

PROTOCOLO SOBRE EL ROL DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO ONCOLÓGICO EN EL MARCO DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

Luisina Bruno¹, Andrés Rodríguez Romero¹, Melina Winocur¹, Alejandro Riso Vázquez², Johana Caldano², Pablo Kalfayan³, Alejandra Mampel³, Lina Nuñez³

¹Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC), ²Equipo ETS - Instituto Nacional del Cáncer (INC), ³Equipo Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA) - Instituto Nacional del Cáncer (INC), Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Dra. Lina Nuñez, Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA) – Instituto Nacional del Cáncer (INC), Darwin 876, 1414 Buenos Aires, Argentina
e-mail: lnunez@inc.gob.ar

Resumen

El Asesoramiento Genético Oncológico (AGO) es el proceso a través del cual se estratifica el riesgo genético de desarrollar cáncer de un individuo o grupo familiar y es un estándar de cuidado con comprobado beneficio. Recientemente, se sumó el desarrollo de drogas dirigidas específicamente a algunos tipos de tumores hereditarios, lo cual convierte a estas alteraciones genéticas en biomarcadores de tratamiento e incorpora el diagnóstico de cáncer hereditario a la práctica oncológica habitual. En consecuencia, las indicaciones actuales de estudios germinales exceden la sospecha clínica de cáncer hereditario y desafían a médicos tratantes a cubrir las implicancias heredo-familiares de estos casos. La realidad descrita plantea un cambio de paradigma en el modelo actual de AGO que debe ser modificado sin descuidar la calidad de atención brindada al paciente y para el que no existen recomendaciones oficiales actualmente disponibles en nuestro medio.

Mediante un trabajo escalonado iniciado con una revisión sistemática de la evidencia actual de los últimos 10 años (trabajos aleatorizados, controlados, revisiones sistemáticas y metaanálisis), seguido de un diagnóstico de situación a través de una encuesta a profesionales involucrados en la temática en todo el país, se desarrolló un protocolo de recomendaciones sobre el rol del asesoramiento genético oncológico en el marco de la oncología de precisión. El protocolo está dirigido a médicos tratantes y aborda las distintas instancias del

proceso de AGO (recomendaciones generales, específicas de instancia pre-test, de solicitud del estudio molecular germinal y específicas de instancia post-test).

El presente trabajo genera pautas basadas en la mejor evidencia disponible que ayudan a sistematizar el accionar de los profesionales involucrados y promueve iniciativas colaborativas entre entidades gubernamentales de salud, decisores, sociedades médicas y entidades académicas de formación para asegurar el desarrollo formal de estos procesos de acción y cumplir con una adecuada estrategia de cuidado de tumores hereditarios en nuestra población.

Palabras clave: asesoramiento genético oncológico, tumores hereditarios, oncología de precisión

Abstract

Cancer Genetic Counseling (CGC) is a process that stratifies the genetic risk of developing cancer in an individual or family group. It is a standard of care with proven benefits, and its importance has been further emphasized by the recent development of drugs specifically targeted at certain types of hereditary tumors. These genetic alterations have now become treatment biomarkers, and the diagnosis of hereditary cancer has become a routine part of oncological practice. As a result, the current indications for germline studies have expanded beyond clinical suspicion of hereditary cancer, challenging treating physicians to consider

the hereditary-family implications of these cases. This shift in the traditional CGC model requires a modification of the existing approach without compromising the quality of care provided to the patient, for which there are currently no officially available recommendations in our setting.

To develop a comprehensive protocol, a phased approach was initiated with a systematic review of current evidence from the past 10 years (randomized controlled trials, systematic reviews, and meta-analyses). Subsequently, a situational diagnosis was conducted through a survey of professionals involved in the subject throughout the country. Based on these findings, a protocol of recommendations on the role of CGC within the framework of precision oncology was developed for treating physicians. The protocol addresses the various stages of the CGC process, including general recommendations, specific pre-test stage recommendations, requests for germline molecular studies, and specific post-test stage recommendations.

This work generates guidelines based on the best available evidence, systematizes the actions of clinical oncologists involved in CGC, and promotes collaborative initiatives among governmental health entities, decision-makers, medical societies, and academic training entities. The protocol was designed to ensure the formal development of the CGC process and fulfill an adequate care strategy for hereditary tumors in our population.

Key words: oncological genetic counseling, hereditary tumors, precision oncology

Introducción

El asesoramiento genético oncológico (AGO) permite estratificar el riesgo genético de desarrollar cáncer de un individuo o grupo familiar y es un estándar de cuidado con comprobado beneficio tanto en la optimización de recursos como en el tratamiento y prevención de tumores¹⁻³. Esta estratificación involucra la realización de estudios moleculares germinales y es llevada a cabo por profesionales especializados dentro de un equipo multidisciplinario de atención.

La aparición de tratamientos dirigidos en algunos tipos de tumores hereditarios (ovario, mama, próstata, páncreas) amplía las indicaciones de estudios germinales más allá de la sospecha clínica de cáncer heredo-familiar y enfrenta a los

médicos tratantes a la necesidad de solicitar estos estudios para definir la estrategia terapéutica de sus pacientes, incorporando el diagnóstico de cáncer hereditario a la práctica oncológica habitual (*mainstream genetic testing*)⁴⁻⁶.

El significativo aumento en el número de pacientes a testear (la mayoría sin criterios de sospecha de cáncer hereditario ni portadores de ninguna alteración genética) replantea la necesidad de consulta de AGO ya que genera una demanda que no podría ser cubierta sin alterar los tiempos necesarios para tratar adecuadamente a los pacientes.

La complejidad del AGO tradicional en el marco de la oncología de precisión es desafiante para médicos no entrenados y no está aún sistematizada, observándose una amplia variabilidad de criterios y usos que deben adaptarse a los recursos de cada realidad local. Este desorden conlleva a que los médicos tratantes soliciten estudios germinales sin entrenamiento ni información suficiente sobre las implicancias de prevención o heredo-familiares y que la información transmitida a los pacientes sea incompleta o incorrecta. También se observan dificultades en la interpretación correcta de estudios moleculares y el seguimiento de alto riesgo y abordaje de familiares en riesgo es deficiente.

Considerando la realidad descrita, se plantea un cambio de paradigma en el modelo actual de AGO a nivel global, que debe ser modificado sin descuidar la calidad de atención brindada a los pacientes por lo que se propone generar pautas basadas en la mejor evidencia disponible sobre el AGO (incluida la solicitud e interpretación de estudios genéticos germinales) en el marco de oncología de precisión.

Métodos

La iniciativa se desarrolló en forma colaborativa entre la Asociación Argentina de Oncología Clínica (AAOC) y el Instituto Nacional del Cáncer (INC) a través del Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA).

Se propuso un trabajo escalonado en fases, que se inició con una revisión de la evidencia actual, un diagnóstico de situación sobre la temática en el país y la elaboración de recomendaciones por un panel de expertos creado para tal fin.

Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica sistemática de publicaciones en inglés y castellano correspondiente a un período de 10 años (01/2013 - 09/2023). Los tipos de estudios incluidos fueron: fuentes primarias (trabajos aleatorizados y controlados) y secundarias (revisiones sistemáticas y metaanálisis). Las bases consultadas: PUBMED, SCOPUS y EMBASE y búsquedas manuales en NICE, AHR, SIGN, SMC, HTA de NIHR, CIGNA, AETNA, así como en Google (ASCO, ESMO, NCCN), CADTH⁷⁻¹⁵.

El diagnóstico de situación se diseñó en formato encuesta sobre etapas clave del proceso de AGO como: datos generales de encuestados, medicina de precisión, AGO pre-test y AGO post-test.

Se diseñaron dos encuestas distintas, una de 20 preguntas destinada a asesores genéticos pertenecientes a la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) y otras/os incluidos en el Censo Nacional de Recursos¹⁶⁻¹⁸, y otra encuesta de 22 preguntas dirigida a oncólogas/os clínicas/os de todo el país. Ambas encuestas se montaron para su distribución sobre plataforma de respuesta *online* automatizada (GoogleForms®) y el relevo fue anónimo para facilitar la veracidad de las respuestas. La distribución se realizó a través de distintas plataformas virtuales (página web, mail, redes sociales, etc.) por la AAOC y el PROCAFA.

Los resultados detallados de ambas fases se presentan de manera completa en el “**Protocolo sobre el rol del Asesoramiento Genético Oncológico en el marco de oncología de precisión**” publicado por el Instituto Nacional de Cáncer¹⁹.

Se presentan a continuación las recomendaciones que concluyen este proceso de análisis:

Recomendaciones generales

- Los **médicos tratantes pueden solicitar estudios moleculares** germinales como biomarcador terapéutico en aquellos pacientes con potencial indicación de tratamiento dirigido.
- Los médicos tratantes que soliciten estudio molecular germinal **deben estar entrenados** para: brindar información indispensable al paciente, conocer el tipo de estudio a solicitar y detectar casos que requieren AGO tradicional.

- Se recomienda contar con **materiales complementarios de AGO** que ayuden a informar al paciente sobre la temática de los cánceres heredo-familiares.

Recomendaciones específicas instancia pre-test

Para poder definir la solicitud directa de estudio molecular o la derivación previa a consulta tradicional de AGO con especialista, el médico tratante deberá recabar **información** individual y familiar **indispensable**:

- Ascendencia étnica por ambas ramas.
- Casos de cáncer (cualquier localización) en familiares de primer y segundo grado (progenitores, hermanos, hijos, abuelos, tíos y nietos) y sus edades de diagnóstico.
- Existencia de síndrome hereditario o mutación genética, en cualquier gen, previamente identificada en la familia.

De acuerdo a esta información se recomienda **derivar a consulta de AGO tradicional** con especialista (NO solicitar estudio por parte del médico tratante) ante cualquiera de los siguientes hallazgos:

- Individuo perteneciente a familia con variante patogénica/probablemente patogénica previamente identificada en cualquier gen.
- Dos o más familiares de primer o segundo grado en la misma rama familiar con diagnóstico de cáncer (cualquier tipo a cualquier edad).
- Familia con algún caso de tumores raros a cualquier edad (neurofibromas, schwannomas, feocromocitomas, desmoides, cáncer medular de tiroides, sarcomas).
- Tumor sin indicación de tratamiento dirigido, pero con:
 - diagnóstico temprano
 - afectación bilateral/multicéntrica
 - dos o más tumores primarios en mismo individuo
 - ascendencia étnica judía askenazi

Ante la solicitud de estudio molecular germinal por parte del médico tratante, este deberá comunicar al paciente en la consulta pre-test la siguiente **información** en carácter de **indispensable**:

- Conceptos generales de herencia y cáncer.
- Posibilidad de hallazgo con implicancias hereditarias (transmisión a descendencia, indicación de testeo a familiares, hermanos y/o progenitores portadores, etc.).
- Posibilidad de riesgo en otros órganos de acuerdo al síndrome si se identifica una variante patogénica.
- Implicancia de estrategias de prevención de riesgo en órganos no afectados.
- Posibilidad de estudio no concluyente ante variante de significado incierto (VUS).
- Necesidad de consulta de AGO con especialista si el resultado lo amerita.

Recomendaciones sobre solicitud de estudio molecular germinal

Tipo de estudio: de acuerdo a la evidencia actual sobre tumores hereditarios y las guías internacionales vigentes, el estudio molecular a solicitar en la mayoría de los casos involucra un “panel multigenético” que incluye el grupo de genes asociados a mayor riesgo del cáncer en cuestión. La **técnica utilizada** para estos estudios es la secuenciación masiva de genes (*Next generation sequencing* o NGS) que detecta mutaciones puntuales o de poca cantidad de bases y el análisis del número de copias (*Copy number variation* o CNVs) que permite detectar alteraciones en el número de exones de uno o más genes.

Genes: los genes incluidos en el panel pueden variar dependiendo del tumor y la sospecha clínica. Se enumeran a continuación los genes a incluir en un panel multigenético para los principales tumores con potencial indicación de tratamiento dirigido en nuestro país, hasta el día de publicación de este documento y de acuerdo a guías internacionales²⁰:

- Panel multigenético asociado a **cáncer de mama**: BRCA1, BRCA2, TP53, PTEN, STK11, CDH1, PALB2, CHEK2, ATM, BARD1, RAD51C y RAD51D.
- Panel multigenético asociado a **cáncer de ovario**: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, RAD51C y RAD51D.
- Panel multigenético asociado a **cáncer de páncreas**: ATM, BRCA1, BRCA2, CDKN2A,

MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, STK11 y TP53.

- Panel multigenético asociado a **cáncer de próstata**: ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y HOXB13.

Solicitud del estudio: la forma adecuada de solicitar un panel multigenético es describiendo la técnica y enumerando los genes deseados. Ejemplo: “*Solicito panel multigenético (NGS+CNVs) para cáncer de ovario que incluya: ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, PALB2, RAD51C y RAD51D*”

Además de la orden del estudio, el médico solicitante deberá realizar una nota dirigida a la cobertura de salud del paciente, con el resumen clínico del caso y los fundamentos del pedido.

Cabe mencionar que en nuestro país no es infrecuente la realización de paneles multigenéticos comerciales amplios que incluyen un número fijo de genes, independientemente de los genes puntuales solicitados por el médico. Esto expone a resultados inesperados en genes no solicitados (hallazgos incidentales) que también deberán ser tenidos en cuenta como motivo de derivación a consulta de AGO.

Recomendaciones específicas instancia post-test

La instancia post-test es determinante en la identificación de aquellos pacientes con cáncer hereditario o familiar que requerirán una consulta de AGO por riesgo elevado, ya sea empírico o diagnóstico. Independientemente de la confirmación obtenida por el resultado sobre la indicación o no de tratamiento dirigido, se deberá **derivar** a consulta de **AGO post-test** con especialista a todo paciente que presente:

- Variante patogénica o probablemente patogénica en cualquier gen.
- Variante de significado incierto (VUS) en cualquier gen.
- Resultado negativo (sin variantes) pero con:
 - Diagnóstico temprano.
 - Antecedentes familiares de cáncer (cualquier cáncer) en dos o más familiares de la misma rama.
- También se sugiere la derivación en el caso en que el médico tratante tenga dudas sobre la

evaluación de riesgo (individual y familiar) o ante solicitud expresa del paciente.

Aquellos casos con resultado negativo (sin variantes) que no tienen indicación de derivación a AGO (la mayoría casos esporádicos o familiares de riesgo moderado-bajo) podrán ser asesorados por el médico tratante quien deberá incluir en la **consulta post-test** la siguiente **información** en carácter de **indispensable**:

- Un estudio molecular germinal negativo no excluye la aparición de tumores esporádicos ni evalúa riesgos de cáncer en otros órganos no asociados a la sospecha en cuestión.
- Sugerencia de realizar estrategias de prevención acordes a edad e historia familiar.
- Sugerencia de actualizar información familiar ante aparición de nuevos casos por eventual cambio en sospecha clínica y necesidad de nuevos estudios moleculares
- Sugerencia de contacto periódico por eventual actualización en estudios moleculares germinales con indicación terapéutica.

Conclusión

La utilización de testeo germinal *mainstream* en oncología ya es un hecho en varios países con demostrados beneficios en el acceso de la población a resultados genéticos capaces de modificar el manejo terapéutico. Sin embargo, esta estrategia presenta desafíos importantes para su implementación.

Si bien la cantidad de consultorios de AGO ha crecido mucho en la última década gracias al accionar del PROCAFA, el número de asesores genéticos especializados es aún insuficiente para cubrir la demanda. Existe una clara asimetría en la disponibilidad de recursos (asesores genéticos, AGO) en instituciones públicas vs. privadas, lo cual está directamente relacionado con el acceso heterogéneo de los pacientes a estudios genómicos tanto germinales como somáticos. Por otro lado, el tipo de estudio molecular realizado (panel multigenético vs. genes dirigidos a tratamiento) no está determinado por la sospecha clínica si no por la disponibilidad de estudios, según la fuente de cobertura del mismo (sistema de salud vs. industria farmacéutica), situación que va en detrimento de una adecuada evaluación de riesgo de los pacientes.

Además de las presentes recomendaciones se sugieren iniciativas complementarias que surgen del análisis de situación local y se tornan indispensables para el cumplimiento del protocolo⁹⁻¹². La capacitación a médicos tratantes es fundamental para la consulta pre-test, solicitud de estudios y detección de casos con indicación de AGO tradicional¹³⁻¹⁵. La producción de material complementario de AGO en formato audiovisual o gráfico es una herramienta de comprobada utilidad para la transmisión de información al paciente y el ahorro de tiempo en las consultas médicas. Este material es ofrecido al paciente antes de la instancia pre-test de forma que el mismo acuda a la consulta con la información básica sobre las implicancias de un estudio molecular germinal. La disponibilidad de profesionales entrenados en AGO capaces de asistir a distancia a los médicos tratantes (comités de expertos), en aquellos casos donde no está disponible un asesor genético en la institución o sistema de salud local. En nuestro medio existen experiencias exitosas de telemedicina en AGO, llevadas adelante por el PROCAFA, que pueden adaptarse a estos requerimientos²¹.

Todas las iniciativas complementarias descriptas requieren del trabajo colaborativo de entidades gubernamentales de salud, decisores, sociedades médicas y entidades académicas de formación, con el objetivo común de desarrollar formalmente los procesos para cumplir con el cuidado adecuado de los tumores hereditarios en nuestra población.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Desmond A, Kurian AW, Gabree M, et al. Clinical actionability of multigene panel testing for hereditary breast and ovarian cancer risk assessment. *JAMA Oncol* 2015; 1:943-51. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2690.
2. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Women's Health* 2014; 14:150. doi: 10.1186/s12905-014-0150-5.
3. Phi XA, et al. Contribution of mammography to MRI screening in BRCA mutation carriers by BRCA status and age: individual patient data meta-analysis. *Br J Cancer* 2016; 114:631-7. doi: 10.1038/bjc.2016.32.
4. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Olaparib (Lynparza®)

- Certificado N°: 58.049. En: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html>; consultado febrero 2024.
5. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Pembrolizumab (Keytruda®) Certificado N°: 57.850. En: https://boletin.anmat.gob.ar/Mayo_2022/Dispo_3206-22.pdf; consultado febrero 2024.
 6. Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Nivolumab (Opdivo®) Certificado N°: 57.870. En: <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/index.html>; consultado febrero 2024.
 7. Colombo N, Huang G, Scambia G, et al. Evaluation of a streamlined oncologist-led BRCA mutation testing and counseling model for patients with ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36:1300-7. doi:10.1200/JCO.2017.76.2781.
 8. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Implementation of germline testing for prostate cancer: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *J Clin Oncol* 2020; 38:2798-811. doi:10.1200/JCO.20.00046.
 9. Bokkers K, Vlaming M, Engelhardt EG, et al. The feasibility of implementing mainstream germline genetic testing in routine cancer care - A systematic review. *Cancers (Basel)* 2022; 14:1059. doi:10.3390/cancers14041059.
 10. Hamilton JG, Symecko H, Spielman K, et al. Uptake and acceptability of a mainstreaming model of hereditary cancer multigene panel testing among patients with ovarian, pancreatic, and prostate cancer. *Genet Med* 2021; 23:2105-13. doi:10.1038/s41436-021-01262-2.
 11. Ramsey ML, Tomlinson J, Pearlman R, et al. Mainstreaming germline genetic testing for patients with pancreatic cancer increases uptake. *Fam Cancer* 2023; 22:91-7. doi:10.1007/s10689-022-00300-5.
 12. Bokkers K, Bleiker EMA, Velthuis ME, et al. Patients' experiences with pre-test genetic counseling provided by breast cancer healthcare professionals: Results from a large prospective multicenter study. *Breast* 2023; 69:349-57. doi:10.1016/j.breast.2023.03.017.
 13. Selvarajah S, Schrader KA, Kolinsky MP, et al. Recommendations for the implementation of genetic testing for metastatic prostate cancer patients in Canada. *Can Urol Assoc J* 2022; 16:321-32. doi:10.5489/cuaj.7954.
 14. Tutika RK, Bennett JA, Abraham J, et al. Mainstreaming of genomics in oncology: a nationwide survey of the genomics training needs of UK oncologists. *Clin Med (Lond)* 2023; 23:9-15. doi:10.7861/clinmed.2022-0372.
 15. Rahman B, McEwen A, Phillips JL, Tucker K, Goldstein D, Jacobs C. Genetic and genomic learning needs of oncologists and oncology nurses in the era of precision medicine: a scoping review. *Per Med* 2022; 19:139-53. doi:10.2217/pme-2021-0096.
 16. Programa Nacional de Cáncer Familiar PROCAFA. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/institucional/procafa>; consultado febrero 2024.
 17. Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF). En: <https://bit.ly/2PkISpH>; consultado febrero 2024.
 18. Directorio Online de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario. PROCAFA. En: <https://directorioprocafa.inc.gov.ar/>; consultado febrero 2024.
 19. Programa Nacional de Cáncer Familiar PROCAFA. Publicaciones para personal de salud. En: <https://shorturl.at/mwRZ0>; consultado febrero 2024.
 20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian and Pancreatic. Version 2.2024. En: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf; consultado febrero 2024.
 21. Convocatoria a entrenamiento en asesoramiento genético en oncología (AGO) mediante telemedicina. Transferencia tecnológica de conocimientos a médicas/os en situación de consulta clínica. PROCAFA. INC. En: <https://shorturl.at/sHNT4>; consultado febrero 2024.