

ASESORAMIENTO GENÉTICO EN ONCOLOGÍA: EXPERIENCIA INSTITUCIONAL

GENETIC COUNSELING IN ONCOLOGY: AN INSTITUTIONAL EXPERIENCE

Janeth Lara Alcántara,¹ Johanna Ayeray Costa,¹ María Gabriela Comesaña,¹ Ian Hirsch,¹ María Paula Pinto,¹ Lucía Piñón,¹ María Florencia Arabena Bilbao,¹ Miguel Samec,¹ Patricio Servienti¹

RESUMEN

Introducción. El cáncer es una enfermedad multifactorial debido al efecto combinado de factores genéticos y ambientales. Entre el 5% y el 10% de los tumores tienen predisposición hereditaria. Desde septiembre de 2016 funciona, en el hospital Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, el consultorio de Asesoramiento Genético en Oncología (AGO). Su propósito es evaluar el riesgo de cáncer y de transmitir su predisposición a la descendencia, aumentar la detección temprana, reducir el riesgo de ciertos tipos de neoplasias y realizar un abordaje terapéutico más apropiado. **Objetivos.** Informar las consultas y hallazgos de síndromes genéticos oncológicos realizados desde la implementación del consultorio de AGO en el Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. **Material y métodos.** Estudio descriptivo observacional retrospectivo. Se evaluaron 170 pacientes desde septiembre de 2016 hasta marzo de 2021; los motivos de consulta eran antecedentes personales y familiares de cáncer. Se evaluaron pacientes con diferentes tumores relacionados con síndromes hereditarios. La mayoría fueron remitidos por el médico tratante. **Resultados.** De los 170 pacientes evaluados, tienen diagnóstico de cáncer de mama 49%; cáncer de colon 9,4%; cáncer de ovario 12,3%; otros 7%; más de un tumor 9,4%; sin diagnóstico de cáncer, pero con antecedentes familiares, 13,5%.

El 66% ($n = 112$) tenía antecedentes personales y familiares, el 20% ($n = 35$) sólo tenía antecedentes personales. El 81% ($n = 138$) tenía criterio para realizar estudio genético, el 18% restante ($n = 31$) no tenía criterio o no completaba datos genealógicos; 1 paciente (0,6%) falleció tras la consulta. En el 83% ($n = 115$) de los 138 pacientes, se solicitaron pruebas moleculares: 62 paneles multigenéticos, 36 secuenciaciones completas más MLPA de genes BRCA1 y BRCA2, 11 IHQ para MMR, 6 secuenciaciones para mutaciones puntuales. De este 83%, 30% ($n = 40$) de los pacientes realizaron el test genético, el 53% restante ($n = 75$) no lo realizó por no tener cobertura o por negativa de la obra social o prepaga. De las pacientes testeadas se detectaron 11 variantes patogénicas en los genes BRCA1-2 compatibles con síndrome de cáncer de mama y ovario, dos variantes patogénicas en los genes MMR compatibles con síndrome de Lynch, ocho variantes de significado incierto, dos variantes patogénicas en otros genes. **Conclusiones.** La implementación del consultorio de AGO es una herramienta fundamental para el trabajo multidisciplinario en el manejo de las enfermedades oncológicas. Nos permitió identificar pacientes portadores de síndromes hereditarios que requieren estrategias específicas para mejorar la prevención, el diagnóstico temprano y el tratamiento con el objetivo de reducir la mortalidad por cáncer.

PALABRAS CLAVE. Asesoramiento genético oncológico, test genético.

ABSTRACT

Introduction. Cancer is a multifactorial disease due to the combined effect of both genetic and environmental factors. It is estimated that 5-10% of tumors have a hereditary predisposition. The office of Genetic Counseling in Oncology (AGO) has been operating at Hospital General de Agudos Dr. Teodoro

Álvarez as of September 2016. The aim of the AGO is to assess the risk of cancer and predisposition of inheritance in offspring, increase early detection, reduce the risk of certain types of neoplasms, and offer patients a more appropriate therapeutic approach. **Objectives.** To report the consultations and findings of oncological genetic syndromes obtained since the implementation of the AGO at Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. **Material and methods.** Retrospective observational descriptive study. 170 patients were evaluated from September 2016 to March 2021. Reason for consultation: personal and family history of cancer. Patients with different tumors related to hereditary syndromes were evaluated. Most patients were referred by their attending physicians. **Results.** Of the 170 patients evaluated, 49% had a diagnosis of breast cancer; 9.4% colon cancer; 12.3% ovarian cancer; 7% other tumors; 9.4% more than one tumor; and 13.5% do not have a diagnosis of cancer but have a family history. 66% (n = 112) of patients had both a personal and a family history; 20% (n = 35) had a personal history only. 81% (n = 138) met criteria for a genetic study, the remaining 18% (n = 31) either did not meet criteria or did not complete genealogical data; and 1 patient (0.6%) died after consultation. Molecular tests were requested in 83% (n = 115) of the 138 patients: 62 multigene panels, 36 complete sequencing plus MLPA of BRCA1 and BRCA2 genes, 11 IHC for MMR, 6 sequencing for point mutations. Of this 83%, 30% (n = 40) of the patients underwent the genetic testing, the remaining 53% (n = 75) did not, due to lack of coverage or refusal from their social service or prepaid medical insurance. The following was detected among the patients tested: 11 pathogenic variants in the BRCA1 and BCRA2 genes compatible with breast-ovarian syndrome, 2 pathogenic variants in the MMR genes compatible with Lynch syndrome, 8 variants of uncertain significance, 2 pathogenic variants in other genes. **Conclusion.** The implementation of the AGO is a fundamental strategy for a multidisciplinary management of oncological diseases. Through the implementation of the AGO we were able to identify patients with hereditary syndromes requiring specific strategies to improve prevention, early diagnosis and treatment with the aim of reducing cancer mortality.

KEY WORDS. Oncological genetic counseling, genetic testing.

Introducción

Los tumores hereditarios y familiares constituyen un desafío en la atención oncológica actual. El cáncer es una enfermedad de origen multifactorial en la que herencia, el ambiente y los hábitos de vida interaccionan en un espectro continuo. Según cuáles sean los factores más importantes en su aparición, se dividen en tres grandes grupos. Los esporádicos, que representan aproximadamente el 75-80% de los casos, ocurren en edades avanzadas y se relacionan con la acumulación adquirida de alteraciones genéticas y epigenéticas en determinadas células somáticas. Un porcentaje menor, 5 a 10%, corresponde a cánceres de predisposición hereditaria, los cuales son transmitidos de padres a hijos y de generación en generación, y que originan síndromes en los que una mutación en un gen determinado aumenta el riesgo de aparición de más de un tumor. Por último, están los cánceres con agregación familiar, que representan entre un 15 y un 20%, en los cuales varios miembros de la familia presentan cáncer, pero no se identifica un claro patrón de herencia mendeliana (1).

El asesoramiento genético en oncología (AGO) es un proceso de ayuda a las personas para comprender y adaptarse a las implicancias médicas, psicológicas y familiares, por el cual se les informa del riesgo de padecer

cáncer, de las posibilidades de transmitirlo a la descendencia, así como de las opciones de manejo que tiene esta situación. Este proceso integra lo siguiente:

- Interpretación de la historia familiar y médica para evaluar la posibilidad de aparición o recurrencia de la enfermedad.
- Educación sobre herencia, pruebas, gestión, prevención, recursos e investigación.
- Asesoramiento para promover elecciones informadas y adaptación al riesgo o condición (1,2).

Ofrecer los servicios del AGO a pacientes que concurren a las instituciones públicas abre la puerta a nuevas estrategias para prevenir el cáncer o diagnosticarlo en una etapa más temprana. La consulta que se ofrece a los pacientes en el AGO incluye la evaluación clínica, la orientación e indicación de todas aquellas pruebas genéticas que se consideran apropiadas para cada caso y las recomendaciones respecto de los riesgos, como también la elaboración de un plan de prevención y manejo del caso, promoviendo la comunicación entre los profesionales intervinientes y los integrantes del grupo familiar. Estas acciones se llevan a cabo en una o más sesiones de asesoramiento genético (1).

Actualmente existe una fuerte resistencia de las organizaciones encargadas de realizar las prestaciones médicas para autorizar a los pacientes para que se realicen

las pruebas genéticas. En base a los datos de registro de cáncer de base poblacional (RCBP) de nuestro país en 2018, la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC) ha calculado una incidencia aproximada de 125.000 nuevos casos de cáncer (3).

Si consideramos los cánceres para los cuales las pruebas genéticas son más comunes (cáncer de mama, ovario, endometrio, colorrectal) (4), habría aproximadamente 38.711 nuevos casos; si el 5% de ellos son hereditarios, aproximadamente 1935 pacientes desarrollaron cáncer que podría haberse prevenido o diagnosticado en forma temprana en 2018.

Desde septiembre de 2016 funciona, en el servicio de Oncología del Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez, el consultorio de AGO. Tiene por finalidad evaluar el riesgo de padecer cáncer, desarrollar segundos tumores, transmitirlo a la descendencia, incrementar el diagnóstico temprano y reducir el riesgo de padecer determinados tipos de cáncer (prevención). Asimismo posibilita modificaciones en el tratamiento oncológico en los portadores recién diagnosticados.

El asesoramiento se realiza en etapas: una previa a las pruebas genéticas para recabar información personal familiar normal y patológica, evaluar el riesgo y ayudar a los pacientes a comprender y decidir a partir de las opciones que se les presentan sobre cuáles son las pruebas genéticas más adecuadas para cada caso y, a su vez, reflexionar sobre sus posibles alcances y resultados. Posteriormente a las pruebas se realiza una segunda etapa durante la cual se brinda ayuda a los pacientes para comprender los resultados obtenidos en las pruebas y reconocer las implicancias médicas que dichos resultados conllevan tanto para ellos como para sus familiares. El asesoramiento genético en oncología (AGO) brinda resultados genéticos cada vez más relevantes para la terapia sistémica y, en los individuos afectados, aporta información valiosa para realizar las pruebas de variantes

patogénicas (VP) a los familiares y, por lo tanto, detectar portadores no afectados, lo cual facilita la prevención del cáncer (4).

Este trabajo describe el funcionamiento del consultorio de AGO en el ámbito público, en donde, a pesar de las limitaciones en el acceso a los testeos moleculares genéticos, la información obtenida nos permite conductas terapéuticas y de prevención. El objetivo de este trabajo es reportar las consultas y hallazgos de síndromes genéticos oncológicos realizados desde la implementación del consultorio de AGO en el Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez.

Material y métodos

Este fue un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Desde septiembre de 2016 hasta marzo de 2021, se evaluaron 170 pacientes cuyo motivo de consulta se centraba en sus antecedentes personales y familiares de cáncer. La mayoría de los pacientes fueron derivados por el médico tratante. Se evaluaron pacientes con distintos cánceres relacionados con síndromes hereditarios. Los datos son anonimizados.

Resultados

De las 170 pacientes evaluadas, el 49% tenía diagnóstico de cáncer de mama; el 9,4% de cáncer de colon; el 12,3% de cáncer de ovario; el 7% otros tipos de cáncer; el 9,4% más de un tumor; y el 13,5% no tenían diagnóstico de cáncer, pero tenían antecedentes familiares (Fig. 1). El 66% ($n = 112$) tenía antecedentes personales y familiares, el 20% ($n = 35$) sólo tenía antecedentes personales. El 81% ($n = 138$) tenía criterio para realizar estudio genético, el 18% ($n = 31$) no tenía criterio o no completaba datos

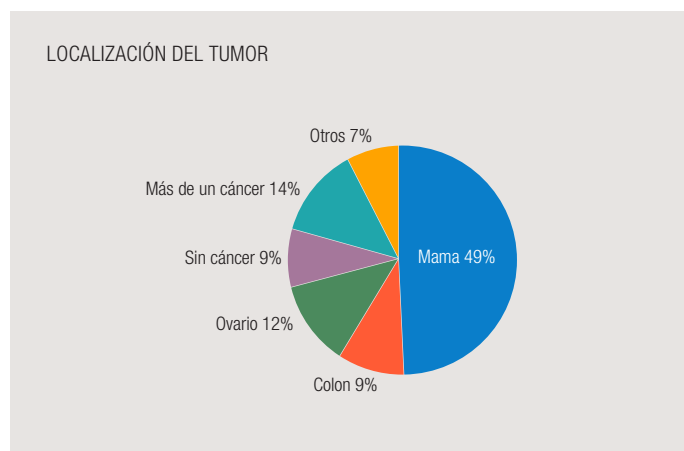


Figura 1. Localización tumoral.

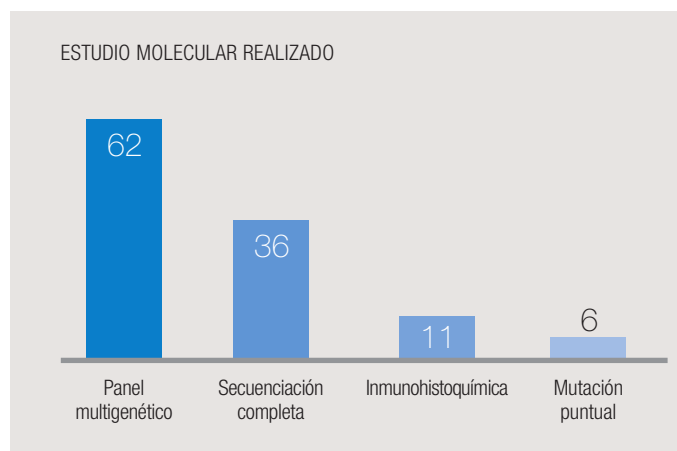


Figura 2. Tipo de estudio molecular efectuado.

TABLA 1. VARIANTES PATOGENICAS (VP)

Gen	Exon	HGVS nivel proteico	HGVS nivel genómico	Clasificación
BRCA1	2	p.glu234.Argfs*	c.66dup	VP
BRCA1	11	p.Glu1210Argfs*9	c.3627dupA	VP
BRCA1	19	p.Gln1756Profs*	c.5266dupC	VP
BRCA1	11	p.Ser1063Glnfs*	c.3186_3187delTT	VP
BRCA1	20	p.Gln1756Profs*	c.5266dup	VP
BRCA1	4	p.Arg71Gly	c.211A > G	VP
BRCA2	11	p.Asn2133Lysfs*	c.6405_6409	VP
BRCA2	10	p.Ile605Asnfs*11	c.1813dup	VP
BRCA2	15	p.Lys2496fs*28	c.7485delT	VP
BRCA2	11	p.Trp169Metfs*3	c.5073dup	VP
BRCA2	11	p.Gln1429fs*9	c.4284dup	VP
MSH2	7		c.1076+1_1077-1_(1276+1_1277-1)del	VP
MUTHY	7	p.Tyr179Cys	c.536 A>G	VP
ATM	8	p.Tyr370*	c.1110 C>G	VP

TABLA 2. VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO (VUS)

Gen	HGVS nivel proteico	HGVS nivel genómico	Clasificación
BRCA2	P.Gln3037His	c.9111T>C	VUS
BRCA1	p.Arg170Gln	c.509 A>G	VUS
ATM	p.Thr277Ile	c.8312 C>T	VUS
MSH2	p.Pro616Arg	c.1847 C>G	VUS
PMS2	p.Asp493Asn	c.1477 G>A	VUS
RAD50	p.Tyr964Phe	c.2891 A>T	VUS
RAD51D	p.Asp70Val	c.209 A>T	VUS
BRIP	p.Asn196Lys	c.588 C>G	VUS

genealógicos, y 1 paciente (0,6%) falleció tras la consulta. En el 83% (n = 115) de las 138 pacientes, se solicitaron pruebas moleculares: 62 paneles multigenéticos, 36 secuenciaciones completas más MPLA de genes BRCA1 / BRCA2, 11 de inmunohistoquímica para proteínas de reparación del ADN (IHQ para MMR), y 6 secuenciaciones para mutaciones puntuales (Fig. 2). De este 83%, un 30% (40) de los pacientes realizaron el test genético, el 53% restante (75) no lo realizó por no tener cobertura o por negativa de la obra social o prepaga. De los pacientes testeados se detectaron 11 variantes patogénicas en los genes BRCA1 y BRCA2 compatibles con síndrome de cáncer de mama y ovario, 2 variantes patogénicas en los genes MMR compatibles con síndrome de Lynch (tabla 1), 8 variantes de significado incierto (VUS), 2 variantes patogénicas en otros genes (tabla 2).

Si bien los criterios de sospecha varían según el tumor y el probable síndrome involucrado, los que figuran en la tabla 3 son los utilizados para seleccionar a los pacientes a la derivación de AGO.

TABLA 3. CRITERIOS DE DERIVACIÓN AL CONSULTORIO DE AGO (1)

Aparición de tumores a edades más tempranas que las esperadas en población general.
Aparición del mismo cáncer en dos o más familiares cercanos.
Más de una generación de familiares que tuvieron el mismo cáncer.
Afectación multicéntrica o bilateral en el caso de órganos pares.
Aparición de más de un tumor primario en el mismo individuo.
Determinados tumores en etnias específicas (p. ej., judíos askenazíes).
Aparición de uno o más tumores raros en un individuo o varios en la misma familia.

Los pacientes con variantes patogénicas (VP) en los genes BRCA1 y BRCA2 cumplían criterios para síndrome de cáncer de mama y ovario; los pacientes con mutaciones en los genes MSH6 y MSH2 cumplían criterios para síndrome de Lynch, que a su vez corresponde a una mutación familiar, ambos tumores con alta incidencia en la Argentina. La mutación en MSH3 no está vinculada a ningún síndrome hereditario.

Todos los hallazgos de VP y variantes de significado incierto (VUS) fueron verificados en las bases de datos internacionales ClinVar, VarSome, entre otras. Los pacientes fueron informados de sus resultados de las implicancias de estos, así como de los métodos de prevención. Se les entregó un informe escrito con la sugerencia de compartirlo con los integrantes de la familia.

Discusión

El AGO es una herramienta valiosa que debe ofrecerse a los pacientes o familiares que tengan un cuadro clínico compatible con alto riesgo de padecer cáncer, o en casos en que los antecedentes de cáncer en una familia sean dudosos, o por inquietud o dudas que surjan en una familia con casos de cáncer (1). El consultorio de AGO permitió evaluar pacientes derivados por distintas especialidades del hospital y de otros hospitales, y permitió el acceso a evaluación de pacientes con sospecha de cáncer hereditario. De los pacientes evaluados que cumplían con los criterios antes mencionados, sólo el 40% tuvo acceso al estudio molecular genético.

Habiéndose detectado 8 VP asociadas a síndrome de cáncer de mama y ovario y a síndrome de Lynch, sabemos que el cáncer de mama, ovario y colorrectal y otros tantos tienen estrategias de prevención cuyo objetivo final es impactar en la incidencia y en la mortalidad de la enfermedad. Las 4 VUS detectadas se revisan periódicamente para evaluar si cambian de categorización. En las pacientes portadoras de VP, el diagnóstico de la condición genética no sólo tuvo implicancias en el caso índice, sino también para otros miembros de su familia tanto actual como futura.

La mayor dificultad en el AGO es el acceso al estudio molecular genético, que en el hospital se realiza por medio de la industria farmacéutica sin ningún costo, pero limitado a los genes BRCA1 y BRCA2 por técnicas de secuenciación completa y amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA), mientras que, para los pacientes que tienen prepaga u obra social, tampoco es fácil ya que debe ser justificado por el médico solicitante con una carta para el auditor, y en muchos de los casos no es autorizado por no estar contemplado en el programa médico obligatorio (PMO). En la Argentina no existe una cobertura universal para los estudios moleculares genéticos; algunas provincias han logrado la gratuidad de la secuenciación completa de genes BRCA1 y BRCA2.

Desde 2011 funciona en la Argentina el programa de Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) dentro del Instituto Nacional del Cáncer (INC) dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, creado con el objetivo de mejorar la detección, el manejo y la prevención de grupos de alto riesgo de cáncer en la población Argentina, también tiene a su cargo la capacitación de profesionales en el área, la creación de guías y algoritmos unificados de prevención de alto riesgo en forma de consensos nacionales. A fines de 2013 se creó la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) con objetivos asistenciales, académicos y de investigación. La RACAF nuclea todos los consultorios de AGO. En 2017 reportó 24 instituciones públicas y 34 privadas en 11 provincias del país; en el mismo año comenzó a compartir públicamente información genómica anonimizada en una base de datos denominada SITHER (Sistema de Información de Tumores Hereditarios) proveniente de estudios moleculares de los pacientes evaluados en los distintos consultorios de AGO del país, las cuales son reportadas periódicamente y después de realizar una curaduría son reportadas y están disponibles para libre consulta (5). Debido a la gran heterogeneidad en los informes de los estudios moleculares, el INC en 2017 realizó un taller de consenso en el que participaron médicos de la RACAF y profesionales de distintos laboratorios que ofrecen estudios moleculares diagnósticos de cáncer hereditario, con la finalidad de unificar las secciones y componentes del informe de laboratorio, nomenclatura y notación de variantes genéticas para definir parámetros básicos de calidad en relación al estudio realizado, mejorar la comunicación multidisciplinaria entre profesionales involucrados en la detección y el manejo de individuos con alto riesgo de cáncer (6).

Existen publicaciones de colegas argentinos con reportes de casuística de síndrome de cáncer de mama y ovario, y síndrome de Lynch, dado que el cáncer de mama y el colorrectal son tumores con mayor incidencia a nivel mundial. Como desafíos, seguir trabajando en forma colaborativa para conocer más sobre la epidemiología local de nuestra población a nivel genético, y seguir promoviendo la capacitación difundiendo la temática entre los organismos prestadores/decisores en salud para lograr uniformidad de criterios sobre la base de evidencia y crear vías de control y auditoría tendientes a mejorar las prestaciones ofrecidas.

Conclusión

Actualmente el consultorio de AGO es una necesidad en todos los hospitales; es una herramienta fundamental para el trabajo multidisciplinario en el manejo de los pacientes oncológicos, en los que muchas veces los resultados de los estudios moleculares genéticos permitirán cambiar la

conducta terapéutica y la vigilancia en los portadores de variantes patogénicas, lo que permite optimizar los recursos del sistema de salud, detectando casos que están realmente en riesgo y sobre los cuales se pueden aplicar estrategias de prevención. Actualmente la Argentina es un

país con desigualdades en el acceso a la atención de salud pública, especialmente en genética médica y genómica, por lo que queda mucho trabajo por delante para brindar asesoramiento genético y estudios genéticos y genómicos en todo el país. [RAM](#)

Referencias bibliográficas

1. Núñez L, Colica V, Valdez R y col. Asesoramiento genético en oncología: manual para la práctica clínica. 1.ª ed. Buenos Aires: Instituto Nacional
2. Resta R, Bowles Biesecker B, Benet R, et al. A new definition of genetic counseling. *Journal of Genetic Counseling* 2006;15:77-83
3. Wild C, Weiderpass E, Stewart B, et al. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention Lyon (1st edition). International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2018
4. Hughes K. Genetic testing: What problems are we trying to solve? *Journal of Clinical Oncology* 2017;34:3789-91
5. Cotignola J, Rozental S, Buzzalino N, et al. Genetics and genomic medicine in Argentina. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e571
6. Mena M, Núñez L, Llera A y col. Consenso sobre informes de estudios moleculares en cáncer hereditario. Instituto Nacional de Cáncer, 2019. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-informes-de-estudios-moleculares-en-cancer-hereditario-material> [Último acceso: diciembre de 2021.]