

# “Consenso sobre informes de estudios moleculares en cáncer hereditario”

Material suplementario.

## Índice de contenidos

▪ Material complementario básico sobre nomenclatura de variantes genómicas .....	3
▪ Formulario de encuesta a médicos .....	18
▪ Resultados de encuesta a médicos .....	22
▪ Formulario de encuesta a laboratorios .....	43
▪ Resultados de encuesta a laboratorios .....	47

Material complementario básico sobre  
nomenclatura de variantes genómicas.

---

## Autora

**Dra. Marcela Mena.** Fundación Instituto Leloir

## Revisoras

**Dra. Andrea Llera.** Coordinación Investigación. INC

**Dra. Lina Núñez.** Coordinación PROCAFA. INC

## 1. Nomenclatura de variantes

El impacto clínico de determinados rasgos genéticos en la salud de los individuos (ya sea por su asociación con enfermedad, mayor susceptibilidad a padecerla o la posibilidad de un tratamiento específico, etc.) fundamenta la importancia de una correcta notación de la información genómica, que permita a todos los profesionales involucrados una lectura e interpretación unificada del hallazgo. Los criterios de nomenclatura de variantes genéticas han ido evolucionando con los años y requieren de una constante actualización que se adecúe a los desafíos tecnológicos crecientes y a la mayor comprensión de la complejidad de la temática.

El siguiente documento fue realizado con el objetivo de resumir las pautas mínimas actualmente vigentes en relación a la nomenclatura de variantes genómicas, de acuerdo a guías internacionales ampliamente aceptadas (Human Genome Variation Society (HGVS)).

El mismo se elaboró en el marco del proyecto de trabajo “Normativas de abordaje molecular del cáncer” que aún se encuentra en desarrollo.

## 2. Marco normativo de designación de variantes

La anotación apropiada y unificada de variantes genéticas permite correlacionar resultados entre pacientes, con citas bibliográficas, búsqueda en bases de datos específicas o cotejar informes de distintos laboratorios (1). Por consiguiente, es fundamental utilizar una nomenclatura estándar y universalmente entendible siguiendo las directrices establecidas por Human Genome Variation Society (HGVS).

HGVS, es el organismo internacional que define la nomenclatura de las variantes genéticas a nivel de las secuencias de ADN, ARN y proteínas, bajo el auspicio la Human Genome Variation Society (HGVS), Human Variome Project (HVP), y Human Genome Organization (HUGO). Además, la utilización de esta nomenclatura estándar está recomendada por la ACMG (2), siendo también un requisito para algunos organismos de acreditación como el CAP (College American Pathologist) y algunas sociedades internacionales de Genética.

En el sitio web de HGVS (<http://varnomen.hgvs.org>) se encuentra una guía detallada de estas directrices, las cuales son revisadas regularmente, por lo tanto se recomienda que sean revisadas periódicamente para confirmar la utilización actualizada de la nomenclatura. La nomenclatura descrita en esta sección está basada en la versión web 15.11

### 3. Secuencias de referencia

Por definición, una secuencia de referencia es la secuencia utilizada para describir las variantes que están presentes en una secuencia analizada. En consecuencia, las variantes anotadas siempre están relacionadas a una secuencia de referencia, y dependiendo de las variantes que tengan que ser informadas es posible utilizar diferentes tipos de secuencias de referencias. El tipo de secuencia de referencia utilizada siempre debe estar indicado por un prefijo precedente a la descripción de la variante. En la **tabla 1** se menciona la anotación de los prefijos de acuerdo al tipo de secuencia referencia elegida.

Tabla 1. Tipos de secuencias de referencias.	
g.	secuencia genómica
m.	secuencia mitocondrial
c.	secuencia de ADN codificante (basada en un transcripto codificante para una proteína)
n.	secuencia de ADN no codificante (basada en un transcripto no codificante para una proteína)
r.	secuencia de RNA
p.	secuencia de la proteína

Únicamente son aceptadas las secuencias de referencias de bases de datos públicas como National Center for Biotechnology Information (NCBI; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/refseq/>); The European Bioinformatics Molecular (EBI, <http://www.ebi.ac.uk>) o Locus Reference Genomic, (LRG ; [http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/lrgex/LRG\\_1.xml](http://ftp.ebi.ac.uk/pub/databases/lrgex/LRG_1.xml))

En la base datos de NCBI la información de las secuencias de referencia están curadas, no son redundantes y están identificadas con los prefijos NG\_ para las secuencia de referencia genómica; NM\_ para las secuencias de referencia de transcriptos; NR\_ para las secuencias de referencia de ARN; NC\_ para las secuencia de cromosomas y NP\_ para las secuencias de referencia de proteínas, continuando con su número de acceso y la versión de la secuencia p.ej. NG\_0142453.4.

Cuando se describe una variante junto a su secuencia de referencia se deben utilizar dos puntos “:” p.ej NC\_000011.9:g.12345611G>A para separar el número de identificación de la secuencia (número de acceso y versión) y la descripción de la variante.

Como se mencionó anteriormente, otra alternativa para obtener secuencias de referencias, es la base de datos de EBI (<http://www.ensembl.org/index.html>), donde la secuencias de referencias están indicadas con el formato ENST00000XXXXXX. Sin embargo, para aplicaciones con fines diagnósticos la base actualmente recomendada es LRG. Esta base de datos fue curada manualmente y contiene secuencias de referencias no versionadas con el formato LRG\_#.ej LRG\_292, que fueron diseñadas específicamente para informar las variantes con implicaciones clínicas (3; 4).

En la práctica, la secuencia preferida de referencia que se utiliza es el ADNc. En general todo gen tiene un transcripto canónico de referencia que es el transcripto conocido más grande que incluye la mayor cantidad de exones posibles aunque no se haya probado que ese transcripto exista en la naturaleza. De igual forma a lo mencionado anteriormente, LRG es la base de datos recomendada para obtener la secuencia de referencia de ADNc, a excepción de que la secuencia figure en su página web como “pendiente” debido a que podría cambiar antes de ser oficialmente publicada. En estos casos la opción recomendada es utilizar la base de datos de RefSeq (5).

Por otro lado es importante tener en cuenta la presencia de pseudogenes. Los pseudogenes son secuencias no funcionales y usualmente no transcriptas y no traducidas, que tienen un alto grado de homología con un gen funcional. En el sitio web de búsqueda de genes de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene>) la presencia de un pseudogen está indicada en la sección del resumen, en la parte de “gene type”. Además, el símbolo del gen está indicado con una “P” o “PS” y el nombre del gen incluye la designación de “pseudogen”.

## 4. Numeración de las posiciones de los nucleótidos y aminoácidos

Si se utiliza una secuencia de referencia genómica, el primer nucleótido de esa secuencia es considerado el nucleótido '1', y deben ser numerados desde el primer al último nucleótido en la secuencia de referencia de forma consecutiva como g.1, g.2, g.3, etc. No se deben utilizar los símbolos "+" o "-" en las secuencias de referencias genómicas.

Por otra parte, la numeración de los nucleótidos de las secuencias de referencias de ADNc está basada en la isoforma de la proteína anotada más grande que se traduce. La numeración empieza con "c.1" que se corresponde con la A (adenina) del codón de iniciación ATG y finaliza con el último nucleótido del codón de terminación (STOP) p.ej. TAA, TAG, o TGA. Los nucleótidos posicionados aguas arriba del codón de iniciación ATG están nombrados con el signo menos "-" y son numerados como c.-1, c.-2, c.-3, etc. y los posicionados aguas abajo del codón de terminación están nombrados con un asterisco "\*" y numerados como c.\*1, c.\*2, c.\*3, etc. (ver figura 1). En ningún caso, existe el nucleótido cero.

En relación a las variantes localizadas en posiciones intrónicas, éstas son anotadas siempre en relación al exón flanqueante más cercano, utilizando los signos "-" o "+" si el cambio está localizado más cerca del extremo 5' ó 3' del exón respectivamente, p. ej. c.150-4 A > C, hace referencia a un cambio de A > C localizado a 4 nucleótidos de la región 5' del exón, siendo su primer base la posición 150 en la secuencia. Para anotar nucleótidos en las regiones intrónicas 3' UTR del gen debe utilizarse el símbolo \* p.ej c.\*37+1, siendo el primer nucleótido de esta región designado como \*+1 (ver figura 1).

Cabe mencionar que con el objeto de evitar confusiones para la notación de variantes intrónicas, las recomendaciones iniciales de Antonarakis (6) de utilizar los acrónimos "IVS" no son actualmente más recomendadas por HGVS.

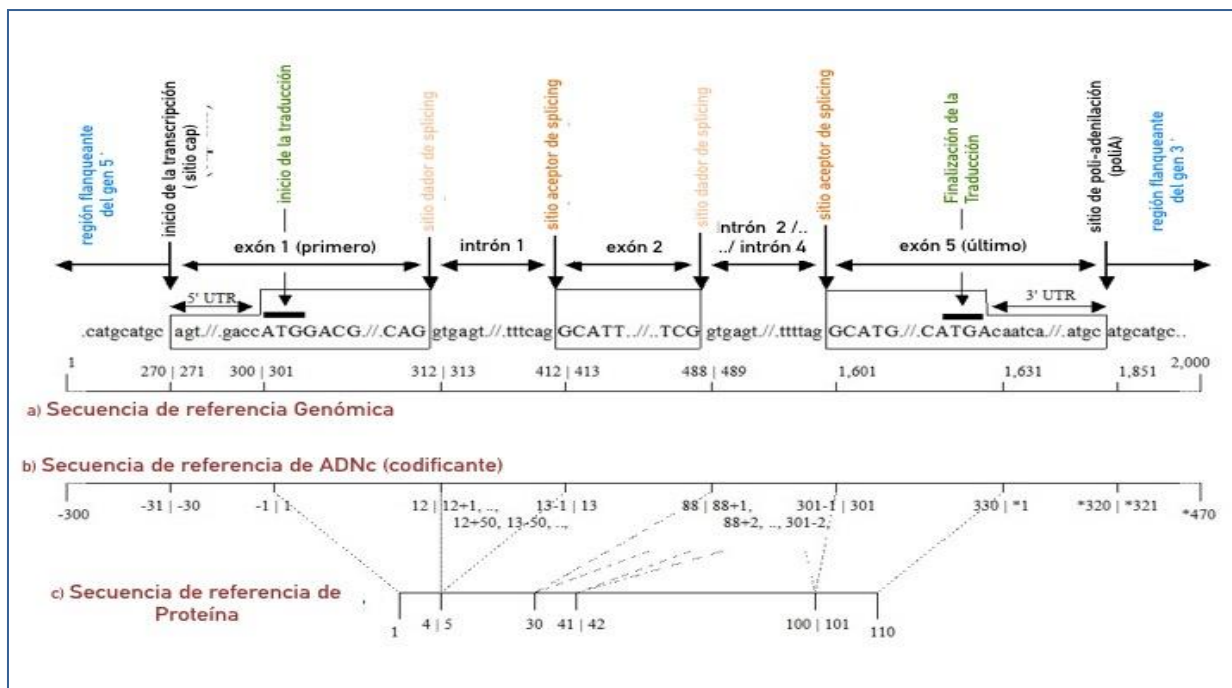


Con respecto a las posiciones de los aminoácidos se considera al codón de iniciación, usualmente metionina, como el codón número 1. La numeración de los aminoácidos es p.1, p.2, p.3, etc. desde el primer al último aminoácido de la secuencia de la proteína sin incluir los signos "+", "-", "\*" u otros prefijos ej. p.Cys24 (si se sigue el código de 3 letras para el aminoácido) o p.C24 (con el código de una letra, ver más abajo). Los aminoácidos resultantes de cambios sobre el codón STOP que causan la extensión de la traducción más allá del mismo son enumerados comenzando por el 1, anteponiéndole un asterisco ej. Pro\*2; Val\*1.

En la **Figura 1** se resume la estructura clásica de un gen con la numeración correcta para la secuencia genómica, de ADNc y la secuencia de proteína. Como puede distinguirse en la figura, es muy diferente la numeración en una secuencia genómica o de ADNc.

**Figura 1:** Diagrama de la estructura y numeración en las secuencias de referencia a) Genómica b) ADNc c) Proteína.

Fuente: Adaptación de Human Genome Variation Society (HGVS).



## 5. Nomenclatura del gen

La Human Genome Organisation (HUGO) asigna a cada gen un nombre y símbolo, que puede ser el mismo o no, que puede encontrarse en la literatura. Estas designaciones pueden ser encontradas en la base de datos de HGNC (<http://www.genenames.org>).

Todos los genes y proteínas descritos deben utilizar únicamente el símbolo oficial de HGNC. El nombre del gen siempre debe escribirse en mayúscula e itálica (p.ej. *BRCA2*) y la proteína derivada del mismo debe escribirse solamente en mayúscula (p.ej. BRCA2). Cuando el nombre del gen aprobado o el símbolo difieren de las designaciones comunes encontradas en la literatura, con el fin de facilitar su búsqueda es recomendable nombrar entre paréntesis los nombres más comunes, luego del nombre oficial (p.ej. *ERBB2* (*HER-2*, *NEU*)).

## 6. Cambios de secuencia a nivel del ADN y ARN

A nivel de ADN los nucleótidos son nombrados con las bases en mayúscula: A (adenina), C (citosina), G (guanina), T (timina); los nucleótidos siempre son nombrados en la dirección de la cadena sentido de tal manera que, por ejemplo, un codón de iniciación será leído siempre como ATG.

Los cambios a nivel del ADN para anotar una sustitución, que es un cambio de una base en la secuencia comparado a una secuencia de referencia dónde un nucleótido es reemplazado por otro, se describen siguiendo el formato de la **tabla 2**. En primer lugar se describe el prefijo de la secuencia de referencia utilizada, luego la posición del nucleótido sustituido y el nucleótido de referencia, continuando con el símbolo “>” para denotar una sustitución y por último el nucleótido sustituto o la variante.

En la Tabla 2 se detalla como ejemplo la sustitución c.5416A > C.

Tabla 2. Formato para anotar una variante con una sustitución a nivel de ADNc.				
prefijo	posición sustituída	nucleótido de referencia	tipo de cambio	nuevo nucleótido
c.	5416	A	>	C

Cabe destacar que no deben utilizarse espacios entre las letras, así como tampoco flechas, superíndices ni subíndices para nombrar una variante.

Por otra parte, los cambios en una secuencia que involucran dos o más nucleótidos consecutivos son descritos como deleciones/inserciones “indels”. Un indel es una variante que resulta de la combinación de una deleción y una inserción. Esta variante puede ser descripta como una deleción o una inserción que ocurre en la misma posición, siguiendo el formato de la **tabla 3**. En el ejemplo (c.2123\_2127 delinsAG) se describe una deleción de los nucleótidos ATAGC (no descripta) en las posiciones 2123 a 2127 que es reemplazada por los nucleótidos AG en una secuencia de ADNc.

Tabla 3: Formato para anotar una variante “indels” (=delins) a nivel de ADNc.			
prefijo	posición/es deleccionadas	tipo de cambio	secuencia insertada
c.	2123_2127	delins	AG

En relación a las deleciones, que es la ausencia de uno o más nucleótidos comparado a una secuencia de referencia, éstas son descriptas con el formato de la **tabla 4**, indicando en primer lugar, el prefijo de la secuencia de referencia, luego las posiciones del primer y el último nucleótido delecionados separados por un guión bajo “\_” (cuando la deleción involucra dos o más nucleótidos), continuando con la palabra “del”.

Tabla 4: Formato para anotar una deleción a nivel de ADNc.		
prefijo	posición/es delecionadas	tipo de cambio
c.	124_128	del

Sin embargo, también está permitido anotar estas variantes nombrando la secuencia delecionada p. ej. NG\_012232.1(NM\_004006.1):c.124\_128del ATCGC

Además, si la deleción es de un solo nucleótido debe ser descripta únicamente esa posición y no como un rango de nucleótidos p. ej. c.435del o c.435delT y no c.435\_435del o c.435\_435delT. Es importante que la deleción sea siempre nombrada en el sentido 5’-3’ p. ej. c.124\_128 y no 128\_124.

Sin embargo, si la deleción involucra un exón o varios puede ser descripta como en el siguiente ejemplo: NM\_000251.2: c.1277-572\_1386+2326del, indicando una deleción de los nucleótidos c.1277-572 a 1386+2326 que involucra la ausencia del exón 8, que empieza en la posición c.1277 y termina en la posición c.1836 del gen MSH2. A diferencia de las pequeñas deleciones, en este tipo de deleciones no debe describirse el tamaño de la deleción por ej. c.1277-572\_1386+2326delXXXXXX

De forma similar, una inserción es un cambio dónde uno o más nucleótidos son insertados comparados a la secuencia de referencia y dónde la inserción no es una copia de la secuencia consecutiva localizada aguas arriba (5'). Las inserciones son descritas nombrando en primer lugar el prefijo de la secuencia de referencia, continuando con la posición de los dos nucleótidos flanqueantes al sitio de inserción separados por un guión bajo “\_” y terminando con la palabra “ins” y la secuencia insertada (**tabla 5**).

Tabla 5: Formato para anotar una inserción a nivel de ADNc.			
prefijo	posición/es delecionadas	tipo de cambio	secuencia insertada
c.	4185_4186	ins	AGC

Con respecto a la descripción de las variantes en la secuencias de **ARN**, la anotación es similar a la utilizada en ADN a excepción de que las bases deben ser anotadas en letras minúscula p.ej. a (adenina), c (citosina), g (guanina), u (uracilo).

Para la descripción de la nomenclatura de variantes complejas y otros ejemplos en ADN y ARN se recomienda consultar el sitio web de HGVS (<http://varnomen.hgvs.org>).

## 7. Cambios de secuencia al nivel de proteína

La descripción de las variantes al nivel de la proteína es básicamente similar a la descripción a nivel de ADN, con algunas pequeñas modificaciones. Es importante destacar que la mayoría de los cambios descritos a nivel de proteína son deducidos como consecuencia de la traducción de una variante a nivel de ADN/ARN. En muy pocos casos existe una evidencia experimental directa de las variantes a nivel de la proteína (como la secuenciación de los aminoácidos por espectrometría de masa), aunque en algunos casos existe evidencia indirecta proveniente del tamaño de la proteína (mediante ensayos de Western blot o de su localización, ensayos inmunohistoquímicos, etc.). En estos casos HGVS recomienda nombrar el cambio entre paréntesis p.ej. p.(Arg22Ser).0

Para nombrar cualquier cambio de aminoácidos se puede utilizar el código de una o tres letras. En el caso de utilizar el código de tres letras, la primera letra tiene que estar en mayúscula y siempre con el prefijo "p." precedente al cambio, en referencia a la secuencia de referencia utilizada p. ej. p.Trp32Leu (**tabla 6**). Notar que en este caso no se utiliza el símbolo ">", sino que se escribe directamente el aminoácido de referencia, su posición, y el nuevo aminoácido como producto de la variante.

Tabla 6: Formato para anotar una variante de sustitución missense en la proteína.			
prefijo	aminoácido de referencia	posición	"nuevo aminoácido"
p.	Trp	32	Leu

Para los cambios silenciosos, es decir cuando no existe cambio de aminoácido, "el nuevo aminoácido" es anotado con el signo "=" p. ej. NP\_003997.1:p.Leu54=. Los siguientes formatos no deben utilizarse más p.Leu54Leu o p.L54L.

Por otro lado, para la descripción de cambios en un gen provenientes de diferentes alelos por ej. en las enfermedades autosómicas recesivas, deben utilizarse corchetes "p.[ ]"

Ejemplo: p.[Ala25Thr];[Gly28Val] describe dos cambios en un gen (cromosoma paterno y cromosoma materno) del aminoácido Alanina en la posición 25 a Treonina en un cromosoma y de Glicina en la posición 28 a Valina en el otro cromosoma.

Cuando se produce un nuevo codón de terminación (nonsense), también deben nombrarse como LRG\_199p1:p.Trp26Ter (p.Trp26\*), esto indica que el aminoácido triptófano localizado en el codón número 26 fue cambiado por un codón de terminación (STOP).

Si el cambio afecta el codón de terminación (Ter/ \*) y se produce una extensión de la proteína codificada debe ser descrito utilizando el formato "ext\*#", dónde "#" es la nueva posición del codón de terminación p. ej. p.Ter110Glnext\*17 ó p.\*110Glnext\*17. En éste ejemplo se describe una variante en el codón de STOP que produce un cambio del aminoácido Glutamina (Gln, Q), en la posición 110, agregando nuevos aminoácidos después del C- terminal de la proteína que finalizan con un nuevo codón de STOP en la posición \*17

Cuando uno o más aminoácidos son delecionados comparados a su secuencia de referencia deben ser descriptos con el formato de la **tabla 7**. Ejemplo: p.Leu76\_Gln79del, describe una deleción desde el aminoácido en la posición 76 hasta el aminoácido en la posición 79.

Tabla 7: Formato para anotar una deleción a nivel de la proteína.		
prefijo	posición (es) de los aminoácidos delecionados	tipo de tipo de cambio
p.	Leu76_Gln79	del

Ejemplo: una deleción c.125\_127delATC, a nivel de la proteína debería ser descripta como p.Ile24del, indicando que los nucleótidos ATC delecionados entre las posiciones 125-127 corresponden al aminoácido Isoleucina localizado en la posición 24 de la secuencia de la proteína.

Sin embargo, como se mencionó más arriba, si no existe evidencia experimental a nivel de ARN o mediante el análisis de la proteína y es solo deducido por consecuencia de un cambio a nivel de ADN, debe anotarse entre paréntesis p.ej. (p.Ile24del).

Por otro lado y de forma análoga a las anotaciones al nivel del ADN, las inserciones de uno o más aminoácidos, cuando la inserción no es una copia de la secuencia inmediata terminal 5', son descriptas con el formato de la **tabla 8**.

Ejemplo: p.Lys2\_Met3insGlnSerLys indica que la secuencia GlnSerLys (QSK) fue insertada entre el aminoácido Lisina (Lys, K) localizado en la posición 2 y el aminoácido Metionina (Met, M), localizado en la posición 3.

Tabla 8: Formato para anotar una inserción a nivel de la proteína			
prefijo	posiciones flanqueantes del sitio de inserción	tipo de cambio	secuencia insertada
p.	Lys2_Met3	ins	GlnSerLys

De forma similar las **duplicaciones** son descriptas, utilizando "dup", después de indicar el primer y el último aminoácido duplicados, separados por un guión bajo; p. ej. p.Gly4\_Gln6dup en la secuencia MKMGHQQQCC indica una duplicación desde el aminoácido Glicina en la posición 4 (Gly, G) al aminoácido Glutamina en la posición 6 (Gln, Q), dando como resultado la siguiente secuencia: MKMGHQQGHQQQCC.

Además, si alguna de estas últimas variantes descriptas genera un nuevo marco de lectura (*frameshift*); se describen utilizando "fs" después del aminoácido afectado por el cambio. Las mutaciones que producen cambios en el marco de lectura deben ser descriptas utilizando el formato "fs\*#" en el cual el sitio del cambio de marco de lectura es seguido por una "\*#" para indicar la posición del codón de terminación en el nuevo marco de lectura.

Ejemplo: p.His62Profs\*21 indica que en el codón número 62, una histidina es reemplazada por el aminoácido prolina, generando un nuevo marco de lectura con un codón de stop 21 aminoácidos después del codón número 62. De forma alternativa, esta mutación también puede ser descripta utilizando la nomenclatura más corta p.His62fs

Para finalizar cabe mencionar que la nomenclatura de variantes es muy amplia debido a la diversidad de cambios en las secuencias de ADN que se pueden encontrar. El objetivo de este resumen está orientado a describir brevemente las variantes generalmente encontradas en el contexto de diagnóstico molecular genético/genómico del cáncer. Para obtener información más detallada sobre cambios complejos se sugiere consultar con las fuentes referenciadas en el presente documento.



## 8. Referencias

1. Association for Molecular Pathology Training and Education Committee. Standard mutation nomenclature in molecular diagnostics: practical and educational challenges. Ogino S, Gulley ML, den Dunnen JT, Wilson RB; *J Mol Diagn*. 2007;9(1):1-6.
2. American College of Medical Genetics. Standards and guidelines for clinical genetics laboratories; 2008 edition. [http://www.acmg.net/StaticContent/SGs/Section\\_G\\_2010.pdf](http://www.acmg.net/StaticContent/SGs/Section_G_2010.pdf). Accessed April 26, 2012.
3. Locus Reference Genomic: reference sequences for the reporting of clinically relevant sequence variants. MacArthur JA, Morales J, Tully RE, Astashyn A, Gil L, Bruford EA, Larsson P, Flicek P, Dagleish R, Maglott DR, Cunningham F. *Nucleic Acids Res*. 2014 Jan;42(Database issue):D873-8. doi: 10.1093/nar/gkt1198. Epub 2013 Nov 26.
4. Locus Reference Genomic sequences: an improved basis for describing human DNA variants. Dagleish R, Flicek P, Cunningham F, Astashyn A, Tully RE, Proctor G, Chen Y, McLaren WM, Larsson P, Vaughan BW, Bérout C, Dobson G, Lehväslaiho H, Taschner PE, den Dunnen JT, Devereau A, Birney E, Brookes AJ, Maglott DR.
5. Reference sequence (RefSeq) database at NCBI: current status, taxonomic expansion, and functional annotation. O'Leary NA, Wright MW, Brister JR, Ciufo S, Haddad D, McVeigh R, Rajput B, Robbertse B, Smith-White B, Ako-Adjei D, Astashyn A, Badretdin A, Bao Y, Blinkova O, Brover V, Chetvernin V, Choi J, Cox E, Ermolaeva O, Farrell CM, Goldfarb T, Gupta T, Haft D, Hatcher E, Hlavina W, Joardar VS, Kodali VK, Li W, Maglott D, Masterson P, McGarvey KM, Murphy MR, O'Neill K, Pujar S, Rangwala SH, Rausch D, Riddick LD, Schoch C, Shkeda A, Storz SS, Sun H, Thibaud-Nissen F, Tolstoy I, Tully RE, Vatsan AR, Wallin C, Webb D, Wu W, Landrum MJ, Kimchi A, Tatusova T, DiCuccio M, Kitts P, Murphy TD, Pruitt KD. *Nucleic Acids Res*. 2016 Jan 4;44(D1):D733-45. doi: 10.1093/nar/gkv1189
6. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group. Antonarakis SE. *Hum Mutat*. 1998;11(1):1-3.



\*Obligatorio

1. Título/Especialidad \*

\_\_\_\_\_

2. ¿Tiene entrenamiento específico en estudios genéticos moleculares? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí  
 No

3. ¿Qué cantidad promedio de resultados de estudios genéticos recibe por mes? \*

Marca solo un óvalo.

- Menos de 5  
 Entre 5-10  
 Más de 10  
 Desconoce

4. ¿Puede identificar de donde provienen los resultados moleculares que recibe? \*

Marca solo un óvalo.

- La mayoría del mismo laboratorio  
 La mayoría de dos laboratorios  
 De laboratorios diferentes  
 Desconoce

5. ¿Puede Ud. elegir el laboratorio donde se realizarán el estudio sus pacientes? \*

Marca solo un óvalo.

- Nunca/casi nunca  
 A veces  
 Siempre/casi siempre

6. ¿Con qué frecuencia solicita paneles de múltiples genes (más de un síndrome en el mismo test)? \*

Marca solo un óvalo.

- Menos de 5 por mes  
 Entre 5-10 por mes  
 Más de 10 por mes  
 No solicita paneles de múltiples genes  
 Desconoce

7. ¿Requiere asistencia técnica de colegas/genetistas/bioquímicos para la interpretación de los resultados moleculares que recibe? \*

Marca solo un óvalo.

- Nunca/casi nunca (1 de cada 10 estudios que recibe)  
 A veces (5 de cada 10 estudios que recibe)  
 Siempre/casi siempre (consulta todos los estudios antes de entregarlos)

8. ¿Realiza una búsqueda bibliográfica o en bases de datos, de los hallazgos moleculares de su paciente, más allá del informe de laboratorio? \*

Marca solo un óvalo.

- Nunca/casi nunca  
 A veces  
 Siempre/casi siempre

9. ¿Cuáles de las siguientes bases de datos utiliza para buscar variantes genómicas? (marque todas las que correspondan) \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Clinvar  
 BIC  
 LOVD (Insight, 3.0, 2.0, Variome, etc.)  
 UMD  
 HGMD  
 COSMIC  
 kConFab  
 Ninguna (no realizo búsqueda de variantes en bases de datos)  
 No las conozco  
 Otro: \_\_\_\_\_

10. ¿Utiliza modelos bioinformáticos (in silico) de predicción de patogenicidad de variantes en forma personalizada, más allá de lo descrito en el informe de laboratorio? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí  
 No utiliza porque no le parece necesario Pasa a la pregunta 12.  
 No utiliza porque no sabe hacerlo Pasa a la pregunta 12.  
 Otro: \_\_\_\_\_ Pasa a la pregunta 12.

11. ¿Cuales programas utiliza?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

12. ¿Utiliza Guías Internacionales de clasificación clínica de variantes (Ej. ACMG) en forma habitual? \*

Marca solo un óvalo.

- Nunca/casi nunca Pasa a la pregunta 14.  
 A veces  
 Siempre/casi siempre  
 No utiliza porque no sabe hacerlo Pasa a la pregunta 14.

13. ¿Cuáles guías utiliza?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

14. ¿Realiza Ud. mismo la categorización clínica de variantes encontradas en sus pacientes, independientemente de la informada por el laboratorio? \*

Marca solo un óvalo.

- Nunca/casi nunca  
 A veces  
 Siempre/casi siempre  
 No la realiza porque no sabe hacerlo

15. ¿Quién considera ud que debe realizar la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio? \*

Marca solo un óvalo.

- El laboratorio que realiza el estudio  
 El médico que solicita el estudio *Pasa a la pregunta 17.*  
 Ambos  
 Desconoce *Pasa a la pregunta 17.*  
 Otro: \_\_\_\_\_ *Pasa a la pregunta 17.*

16. Con respecto a la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio, usted considera que (puede marcar más de una opción):

Selecciona todos los que correspondan.

- El laboratorio debe referir en el informe la categorización dada por bases de datos públicas curadas internacionalmente reconocidas y previamente establecidas  
 El laboratorio debe realizar su propia categorización de variantes  
 Desconoce  
 Otro: \_\_\_\_\_

17. Indique en que grupo de componentes del informe de laboratorio nota mayor disparidad/errores/déficits entre los resultados que recibe (marque solo los que sean más relevantes para ud.): \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Explicación de la técnica empleada  
 Nomenclatura / localización de variantes  
 Reporte detallado de todos los cambios encontrados (mutaciones, VUS, polimorfismos)  
 Bases de datos utilizadas para búsqueda de variantes  
 Modelos in silico de predicción utilizados por el laboratorio  
 Clasificación clínica de variantes (categorización)  
 Accesibilidad de los responsables a responder y discutir en forma multidisciplinaria el caso  
 Facilidad de lectura para la rápida visualización del resultado importante (e.g. mutación patogénica identificada)  
 Otro: \_\_\_\_\_

### Datos identificatorios

18. Indique la relevancia que tienen para Ud. en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Nombre del paciente	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
DNI	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fecha de nacimiento	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sexo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Historia Clínica	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Numero de Protocolo de identificación de muestra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fecha de recepción de muestra	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Fecha de emisión del informe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Médico que solicitó el estudio	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Responsable de la confección del informe (firma al pie con datos de contacto)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

19. Enumere los datos de notación que no figuren en la lista anterior y que considere indispensables

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Muestra y especificaciones técnicas

20. Indique la relevancia que tienen para Ud. en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Muestra utilizada (sangre, saliva, tejido extraído de parafina, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Datos técnicos sobre obtención del material genético analizado (proceso de extracción de adn)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plataforma de secuenciación (e.g. Ion torrent pgm, miseq, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Método/kit de generación de la biblioteca a secuenciar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Método/kit de secuenciación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cobertura vertical o profundidad promedio (x) de la muestra en la secuenciación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cobertura vertical o profundidad mínima (x) aceptada para informar una variante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cobertura horizontal (%) y descripción de las regiones intrónicas cubiertas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Limitaciones de la tecnología (regiones no cubiertas, regiones homopoliméricas difíciles, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

21. Enumere las especificaciones técnicas que no figuren en la lista anterior y que Ud considere indispensable

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Nomenclatura / Notación

22. Indique la relevancia que tienen para Ud. en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio\*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Nombre del gen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Posición genómica o localización genómica (e.g. NC_000017.10.g.41223094T>C (GRCh37) o, alternativamente Chr17:41223094 (GRCh37))	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Referencia dbSNP (NCBI);(e.g. rs1799966)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Número de acceso del transcrito utilizado para la notación (e.g. NM_001081129.3 o LRG_292)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Versión del genoma de referencia utilizada para el alineamiento (e.g. GRCh37/hg19)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Número de exón/intrón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Variante a nivel ADNc según HGVSt(e.g. c.3386G>T)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Variante a nivel proteína según HGVSp(e.g. p.Arg1129Leu)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cigotidad (homo / hetero)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

23. Enumere los datos de notación que no figuren en la lista anterior y que considere indispensables

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Búsqueda y clasificación de variantes

24. Indique la relevancia que tienen para Ud. en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio\*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Informe de todas las variantes halladas sin importar su significancia clínica (benignas, VUS, patogénicas, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enumeración detallada de las bases de datos consultadas para buscar variantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Referencias bibliográficas consultadas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Programas de análisis de variantes (e.g. BWA/GATK, Ion Reporter, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estudios predictivos de patogenicidad (in silico) realizados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clasificación clínica de las variantes en bases de datos públicas curadas internacionalmente reconocidas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Descripción de la significancia clínica de la variante encontrada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frecuencia de la variante en población de individuos sanos (e.g. Exac, 1000 genomas, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

25. Enumere cualquier dato de variantes que no esté mencionado y considere relevante

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

26. ¿Qué categorización de variantes considera más adecuada para el manejo clínico de pacientes?

Marca solo un óvalo.

- Clasificación de 3 categorías (patogénica/benigna/VUS)
- Clasificación de 5 categorías (patogénica/probablemente patogénica/VUS/probablemente benigna/benigna)
- Desconoce
- Otro: \_\_\_\_\_

27. En relación a la información proveniente de paneles comerciales de múltiples genes (que no pueden modificarse). Cuando aparece una variante incidental (mutación patogénica no explicada por el fenotipo) encontrada en otros genes del panel no incluidos en el pedido médico. ¿Cuál es su postura?

Marca solo un óvalo.

- Declara al paciente toda la información incidental encontrada en todos los casos
- Declara la información incidental encontrada solamente en genes clínicamente accionables
- No declara la información incidental si no está incluida en el pedido médico
- Desconoce
- Otro: \_\_\_\_\_

28. ¿Hay algún componente o concepto relacionado con los informes de NGS dirigidos a susceptibilidad genética al cáncer que le parezca relevante para su práctica clínica y no hayan sido tenidos en cuenta en este cuestionario? ¿Cuál/es? ¿Por qué?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Con la tecnología de  
 Google Forms

Resultados de encuesta a médicos.

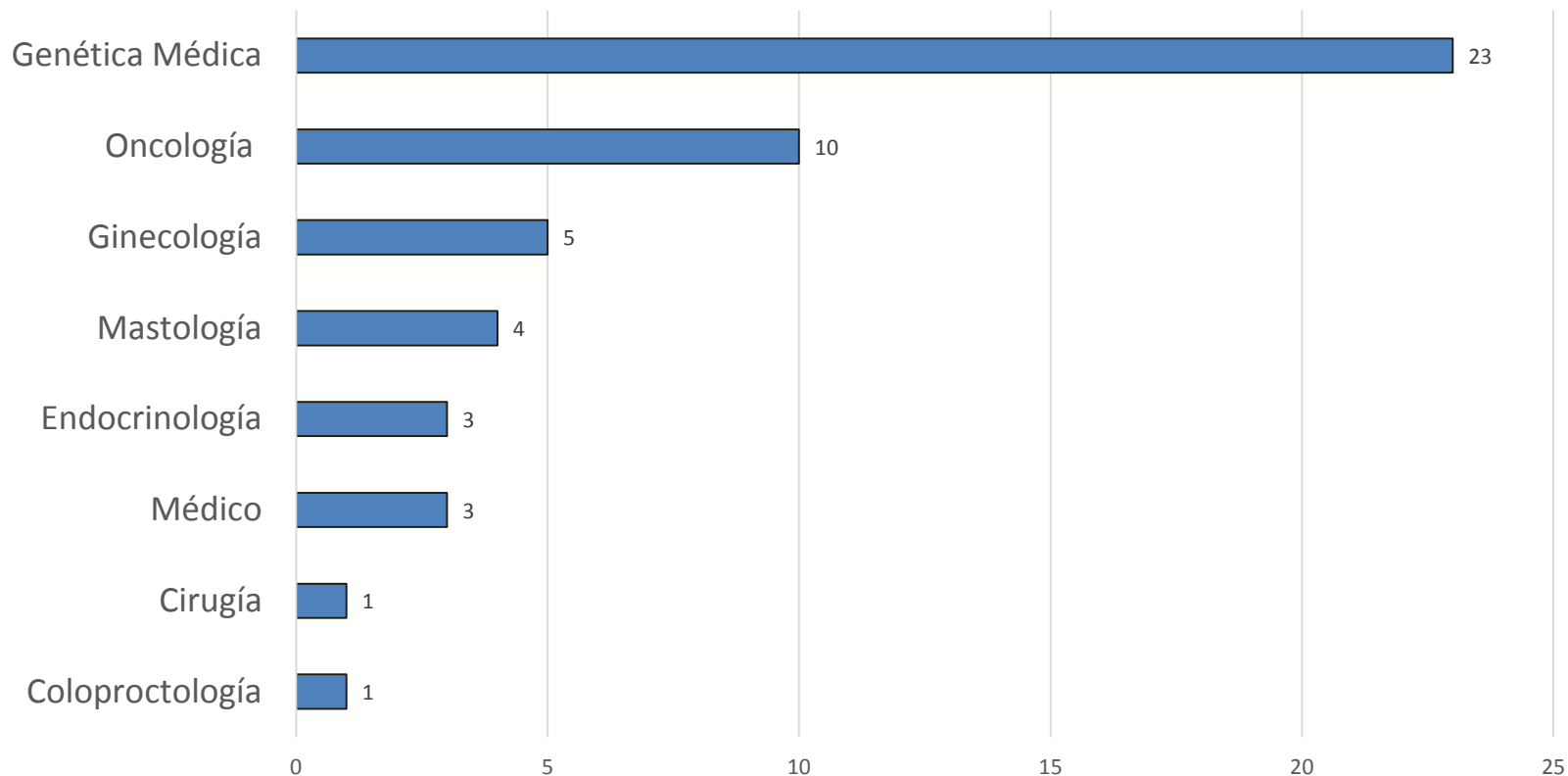
---

Informe realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Ministerio de Salud de La Nación.

Enero 2018

# Título/especialidad

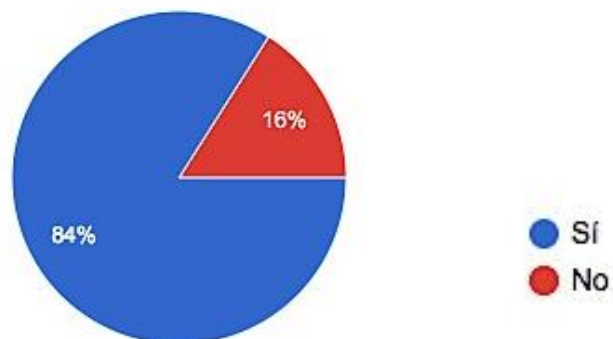
>> 50 respuestas





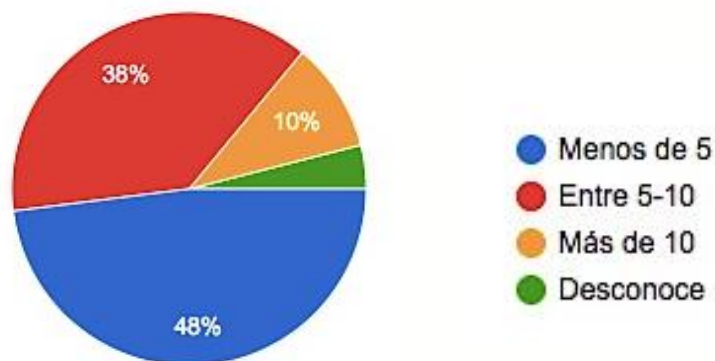
## ¿Tiene entrenamiento específico en estudios genéticos moleculares?

>> 50 respuestas



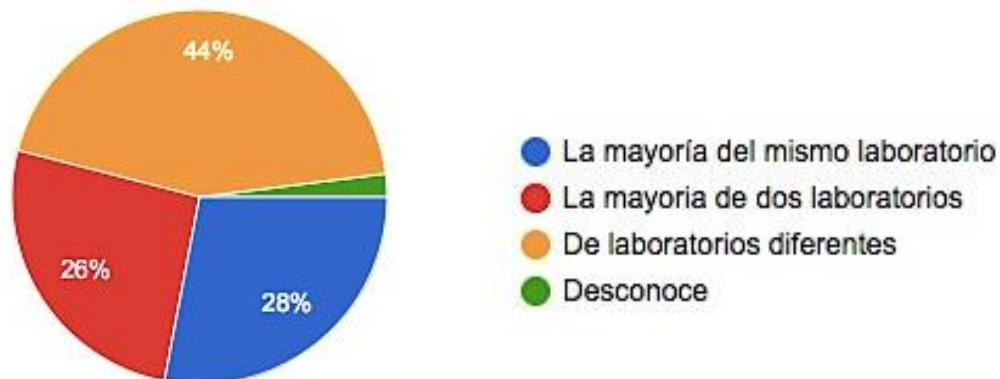
## ¿Qué cantidad promedio de resultados de estudios genéticos recibe por mes?

>> 50 respuestas



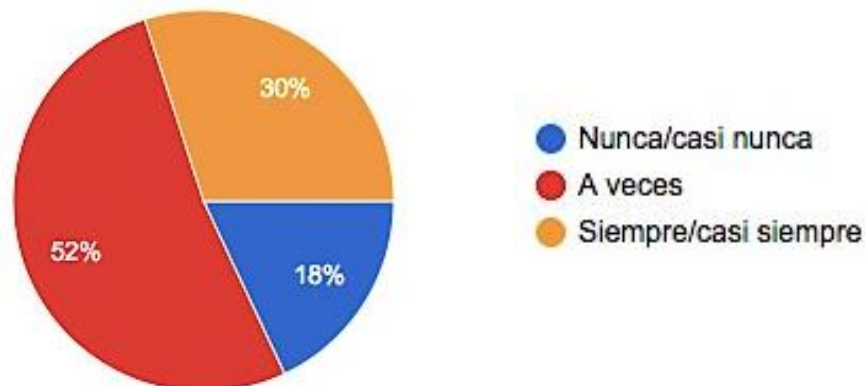
## ¿Puede identificar de dónde provienen los resultados moleculares que recibe?

>> 50 respuestas



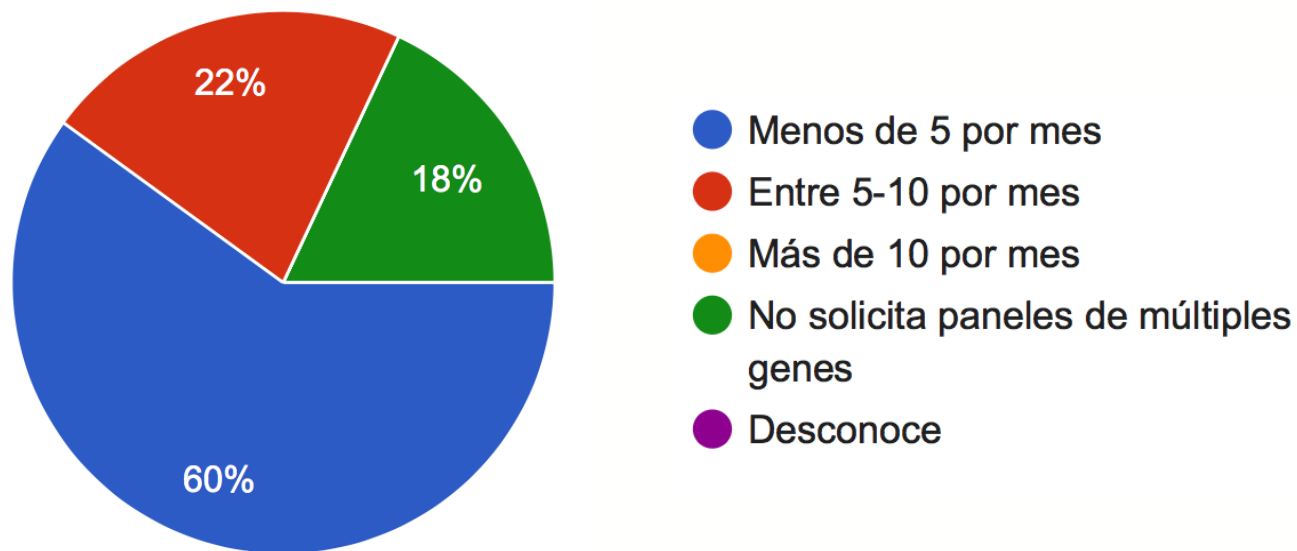
## ¿Puede Ud. elegir el laboratorio donde se realizarán el estudio sus pacientes?

>> 50 respuestas



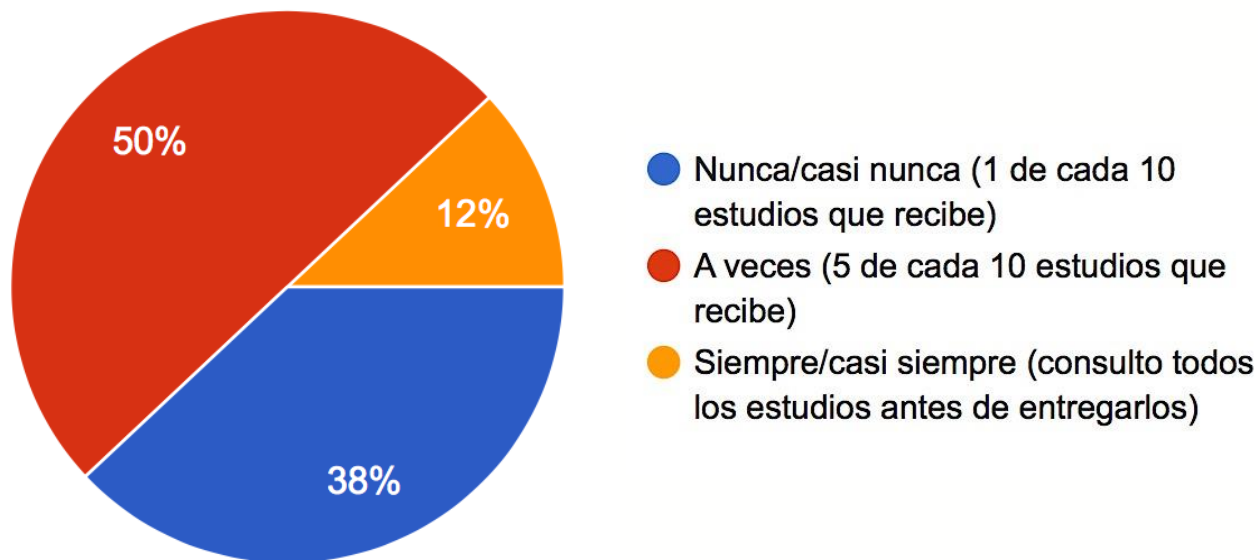
## ¿Con qué frecuencia solicita paneles de múltiples genes (más de un síndrome en el mismo test)?

>> 50 respuestas



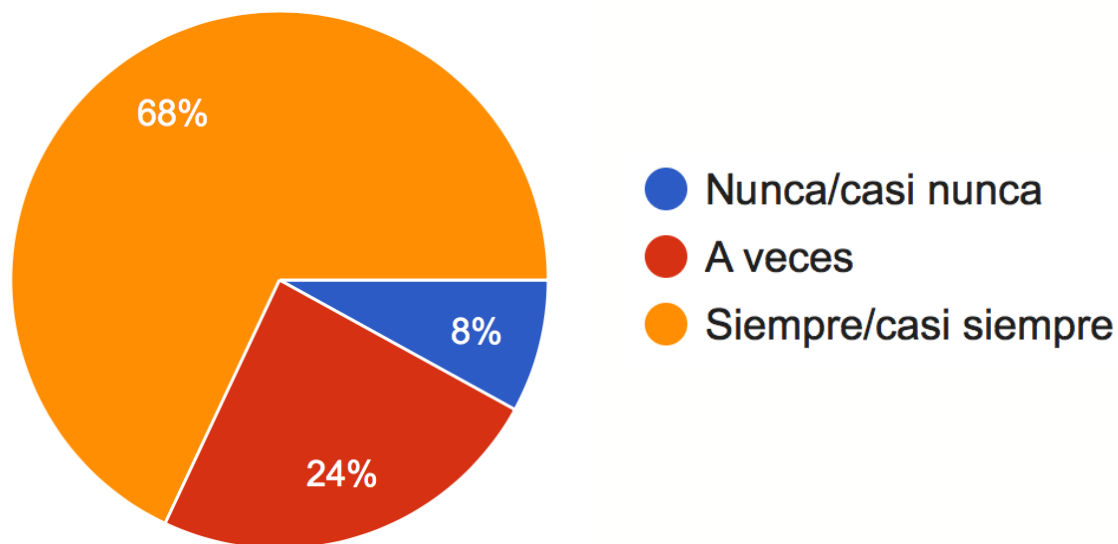
## ¿Requiere asistencia técnica de colegas/genetistas/bioquímicos para la interpretación de los resultados moleculares que recibe?

>> 50 respuestas



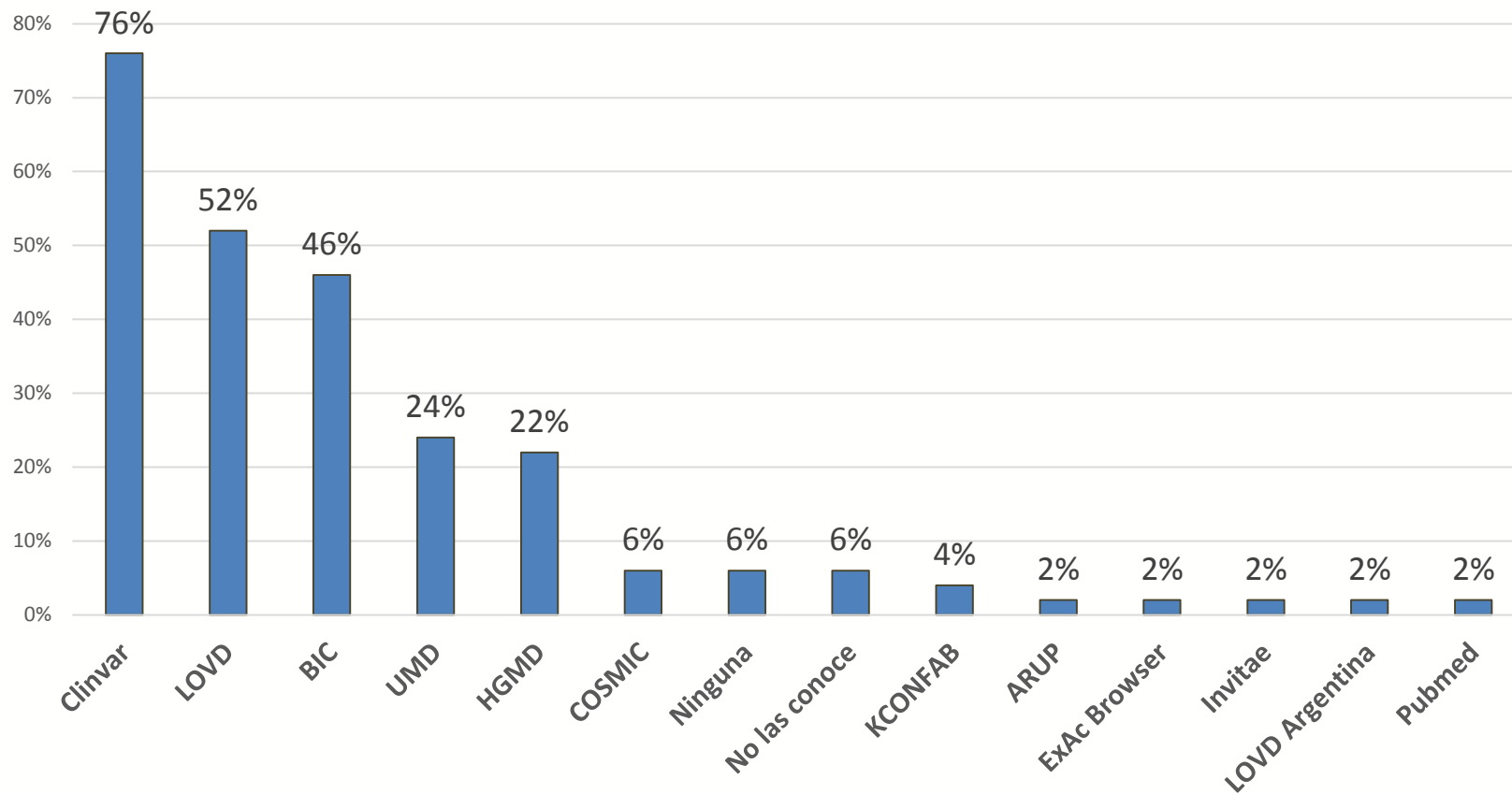
¿Realiza una búsqueda bibliográfica o en bases de datos, de los hallazgos moleculares de su paciente, más allá del informe de laboratorio?

>> 50 respuestas



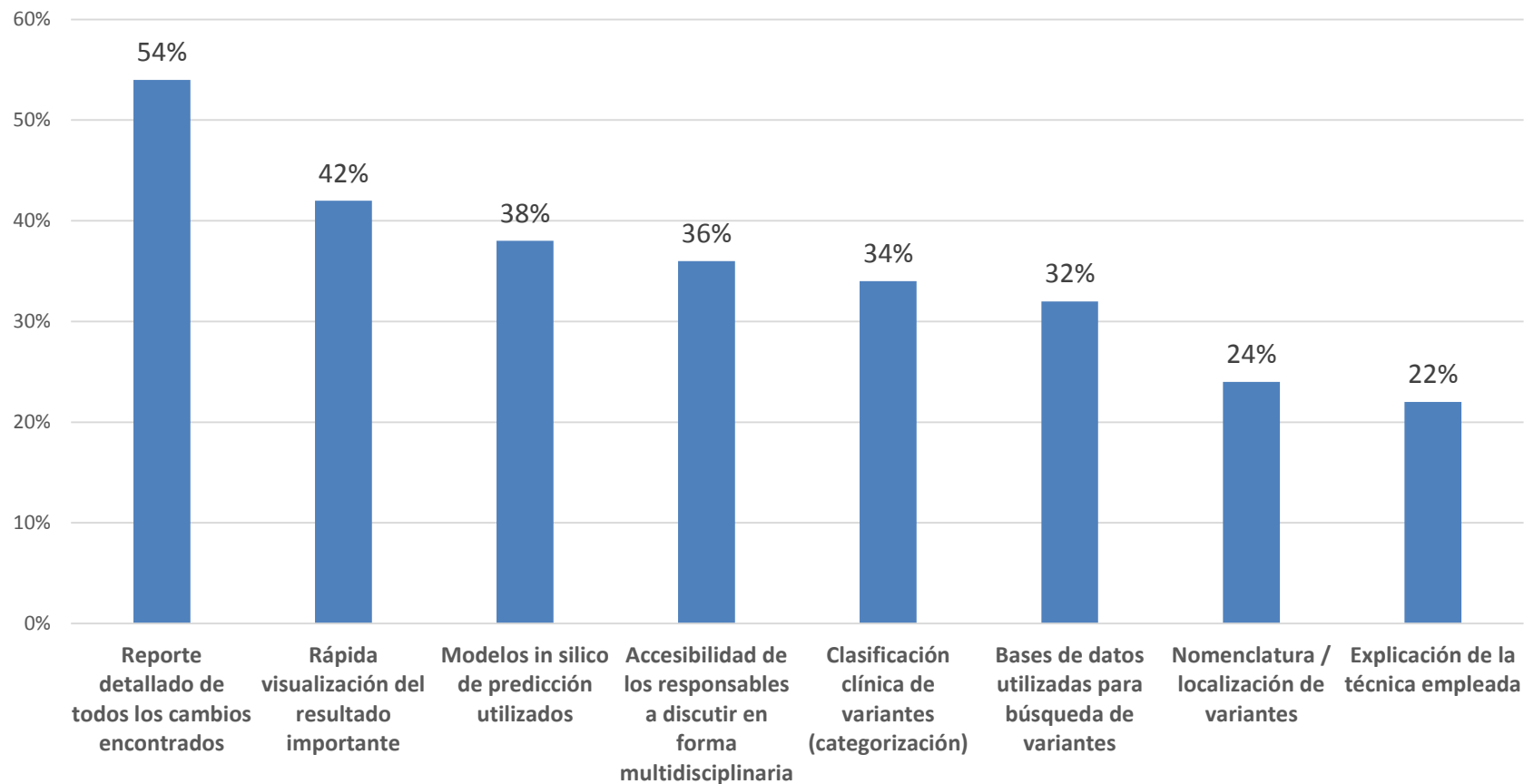
## ¿Cuál/es de las siguientes bases de datos utiliza para buscar variantes genómicas? (Marque todas las que correspondan.)

>> 50 respuestas



Indique en qué grupo de componentes del informe de laboratorio nota mayor disparidad/errores/déficits entre los resultados que recibe.  
(Marque sólo los que sean más relevantes para usted.)

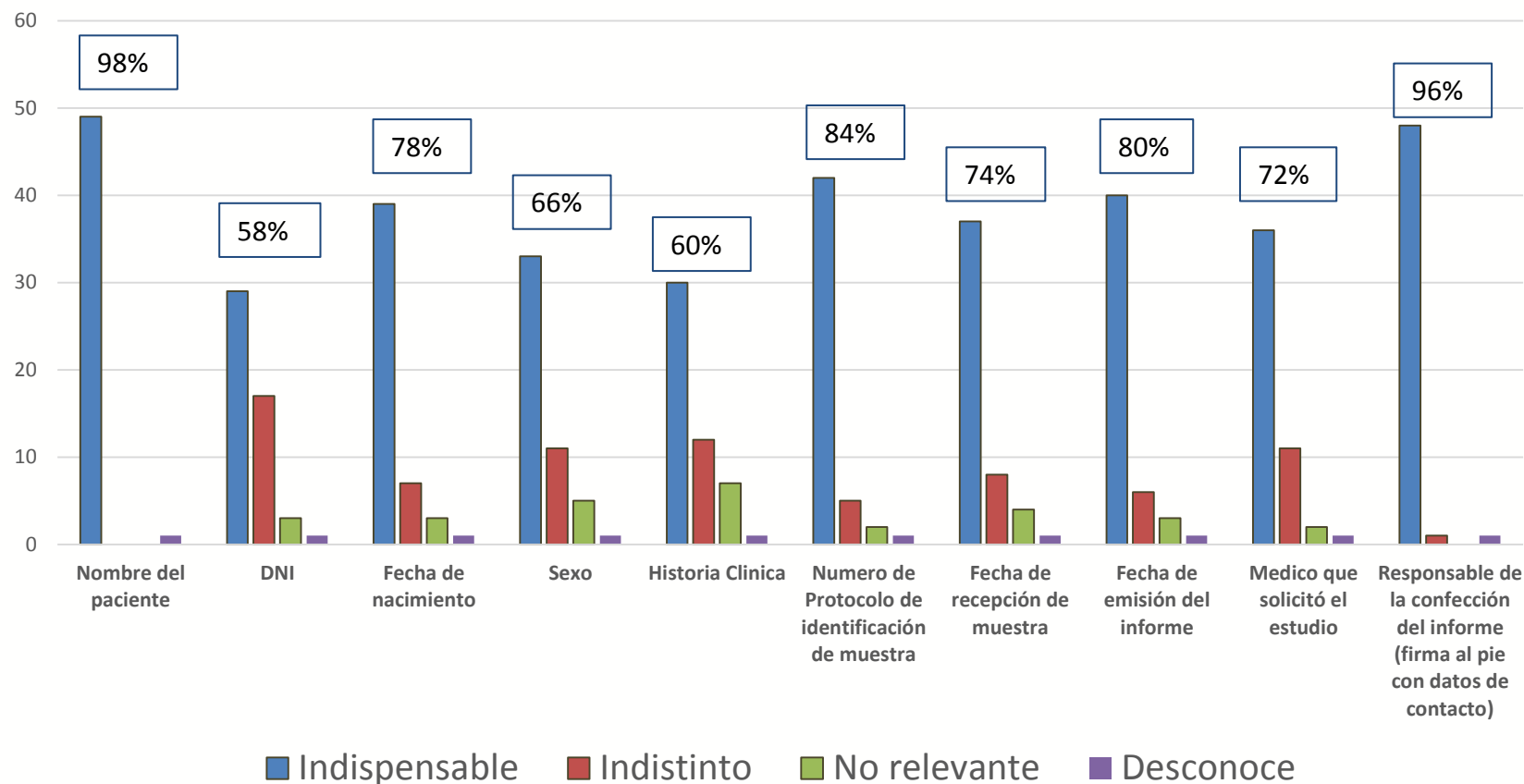
>> 50 respuestas



# Datos identificatorios

Indique la relevancia que tienen para usted en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio.

>> 50 respuestas

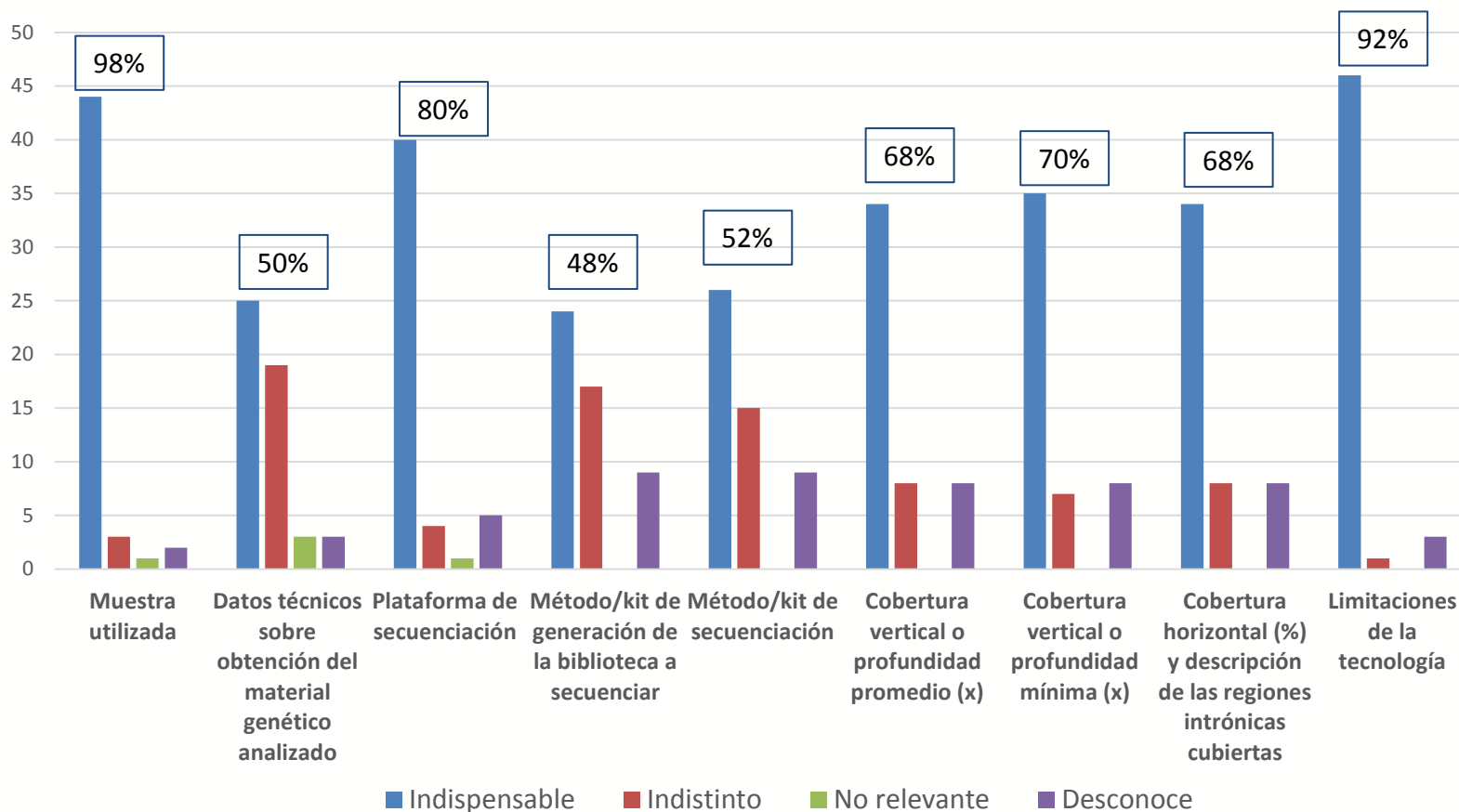




# Muestra y especificaciones técnicas

Indique la relevancia que tienen para usted en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio.

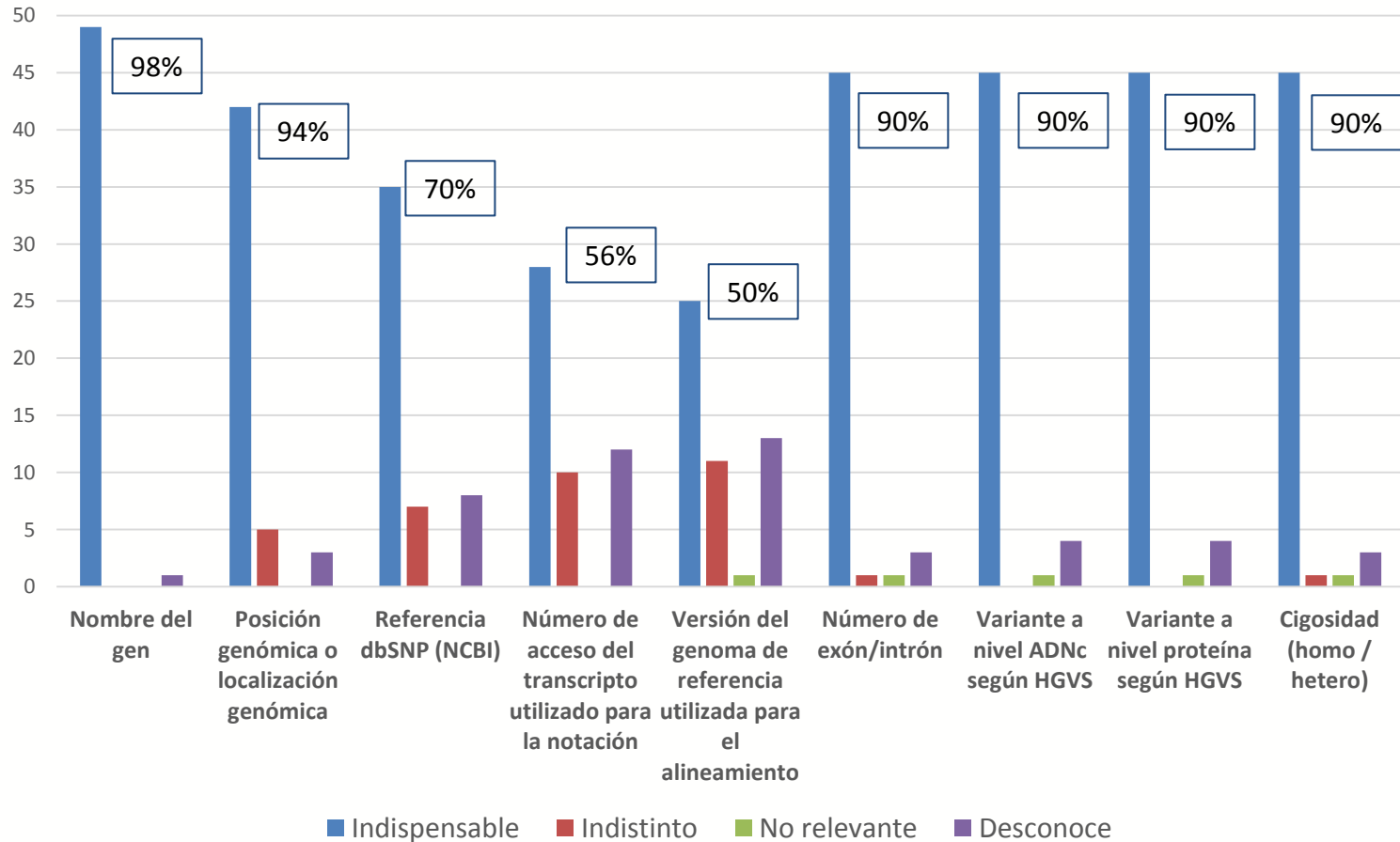
>> 50 respuestas



# Nomenclatura / Notación

Indique la relevancia que tienen para usted en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio.

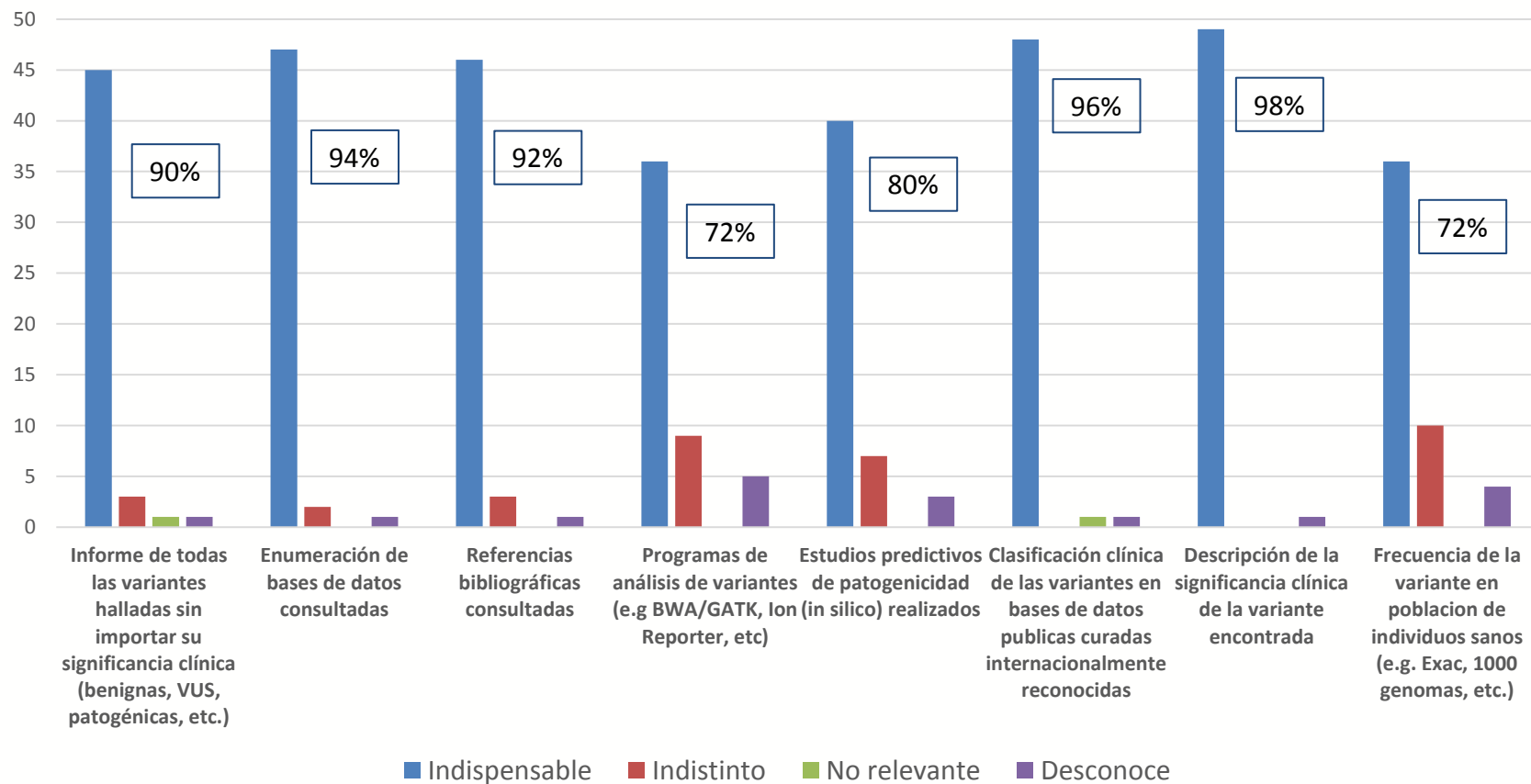
>> 50 respuestas



# Búsqueda y clasificación de variantes

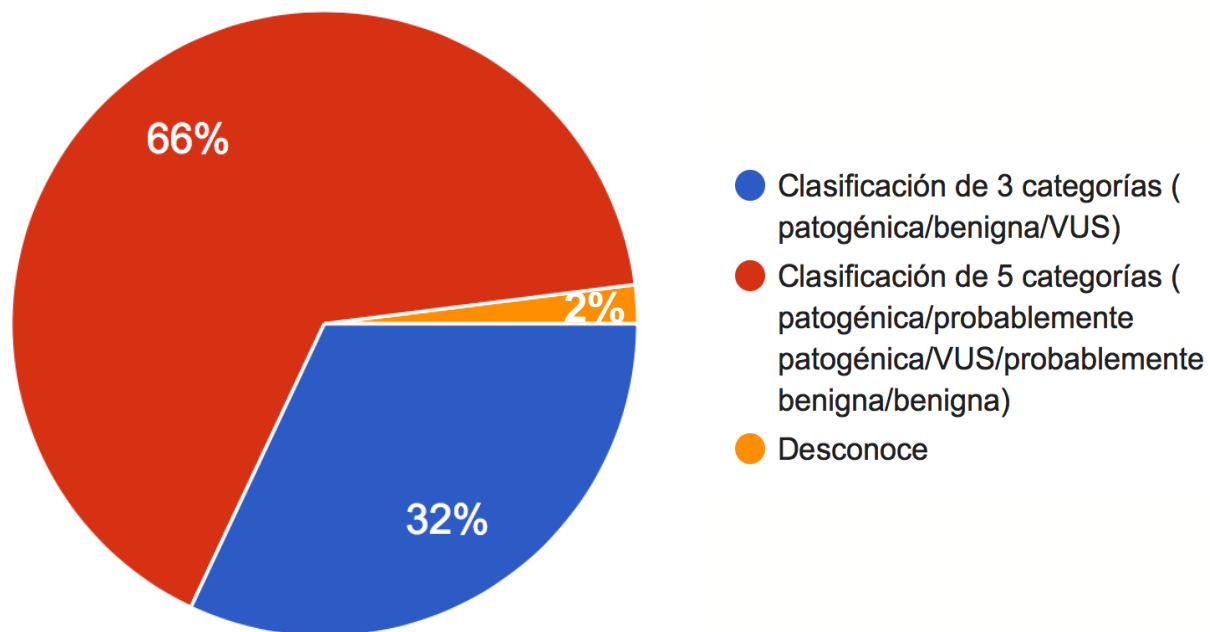
Indique la relevancia que tienen para usted en su actividad clínica de AGO los siguientes grupos de componentes del informe de laboratorio.

>> 50 respuestas



¿Qué categorización de variantes considera más adecuada para el manejo clínico de pacientes?

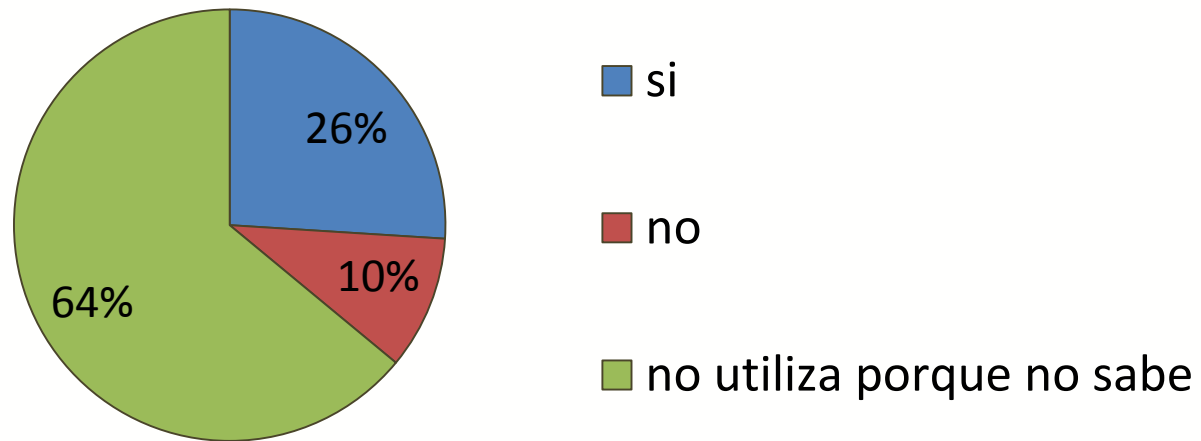
>> 50 respuestas



# Búsqueda y clasificación de variantes

¿Utiliza modelos bioinformáticos (in silico) de predicción de patogenicidad de variantes en forma personalizada, más allá de lo descripto en el informe de laboratorio?

>> 50 respuestas

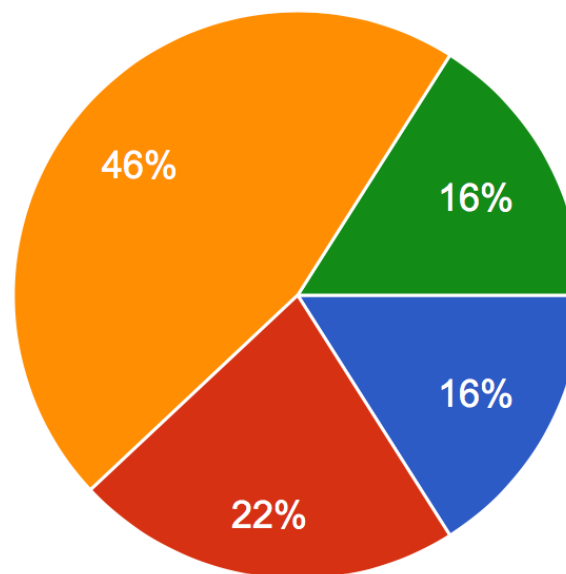


■ Polyphen  
■ SIFT

¿Utiliza guías internacionales de clasificación clínica de variantes (ej. ACMG) en forma habitual?

>> 50 respuestas

- Nunca/casi nunca
- A veces
- Siempre/casi siempre
- No utiliza porque no sabe hacerlo

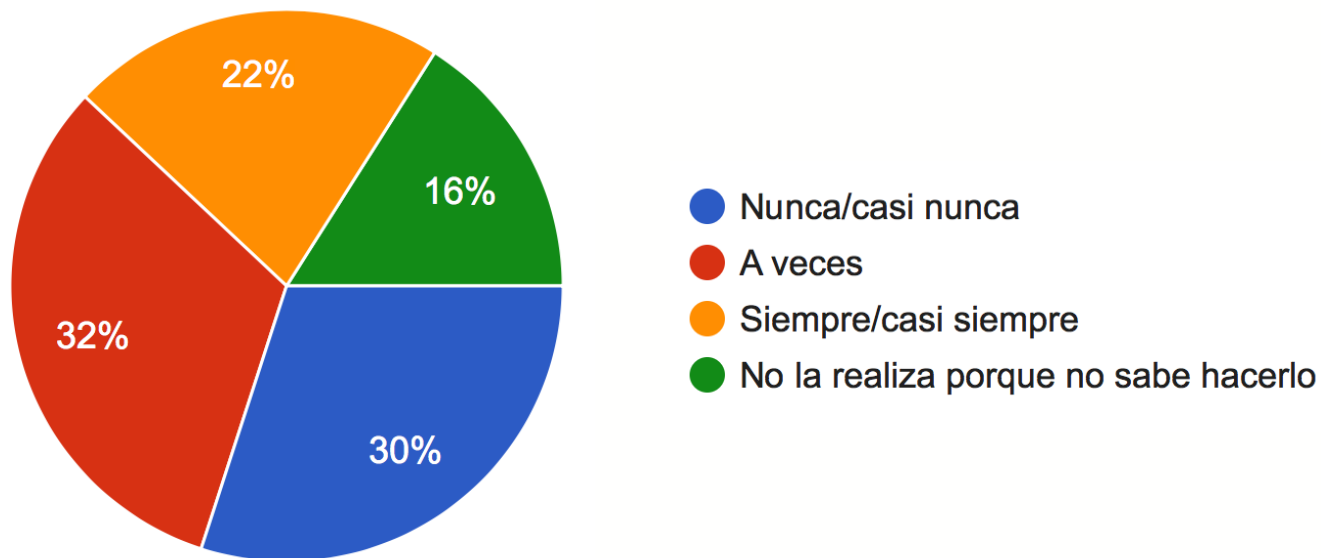


- ACMG
- NCCN
- ESMO
- ENIGMA
- Invitae®

# Búsqueda y clasificación de variantes

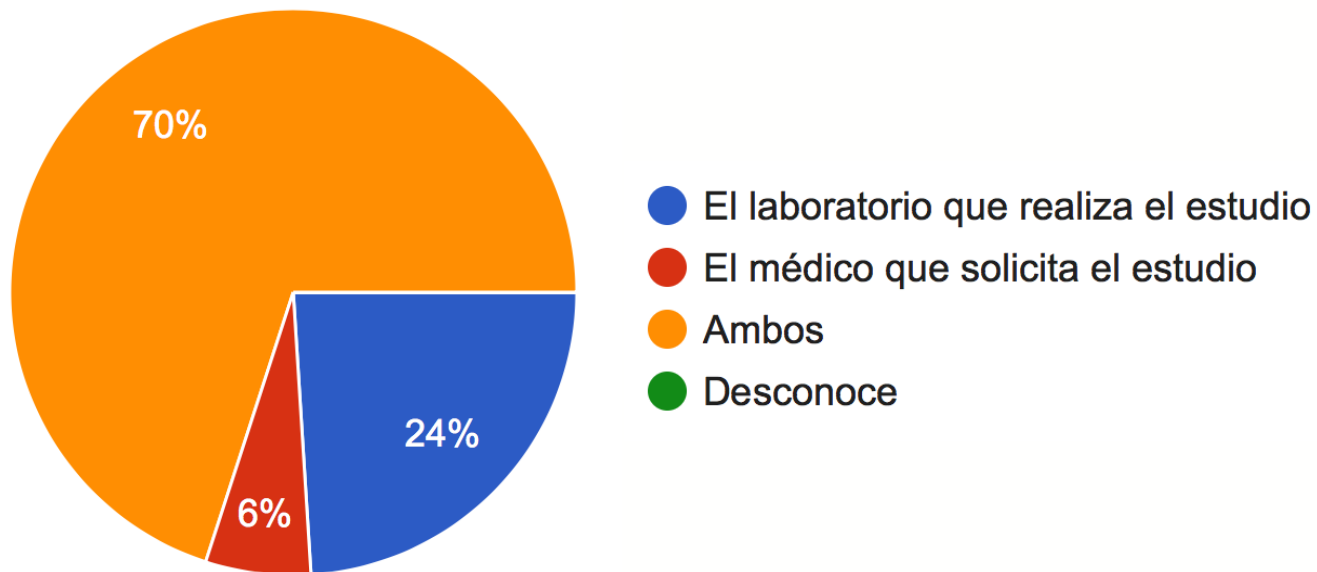
¿Realiza usted mismo la categorización clínica de variantes encontradas en sus pacientes, independientemente de la informada por el laboratorio?

>> 50 respuestas



¿Quién considera usted que debe realizar la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio?

>> 50 respuestas

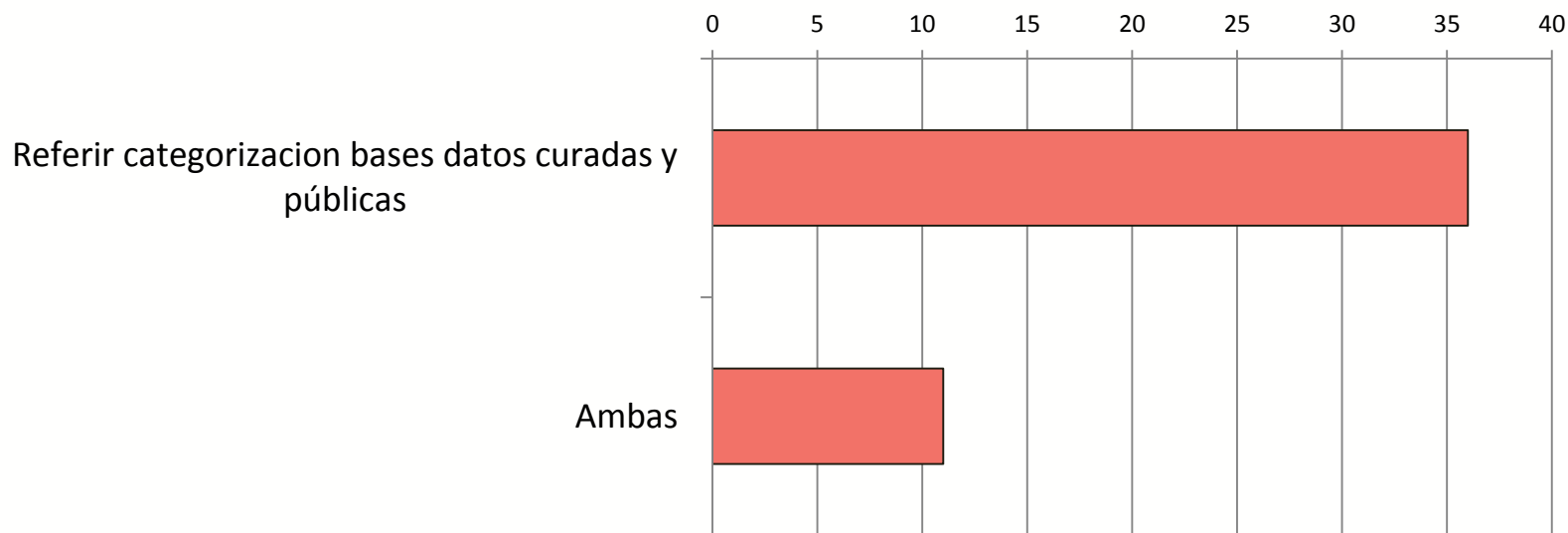




# Búsqueda y clasificación de variantes

Con respecto a la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio, usted considera que (puede marcar más de una opción):

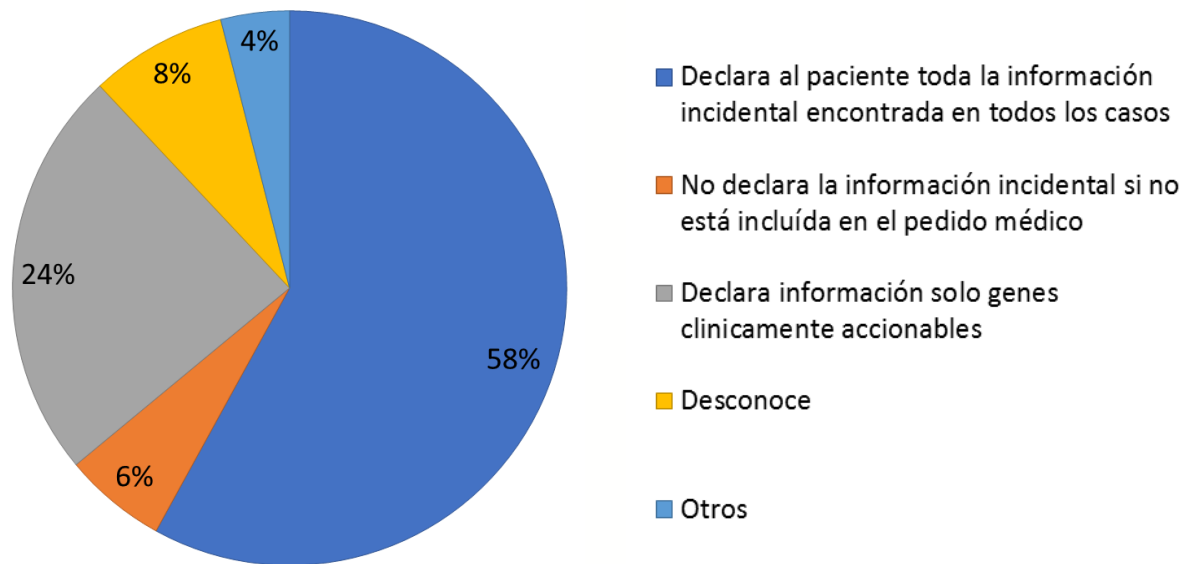
>> 47 respuestas



# Búsqueda y clasificación de variantes

En relación a la información proveniente de paneles comerciales de múltiples genes (que no pueden modificarse). Cuando aparece una variante incidental (mutación patogénica no explicada por el fenotipo) encontrada en otros genes del panel no incluidos en el período médico, ¿cuál es su postura?

>> 50 respuestas



Otros:

- Declara lo que indique el consentimiento informado (2).



Las siguientes preguntas están dirigidas solamente a estudios de susceptibilidad genética al cáncer, involucrando cualquier determinación molecular realizada por sospecha de cáncer heredo-familiar.

\*Obligatorio

1. ¿Realiza estudios de NGS para cancer heredo-familiar en su laboratorio? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No (En el caso de que no los realice, le pedimos responda el cuestionario que figura a continuación con las opciones que a Ud le parezcan más adecuadas)

2. ¿Los estudios moleculares realizados en su laboratorio requieren de un consentimiento informado especialmente elaborado para tal fin y firmado por el paciente? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí
- No
- A veces

3. Si contestó "a veces", explique cuando sí y cuándo no

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

4. Tiene su laboratorio alguna política establecida con respecto a la entrega del informe de resultados? \*

Marca solo un óvalo.

- Se lo damos al paciente y que él decida que hacer con el informe
- Se lo damos al médico que solicitó el estudio y le avisamos al paciente para que reciba el asesoramiento
- Se lo damos a ambos (médico y paciente)
- Otro: \_\_\_\_\_

Datos identificatorios

5. Indique cuál de los siguientes datos están incluidos en el informe de resultados expedido por su laboratorio (marque todos los que considere necesarios) \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Nombre del paciente
- DNI
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Historia Clínica
- Número de Protocolo de identificación de muestra
- Fecha de recepción de muestra
- Fecha de emisión del informe
- Médico que solicitó el estudio
- Responsable de la confección del informe (firma al pie con datos de contacto)
- Otro: \_\_\_\_\_

Muestra y especificaciones técnicas

6. Indique la relevancia que tiene para Ud la presencia de cada uno de los siguientes datos técnicos en el Informe de laboratorio \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Muestra utilizada (sangre, saliva, tejido extraído de parafina, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Datos técnicos sobre obtención del material genético analizado (proceso de extracción de ADN)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Plataforma de secuenciación (e.g. Ion Torrent PGM, MiSeq, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metodolofit de generación de la biblioteca a secuenciar	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metodolofit de secuenciación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cobertura vertical o profundidad promedio (X) de la muestra en la secuenciación	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cobertura vertical o profundidad mínima (X) aceptada para informar una variante	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cobertura horizontal (%) y descripción de las regiones intrónicas cubiertas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Limitaciones de la tecnología (regiones no cubiertas, regiones homopoliméricas difíciles, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Enumere las especificaciones técnicas que no figuren en la lista anterior y que Ud considere indispensable

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

8. Qué parámetros de calidad utiliza en su análisis? (marque todos los que considere necesarios) \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Cobertura horizontal
- Cobertura vertical
- Ninguno
- Otro: \_\_\_\_\_

9. ¿Qué validaciones realiza su laboratorio? (marque todas las que correspondan) \*

Selecciona todos los que correspondan.

- Validación externa a través de un centro de referencia (e.g. EMQN)
- Validación interlaboratorios y/o mediante estándares de referencia (e.g. Horizon, NIST)
- No realizo validaciones
- Otro: \_\_\_\_\_

10. ¿Qué tipo de archivos electrónicos guarda luego del análisis? (marque todas las opciones que correspondan) \*

Selecciona todos los que correspondan.

- .bam
- .vcf
- Archivos de trabajo obtenidos durante el análisis (i.e evidencia de los pasos realizados para la categorización de variantes, resultados de la validación)
- Informe

11. ¿Cuánto tiempo considera que debe guardar los archivos mencionados? \*

Marca solo un óvalo por fila.

	6 meses	1 año	Otro
Bam	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vcf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Archivos de trabajo	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Informe	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

12. Si respondió "otro" por favor indique a cuánto tiempo se refiere

\_\_\_\_\_

13. Indique si confirma la presencia de las variantes por un método alternativo/independiente (e.g. mediante secuenciación de Sanger) \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Si	No
Patogénicas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
VUS	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Benignas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

14. Indique el método utilizado para las que haya respondido "si"

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

15. ¿Existe algún criterio diferente al significado clínico, que Ud. utilice para definir las variantes que necesitan ser confirmadas por un método alternativo? \*

Marca solo un óvalo.

- Si
- No
- No sabe

16. Si respondió "Si" por favor indique cual/es

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Nomenclatura / Notación

17. Indique la relevancia que tiene para Ud la presencia de cada uno de los siguientes datos de notación de cada variante hallada en el informe de laboratorio \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Nombre del gen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Posición genómica o localización genómica (e.g. NC_000017.10.g.41223094T>C (GRCh37) o alternativamente Chr17:41223094 (GRCh37))	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Referencia dbSNP (NCBI) (e.g. rs1799966)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Número de acceso del transcripto utilizado para la notación (e.g. NM_001081128.3 o LRG_292)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Versión del genoma de referencia utilizada para el alineamiento (e.g. GRCh37/hg19)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Número de exón/intrón	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Variante a nivel ADNc según HGVS (e.g. c.3386G>T)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Variante a nivel proteína según HGVS (e.g. p.Arg1129Leu)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Cigotidad (homo / hetero)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

18. Enumere los datos de notación que no figuren en la lista anterior y que considere indispensables

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Búsqueda y clasificación de variantes

19. Indique la relevancia que tienen para Ud. cada uno de los siguientes datos para un informe de laboratorio \*

Marca solo un óvalo por fila.

	Indispensable	Indistinto	No relevante	Desconoce
Informe de todas las variantes halladas sin importar su significancia clínica (benignas, VUS, patogénicas, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Enumeración detallada de las bases de datos consultadas para buscar variantes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Referencias bibliográficas consultadas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Programas de análisis de variantes (e.g. BWA/GATK, Ion Reporter, etc)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Estudios predictivos in silico realizados	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clasificación clínica de las variantes en bases de datos públicas curadas internacionalmente reconocidas	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Descripción de la significación clínica de la variante encontrada	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Frecuencia de la variante en población de individuos sanos (e.g. Exac, 1000 genomas, etc.)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

20. Enumere cualquier dato de variantes que no esté mencionado en la lista anterior y que considere indispensable

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

21. ¿Utiliza modelos in silico de predicción de patogenicidad? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí  
 No *Pasa a la pregunta 23.*

*Pasa a la pregunta 23.*

### Búsqueda y clasificación de variantes

22. ¿Cuáles modelos in silico de predicción de patogenicidad utiliza?

---

---

---

---

---

### Búsqueda y clasificación de variantes

23. ¿Qué categorización de variantes considera más adecuada para un informe de laboratorio? \*

Marca solo un óvalo.

- Clasificación de 3 categorías (patogénica/benigna/VUS)  
 Clasificación de 5 categorías (patogénica/probablemente patogénica/VUS/probablemente benigna/benigna)  
 Desconoce  
 Otro: \_\_\_\_\_

24. ¿Quién considera ud que debe realizar la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio? \*

Marca solo un óvalo.

- El laboratorio que realiza el estudio  
 El médico que solicita el estudio *Pasa a la pregunta 26.*  
 Ambos  
 Desconoce *Pasa a la pregunta 26.*  
 Otro: \_\_\_\_\_ *Pasa a la pregunta 26.*

### Búsqueda y clasificación de variantes

25. Con respecto a la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio, usted considera que (puede marcar más de una opción):

Selecciona todos los que correspondan.

- El laboratorio debe referir en el informe la categorización dada por bases de datos públicas, curadas, previamente establecidas  
 El laboratorio debe realizar su propia categorización de variantes  
 Desconoce  
 Otro: \_\_\_\_\_

### Búsqueda y clasificación de variantes

26. ¿Considera que debería hacer una revisión periódica de las variantes identificadas? \*

Marca solo un óvalo.

- Sí  
 No *Pasa a la pregunta 28.*  
 Desconoce *Pasa a la pregunta 28.*

### Búsqueda y clasificación de variantes

27. ¿Con qué periodicidad le parece adecuada la revisión?

Marca solo un óvalo.

- Cada 6 meses  
 Anual  
 Desconoce  
 Otro: \_\_\_\_\_

### Búsqueda y clasificación de variantes

28. En el caso de que una variante identificada cambie su categorización clínica ¿cómo le parece más adecuado proceder? \*

Marca solo un óvalo.

- Contacto directo al paciente y envío de nuevo informe  
 Contacto con el médico que solicitó el estudio  
 Otro: \_\_\_\_\_

29. En el caso de información proveniente de paneles de múltiples genes comerciales (que no pueden modificarse) o exomas, su postura es: \*

Marca solo un óvalo.

- Informar las variantes encontradas en todos los genes incluidos en panel  
 Informar sólo las variantes encontradas en el subgrupo de genes requeridos por el especialista  
 Otro: \_\_\_\_\_

30. ¿Hay algún componente o concepto relacionado con los informes de NGS dirigidos a susceptibilidad genética al cáncer que le parezca relevante y no haya sido tenido en cuenta en este cuestionario? ¿Cuáles? ¿Por qué?

---

---

---

---

---

Con la tecnología de  



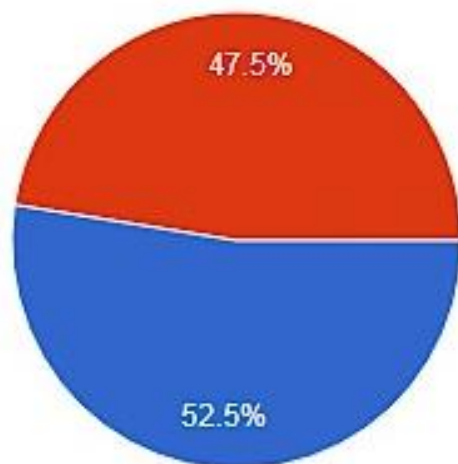

Informe realizado por el Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Ministerio de Salud de La Nación.

Enero 2018



## ¿Realiza estudios NGS para cáncer heredo familiar en su laboratorio?

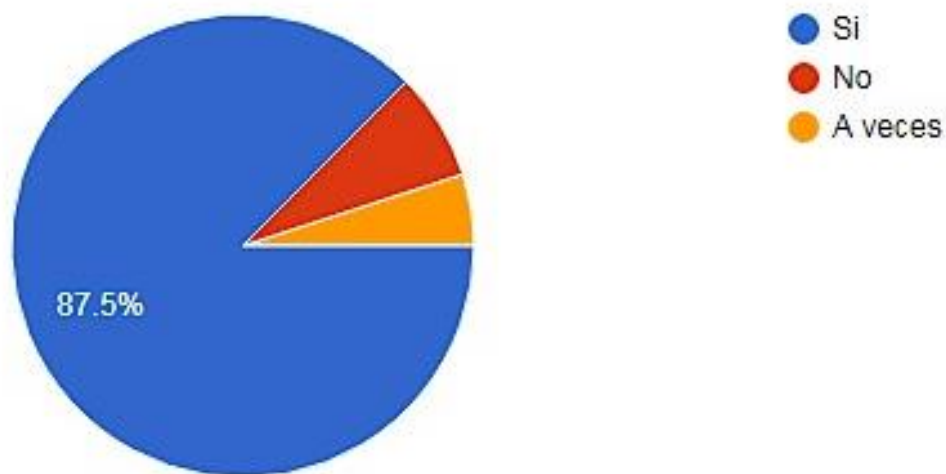
>> 40 respuestas



- Si
- No (En el caso de que no los realice, le pedimos responda el cuestionario que figura a continuación con las opciones que a Ud le parezcan más adecuadas)

¿Los estudios moleculares realizados en su laboratorio requieren de un consentimiento informado especialmente elaborado para tal fin y firmado por el paciente?

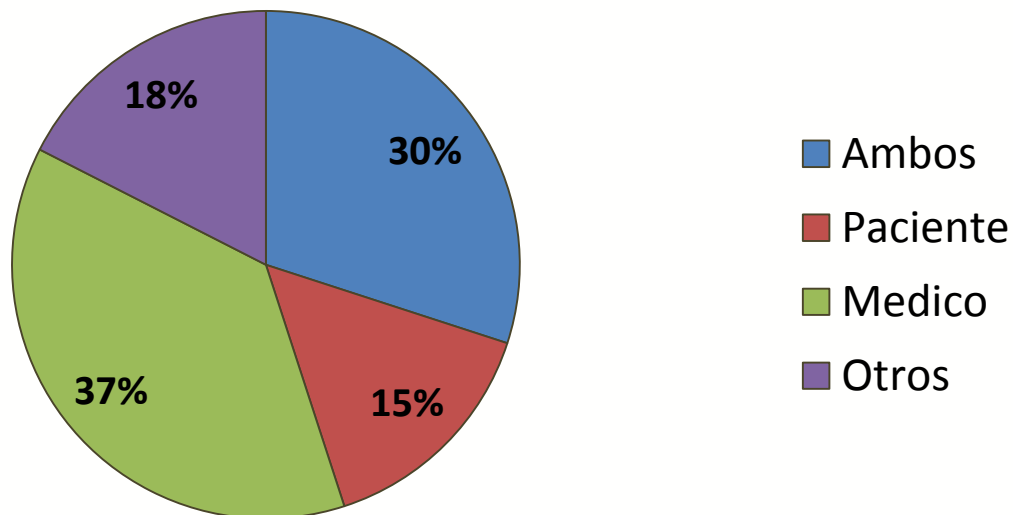
>> 40 respuestas



Un 12,5% no utilizan un consentimiento informado para ensayos genéticos.

# ¿Tiene su laboratorio alguna política establecida con respecto a la entrega del informe de resultados?

>> 40 respuestas



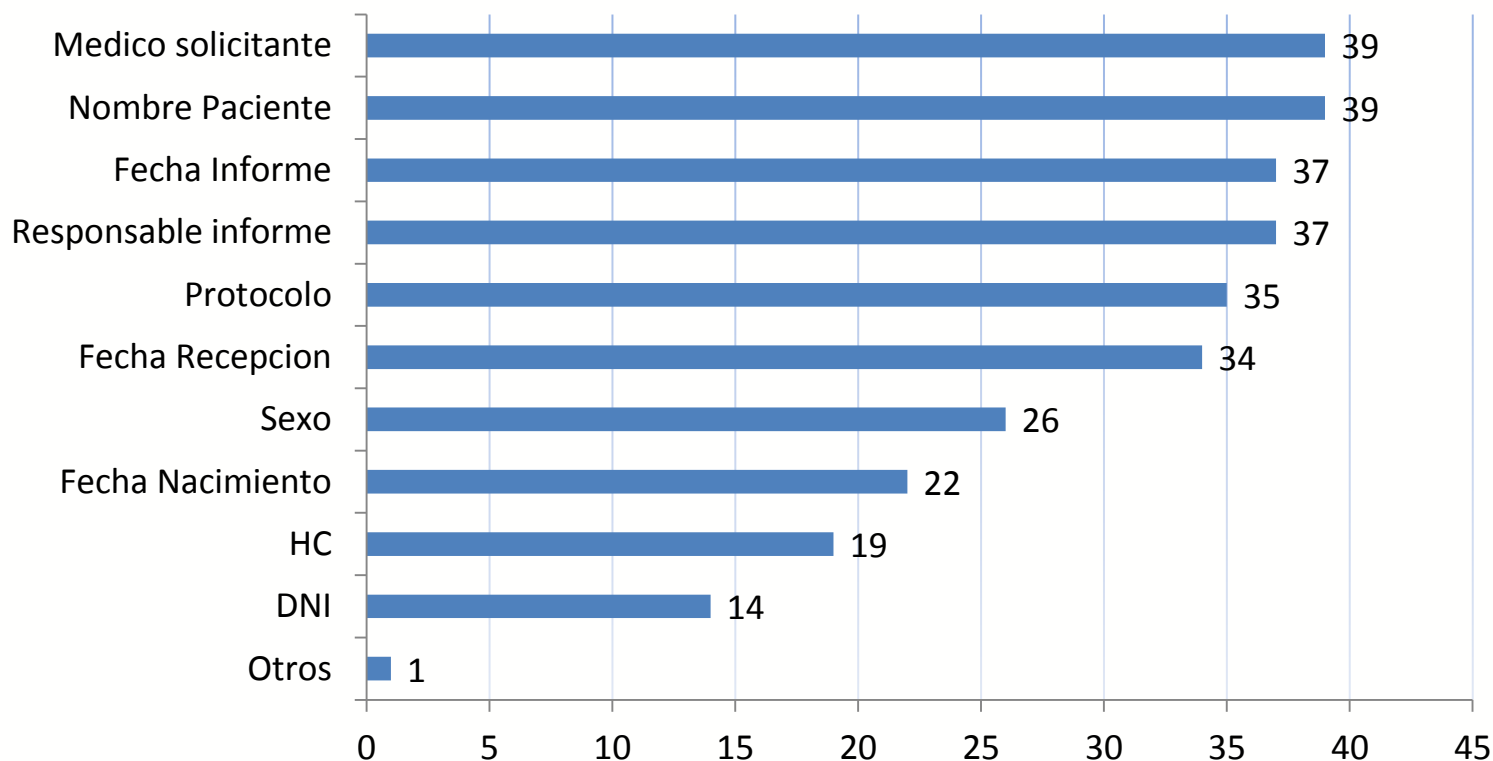
Otros:

- Acuerdo previo con paciente (3)
- HC informatizada (acceso sistema médico y paciente) (2)
- desconoce (2)

# Datos identificatorios

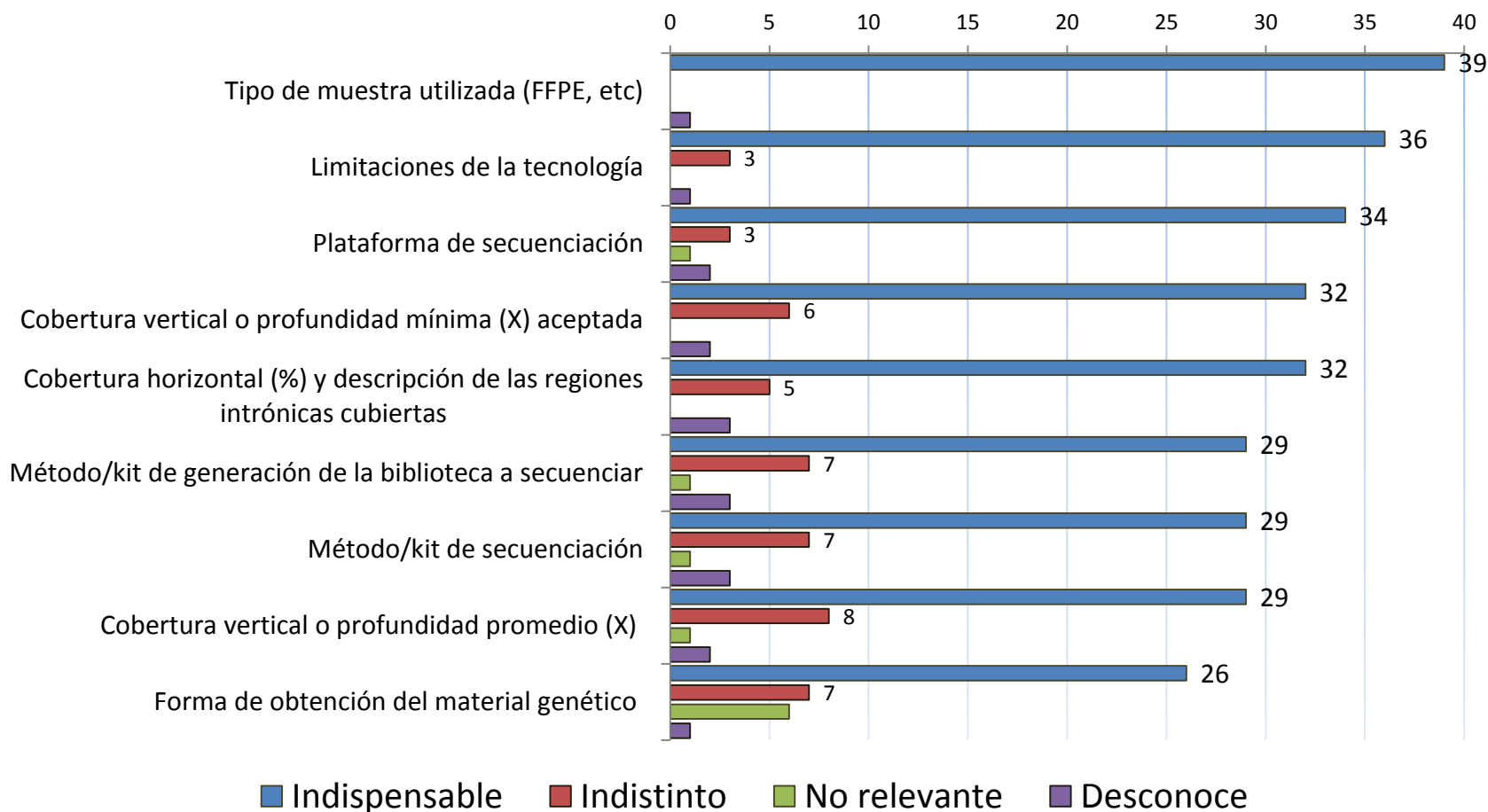
Indique cuáles de los siguientes datos están incluidos en el informe de resultados expedido por su laboratorio.  
(Marque todos los que considere necesarios.)

>> 40 respuestas



# Muestra y especificaciones técnicas

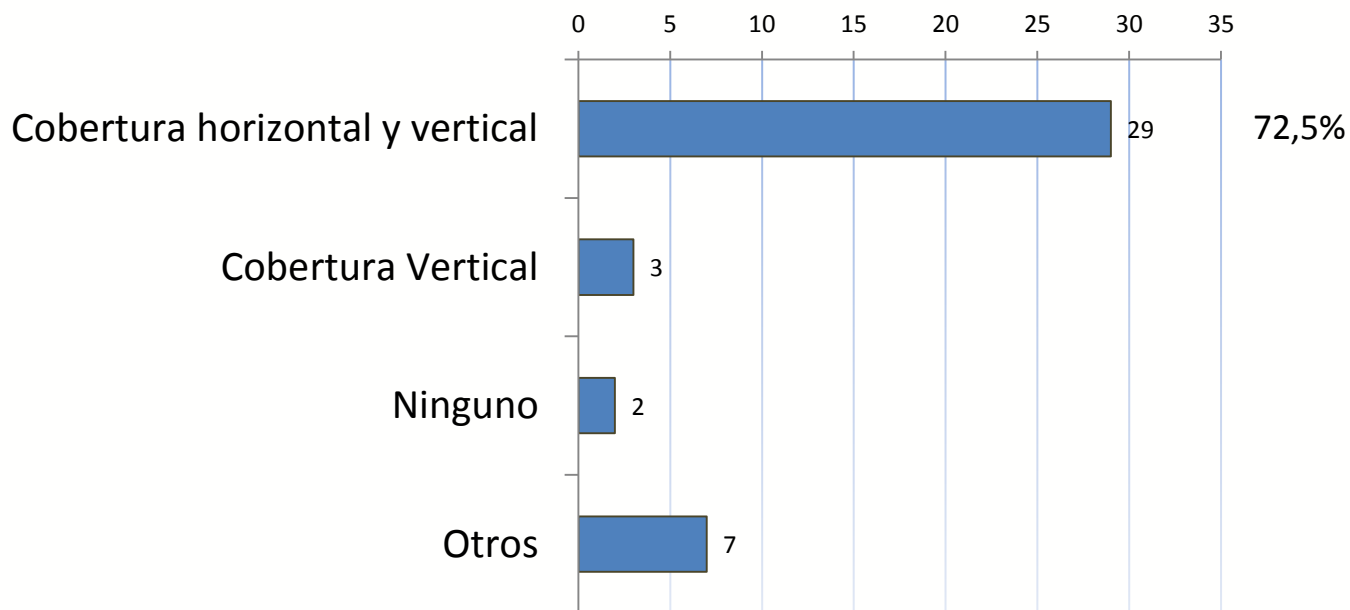
Indique la relevancia que tienen para usted la presencia de cada uno de los siguientes datos técnicos del informe de laboratorio.



# Muestra y especificaciones técnicas

¿Qué parámetros de calidad utiliza en su análisis?  
(Marque todos los que considere necesarios.)

>> 40 respuestas



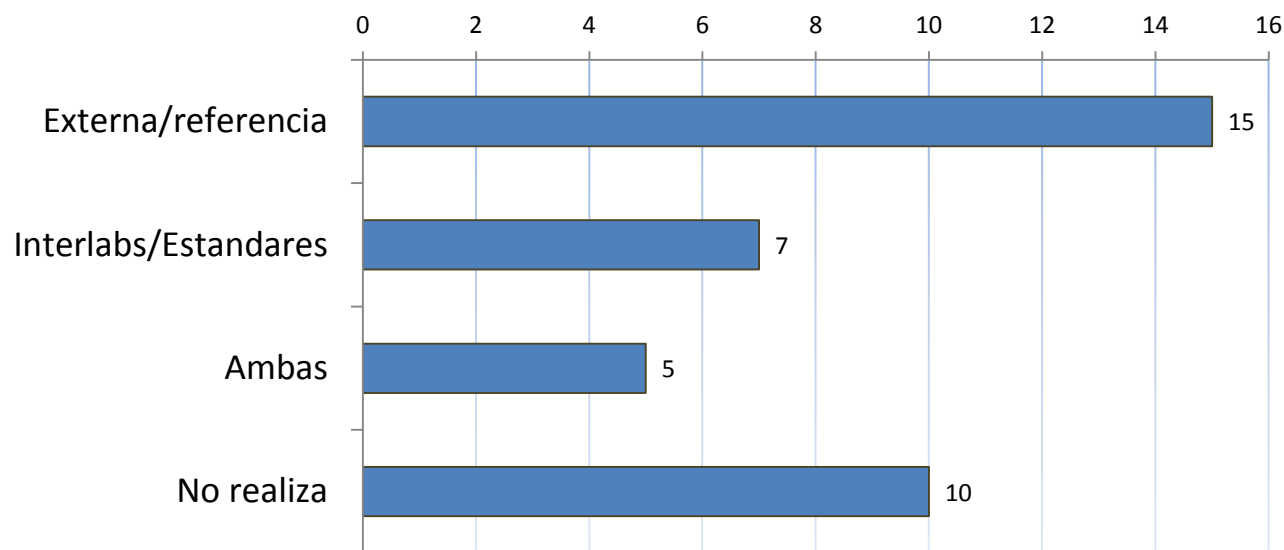
Otros:

- %Q30 (Q20/Q30)
- % uniformidad de lecturas
- Cantidad de lecturas
- Cobertura por amplicón
- Normalización (?)
- Desvío estándar en análisis de CNV

# Muestra y especificaciones técnicas

¿Qué validaciones realiza en su laboratorio?  
(Marque todas las que correspondan.)

>> 40 respuestas

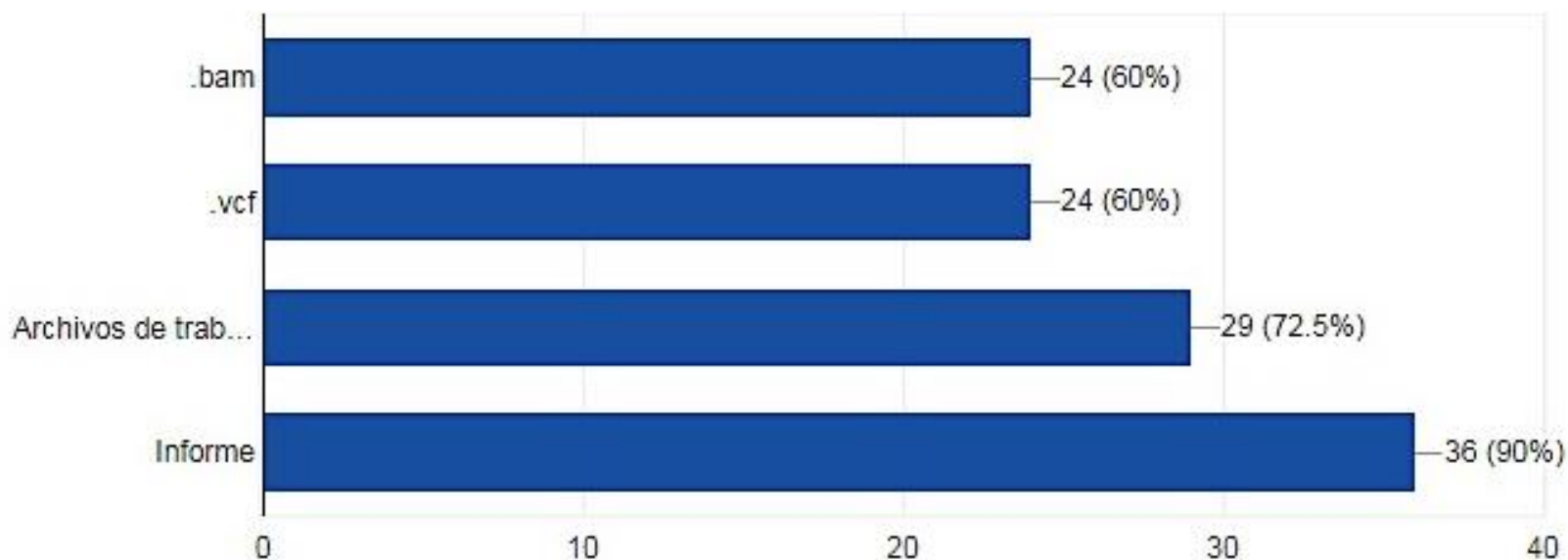


14/21 (67%) respuestas de los que hacen NGS hacen validaciones externas y/o con estándares de referencia.

# Muestra y especificaciones técnicas

¿Qué tipo de archivos electrónicos guarda luego del análisis?  
(Marque todas las opciones que correspondan.)

>> 40 respuestas



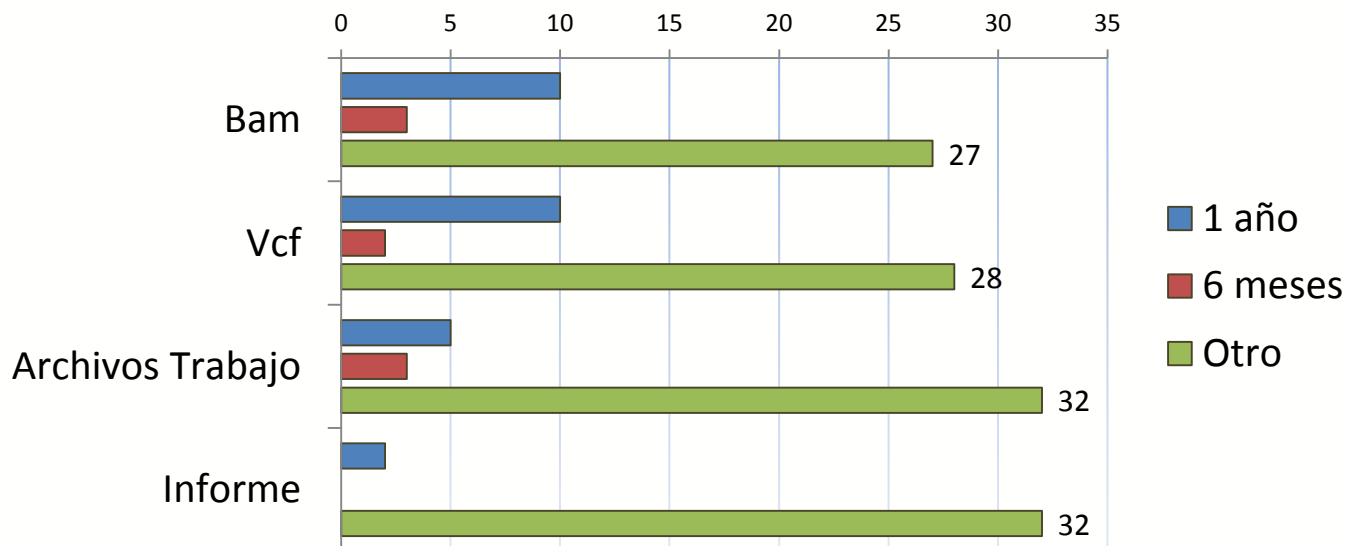
17/21 (81%) de los labs que hacen NGS guardan .bam



# Muestra y especificaciones técnicas

¿Cuánto tiempo considera que debe guardar los archivos mencionados?

>> 40 respuestas



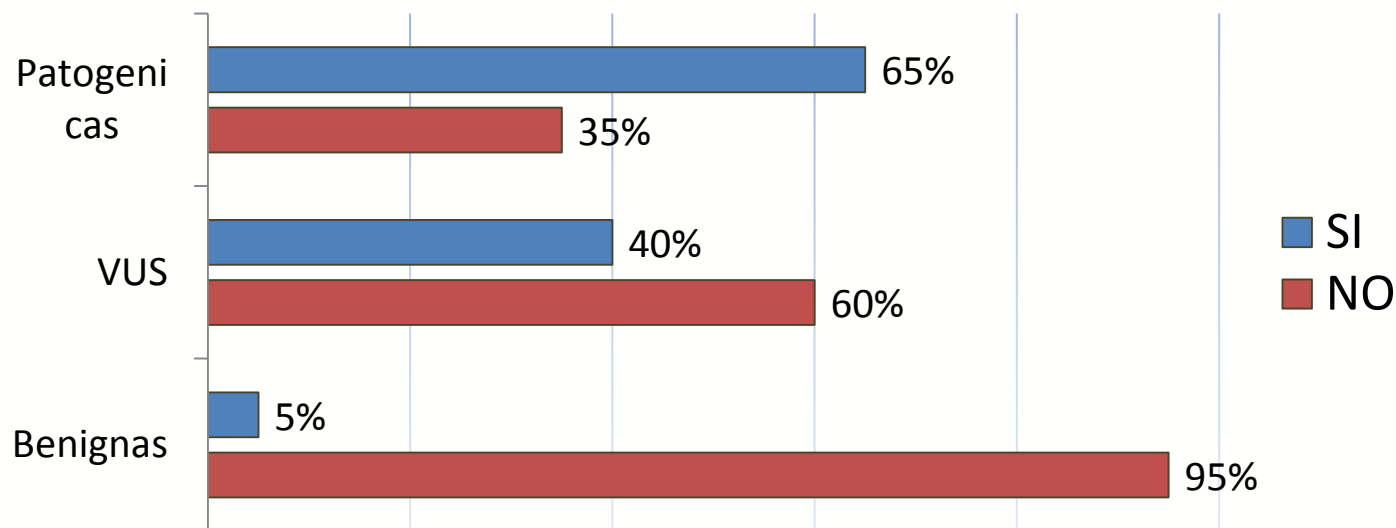
Otros:

- 10 años o más (15)
- Indefinidamente (6)
- Según legislación
- No está definido
- Entre 1-10 años

# Muestra y especificaciones técnicas

Indique si confirma la presencia de variantes por un método alternativo/independiente.  
(Por ejemplo, mediante secuencia de Sanger)

>> 40 respuestas



Indique método utilizado para las que haya respondido “sí”.

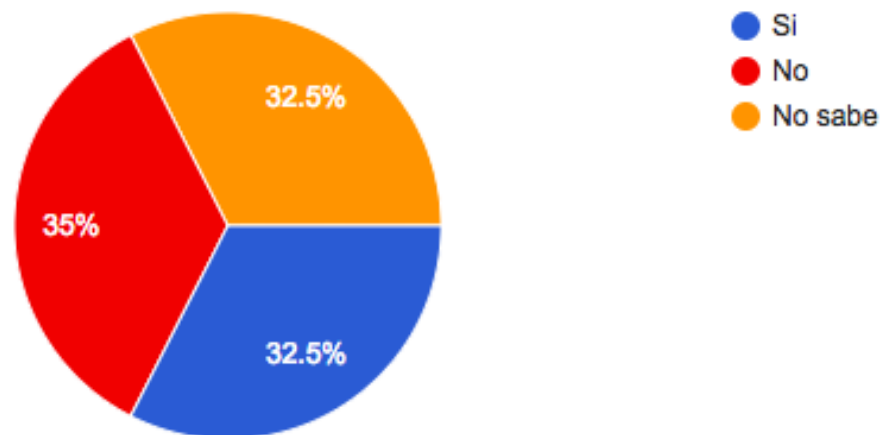
>> 29 respuestas

- SANGER 86% (25/29)

# Muestra y especificaciones técnicas

¿Existe algún criterio diferente al significado clínico que usted utilice para definir las variantes que necesitan ser confirmadas por un médico alternativo?

>> 40 respuestas



Si respondió “sí”, por favor indique cuál/es.

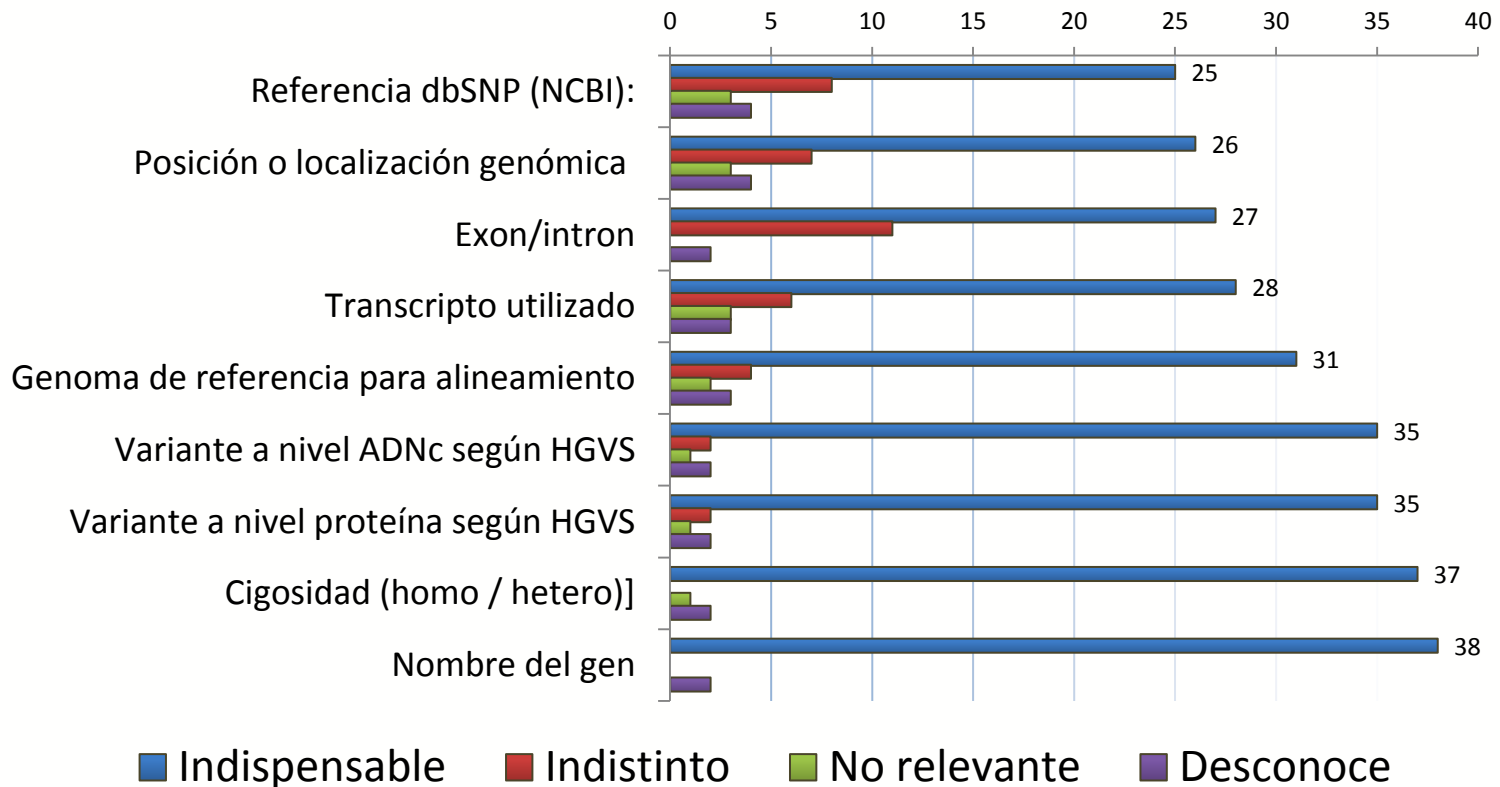
>> 15 respuestas

- Indels
- Frecuencia en corrida
- Profundidad
- Clasificación controvertida en bases de datos
- Variantes noveles

# Nomenclatura / Notación

Indique la relevancia que tiene para usted la presencia de cada uno de los siguientes datos de notación de cada variante hallada en el informe de laboratorio.

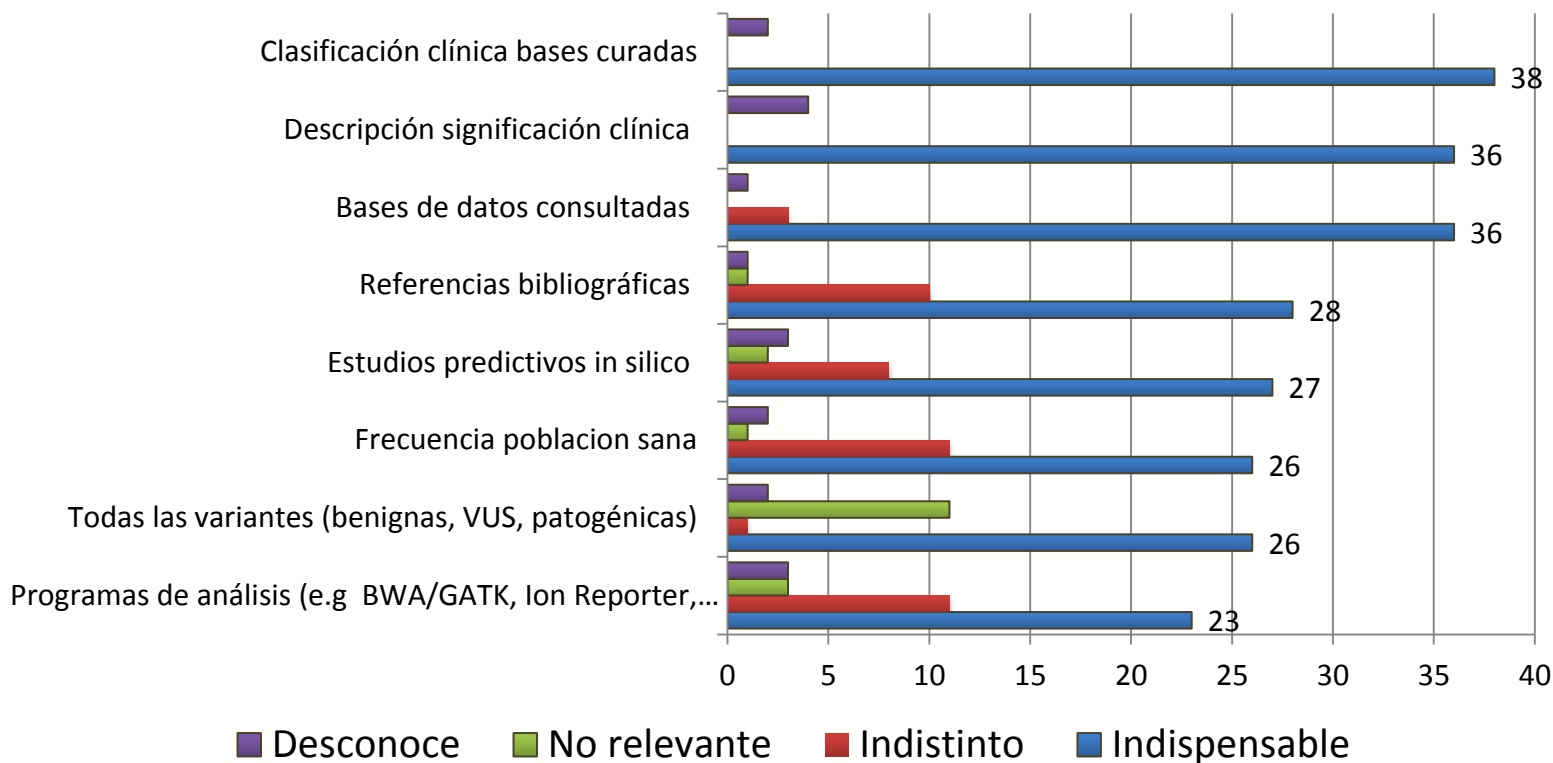
>> 40 respuestas



# Búsqueda y clasificación de variantes

Indique la relevancia que tienen para usted cada uno de los siguientes datos para un informe de laboratorio.

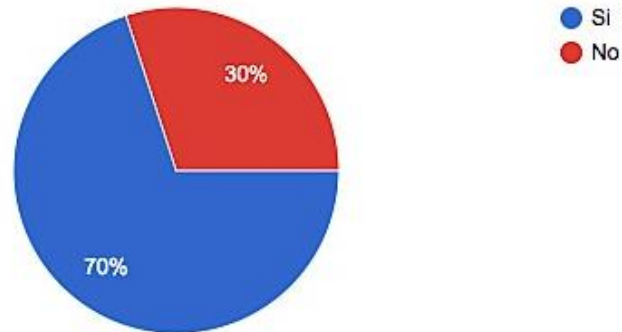
>> 40 respuestas



# Búsqueda y clasificación de variantes

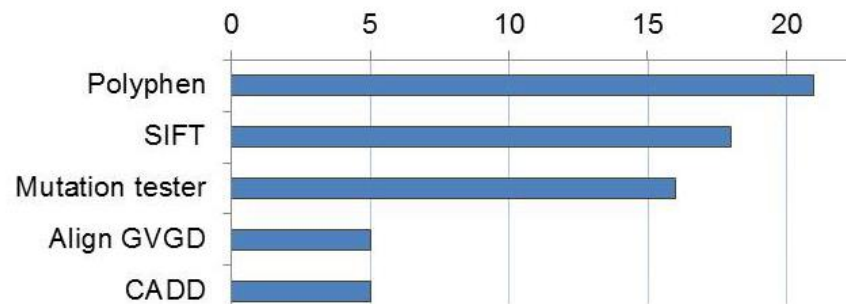
¿Utiliza modelos in silico de predicción de patogenicidad?

>> 40 respuestas



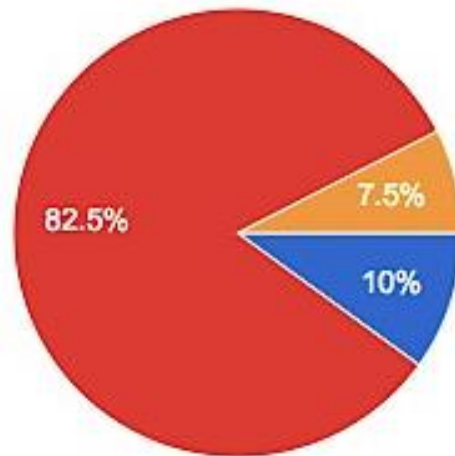
¿Cuáles modelos in silico de predicción de patogenicidad utiliza?

>> 25 respuestas



¿Qué categorización de variantes considera más adecuada para un informe de laboratorio?

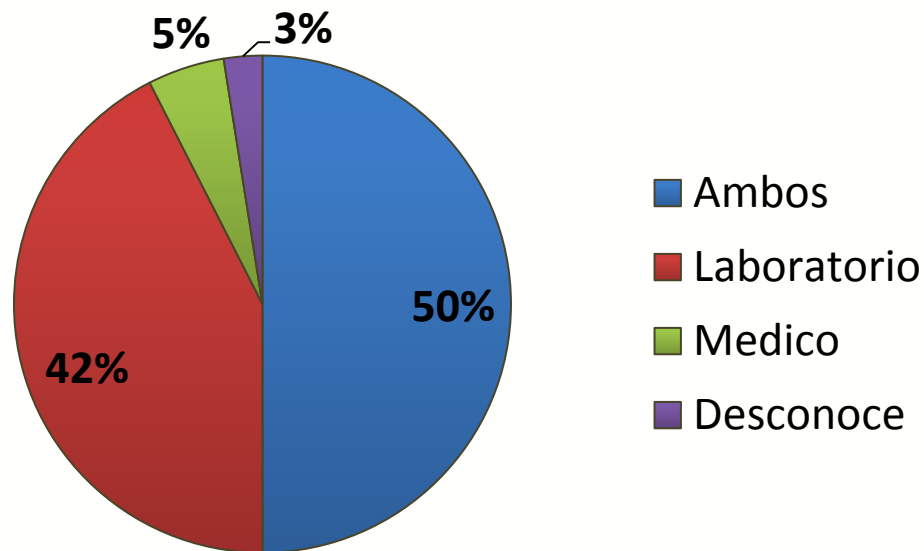
>> 40 respuestas



- Clasificación de 3 categorías (patogénica/benigna/VUS)
- Clasificación de 5 categorías (patogénica/probablemente patogénica/VUS/probablemente benigna/benigna)
- Desconoce

¿Quién considera usted que debe realizar la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio?

>> 40 respuestas

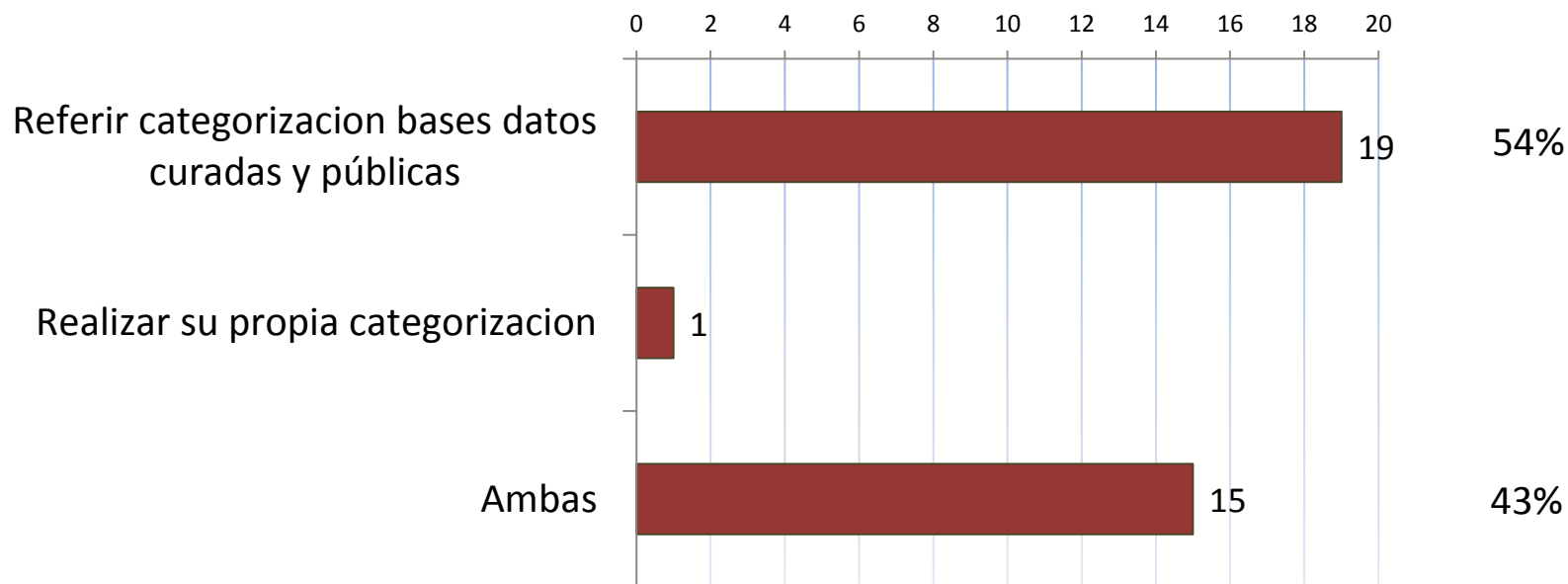




# Búsqueda y clasificación de variantes

Con respecto a la categorización clínica de las variantes halladas en el estudio, usted considera que (puede marcar más de una opción):

>> 35 respuestas

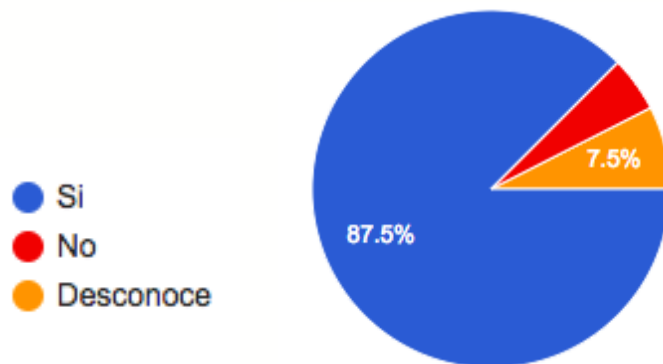


\* Opción ambas: 10/21 (48%) de los labs que hacen NGS

# Búsqueda y clasificación de variantes

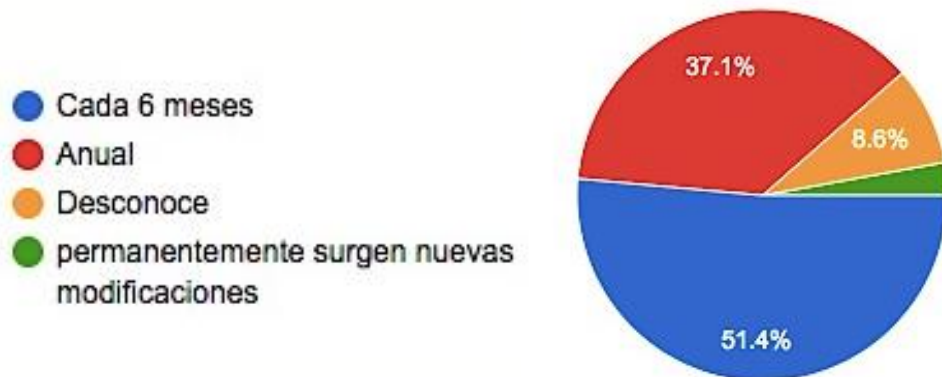
¿Considera que debería hacer una revisión periódica de las variantes identificadas?

>> 40 respuestas



¿Con qué periodicidad le parece adecuada la revisión?

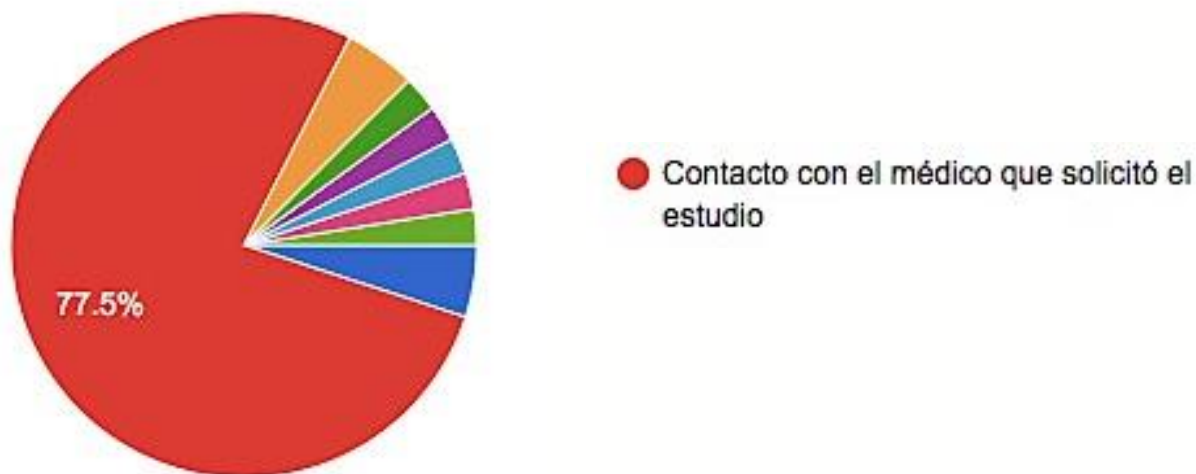
>> 35 respuestas



# Búsqueda y clasificación de variantes

En el caso de que una variante identificada cambie su categorización clínica, ¿cómo le parece más adecuado proceder?

>> 40 respuestas

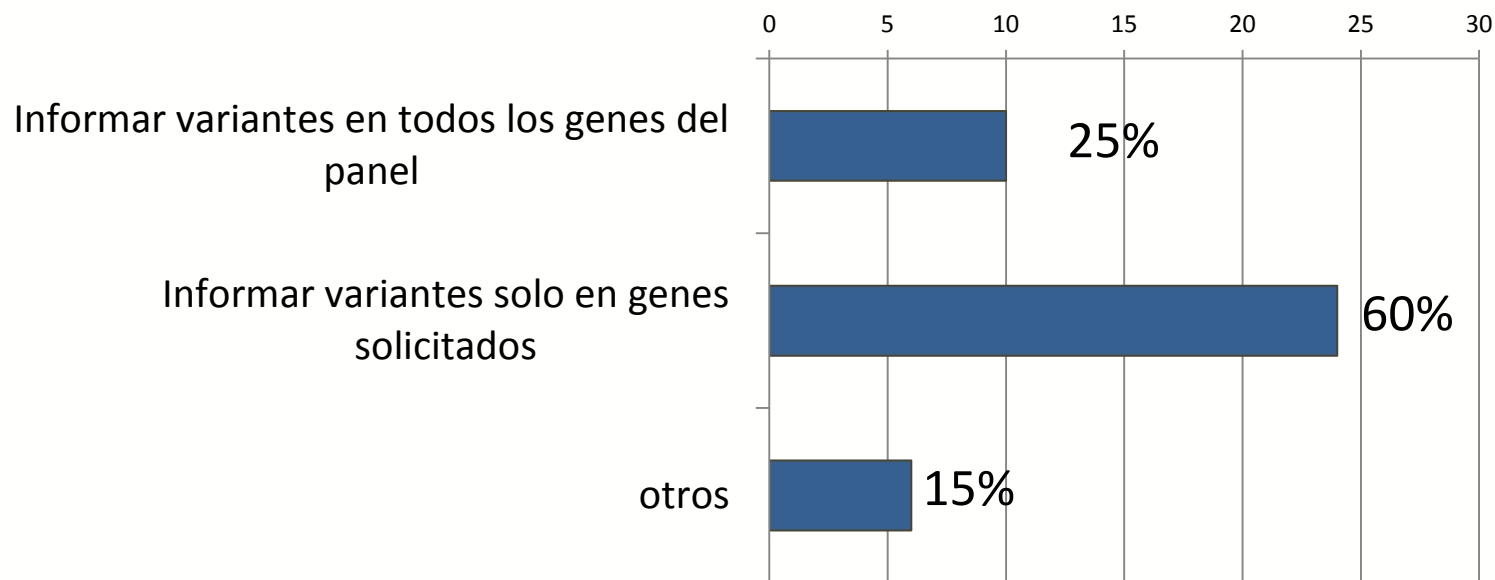


- Contacto directo al paciente (2)
- Contacto a medico y paciente (4)

# Búsqueda y clasificación de variantes

En el caso de información proveniente de paneles de múltiples genes comerciales (que no pueden modificarse) o exomas, su postura es:

>> 40 respuestas



- Informar al médico los hallazgos incidentales (3)
- Informar variantes solicitadas y mutaciones patogénicas en genes alta penetrancia (2)

Hay algún componente o concepto relacionado con los informes de NGS dirigidos a susceptibilidad genética al cáncer que le parezca relevante y no haya sido tenido en cuenta en este cuestionario? ¿Cuál/es? ¿Por qué?

>> 13 respuestas

- Incorporar en el consentimiento informado hallazgos incidentales.
- Incorporar comentarios sobre implicancias, ventajas, desventajas, riesgos, etc.
- Sugerir asesoramiento genético y consulta médica en el informe.
- Información clínica (patrón de herencia casos familiares, etc.).
- Aclarar si hacen análisis de CNV, con qué metodología y sensibilidad.
- Habilitación/Acreditación del laboratorio (Normas ISO, etc.).
- Necesidad de información clínica para el laboratorio.

