

COMPARACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS PARA IDENTIFICACIÓN DE PORTADORES DE MUTACIÓN EN *MLH1/MSH2/MSH6* (SÍNDROME DE LYNCH) EN UNA COHORTE ESPAÑOLA

J. Balmaña, I. Valenzuela, M. Rué, I. Blanco, A. Torres, T. Ramón y Cajal, I. Chirivella, C. Guillén, J. Brunet, C. Martínez-Bouzas, A. Alonso, P. Pérez Segura, L. Robles, B. Graña, M. Urioste, E. Lastra, Grupo de Cáncer Hereditario de la SEOM.

Objetivos:

Analizar la capacidad discriminativa de los modelos Wijnen, MMRpro, MMRpredict, y PREMM_{1,2,6} para identificar portadores de mutación en *MLH1/MSH2/MSH6* en 726 casos no emparentados con sospecha clínica de cáncer colorrectal hereditario y compararlos con los criterios clínicos.

Métodos:

Se incluyeron aquellos individuos visitados en unidades de consejo genético en cáncer familiar con sospecha de cáncer colorrectal hereditario que habían realizado estudio genético (directo o después de screening molecular de Lynch alterado), o solo screening molecular y éste fue valorado como normal (se asumió como no portador). Se calculó la probabilidad de ser portador según cada modelo predictivo. Se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, y el área bajo la curva (AUC) de cada uno de los modelos y se compararon con los criterios de Amsterdam I/II y los criterios de Bethesda revisados.

Resultados:

Tabla 1. Características demográficas de la población (n=726)

Individuos	N (%)
Mediana de edad	54 (24-95)
Hombre	356 (49)
Mujer	370 (51)
Amsterdam I/II	166 (23)
Bethesda revisados	596 (82)
Agregación fam de CCR	37 (5)
Agregación fam de C endometrio	6 (1)
Muir Torre	3 (0,4)
Ninguno	31 (4)
Historia de cáncer en el probando	
Sólo CCR	552 (76)
Sólo C endometrio	16 (2)
Sólo un tm asociado a S. Lynch	15 (2)
Múltiples tm S. Lynch	135 (19)
No cáncer	8 (1)
Vía MMR alterada	186 (26)
Mutación genes MMR	158 (22)
MLH1	76 (48)
Puntual	75 (95)
LR	4 (5)
MSH2	71 (45)
Puntual	59 (79)
LR	15 (21)
MSH6 Todas Puntual	11 (7)

Tabla 2. Distribución global de los pacientes según cada estrategia

Estrategia	# individuos cumplen estrategia (n=726)	# portadores <u>NO</u> identificados por cada estrategia (n=158)
Amsterdam I/II	166 (23%)	68 (43%)
Bethesda revisados	596 (82%)	42 (27%)
PREMM ≥ 5%	526 (72%)	10 (6%)
PREMM ≥ 10%	291 (40%)	29 (18%)
MMRpro ≥ 5%	536 (74%)	13 (8%)
MMRpro ≥ 10%	448 (62%)	20 (13%)
MMRpredict ≥ 0.5%	622 (86%)	24 (15%)
MMRpredict ≥ 5%	381 (52%)	35 (22%)

Tabla 3. Sensibilidad, Especificidad, VPP, VPN

Estrategia	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Amsterdam I/II	57%	87%	54%	88%
Bethesda revisados	73%	15%	19%	68%
PREMM ≥ 5%	94%	33%	28%	95%
PREMM ≥ 10%	82%	71%	44%	93%
MMRpro ≥ 5%	92%	31%	27%	93%
MMRpro ≥ 10%	87%	45%	31%	93%
MMRpredict ≥ 0.5%	85%	14%	21%	77%
MMRpredict ≥ 5%	78%	55%	32%	90%

Tabla 4. Punto de corte de cada modelo y especificidad para una sensibilidad del 90% y del 80%

	Sensibilidad 90%		Sensibilidad 80%	
	Punto de corte	Especificidad	Punto de corte	Especificidad
Wijnen	1.2	30%	3.6	53%
MMRpro	13	51%	23	68%
PREMM _{1,2,6}	7	51%	10.5	74%
MMRpredict	5.5	56%	13.5	74%

Figura 1. Curva ROC de cada modelo predictivo para cualquier mutación

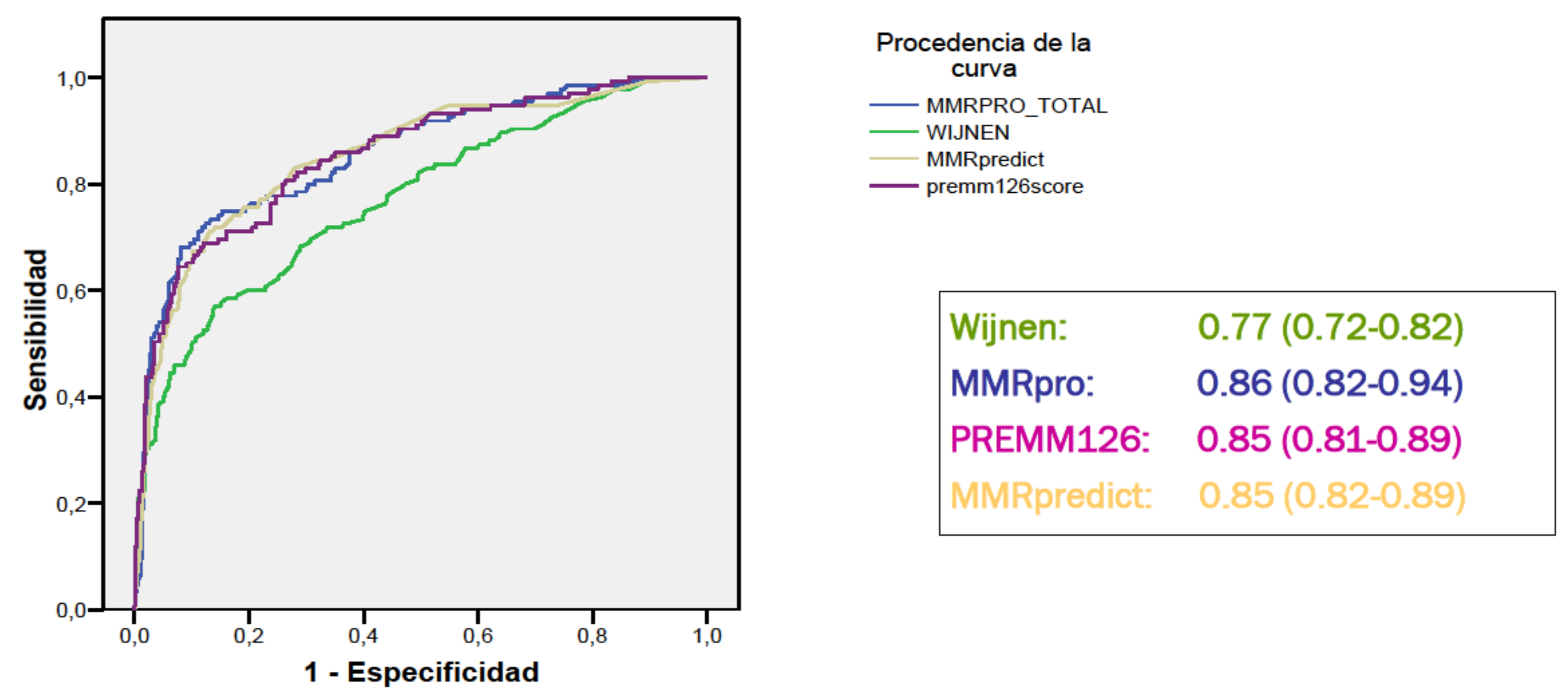


Figura 2.

Curva ROC para MLH1 (MMRpro y PREMM)

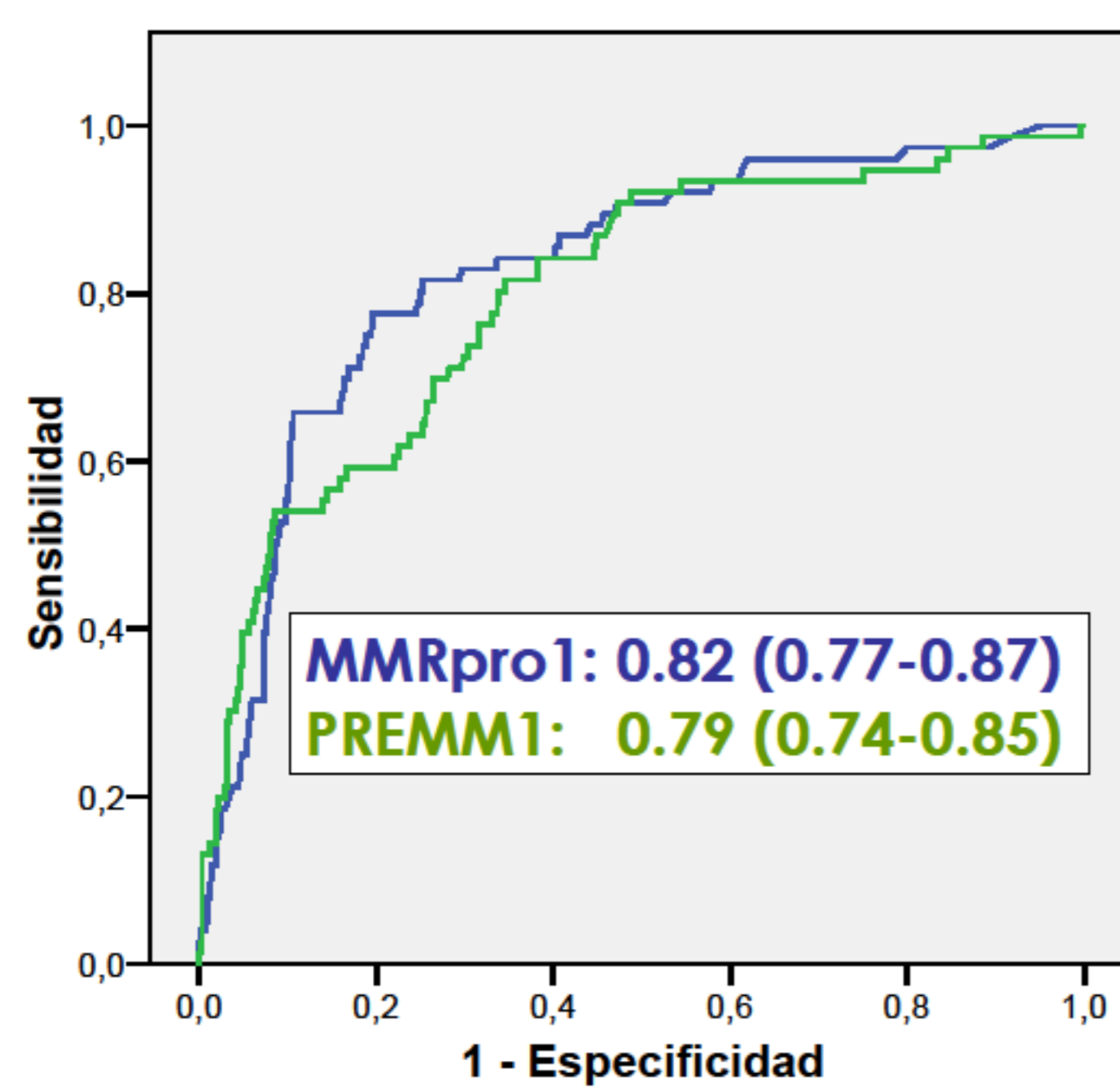


Figura 3. Curva ROC para MSH2 (MMRpro y PREMM)

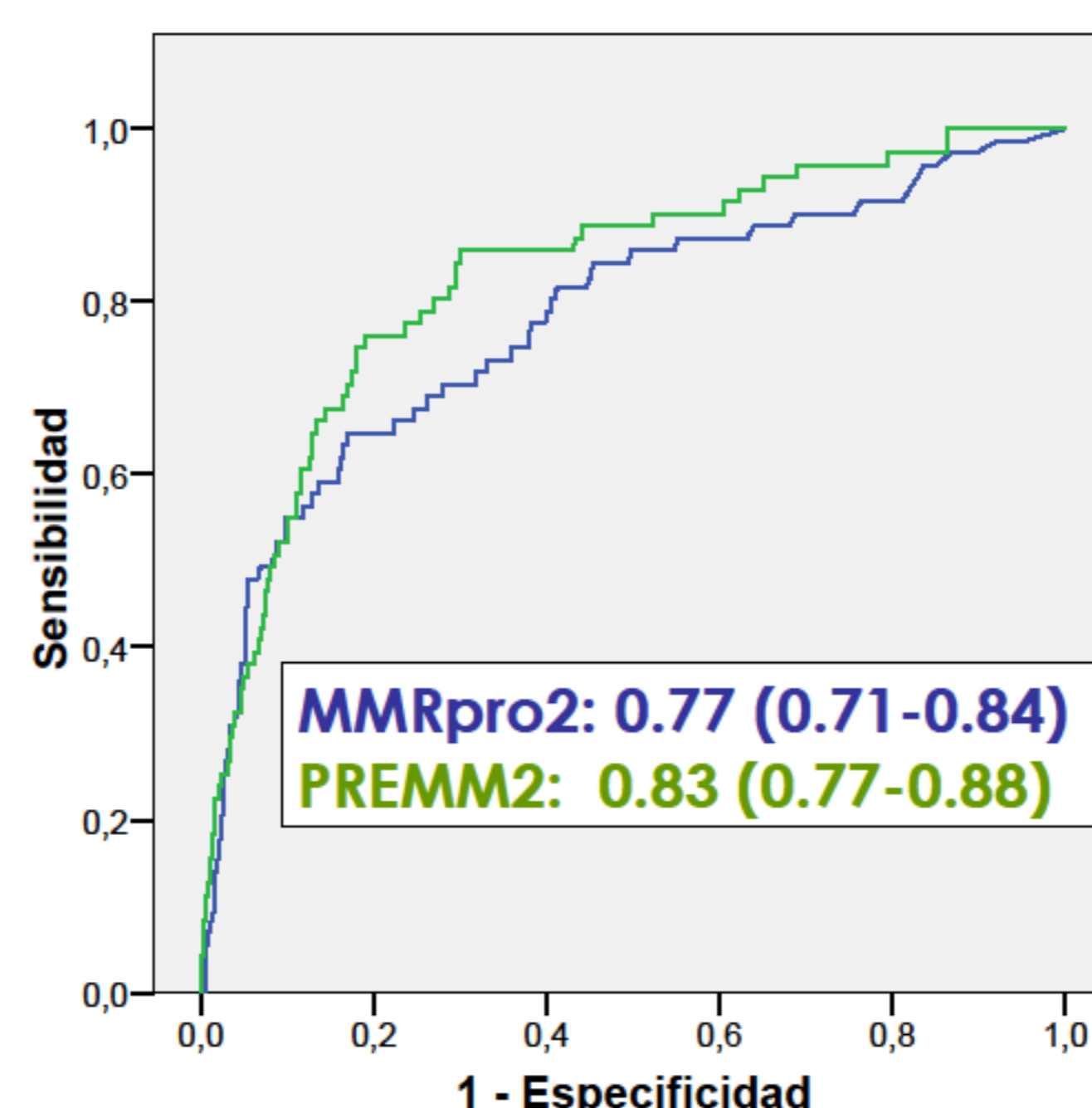
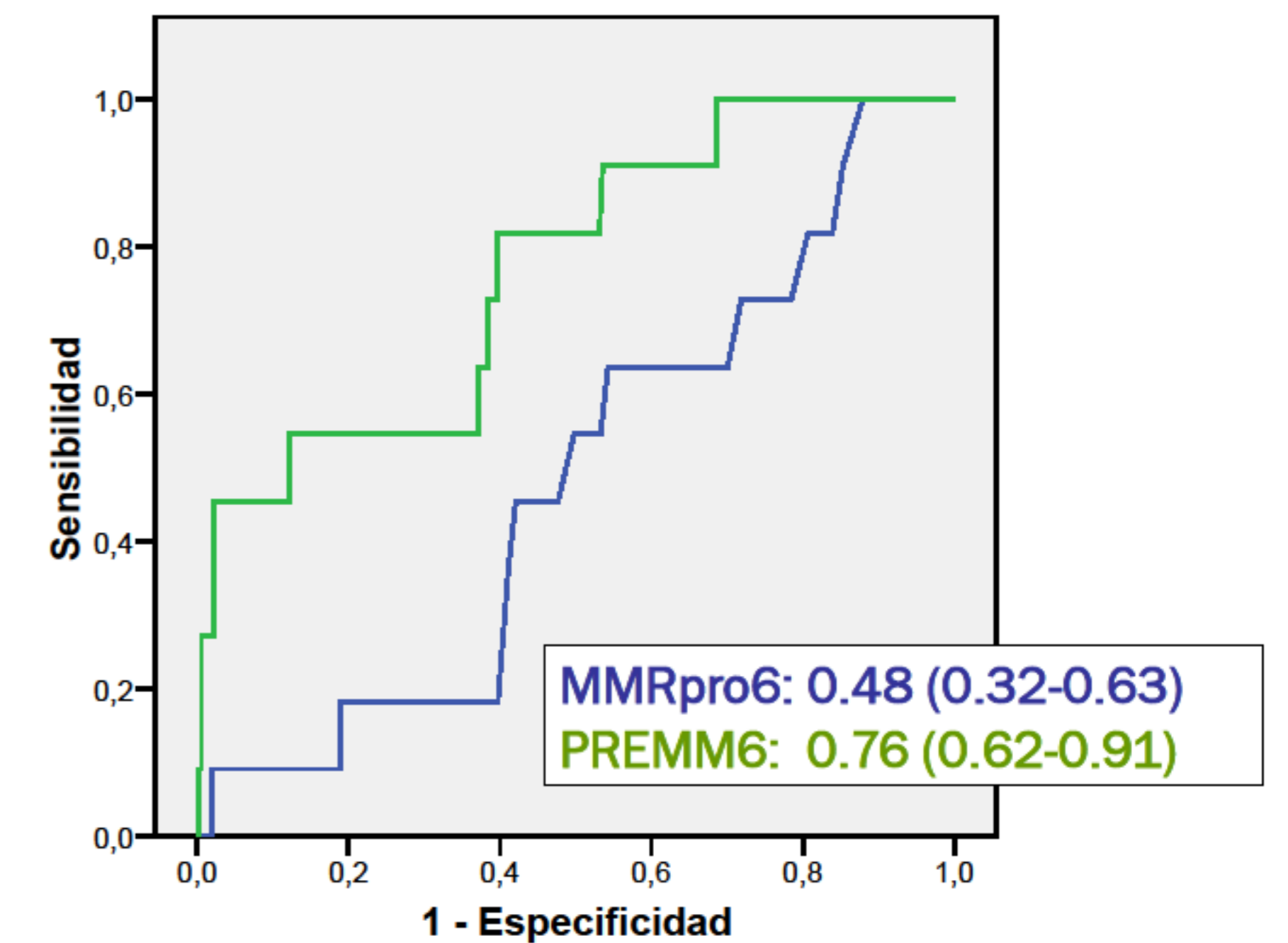


Figura 4. Curva ROC para MSH6 (MMRpro y PREMM)



Conclusiones:

Todos los recientes modelos predictivos tienen una buena capacidad para discriminar portadores de mutación en una población española con sospecha clínica de cáncer colorrectal hereditario. PREMM y MMRpro ≥ 5% seleccionan una menor proporción de individuos candidatos a estudio molecular/genético en comparación con los criterios de Bethesda revisados (72 y 74% versus 82%) y pierden menos portadores (6 y 8% versus 27%).