

Autoridades

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Ministro de Salud de la Nación

Dr. Adolfo Rubinstein

Coordinadora Técnica del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Coordinadora Administrativa del Instituto Nacional del Cáncer

Nahir Elyeche

Autores y responsables

Etapa 1: Encuesta pre-consenso

- Dra. Lina Núñez, Dr. Pablo Kalfayan, Leila Di Filippo, Virginia Ortiz de Rozas. Equipo Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. INC
- Dra. Andrea Llera. Coordinación de Investigación INC
- Dra. Marcela Mena. Fundación Instituto Leloir

Etapa 2: Taller de consenso

- Dra. Lina Núñez, Dr. Pablo Kalfayan, Leila Di Filippo, Virginia Ortiz de Rozas. Equipo Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. INC
- Dra. Andrea Llera. Coordinación de Investigación INC
- Participantes y colaboradores: Ver material suplementario con listado de asistentes

Etapa 3: Redacción del documento

- Dra. Lina Núñez. Coordinación Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. INC
- Dra. Andrea Llera. Coordinación de Investigación INC

Índice de contenidos

1) Introducción y objetivos	1
2) Modelo de informe consensado	2
3) Documento de análisis	7
4) Método / dinámica de trabajo	8
▪ Etapa 1: Encuesta pre-consenso	8
▪ Etapa 2: Taller de consenso	8
▪ Etapa 3: Redacción y publicación de documento	9
5) Análisis de resultados	10
▪ Datos identificatorios	10
▪ Muestra/especificaciones técnicas	11
▪ Nomenclatura/notación	13
▪ Búsqueda y clasificación de variantes	14
6) Puntos complementarios	16
7) Comentarios finales	18
8) Listado de asistentes e instituciones	19
9) Referencias	21
10) Material suplementario	
▪ Material complementario básico sobre nomenclatura de variantes genómicas	
▪ Formulario de encuesta médicos / Formulario de encuesta laboratorio	
▪ Resultados de encuesta médicos / Resultados de encuesta laboratorios	

Introducción y objetivos.

Los contenidos del presente documento se delimitaron en el marco de un taller de consenso organizado por el Instituto Nacional del Cáncer (INC) y realizado el 1 de diciembre 2017 en el que participaron médicos integrantes de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) y profesionales responsables de distintos laboratorios que ofrecen estudios moleculares diagnósticos de cáncer hereditario.

El Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) dentro del organigrama del INC dependiente del Ministerio de Salud de la Nación, comenzó a funcionar a fines del 2011 con el principal objetivo de mejorar la detección, manejo y prevención de la población de alto riesgo de cáncer en Argentina.

El diagnóstico de situación (Censo Nacional de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario) (1) realizado por el PROCAFA permitió definir las líneas de acción prioritarias del programa, dentro de las cuales se encuentra el trabajo en red de distintos consultorios de asesoramiento genético oncológico (AGO) del país mediante la creación de RACAF. Esta Red fue creada a finales del 2013 con objetivos asistenciales, académicos y de investigación. (2)

Desde el año 2017 RACAF comenzó a compartir públicamente información genómica anonimizada (proveniente de los estudios moleculares de los pacientes evaluados) en una base de datos denominada SITHER (Sistema de Información de tumores hereditarios) que se encuentra disponible para libre consulta (3). Este valioso recurso permitió evidenciar la gran heterogeneidad que existe en los informes de laboratorio e identificar errores/déficits que dificultan la correcta interpretación del resultado en la práctica clínica.

Por este motivo y considerando además que aún no existen en nuestro país normativas oficiales vigentes que detallen los contenidos necesarios mínimos de un informe molecular diagnóstico de cáncer hereditario, se propone desde el PROCAFA la confección de este documento de consenso con los siguientes **objetivos**:

- Definir secciones y componentes indispensables que debe tener un informe de laboratorio
- Unificar pautas de nomenclatura y notación de variantes genéticas
- Definir parámetros básicos de calidad en relación al estudio realizado
- Delinear la competencia del laboratorio y del médico en la interpretación clínica de variantes
- Plantear áreas con ausencia de consenso o discrepancia que deberían ser abordadas en forma más específica
- Constituir un modelo inicial normativo que sirva de base a otras áreas de la genómica más allá del cáncer heredofamiliar.
- Mejorar la comunicación multidisciplinaria entre profesionales involucrados en la detección y manejo de individuos con alto riesgo de cáncer.

Se enumeran a continuación los componentes que de acuerdo al consenso realizado deberían figurar en el informe de reporte de resultados moleculares (NGS) de cáncer heredo-familiar. El presente **“modelo de informe consensuado”** se encuentra dividido por secciones temáticas. (Para información detallada y complementaria del proceso de generación de este modelo ver **“Documento de análisis de consenso”**, a continuación).

Cada uno de los componentes enumerados fue considerado como indispensable por laboratorios y médicos participantes. Se describirán al pie de cada sección los componentes menos relevantes y complementarios con comentarios sobre su uso.

Sección 1. Datos identificatorios.

Son aquellos datos que permiten identificar al individuo y al responsable del informe.

- **Nombre del paciente**
- **Sexo**
- **Nombre del médico solicitante del estudio**
- **Numero de protocolo de identificación del estudio**
- **Fecha de recepción de la muestra**
- **Fecha de emisión del informe**
- **Nombre de la técnica empleada**
- **Nombre del profesional responsable a cargo que firma el informe**

En los siguientes componentes hubo menor nivel de acuerdo y podrían figurar o no en el informe dependiendo de los requisitos formales de cada institución:

- Fecha de nacimiento del paciente
- DNI
- Número de historia clínica

Sección 2. Muestra y especificaciones técnicas.

Es la información relacionada con la muestra, su procesamiento y especificaciones de la técnica empleada para el análisis.

- **Tipo de muestra utilizada**
- **Nombre del gen o genes analizados**
- **Plataforma de secuenciación utilizada**
- **Método/kit secuenciación**
- **Cobertura vertical mínima**
- **Cobertura vertical promedio**

- **Cobertura horizontal**
- **Limitaciones de la tecnología**

En los siguientes componentes hubo menor nivel de acuerdo y podrían figurar o no en el informe de acuerdo al criterio de cada institución:

- Método/kit generación biblioteca
- Método de obtención de material genético

En esta sección se evaluaron además otros **componentes complementarios** relacionados con parámetros mínimos de calidad, validaciones del laboratorio, confirmación de hallazgos y guardado de información que, de acuerdo al consenso, se sugiere sean tenidos en cuenta por los laboratorios y reflejados en el informe de ser posible:

- Validación externa o interna del laboratorio
- Tiempo de guardado de archivos
- Confirmación de variantes por técnica alternativa. Indicar que tipo de variantes confirma y mediante qué técnica (ej. mutaciones nóveles. Sanger)

(Para información detallada sobre componentes complementarios de esta sección ver “Documento de análisis de consenso”)

Sección 3. Nomenclatura y notación.

Es la información referida a la forma más adecuada de nombrar las variantes y los datos adicionales necesarios para su correcto uso clínico.

- **Nombre del gen**
- **Posición genómica**
- **Referencia dbSNP**
- **Transcripto utilizado**
- **Genoma de referencia**
- **Variante a nivel ADNc según HGVS**
- **Variante a nivel proteína según HGVS**
- **Cigosidad**
- **Exon/Intrón** (este parámetro fue considerado menos relevante para los laboratorios que para los médicos y se consensuó su utilización por la necesidad clínica)

Sección 4. Búsqueda y clasificación de variantes.

Es la información referida al tipo de variantes que se informan, su clasificación clínica y las fuentes de información y/o herramientas utilizadas por el laboratorio para la clasificación.

- **Significancia clínica de cada variante emitida por el laboratorio**
- **Significancia clínica de cada variante en bases curadas publicas internacionalmente reconocidas**
- **Enumerar bases de datos consultadas para búsqueda de variantes**
- **Enumerar modelos predictivos in silico utilizados y su predicción**
- **Referencias bibliográficas consultadas**
- **Informar todas las variantes halladas (benignas, VUS, patogénicas)**
- **Programas de análisis (BWA/GATK, Ion Reporter, etc)**
- **Frecuencia en población sana (bases de datos poblacionales)**

En esta sección se evaluaron además otros **componentes complementarios** relacionados con categorías de significancia clínica, competencia (lab vs. médicos) en la clasificación/recategorización de variantes y manejo de hallazgos incidentales que, de acuerdo al consenso, se sugiere sean tenidos en cuenta por los laboratorios y reflejados en el informe de ser posible:

- Utilizar clasificación de variantes de 5 categorías (5: patogénica, 4: probablemente patogénica, 3: VUS, 2: probablemente benigna, 1: benigna)
- Revisar periódicamente (cada 6 meses) las variantes no definitivamente categorizadas (categorías 2, 3 y 4)
- Ante el cambio en la categorización clínica de una variante avisar al médico que solicitó el estudio y rehacer el informe de resultado
- En caso de realizar el estudio en forma local y poder elegir los genes a partir de un panel multigenético mayor, se sugiere sólo analizar los genes solicitados por el médico
- En el caso de paneles comerciales no customizables, se sugiere incluir en el reporte toda la información recibida del laboratorio de origen aunque esta exceda el pedido médico

(Para información detallada sobre componentes complementarios de esta sección ver **“Documento de análisis de consenso”**).

Puntos complementarios.

Durante el “Taller de consenso” surgieron puntos complementarios valiosos que lograron acuerdo de mayoría y no están incluidos en las secciones previamente descritas. Se sugiere leer el “**Documento de análisis de consenso**” para acceder a esta información.

El trabajo de consenso fue planteado en 3 etapas consecutivas que se describen a continuación:

1) Etapa 1: ENCUESTA PRE-CONSENSO

- Para esta primera etapa se diseñaron dos encuestas distintas, una dirigida a médicos que realizan AGO y la otra a laboratorios que realizan estudios moleculares (principalmente NGS). Ambas fueron distribuidas en forma online a los participantes.
- Todos los médicos con consultorio de AGO a su cargo y los laboratorios incorporados en el Censo Nacional de Recursos Humanos y Moleculares llevado adelante por el PROCAFA desde 2011 (1) hasta noviembre 2017 (data interna aún no publicada) fueron incluidos para responder las encuestas.
- Los distintos componentes del informe a evaluar fueron definidos en base al análisis de todos los reportes recibidos en SITHER (provenientes de al menos 24 laboratorios) y guías internacionales actualmente vigentes (4-7).
- La estructura básica de informe modelo a considerar fue dividida en 4 secciones (1: Datos identificatorios, 2: Muestra y especificaciones técnicas, 3: Nomenclatura/notación, 4: Búsqueda y clasificación de variantes) y cada una de estas secciones en distintos componentes a ser categorizados según relevancia en: indispensable, indistinto y no relevante.
- Ambas encuestas solicitaron además información complementaria sobre distintos temas como: especialidad de los profesionales, solicitud de paneles multigenéticos, uso de herramientas de búsqueda/curaduría de variantes, validación de variantes, opinión sobre hallazgos incidentales, consentimiento informado, manejo de resultados, etc. (para más detalle ver material suplementario “Formulario encuestas”).
- Los resultados de ambas encuestas fueron analizados, comparados y utilizados como material de trabajo en la siguiente etapa.

2) Etapa 2: TALLER DE CONSENSO

- La discusión y consenso de los resultados de las encuestas se realizó en el marco de un taller presencial al que asistieron los médicos integrantes de RACAF y los responsables de laboratorios cuyos informes fueron reportados a SITHER (ver “Listado de Asistentes e instituciones”).
- Durante la jornada de trabajo se presentaron los resultados de ambas encuestas con los puntos de acuerdo/desacuerdo y un borrador de

informe modelo basado en estos resultados. (Ver material suplementario-RESULTADOS ENCUESTA MEDICOS Y LABORATORIOS)

- Se consensaron entre los asistentes los componentes mínimos que debe tener un informe de laboratorio, tanto desde el punto de vista técnico como de la utilidad clínica para el AGO. Se consideró como componente consensado todo aquel que contara con más del 60% de acuerdo entre médicos y laboratorios.
- También se definieron componentes relevantes no esenciales y áreas de no-consenso que deberían ser abordados en forma más específica fuera del marco de este documento.

3) Etapa 3: REDACCIÓN Y PUBLICACIÓN DE DOCUMENTO

- Durante la última etapa se redactó el presente documento de consenso basado en las conclusiones del taller presencial.
- Estos documentos fueron distribuidos entre todos los participantes para su consideración final previamente a ser publicados.
- Publicación oficial de **Documento de análisis consenso** y del **Modelo básico de informe de resultados moleculares en cáncer hereditario** con material suplementario correspondiente.

De acuerdo a la información contenida en el Censo Nacional de Recursos las encuestas fueron enviadas inicialmente a 66 médicos que realizan AGO y a 68 profesionales pertenecientes a 47 laboratorios que ofrecen prestaciones moleculares diagnósticas en cáncer hereditario.

Se recibieron respuestas correspondientes a **50 encuestas de médicos** y **40 encuestas de laboratorios** que fueron utilizadas para el análisis. Las encuestas fueron anónimas por lo que no es posible identificar el número exacto de laboratorios diferentes incluidos en las respuestas debido a que en algunos casos existe más de un profesional por laboratorio que recibió la encuesta.

El 46% de los médicos que respondieron son genetistas, 20% oncólogos, 18% ginecólogos/mastólogos y el resto otras especialidades menos frecuentes. Más del 80% refiere poseer conocimiento/entrenamiento específico en estudios moleculares con manejo de información genómica y está habituado a solicitar paneles multigenéticos por NGS. (para más detalle ver material suplementario "**Resultados: Encuesta a Médicos**").

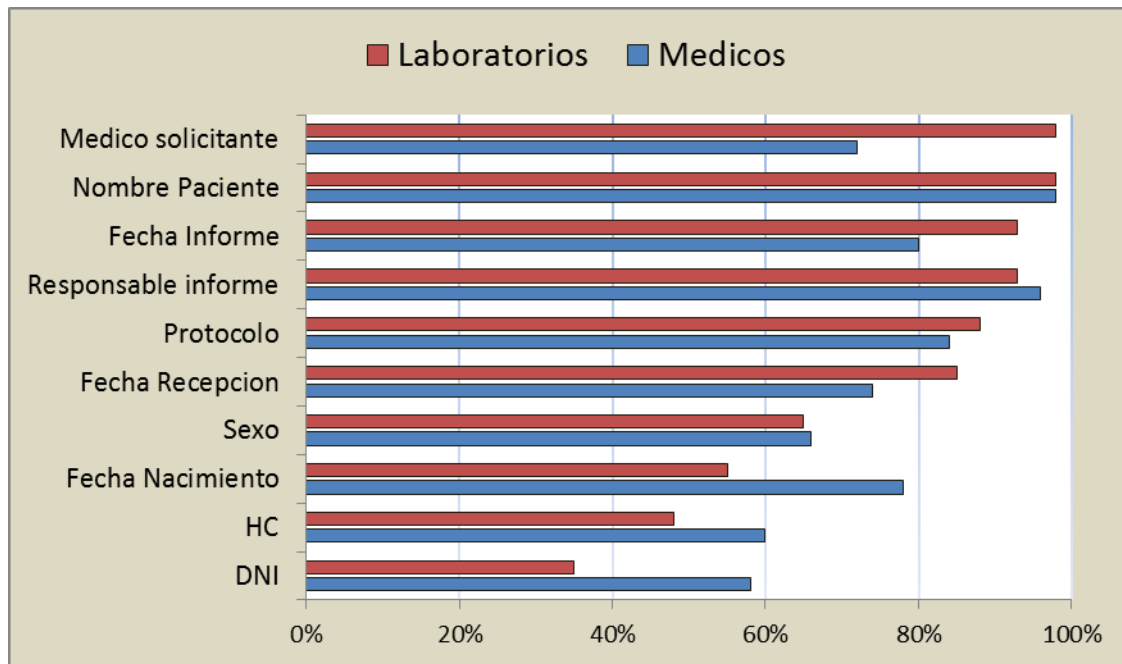
Cabe mencionar que el 47,5% de los laboratorios encuestados no realiza estudios de NGS sino que respondió de acuerdo a lo que según su criterio profesional es más adecuado, por lo que **se realizó un sub-análisis de encuesta utilizando solo las respuestas de los laboratorios que realizan NGS en forma local y éste no mostró diferencias con respecto a los resultados globales**. De acuerdo a lo antes mencionado, la encuesta a laboratorios no refleja exactamente lo que cada uno realiza en forma asistencial sino que también incluye la opinión de profesionales respecto al tema.

A continuación se detallan los resultados comparativos de ambas encuestas en cada sección y para cada componente evaluado según la relevancia de mayor grado (indispensable) y se mencionan además los resultados de temas complementarios abordados en cada sección:

1) Datos identificatorios

Esta primera sección hace referencia a los datos indentificatorios del paciente y del laboratorio que deberían figurar en el informe de resultados. Cada uno de estos componentes fue categorizado de acuerdo a su relevancia por médicos y laboratorios en ambas encuestas.

Figura 1. Porcentaje de categorización "indispensable" para cada componente de la sección "Datos identificatorios" en ambas encuestas



El análisis comparativo de ambas encuestas muestra un alto nivel de acuerdo (mayor al 70% en ambos grupos) en el grado de relevancia (indispensable) de la mayoría (7 de 10) de los componentes propuestos.

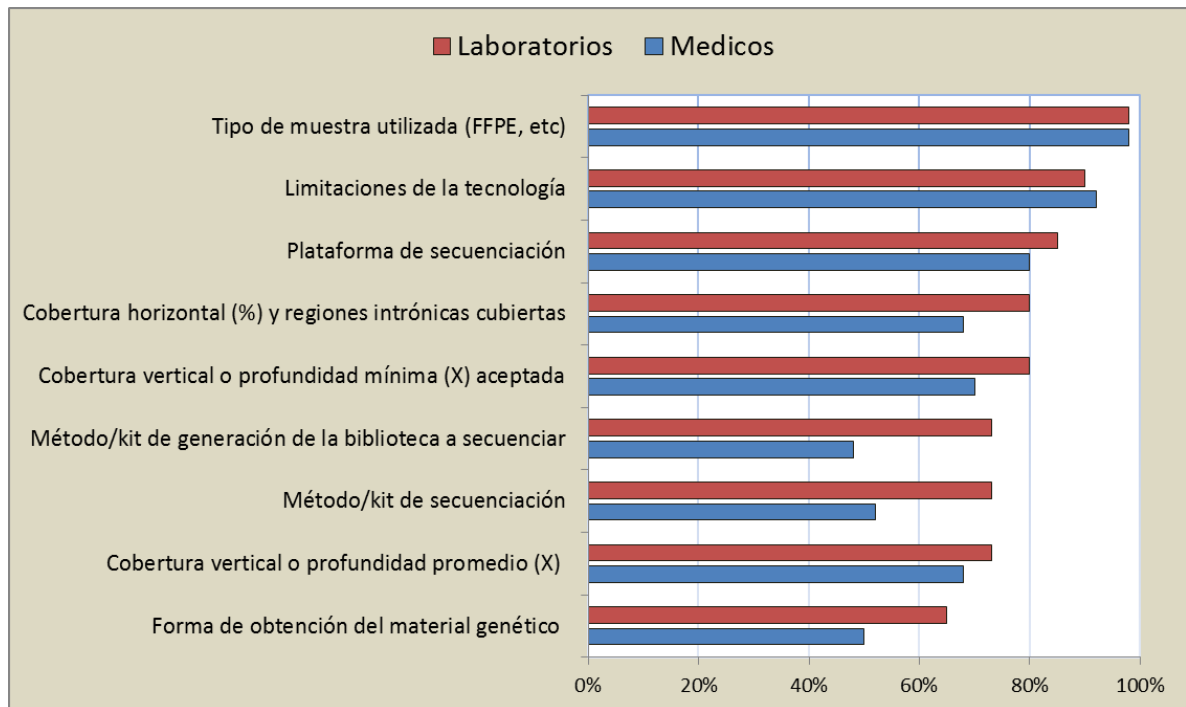
No se observa el mismo nivel de acuerdo en 3 componentes: “Fecha de nacimiento”, “DNI” y “número de Historia Clínica”, que fueron evaluados como menos relevantes para los laboratorios que para los médicos.

2) Muestra /especificaciones técnicas

Esta sección comprende toda la información relacionada con la muestra, su procesamiento y especificaciones de la técnica empleada para su análisis. Cada uno de estos componentes fue categorizado de acuerdo a su relevancia por médicos y laboratorios en ambas encuestas.

Además, en la encuesta a laboratorios se incluyeron en esta sección preguntas sobre parámetros mínimos de calidad, validaciones del laboratorio, confirmación de hallazgos y guardado de información. (para más detalle ver material suplementario **“Resultados: Encuesta a Médicos y a Laboratorios”**).

Figura 2. Porcentaje de categorización “indispensable” para cada componente de la sección “Muestra/especificaciones técnicas” en ambas encuestas.



La gran mayoría de los componentes propuestos para la sección de “Muestra/especificaciones técnicas” fueron considerados como indispensables por los laboratorios (8 de 9 con más del 70% de acuerdo) y por los médicos (6 de 9 con más del 70% de acuerdo).

Se observó mayor grado de discordancia en 3 componentes: “Método/kit de generación de biblioteca”, “Método/kit de secuenciación” y “forma de obtención del material genético” que fueron considerados como menos relevantes por el 50% de los médicos.

En relación a las preguntas complementarias para laboratorios en esta sección, se observó acuerdo en los siguientes parámetros:

- La **cobertura horizontal y vertical** fueron consideradas como indicadores relevantes de calidad por el **72,5%** de los laboratorios.
- El **73%** de los laboratorios coincide en la necesidad de realizar algún tipo de validación, siendo la **validación externa en centros de referencia** la más aceptada. Cabe mencionar que un 27% de los laboratorios refirió que no realiza ningún tipo de validación.
- El **81%** de los laboratorios que realizan NGS guardan archivos genómicos más crudos como **.bam y .vcf**, los cuales son importantes para una eventual revisión de variantes durante el proceso de categorización-recategorización.
- Más del 70% de los laboratorios refieren que el tiempo de guardado de cualquier archivo debería superar los 5-10 años.

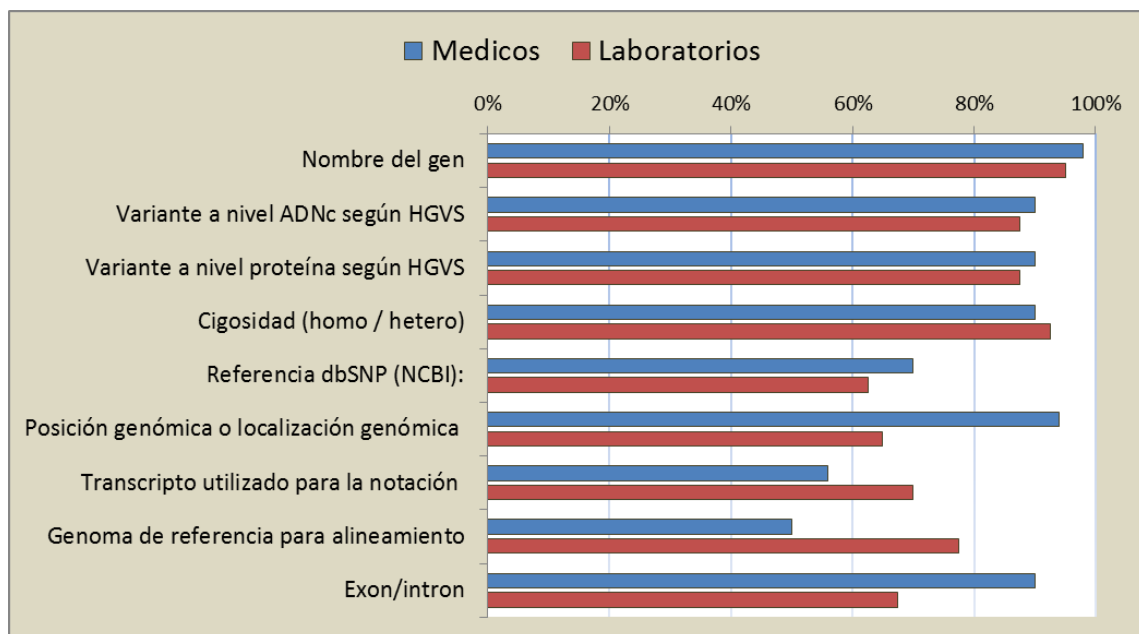
- La confirmación de variantes halladas por NGS por algún otro método alternativo mostró los siguientes acuerdos: el **95%** de los laboratorios coinciden en que **no** es necesario confirmar las **variantes benignas**. El **65%** confirma variantes **patogénicas**. Con respecto a las VUS el acuerdo fue menor, el **60%** no confirma **VUS**. La gran mayoría (**86%**) coincide en que el método alternativo es la secuenciación por **Sanger**. Un **33%** de los laboratorios consideró **otros criterios** para la confirmación de variantes, dentro de los cuales están: las variantes noveles (independientemente de su significado clínico), las de tipo indel y las que se encuentran en zonas de baja cobertura.

3) Nomenclatura/notación

En esta sección se abordaron todos los componentes referidos a la forma más adecuada de nombrar las variantes y la información adicional necesaria para su correcto uso clínico. Cada uno de estos componentes fue categorizado de acuerdo a su relevancia por médicos y laboratorios en ambas encuestas.

Se adjunta a este documento material suplementario informativo sobre Nomenclatura.

Figura 3. Porcentaje de categorización “indispensable” para cada componente de la sección “Nomenclatura/Notación” en ambas encuestas.



La mayoría de los componentes propuestos para la sección de “Nomenclatura/Notación” fueron considerados como indispensables por los laboratorios (6 de 9 con más del 70% de acuerdo) y por los médicos (7 de 9 con más del 70% de acuerdo).

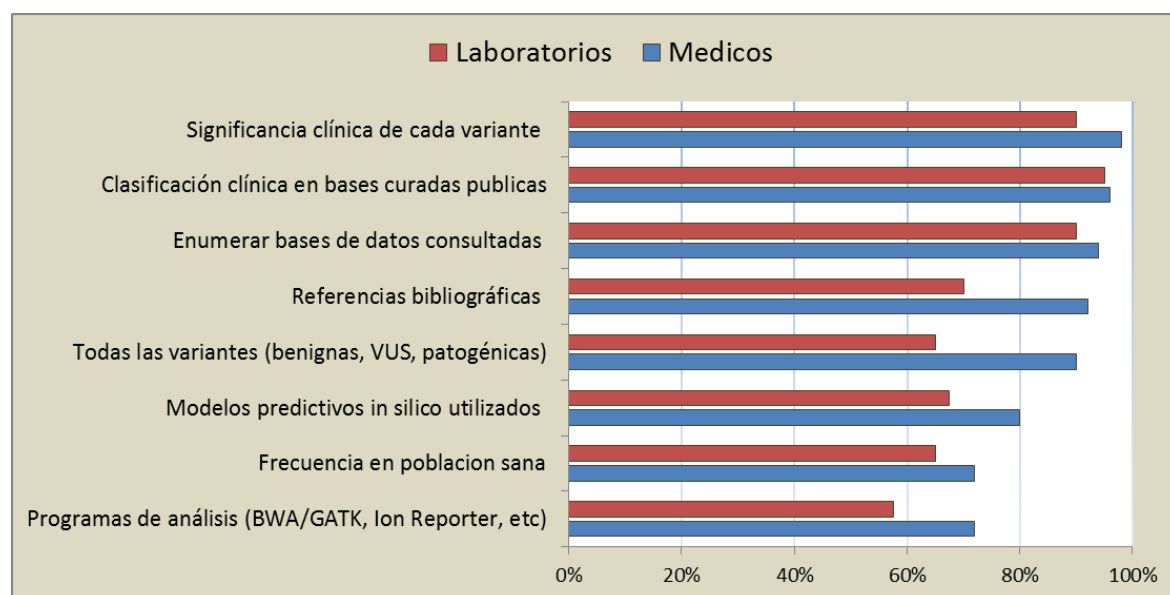
Se observó mayor grado de discordancia en 2 componentes: “Exon/Intrón” y “Genoma de referencia para el alineamiento” que igualmente superaron el 50% de categorización como “indispensable” en ambos grupos.

4) Búsqueda y clasificación de variantes

En esta sección se evaluó la información a incluir en el informe de laboratorio en relación al tipo de variantes que se informan, su clasificación clínica y las fuentes de información y/o herramientas utilizadas por el laboratorio para la clasificación. Cada uno de estos componentes fue categorizado de acuerdo a su relevancia por médicos y laboratorios en ambas encuestas.

Además, se incluyeron en esta sección preguntas sobre categorías de significancia clínica, competencia (laboratorios vs. médicos) en la clasificación/recategorización de variantes y manejo de hallazgos incidentales. (para más detalle ver material suplementario “**Resultados: Encuesta a Médicos y a Laboratorios**”).

Figura 4. Porcentaje de categorización “indispensable” para cada componente de la sección “Búsqueda y clasificación de variantes” en ambas encuestas.



Todos los componentes propuestos fueron categorizados como indispensables en la encuesta de médicos, con más del 70% de acuerdo y la mayoría (5 de 8 componentes) lo fueron para los laboratorios.

Los componentes con mayor diferencia fueron: el “reporte de todas las variantes halladas sin importar su significancia clínica”, la enumeración de los “programas de análisis de variantes” utilizados y la “frecuencia de cada variante en población sana”, que igualmente superaron el 50% de categorización como “indispensable” en ambos grupos.

En relación a las preguntas complementarias de esta sección se observaron los siguientes parámetros:

- Al menos el 70% de los laboratorios utiliza **modelos de predicción in silico** de funcionalidad de variantes, mientras que el 64% de los médicos **no** utiliza modelos porque no sabe hacerlo. Los modelos más frecuentemente utilizados son: Polyphen, SIFT, Mutation Tester.
- El 82,5% de los laboratorios y el 66% de los médicos consideran que la **clasificación** de variantes de **5 categorías** (5: patogénica, 4: probablemente patogénica, 3: VUS, 2: probablemente benigna, 1: benigna) es la más adecuada.
- Tanto médicos como laboratorios coinciden en que la participación del laboratorio en la categorización clínica de las variantes es fundamental (más del 90% en ambos grupos) y más de la mitad en ambos grupos opina que la categorización de variantes es una tarea conjunta entre médico y laboratorio.
- El 97% de los laboratorios y el 99% de los médicos consideran que en el informe debe figurar la categorización clínica de las variantes de acuerdo a **bases de datos públicas curadas internacionalmente reconocidas**. Un 21% de los médicos y un 43% de los laboratorios consideran que además, el laboratorio debe realizar su propia categorización de variantes.
- La revisión periódica de variantes no definitivamente categorizadas (categorías 2, 3 y 4) fue considerada necesaria por el 87,5% de los laboratorios con una periodicidad de 6 meses (52%).
- La gran mayoría de los laboratorios encuestados (77,5%) opina que ante el cambio en la categorización clínica de una variante se debe avisar al médico que solicitó el estudio y rehacer el informe de resultado con la nueva categorización.
- Con respecto a los hallazgos incidentales (mutación patogénica en un gen que no explica el fenotipo) en paneles comerciales no modificables, más del **82% de los médicos** opina que debe devolver al paciente todos los hallazgos.

El **60% de los laboratorios** encuestados opina que debe informar variantes solo en los genes solicitados. Esto es así en el caso de análisis realizados por el mismo laboratorio, es decir cuando realiza la secuenciación, anotación e interpretación de variantes. Sin embargo en el caso de laboratorios que tercerizan la prestación y reciben resultados ya analizados de paneles no modificables, se debe referir toda la información tal como fue recibida del laboratorio de origen.

Puntos complementarios.

En forma complementaria a los puntos evaluados surgieron durante el taller los siguientes componentes que creemos necesario enumerar para ser incorporados en los informes dado que fueron **puntos de acuerdo consensuado entre la mayoría de los asistentes:**

- El **diseño del informe** debe incluir una clara y rápida visualización del resultado más relevante, sobre todo en el caso de variantes patogénicas.
- El informe debe recalcar la importancia de la interpretación de los resultados en contexto clínico (individual/familiar) y **sugerir una consulta de asesoramiento genético oncológico** por médico entrenado.
- Se considera adecuado entregar el **resultado al paciente y al médico** que solicitó el estudio, como una forma de promover el asesoramiento post-test y avisar al paciente de esto previamente a la realización del test.
- Se considera adecuado utilizar **archivos más seguros** (encriptados o con contraseña de apertura) si el informe es enviado por correo electrónico, ya sea al paciente o al médico.
- Dado que la información clínica individual/familiar no está habitualmente disponible para el laboratorio, sería útil que éste cuente con una copia del **resumen de historia clínica** realizado por el médico para el pedido de cobertura del estudio. Esto podría ser solicitado al paciente por el laboratorio en el momento de la firma del consentimiento informado o toma de muestra.
- Deben enumerarse los **modelos de predicción in silico** utilizados e informar si la predicción entre ellos es congruente o no.
- En caso de que el laboratorio posea casuística suficiente como para calcular su propia frecuencia de las variantes halladas (sobre todo de las VUS) es importante que este dato figure en el informe.
- Las **bases de datos de mutaciones somáticas** en cáncer (ej. COSMIC) NO deberían ser utilizadas para la clasificación clínica de variantes germinales.
- Se recalca la importancia de que los **laboratorios locales depositen sus datos** anonimizados en bases de datos unificadas nacionales ya que esto constituye un recurso epidemiológico valioso de información genómica sobre la población argentina.
- Debe figurar en el informe el **nombre del laboratorio de origen** donde se realizó el estudio en el caso de que la determinación haya sido tercerizada a otra institución.

- Se recomienda fuertemente que los laboratorios que realizan NGS utilicen **estándares internos y/o** participen de **validaciones externas** periódicas a fin de asegurar la calidad de sus determinaciones.

Todos los asistentes acordaron que el tema **“Consentimiento Informado”** (CI) en estudios genómicos requiere de un abordaje normativo detallado y profundo que actualmente no está disponible en nuestro medio y que excede ampliamente los objetivos del presente documento. Sin embargo, durante el proceso surgieron puntos de discusión y acuerdo que se enumeran a continuación para ser tenidos en cuenta según el criterio de cada médico/laboratorio y como precedente en futuras iniciativas:

- La firma del CI previo a la realización del estudio en la mayoría de los casos está a cargo del laboratorio. Sin embargo, en los casos en que la evaluación clínica de riesgo y el estudio molecular se realicen en la misma institución, es más adecuado que el CI sea unificado y el paciente lo firme con el médico que solicita el estudio adjuntándolo a la historia clínica de la consulta.
- El CI debería aclarar la forma en la que el paciente recibirá el resultado (ej. a través del médico que solicitó el estudio) y autorizar expresamente al laboratorio a entregar el resultado al médico o familiares directos para recibir asesoramiento post-test.
- El CI debería especificar la voluntad del paciente de ser o no informado ante la presencia de hallazgos incidentales.

También en la temática de **“calidad”** se consideró que es necesaria una discusión más profunda, más allá de los puntos consensuados en el taller. Cabe destacar que los organismos regulatorios argentinos no se han expedido sobre los requisitos normativos a cumplir para realizar análisis NGS, por lo cual consideramos que dicha discusión debería darse en ese ámbito. Por el momento podemos mencionar que puntos como **parámetros de performance** (falsos positivos, falsos negativos, sensibilidad y especificidad analítica), **utilidad** y **validez clínica** son de enorme importancia y debería reforzarse la mención de estos parámetros en los informes de laboratorio.

Más allá de esto, también consideramos que sería deseable algún tipo de acreditación local para servicios de NGS que sirva como diferencial para aquellos laboratorios que trabajen para garantizar la calidad de sus análisis. Para más información, se sugiere consultar la bibliografía internacional citada en este documento.

Si bien comprendemos que el siguiente documento no cumple con los requisitos metodológicos necesarios para ser catalogado como una guía de práctica, consideramos que ante la ausencia de materiales similares, éste es un documento valioso que puede ser usado como precedente para futuras iniciativas más formales.

Uno de los aspectos más relevantes de este documento de consenso es que su realización involucró instituciones diversas (tanto públicas como privadas) de nuestro medio y permitió un diálogo constructivo entre médicos y responsables/técnicos de laboratorios, el cual es muy difícil de lograr en la práctica clínica diaria.

Dada la amplitud de los componentes evaluados y la uniformidad de las técnicas de NGS, el presente documento podría aplicarse a otras áreas diferentes al cáncer heredo-familiar y el proceso de consenso podría ser replicado en otras esferas donde se considere necesario debido a la ausencia normativa actual.

Consideramos indispensable recalcar que los aspectos ético-legales del manejo de información genómica y los parámetros de calidad que permiten a un laboratorio ser catalogado como confiable, son temas que requieren un abordaje profundo e independiente de este documento y que no están aún normatizados en nuestro país. Esperamos que este tipo de iniciativas faciliten la propuesta de consensos colaborativos similares en estas y otras áreas de déficit.

Los cambios en la medicina genómica, tanto en su interpretación como en las tecnologías que nos permiten acceder a este conocimiento son rápidos y constantes. Esto nos obliga a aceptar la necesidad de actualización que este tipo de materiales requiere para mantener su utilidad en el tiempo. Desde el INC tomamos el compromiso de continuar las propuestas para actualizar en forma periódica este documento y otros similares que surjan dentro de este marco.

Agradecemos a todos los asistentes, participantes y colaboradores que hicieron posible este consenso.

Listado de asistentes e instituciones

Se enumeran a continuación las instituciones participantes del “Taller de consenso” y los profesionales que asistieron al mismo. Se incluye en el listado a los médicos miembros de RACAF que participaron y la jurisdicción provincial del nodo, así como también organizadores del INC a cargo del taller. (Para información detallada y complementaria del proceso de generación de este consenso ver “Documento de análisis”).

LABORATORIOS	Representante
BITGENIA	Marcelo Martí
CEMIC - Genotipificación y Cáncer Hereditario	Ángela Solano
CEMIC - Genotipificación y Cáncer Hereditario	Florencia Cardoso
Centro Nacional de Genética Médica	Roxana Cerretini
Centro Nacional de Genética Médica	Paola Jablonski
CIBIC - HERITAS	María Florencia Gosso
CIBIC - HERITAS	Nadia Cambados
Fundación Instituto Leloir	Marcela Mena
Gammalab	German Perez
GENDA	Pilar Igarreta
GENDA	Sofía Greczanik
GENIA	Alejandra Torres
GENOS	Graciela Moya
Hospital Alemán de Buenos Aires-Domecq & Lafage	maría Eugenia Ibáñez
Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo"	Daniel Cisterna
Hospital de Pediatría SAMIC "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"	Roxana Marino
Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutierrez" - CEDIE	Gabriela Sansó
Hospital Italiano de Buenos Aires - Anatomía Patológica	Juan Pablo Santino
Hospital Italiano de Buenos Aires - Endocrinología	Valeria De Miguel
Hospital Italiano de Buenos Aires - ICME	Alejandra Franco
Hospital Privado Centro Médico de Córdoba	Maximiliano Zeballos
Instituto de Genética Humana de Misiones - IGeHM -	Sandra Martens
Sociedad Argentina de genética	Javier Cotignola
MANLAB	Ignacio Chiesa
MANLAB	María Silvia Pérez
Medgenomica	María Ana Redal
MÉDICOS RACAF	Provincia
Pin Chen	Buenos Aires
Santiago Acevedo	CABA
Luisina Bruno	CABA
Victoria Colica	CABA
Melisa Giménez	CABA

María Dolores Mansilla Figueroa	CABA
Graciela Mercado	CABA
Celeste Michia	CABA
Gabriela Norese	CABA
Angélica Moresco	CABA
Gabriela Obregón	CABA
Florencia Petracchi	CABA
María Cecilia Riggi	CABA
Lucas Sánchez	CABA
Luz Teiber	CABA
Rita Valdez	CABA
Carlos Vaccaro	CABA
Vanesa Lotersztejn	CABA
Gabriel Ercoli	CABA
Janeth Lara Alcántara	CABA
Lucia Stach	CABA
María Laura Barrientos	Chubut
José Llugdar	Córdoba
Claudia Martín	Córdoba
Cecilia del Carmen Montes	Córdoba
Norma Rossi	Córdoba
Alejandra Mampel	Mendoza
Laura Vargas Roig	Mendoza
Rossana Espíndola	Misiones
Silvia Ávila	Neuquén
Álvaro Yanzi	San Juan
Gonzalo Tabares	Santa Fe
Karina Zanini	Santa Fe
Erika Stegmayer	Tucumán
ORGANIZADORES	Institución
Julia Ismael	INC - Coordinación Técnica
Andrea Llera	INC - Investigación
Pablo Kalfayán	INC - PROCAFA
Leila Di Filippo	INC - PROCAFA
Virginia Ortiz de Rozas	INC - PROCAFA
Lina Núñez	INC - PROCAFA

Referencias

1. *“Censo de recursos humanos y recursos moleculares para diagnóstico y evaluación de cáncer hereditario en Argentina”*.
Nuñez L, Ortiz de Rozas V, Kalfayan P, Viniegra M. Rev Arg Salud Pública, 2014; 5(20): 25-29
2. *“Reporte anual de la Red Argentina de Cáncer Familiar 2016 y otras publicaciones relacionadas”*.
Sitio web INC (Último acceso enero 2018) <http://bit.ly/2elGGe5>
3. *Sistema de información de tumores hereditarios (SITHER)* <http://bit.ly/2wLRHjX>
4. *“ACMG clinical laboratory standards for next-generation sequencing”*.
Rehm HL, Bale SJ, Bayrak-Toydemir P, Berg JS, Brown KK, Deignan JL, Friez MJ, Funke BH, Hegde MR, Lyon E; Working Group of the American College of Medical Genetics and Genomics Laboratory Quality Assurance Committee. Genet Med. 2013 Sep;15(9):733-47. doi:10.1038/gim.2013.92. Epub 2013 Jul 25.
5. *“Standards and Guidelines for the Interpretation and Reporting of Sequence Variants in Cancer: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology, and College of American Pathologists”*.
Li MM, Datto M, Duncavage EJ, Kulkarni S, Lindeman NI, Roy S, Tsimberidou AM, Vnencak-Jones CL, Wolff DJ, Younes A, Nikiforova MN. J Mol Diagn. 2017 Jan;19(1):4-23. doi:10.1016/j.jmoldx.2016.10.002.
6. *“Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology”*.
Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Genet Med. 2015 May;17(5):405-24. doi:10.1038/gim.2015.30. Epub 2015 Mar 5.
7. *“Guidelines for Validation of Next-Generation Sequencing-Based Oncology Panels: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology and College of American Pathologists”*.
Jennings LJ, Arcila ME, Corless C, Kamel-Reid S, Lubin IM, Pfeifer J, Temple-Smolkin RL, Voelkerding KV, Nikiforova MN. J Mol Diagn. 2017 May;19(3):341-365. doi:10.1016/j.jmoldx.2017.01.011. Epub 2017 Mar 21



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación