

Planificación sanitaria a partir de los datos ómicos: ¿es posible esta idea para Chile?

JUVENAL A. RÍOS^{1,2,3}, KATHERINE MARCELAIN⁴,
FRANCISCA PLAZA-PARROCHIA⁵, CAROLINA SELMAN⁶,
EVA BUSTAMANTE⁷, JUAN A. GODOY⁸,
TOMÁS P. LABBÉ⁹, BENJAMÍN GARCÍA-BLOJ²

The contribution of omic sciences for the management of cancer in Chile

With or without a COVID19 pandemic, cancer is and will continue to be one of the greatest health challenges on the planet. In Chile, during 2016, this disease was the second cause of death in the country and during 2019, it was the first cause in seven Chilean regions, surpassing cardiovascular diseases. With the advent of precision medicine as a powerful tool for cancer control, it is necessary to have genomic, proteomic, and molecular data in general, ideally on a population scale. This is essential for decision-making, for example in public and private oncology, to be as cost-effective as possible. Chile has a mass of high-quality researchers in cancer. However, until today the investment in research and development is far below the peers in the OECD. In this work we put into perspective the role of precision medicine and omic sciences as essential tools for public health. We offer a brief national diagnosis of the knowledge collected to date by the local scientific community regarding onco-genomic data from our own population. We finally discuss the potential behind the strengthening of this scientific knowledge, aiming to optimize the comprehensive management of cancer.

(Rev Med Chile 2021; 149: 1673-1679)

Key words: Genomics; Public Health; Medical Oncology; Precision Medicine.

La manera en que entendemos el cáncer, y prácticamente todas las enfermedades crónicas no transmisibles, es bajo la premisa que existe una susceptibilidad genética basal con la que nacemos y que modulada por el ambiente, tiene como resultado un espectro que se mueve desde la salud a la enfermedad¹. A partir de esta base, la comprensión del cáncer, enfermedad en la que nos ocuparemos en este trabajo, ha versado dicotómicamente, entre las áreas que intentan dilucidar las cuestiones “mecánicas” de su biología, y por otro lado, aquellas que han hecho

esfuerzos sistemáticos desde la bioestadística por establecer asociaciones, relaciones causales gruesas y riesgos atribuibles². Ambas, pero sobre todo la segunda, con sendas limitaciones, ampliamente discutidas³. Por ello, varios autores han propuesto nuevos paradigmas, que eventualmente permitan conciliar la patología molecular del cáncer y la epidemiología clásica de este⁴. Sobre la base de este último esfuerzo teórico, para entender mejor, como es posible unificar mejor estos dos ámbitos de la medicina, se debe primero considerar lo siguiente: (i) la existencia de una aceptada diver-

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Providencia. Santiago, Chile.

²Centro de Oncología de Precisión, Instituto de Medicina Traslacional, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor. Santiago, Chile.

³Servicio de Anatomía Patológica, Instituto Nacional del Cáncer de Chile. Santiago, Chile.

⁴Departamento de Oncología Básico-Clinica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

⁵Departamento de Manejo Integral de Cáncer y otros Tumores, Ministerio de Salud, Chile.

⁶Subdirección de Servicios de Diagnóstico Clínico, Instituto Oncológico Fundación Arturo López Pérez. Santiago, Chile.

⁷Grupo Oncológico Colaborativo Chileno de Investigación, GOCCI, Chile.

⁸Centro de Envejecimiento y Regeneración CARE Chile UC. Santiago, Chile.

⁹Unidad de Fisiopatología, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses, para esta publicación.

Recibido el 26 de mayo de 2021, aceptado el 7 de diciembre de 2021.

Correspondencia a:

Benjamín García-Bloj, M.D., Ph.D.
Centro de Oncología de Precisión, Escuela de Medicina, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Santiago, Chile.
benjamin.garcia@umayor.cl

sidad “etnogeográfica” y genómica al mapear el cáncer en el planeta; (ii) la búsqueda de nuevos biomarcadores oncológicos en las poblaciones debe apuntar a establecer subpoblaciones, cada vez mejor definidas, que podamos prevenir y tratar focalizadamente; (iii) todo este conocimiento biológico a escala poblacional debiera redundar en una mejor y más moderna planificación sanitaria⁵; (iv) este marco teórico debiera soportar nuevos elementos, más allá de lo puramente molecular y epidemiológico, por ejemplo, la imagenología y el registro electrónico de datos vitales, entre otros; (v) esta lógica debiera tener, además, un efecto hipotéticamente positivo para la economía de los sistemas de salud, con lo cual se pueda re canalizar la inversión en las estrategias preventivas, más que en las de índole curativa⁶⁻⁸ y, por último, (vi) se hace imperativo contar con los más altos estándares éticos, seguridad informática y resguardo de datos genéticos personales, cuestión que aún hoy en día, representa un importante desafío y, de no superarse, podría significar un escollo para lo que plantearemos a continuación⁹.

Conceptos claves

En los últimos años, tras el perfeccionamiento de las ciencias “ómicas”¹⁰, entendidas como el grupo de tecnologías que permiten el análisis a nivel molecular de los distintos elementos que constituyen los sistemas biológicos (moléculas, células,

tejidos), entre ellas la Genómica, Transcriptómica, Proteómica, Farmacogenómica, Metabolómica, por mencionar algunas de las más establecidas clínicamente (Tabla 1)^{11,12}, aparece el concepto de medicina de precisión (MP), cuya definición consensuada por varios autores y recapitulada por la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), se entiende como aquella rama de la salud en la cual se adapta el tratamiento de la enfermedad a las características individuales (moleculares y genéticas) de cada paciente, clasificando a los individuos en subpoblaciones que difieren en su susceptibilidad y respuesta a una terapia específica¹³.

Adicionalmente, esta nueva forma de hacer medicina –la MP– ha ido extendiendo su alcance más allá de “lo individualizado”, dimensiones que fueron consolidados por el célebre médico-científico Leroy Hood en el año 2015, quien propone que esta disciplina se trataría de una medicina de 4P: predictiva, preventiva, personalizada y participativa^{14,15}.

Los más recientes avances han ampliado a la MP más allá de lo terapéutico, llevándola a un siguiente paso denominado Medicina Preventiva de Precisión, la cual añade el componente “poblacional” (5P)^{16,17}, que, en teoría, permitiría optimizar el manejo y prevención de los problemas de salud, combinando los datos de salud pública o epidemiológicos de la medicina preventiva clásica, con la información generada a partir de estas mencionadas tecnologías “ómicas”.

En este sentido, varios autores han hipoteti-

Tabla 1. Algunas Ciencias Ómicas⁶

Ciencia ómica	Definición
Genómica	Estudio del conjunto del material genético presente en un organismo. Hace a un estudio o análisis a mayor escala que la Genética
Transcriptómica	Estudio de los perfiles de expresión de los ARN mensajeros, los microARNs y otros ARN no codificantes
Proteómica	Estudio del set completo de proteínas expresadas en un organismo en un tiempo determinado y particular de cada tipo celular o tisular
Farmacogenómica	Estudio de los genes que afectan a la respuesta de una persona a determinados fármacos
Metabolómica	Identificación y cuantificación de productos metabólicos de pequeño tamaño (metabolitos) de un sistema biológico (célula, tejido, fluido biológico u órgano)
Epigenómica	Estudio de los elementos que controlan la expresión génica (metilaciones, acetilaciones, etc) sin modificar la secuencia de nucleótidos del ADN

Tomado y resumido del Informe Anticipado Ciencias Ómicas. Observatorio de Tendencias en Medicina Personalizada de Precisión. Instituto Fundación Roche¹⁰.

zado que la MP podría articularse con el clásico modelo propuesto por Leavell y Clark en 1965 para entender la enfermedad¹⁸, esto como una manera de unificar la salud pública clásica con la novata MP, en la denominada “salud pública de precisión”^{5,17,19}. Esta nueva ciencia –la salud pública de precisión– podría influir en la historia natural de cualquier enfermedad, como sigue a continuación: (i) en prevención primaria, al clasificar molecularmente a las poblaciones de riesgo antes de que adquieran enfermedades, optimizaría el diseño de estrategias de prevención, educación y promoción de la salud, por ejemplo, a nivel de consultorios; (ii) en prevención secundaria, ya está en marcha toda una revolución biotecnológica en muchos ámbitos del diagnóstico precoz, día a día se están diseñando nuevos métodos que intentan anticiparse a los síntomas clínicos y estos están tendiendo a ser cada vez menos invasivos y menos costosos; (iii) en prevención terciaria, en el hospital mismo, en los últimos 10 años ha habido un verdadero auge en el descubrimiento y uso de nuevos biomarcadores o mutaciones específicas accionables, que optimizan la terapéutica indicada por el clínico y evitan la entrega de tratamientos fútiles; (iv) en prevención cuaternaria es menos tangible aún de vislumbrar sus aportes, pero existe un gran potencial en la farmacogenómica,

la cual puede anticiparse a las reacciones adversas indeseadas, y sobre todo, atenuar la problemática polifarmacia que aqueja a la gran mayoría de adultos mayores^{20,21}, esto último, además, redundaría y contribuiría positivamente en la etapa de final de vida. Lo anterior podría tener un rol positivo en la historia natural no solo del cáncer, sino de múltiples enfermedades como lo esquematiza el diagrama 1.

Diagnóstico local

A continuación, se examina la casuística local publicada a la fecha, por autores nacionales, en relación con los biomarcadores o mutaciones más relevantes en el ámbito oncológico, por cuanto constituyen un pilar fundamental para guiar la terapia que ya se encuentra en uso clínico. Asimismo, cabe visitar algunas premisas previo a este análisis preliminar, entre ellas destacan que: (i) todas corresponden a alteraciones moleculares accionables farmacológicamente y, por tanto hoy, con una relevancia clínica real; (ii) en este ejercicio de recopilación de los datos locales, nos encontramos con cohortes pequeñas (50-100), y otras con alrededor de 1.000 individuos analizados, como es el caso del estudio NIRVANA; (iii) la gran

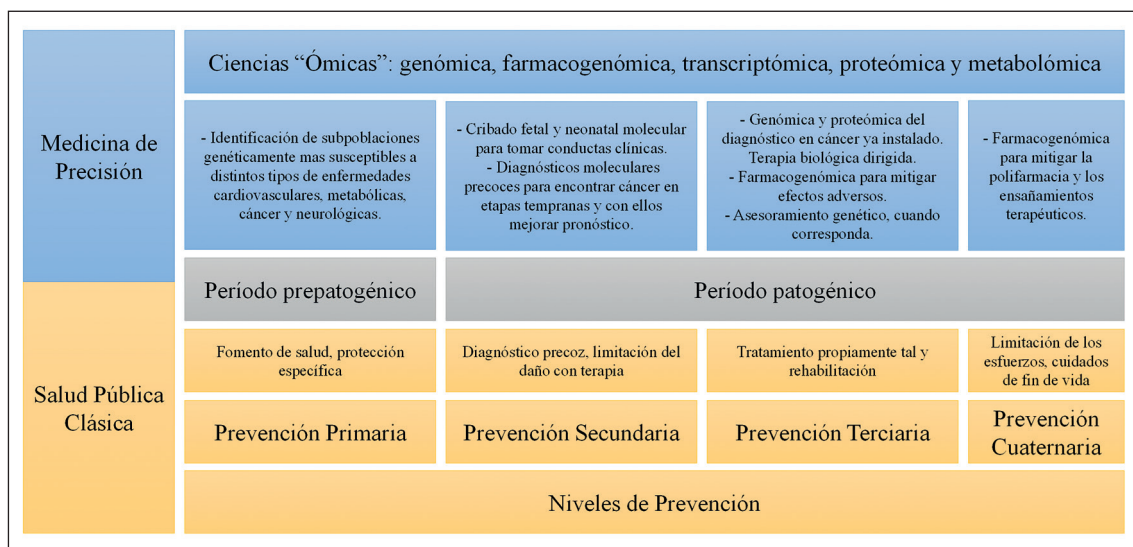


Diagrama 1. Salud Pública de Precisión. Modelo de doble entrada que intenta explicar los alcances de esta salud pública de precisión, articulando los niveles de prevención propuestos en 1965 (primario, secundario, terciario), con los aportes de las distintas ciencias ómicas, que a la fecha son clínicamente relevantes (elaboración propia).

mayoría de los artículos publicados corresponde a estudios en tumores sólidos o cánceres del tipo hereditario, siendo aún escasa la información local en el ámbito de las neoplasias hematolinfoides.

Cáncer de mama: Para este tumor merecen mención, al menos, dos tipos de marcadores en distintos contextos clínico-biológicos, por un lado, la frecuencia de mutación del gen BRCA1/2 para cáncer hereditario y, por otro, la frecuencia de positividad de la amplificación del gen *erbB2/HER2* (por técnica inmunohistoquímica o FISH). En relación con la primera, en una cohorte nacional de 74 pacientes se encontró que la mutación BRCA1/2 estaba presente en 20% de las pacientes²², lo cual es concordante con la literatura internacional; estudios más acabados del mismo grupo (2017), con 453 paciente, mostraron la aparición de 9 mutaciones fundadoras nuevas, propias de la casuística chilena²³. Asimismo, otro grupo chileno ha reportado nuevas variaciones genéticas (SNP) protectoras y otras que no los son, en otros genes (TTN, TBX3, MAP3K1) distintos de BRCA1/2, cuando se trata de casos heredofamiliares BRCA1/2 (-)²⁴. Para el caso de HER2, estudios retrospectivos han demostrado una prevalencia de alrededor de 18% de tumores HER2+ en población chilena, tanto por IHQ como por FISH²⁵.

Cáncer colorrectal (CCR): Del mismo modo que el caso anterior, para este tipo de cáncer existen trabajos en relación con CCR de tipo hereditario (MSH1/2, APC) y descriptivos de mutaciones en la línea somática, con el sabido conjunto de mutaciones esporádicas que se repiten (KRAS, NRAS, BRAF). Para el primero, al estudiar un grupo de 21 pacientes, con criterios de sospecha de síndrome de Lynch, se encontraron presentes estas mutaciones en MSH1/2 en el 45% de la serie estudiada²⁶. Para el grupo de mutaciones somáticas, los datos locales se distribuyen de la siguiente manera; gen KRAS entre 28% y 45% y BRAF entre 9 y 14%^{27,28}.

Cáncer de estómago (gástrico): Chile cuenta con un robusto historial de investigación en el campo. En un estudio se logró caracterizar molecularmente a 200 pacientes, integrando una serie de biomarcadores (PD-L1, Erb-2, VEGFR2)²⁹. Luego, el mismo grupo, tomando los mismos

datos, modeló una interesante propuesta de aplicabilidad con una mirada costo-efectiva³⁰. Su último trabajo, además, adicionó información en relación con nuevas variantes (TP53, NRAS y BRAF) locales y potencialmente accionables, que no estaban reportadas en el repositorio mundial de cáncer gástrico³¹.

Cáncer de pulmón: Es uno de los tipos de tumores que, hasta el momento, exhibe un mayor abanico (EGFR, ALK1, ROS1, PDL1) de posibilidades diagnóstico-terapéuticas. En ese sentido, los datos muestran en una cohorte de alrededor de 1.300 pacientes que la frecuencia de mutaciones relevantes de EGFR alcanzó 21,7%, dentro de estas, la más común fue en el exón-9 del gen (50%)³². Por su parte, el reciente estudio NIRVANA, que reclutó alrededor de 1.700 pacientes de Chile, Brasil y Perú, mostró más de 35% de mutaciones nuevas potencialmente accionables para esta población latinoamericana³³. Cabe mencionar que, a la fecha, no se cuenta con datos locales publicados en relación con las frecuencias y variaciones en la expresión del inmunomarcador PD-L1, situación que hoy cobra incluso mayor relevancia, desde el punto de vista terapéutico.

Medicina de precisión al alero del plan nacional de cáncer

El Plan Nacional de Cáncer, publicado en 2018 por el Ministerio de Salud, consta de 5 líneas estratégicas^{34,35}. Si bien es cierto que en esa primera versión del documento no se hace referencia explícita a la importancia de la genética, genómica y medicina de precisión como una herramienta para el control del cáncer, sí se trabaja en ello desde 2019. A continuación proponemos algunas acciones enmarcadas en dicha matriz, que resultarían útiles para contribuir en el abordaje de esta enfermedad desde la mirada epidemiológica-molecular que versa este trabajo.

- Para línea 1 de prevención, promoción y educación es importante avanzar en dos dimensiones: (i) fortalecer el asesoramiento genético oncológico desde la atención primaria, con flujos de derivación oportuna hacia la atención secundaria, incorporando telemedicina, registro de casos, financiamiento y codificación de los exámenes genéticos, y, por otro lado,

(ii) apoyar la investigación de la genómica poblacional de pacientes sanos con riesgo de cáncer esporádico y heredo-familiar, con objeto de identificar grupos de riesgo específicos y, por tanto, focalizar intervenciones costo-efectivas. En este último aspecto, los biobancos de investigación juegan un rol gravitante³⁶.

- Para línea 2 y 3 de provisión de servicios asistenciales y fortalecimiento de la red oncológica, respectivamente. Existe un desafío económico mayor, por cuanto se debe avanzar en la instalación de unidades de diagnóstico molecular oncológico (UDMO), que puedan dar respuesta a las necesidades actuales de la terapia oncológica moderna. En este sentido, previo a la implementación de este insumo, se deben diseñar conceptualmente dichas unidades, definir sus estándares de infraestructura, equipamiento y recursos humanos, realizar el cálculo de determinaciones de laboratorio (exámenes) según las necesidades epidemiológicas de los tipos de cáncer y, además, diseñar eficientes flujos de derivación entre “macrozonas”, de manera muy similar a lo que sucede con los bancos de sangre en Chile. Asimismo, es fundamental avanzar en la formación de comités oncológicos moleculares a nivel central y por regiones.
- Para la línea 4 de fortalecimiento de los registros de cáncer, representada en el Registro Nacional de Cáncer, se debe contar con sistemas informáticos capaces de recabar toda esta información molecular, proveniente de los servicios de anatomía patológica (asistencial) y de las universidades (investigación) para construir un mapa epidemiológico-molecular de nuestra población con cáncer y aquella con riesgo de padecerlo. En este punto, se hace esencial plegarse a las recomendaciones éticas internacionales, tales como: (a) desvinculación de datos genómicos de la información personal sensible; (b) elaboración de una legislación al respecto en el país; (c) comprensión de riesgos y beneficios sociales por los tomadores de decisión; (d) garantía de acceso a estos servicios y (e) recopilación y almacenamiento de datos de manera confiable y transparente ante la sociedad civil³⁷.

Por último, cabe señalar que, con objeto de ponerse al día ante este enorme desafío cien-

tífico-sanitario y a la luz de la recientemente promulgada Ley Nacional de Cáncer³⁸, donde la misma hace clara alusión, en su espíritu legal, a la cooperación público-privada, consideramos necesario avanzar en establecer ecosistemas de colaboración “pentapartitos”, para estos efectos, compuestos por el Estado, la academia, privados, la sociedad civil (pacientes) y las instituciones legislativas. Finalmente, consideramos que, sumado a todo este impulso tecnológico, disminuir los precios de las drogas de alto costo constituye un imperativo ético para que la medicina de precisión se convierta realmente en una realidad tangible en los pacientes.

Agradecimientos: Los autores agradecen a sus escuelas y facultades de Medicina correspondientes; JAR (USS, UMayor), KM (UCHILE), TPL (USACH) y BG-B (UMayor), por impulsarlos a mantener un permanente espíritu de cooperación entre las universidades y el Estado de Chile. Por último, el autor JAR, además, agradece al Instituto Nacional del Cáncer de Chile y al SSMN por financiar su formación en la especialidad de Anatomía Patológica (en curso).

Referencias

1. Galmarini CM. Lessons from Hippocrates: Time to Change the Cancer Paradigm. *Int J Chronic Dis*. 2020 Jun 8;2020:1–14.
2. Brücher BLD, Jamall IS. Epistemology of the origin of cancer: A new paradigm. *BMC Cancer* [Internet]. 2014 May 15 [cited 2020 Oct 9];14(1):1-15. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/331>
3. Shield KD, Parkin DM, Whitman DC, Rehm J, Viallon V, Micallef CM, et al. Population Attributable and Preventable Fractions: Cancer Risk Factor Surveillance, and Cancer Policy Projection. *Curr Epidemiol Reports* [Internet]. 2016 Sep [cited 2020 Oct 9];3(3):201-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27547696/>
4. Vineis P, Illari P, Russo F. Causality in cancer research: a journey through models in molecular epidemiology and their philosophical interpretation. *Emerg Themes Epidemiol* [Internet]. 2017 Jun 7 [cited 2020 Oct 9];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28596797/>
5. Khoury MJ, Bowen MS, Clyne M, Dotson WD, Gwinn ML, Green RF, et al. From public health genomics to

- precision public health: A 20-year journey [Internet]. Vol. 20, *Genetics in Medicine*. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Oct 9]. p. 574-82. Available from: <https://www.nature.com/articles/gim2017211>
6. Kasztura M, Richard A, Bempong NE, Loncar D, Flahault A. Cost-effectiveness of precision medicine: a scoping review [Internet]. Vol. 64, *International Journal of Public Health*. Springer; 2019 [cited 2021 May 25]. p. 1261-71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00038-019-01298-x>
 7. Tiriveedhi V. Impact of precision medicine on drug repositioning and pricing: A too small to thrive crisis [Internet]. Vol. 8, *Journal of Personalized Medicine*. MDPI AG; 2018 [cited 2021 May 25]. Available from: <https://pmc/articles/PMC6313451/>
 8. Ginsburg GS, Phillips KA. Precision medicine: From science to value. *Health Aff*. 2018;37(5):694-701.
 9. Juengst ET, Van Rie A. Transparency, trust, and community welfare: towards a precision public health ethics framework for the genomics era. *Genome Med* 2020 121 [Internet]. 2020 Nov 20 [cited 2021 Oct 31];12(1):1-3. Available from: <https://genomemedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13073-020-00800-y>
 10. Orfao A, Benítez J, Corrales F, Martín-Subero I, Ordovás JM, Carracedo Á, et al. Informe Anticipado Ciencias Ómicas [Internet]. 2019 [cited 2021 May 2]. Available from: www.instituto-roche.es
 11. Collins FS, Hamburg MA. First FDA Authorization for Next-Generation Sequencer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013 Dec 19 [cited 2021 Feb 25];369(25):2369-71. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMp1314561>
 12. Hayden EC. The \$ 1,000 genome [Internet]. Vol. 507, *Nature*. 2014 [cited 2021 Feb 25]. p. 294-5. Available from: <http://www.nature.com/news/technology-the-1-000-genome-1.14901>
 13. Yates LR, Seoane J, Le Tourneau C, Siu LL, Marais R, Michiels S, et al. The European Society for Medical Oncology (ESMO) Precision Medicine Glossary. *Ann Oncol*. 2018 Jan 1;29(1):30-5.
 14. Hood L. Systems Biology and P4 Medicine: Past, Present, and Future. *Rambam Maimonides Med J* [Internet]. 2013 Apr 30 [cited 2020 Aug 21];4(2):e0012. Available from: <https://pmc/articles/PMC3678833/?report=abstract>
 15. Flores M, Glusman G, Brogaard K, Price ND, Hood L. P4 medicine: How systems medicine will transform the healthcare sector and society [Internet]. Vol. 10, *Personalized Medicine*. NIH Public Access; 2013 [cited 2020 Aug 21]. p. 565-76. Available from: <https://pmc/articles/PMC4204402/?report=abstract>
 16. Khoury MJ, Gwinn ML, Glasgow RE, Kramer BS. A population approach to precision medicine [Internet]. Vol. 42, *American Journal of Preventive Medicine*. NIH Public Access; 2012 [cited 2020 Aug 21]. p. 639-45. Available from: <https://pmc/articles/PMC3629731/?report=abstract>
 17. Khoury MJ, Galea S. Will precision medicine improve population health? [Internet]. Vol. 316, *JAMA - Journal of the American Medical Association*. American Medical Association; 2016 [cited 2020 Aug 21]. p. 1357-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6359904/>
 18. Lembcke PA. Textbook of Preventive Medicine. Hugh Rodman Leavell, E. Gurney Clark. *Q Rev Biol* [Internet]. 1954 Sep 22 [cited 2020 Aug 21];29(3):287-8. Available from: <https://www.journals.uchicago.edu/doi/abs/10.1086/400344>
 19. Velmovitsky PE, Bevilacqua T, Alencar P, Cowan D, Morita PP. Convergence of Precision Medicine and Public Health Into Precision Public Health: Toward a Big Data Perspective. *Front Public Heal* [Internet]. 2021 Apr 6 [cited 2021 May 11];9:561873. Available from: www.frontiersin.org
 20. Liu J, Friedman C, Finkelstein J. Pharmacogenomic Approaches for Automated Medication Risk Assessment in People with Polypharmacy. *AMIA Jt Summits Transl Sci proceedings AMIA Jt Summits Transl Sci* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 25];2017:142-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29888060>
 21. Finkelstein J, Friedman C, Hripcsak G, Cabrera M. Potential utility of precision medicine for older adults with polypharmacy: A case series study. *Pharmgenomics Pers Med* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2021 May 25];9:31-45. Available from: <https://pmc/articles/PMC4846041/>
 22. Sanchez A, Faundez P, Carvallo P. Genomic rearrangements of the BRCA1 gene in Chilean breast cancer families: An MLPA analysis. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2011 Aug [cited 2020 Oct 9];128(3):845-53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21327469/>
 23. Alvarez C, Tapia T, Perez-Moreno E, Gajardo-Meneses P, Ruiz C, Ríos M, et al. BRCA1 and BRCA2 founder mutations account for 78% of germline carriers among hereditary breast cancer families in Chile. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2020 Oct 9];8(43):74233-43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29088781/>
 24. Fernández-Moya A, Morales S, Arancibia T, González-Hormazabal P, Tapia JC, Godoy-Herrera R, et al. Germline variants in driver genes of breast cancer and their association with familial and early-onset

- breast cancer risk in a chilean population. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2021 May 25];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31968594/>
25. Sánchez C, Domínguez F, Galindo H, Camus M, Odó D, Villarroel A, et al. [Survival of patients with advanced HER2+ breast cancer. Analysis of a cancer center database]. *Rev Med Chile* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 May 25];146(10):1095–101. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018001001095&lng=en&nrm=iso&tln-g=en
 26. Bellolio R F, Álvarez V K, Fuente L MD la, León G F, Fullerton M DA, Soto D G, et al. Cáncer colorrectal hereditario: análisis molecular de los genes APC y MLH1. *Rev Med Chile* [Internet]. 2006 Jul [cited 2019 Sep 18];134(7):841–8. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000700006&lng=en&nrm=iso&tln-g=en
 27. Hurtado C, Wielandt AM, Zárate AJ, Kronberg U, Castro M, Yamagiwa K, et al. Análisis molecular del cáncer de colon esporádico. *Rev Med Chil* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Sep 18];143(3):310–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872015000300005&lng=en&nrm=iso&tln-g=en
 28. Alvarez K, Hurtado C, Hevia MA, Wielandt AM, de la Fuente M, Church J, et al. Spectrum of MLH1 and MSH2 Mutations in Chilean Families With Suspected Lynch Syndrome. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2010 Apr [cited 2019 Sep 18];53(4):450–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20305446>
 29. Owen GI, Pinto MP, Retamal IN, Fernández MF, Cisternas B, Mondaca S, et al. Chilean Gastric Cancer Task Force A study protocol to obtain a clinical and molecular classification of a cohort of gastric cancer patients. *Med (United States)* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Oct 9];97(16). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29668600/>
 30. Pinto MP, Córdova-Delgado M, Retamal IN, Muñoz-Medel M, Bravo ML, Durán D, et al. A molecular stratification of chilean gastric cancer patients with potential clinical applicability. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2020 Oct 9];12(7):1–14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32664343/>
 31. Cordova-Delgado M, Pinto MP, Retamal IN, Muñoz-Medel M, Bravo ML, Fernández MF, et al. High proportion of potential candidates for immunotherapy in a Chilean cohort of gastric cancer patients: Results of the FORCE1 study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2020 Oct 9];11(9). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31480291/>
 32. Gejman R, González S, Muñoz-Medel M, Nervi B, Sánchez C, Ibáñez C, et al. Prevalence of EGFR mutations and clinico-pathological characteristics of Chilean lung cancer patients. *Asian Pacific J Cancer Prev* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2020 Oct 9];20(1):1–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30677862/>
 33. Sepúlveda-Hermosilla G, Blanco A, Freire M, Lizana R, Cáceres-Molina J, Ampuero D, et al. Molecular characterization of non-small cell lung cancer tumors in Latin American patients from Brazil, Chile and Peru uncovers novel potentially driver mutations. Corresponding authors: Complete information of the NIRVANA team can be found in the Acknowledgments section. *medRxiv* [Internet]. 2020 Sep 13 [cited 2020 Oct 9];2020.09.11.20171025. Available from: <https://doi.org/10.1101/2020.09.11.20171025>.
 34. Ministerio de Salud G de C. Plan Nacional de Cáncer 2018-2028 [Internet]. [cited 2019 Jul 20]. Available from: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf
 35. Dintrans PV, Hasen F, Izquierdo C, Santander S. Opinión y análisis Nuevos retos para la planificación en salud: el Plan Nacional de Cáncer en Chile. [cited 2020 Nov 6]; Available from: www.paho.org/journal%7Chttps://doi.org/10.26633/RPSP.2020.6
 36. Ríos JA, Alcalde E, Ramírez E, Campbell M, Labbé TP, Becerra S, et al. Una red de biobancos para Chile: investigar hoy, para curar mañana. *Rev Med Chile* [Internet]. 2019 Jul [cited 2019 Oct 23];147(7):901–9. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872019000700901&lng=en&nrm=iso&tln-g=en
 37. Johnson SB, Slade I, Giubilini A, Graham M. Rethinking the ethical principles of genomic medicine services. *Eur J Hum Genet* 2019 282 [Internet]. 2019 Sep 18 [cited 2021 Oct 31];28(2):147–54. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41431-019-0507-1>
 38. Ley Nacional de Cáncer (n°21258) MINSAL [Internet]. Available from: <https://www.bcn.cl/leychile/navegar?id-Norma=1149004>.