCN.* 2021;19(1):77-102.
7. **Núñez Lina M, et. al.** Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. Vol 1. 1ª ed. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2013.
8. **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/>
9. **Wylie B.** Genetic Testing. *N Engl J Med.* 2002;347(23):1867-1875.
10. **Resta R, et al.** A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' Task Force report. *J Gen Couns.* 2006;15(2):77-83.
11. **Schienda J, Stopfer J.** Cancer genetic counseling-current practice and future challenges. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2020;10(6):1-24
12. **Cruzado JA.** La toma de decisión de los participantes en el consejo genético oncológico. *Psicooncología.* 2010;7(2-3):341-362.
13. **Alonso AM, et al.** Cáncer hereditario. Vol 1. 1ª ed. Madrid: SEOM; 2006.
14. **Samadder NJ, Giridhar KV, Baffy N, Riegert-Johnson D, Couch FJ.** Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management: Part 1: Breast-Ovarian Cancer Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings.* 2019;94(6):1084-1098.
15. **Gupta S, et al.** NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Guidelines. *JNCCN.* 2021;19(10):1-130
16. **Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.** Situación epidemiológica del Uruguay en relación al cáncer. Registro Nacional de Cáncer. Vol 11-65. CHLCC: 2021
17. **Larsen MJ, Thomassen M, Gerdes AM, Kruse TA.** Hereditary breast cancer: Clinical, Pathological and molecular characteristics. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research.* 2014;8:145-155
18. **Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S.** Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer.* 2007;43(2):238-257.
19. **Narod SA.** BRCA mutations in the management of breast cancer: The state of the art. *Nat Rev Clin Oncol.* 2010;7(12):702-707.
20. **Gorodetska I, Kozeretka I, Drubovska A.** BRCA genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *J Cancer.* 2019;10(9):2109-2127.
21. **Venkitaraman AR.** Cancer Suppression by the Chromosome Custodians, BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2014;343(6178):1466-1470.
22. **Cline MS, Liao RG, Parsons MT, Paten B, Alquaddoomi F, et al.** BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *PLoS Genetics.* 2018;14(12):1-17.
23. **Akdeniz D, Schmidt MK, Seynaeve CM, McCool D, Giardello D, et al.** Risk factors for metachronous contralateral breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *The Breast.* 2019;44:1-14.
24. **Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al.** Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416.
25. **Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, et al.** Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clinical Cancer Research.* 2011;17(5):1082-1089.
26. **Lee LJ, Alexander B, Schnitt SJ, Comander A, Gallagher B, Garber JE, et al.** Clinical outcome of triple negative breast cancer in BRCA1 mutation carriers and noncarriers. *Cancer.* 2011;117(14):3093-3100.
27. **Shiovitz S, Korde LA.** Genetics of breast cancer: A topic in evolution. *Annals of Oncology.* 2015;26(7):1291-1299.
28. **Yang D, Khan S, Sun Y.** Association of BRCA1 and BRCA2 Mutations With Survival, Chemotherapy Sensitivity, and Gene Mutator Phenotype in Patients With Ovarian Cancer. *JAMA.* 2011;306(14):1557-1565.
29. **Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL.** Cancer Risk Estimates for BRCA1 Mutation Carriers Identified in a Risk Evaluation Program. *Journal of the National Cancer Institute.* 2002;94(18):1365-1372.
30. **Maccaroni E, Giampieri R, Lenci, E, Scortichini, L, Bianchi F, Belvedersi L, et al.** BRCA mutations and gastrointestinal cancers: When to expect the unexpected?. *World Journal of Clinical Oncology.* 2021;12(7):565-580.
31. **Petroni I, et al.** Genomic rearrangements in BRCA1 and BRCA2: A literature review. *Genetics and Molecular Biology.* 2009;32(3):437-446.
32. **Schouten JP, et al.** Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Research.* 2002;30(12):1-13.
33. **Couch FJ, et al.** Two Decades After BRCA: Setting Paradigms in Personalized Cancer Care and Prevention. *Science.* 2014;343(6178):1466-1470.
34. **Felicio PS, et al.** Whole-exome sequencing of non-BRCA1/BRCA2 mutation carrier cases at high-risk for hereditary breast/ovarian cancer. *Human Mutation.* 2021;42(3):290-299.
35. **Nielsen FC, et al.** Hereditary breast and ovarian cancer: New genes in confined pathways. *Nature Reviews Cancer.* 2016;16:599-612.
36. **Mahdavi M, et al.** Hereditary breast cancer; Genetic penetrance and current status with BRCA. *Journal of Cellular Physiology.* 2019;234:5741-5750.
37. **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;18:1-9.
38. **Barrios E, et al.** Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *AnFaMed.* 2017;4:9-46.
39. **Reich M, et al.** Colorectal cancer screening in Uruguay: current assessment and roadmap for the future. *Psicología: Reflexão e Crítica.* 2021;34:1-11.
40. **Rawla P, et al.** Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2019;14:89-103.
41. **Rawla P, et al.** Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Przegląd Gastroenterologiczny.* 2019;14:89-103.
42. **Guillén-Ponce C, et al.** Clinical guideline seom: hereditary colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology.* 2015;17:962-971.

43. Samadder NJ, et al. Hereditary Cancer Syndromes—A Primer on Diagnosis and Management, Part 2: Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Mayo Clinic Proceedings*. 2019;94:1099–1116.
44. Lynch HT, et al. Review of the Lynch syndrome: History, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clinical Genetics*. 2009;76:1–18.
45. Boland PM, et al. Recent progress in Lynch syndrome and other familial colorectal cancer syndromes. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018;68:217–231.
46. Carethers JM, et al. Lynch syndrome and Lynch syndrome mimics: The growing complex landscape of hereditary colon cancer. *World Journal of Gastroenterology*. 2015;21:9253–9261.
47. Terradas M, et al. Dominantly inherited hereditary nonpolyposis colorectal cancer not caused by *mmr* genes. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9:1–19.
48. Chen E, et al. Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Cancer Syndromes: Recent Basic and Clinical Discoveries. *Journal of Oncology*. 2018;2018:1–11.
49. Tsaousis GN, et al. Analysis of hereditary cancer syndromes by using a panel of genes: Novel and multiple pathogenic mutations. *BMC Cancer*. 2019;19:1–19.
50. Yurgelun MB, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncology*. 2017;35:1086–1095.
51. Vaccaro CA, 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;145:318–326.
52. Database PLS. [Internet]. Unión Europea: Sigve Nakken, Eivind Hovig, & Pål Møller. 2012 [actualizado 2020; acceso Octubre 2021]. Disponible en: <http://www.plsd.eu/>
53. 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>
54. Zubiaurre L, et al. Aspirina en la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterología y Hepatología*. 2011;34:337–345.
55. Burn J, et al. Effect of Aspirin or Resistant Starch on Colorectal Neoplasia in the Lynch Syndrome. *N Engl J Med*. 2008;359:2567–2578.
56. Dinarvand P, et al. Familial adenomatous polyposis syndrome an update and review of extraintestinal manifestations. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2019;143:1382–1398.
57. Spier I, et al. Gastrointestinal polyposis syndromes. *Internist*. 2021;62:133–144.
58. Carr S, et al. Familial Adenomatous Polyposis. *StatPearls* [Internet]. 2021 [Acceso Octubre, 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538233/>.
59. Syngal S, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110:223–262.
60. Novelli M. The pathology of hereditary polyposis syndromes. *UCL Dep. of Histopathology*. 2015;66:78–87.
61. Sokic-Milutinovic A. Appropriate Management of Attenuated Familial Adenomatous Polyposis: Report of a Case and Review of the Literature. *Digestive Diseases*. 2019;37:400–405.
62. Vasen HFA, et al. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut*. 2008;57:704–713.
63. Vial I, et al. Cirugía profiláctica en síndrome de cáncer hereditario de mama. *Revista Chilena de Cirugía*. 2016;68:462–466.
64. 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;140:1132–1139.

TABLAS SUPLEMENTARIAS

Tabla supl. 1: Criterios diagnósticos de Chompert 2009 para Síndrome de Li Fraumeni^(4,2)

Presentación familiar: Un propósito con un tumor en relación a SLF (sarcoma, cáncer de mama, tumor cerebral, carcinoma adrenocortical o leucemia o cáncer pulmonar bronco-alveolar) diagnosticado a una edad menor de 46 años y al menos un familiar en primer o segundo grado con un tumor en relación a SLF (excepto cáncer de mama si el propósito tiene cáncer de mama) diagnosticado antes de los 56 años o múltiples tumores.

Tumores primarios múltiples: Un propósito con tumores múltiples (excepto cáncer de mama múltiple), dos de los cuales sean tumores en relación con SLF, con el primero ocurriendo a edad menor de 46 años.

Cánceres raros: un propósito diagnosticado con un tumor adrenocortical o un carcinoma de plexo coroides, independiente de la historia familiar.

Tabla supl. 2: Directrices para el manejo del Síndrome de Li Fraumeni⁽⁶⁾

Autoexamen mamario mensual desde los 18 años.

A partir de los 20 años examen físico mamario anual por especialista cada 6-12 meses. (o a partir de la edad del cáncer de mama más temprano conocido en la familia si este fue antes de los 20 años).

Tamizaje imagenológico:

- 20-29 años: RMN con contraste anual (de no estar disponible mamografía y ecografía mamaria anual). En los casos donde existe un cáncer de mama en la familia antes de los 20 años, puede comenzarse el cribado con RMN a partir de dicha edad.
- 30-75 años RMN con contraste y mamografía con tomosíntesis anuales.
- Mayores de 75 años manejo individualizado.
- Mujeres con mutaciones en TP53 que fueron tratadas para cáncer de mama y que no tienen mastectomía bilateral profiláctica, deben realizar una RNM anual y una mamografía con tomosíntesis.

Consideración de mastectomía para reducir el riesgo:

- El asesoramiento se debe discutir con el paciente teniendo en cuenta el grado de protección, las opciones de reconstrucción y los riesgos. Además se debe considerar dentro del asesoramiento los antecedentes familiares y el riesgo de cáncer residual, junto con la edad y la expectativa de vida.

Contemplar junto con el paciente los aspectos psicosociales y de la calidad de vida que conlleva el procedimiento de mastectomía profiláctica.

Muchos de los otros cánceres que aparecen en el Síndrome de Li-Fraumeni no tienen métodos específicos de diagnóstico precoz. Por lo que se recomienda:

- Examen físico completo cada 6 a 12 meses.
- Fibrocolonoscopia y fibrogastroscofia cada 2 a 5 años comenzando a los 25 años, o 5 años antes del cáncer digestivo más temprano en la familia.
- Control dermatológico anual desde los 18 años.
- Algunos estudios apuntan a la utilidad del cribado con RNM con contraste de todo el cuerpo anual sumado a rutinas hematológicas que incluyen hemograma, LDH, cortisol en orina de 24 horas, niveles hormonales de forma anual.

Tabla supl. 3: Criterios de diagnóstico de Amsterdam II para Síndrome de Lynch⁽⁶³⁾
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 supl. 4: Criterios de Bethesda para selección de pacientes con CCR para pruebas genéticas⁽⁶³⁾
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 supl. 5: Criterios de sospecha de PAM^(41, 42)
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 supl. 6: Criterios de testeo de PAM⁽⁴²⁾
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 supl. 7: Criterios de prueba para Síndrome de Cowden ⁽⁶⁾

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:

- Criterios mayores (NCCN mama):
 - 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 glándula
 - Lesiones mucocutáneas múltiples (cualquiera de los siguientes):
 - 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:
 - 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 supl. 8: Recomendaciones de screening para pacientes con Síndrome de Cowden ⁽⁶⁾
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.