

V Reunión Académica Científica de la Sociedad Argentina de Mastología: Genética y cáncer de mama

Presentación

Dr. Eduardo González

Conferencias

I. Actualización: Diagnóstico Genético en Cáncer de Mama. Valor Actual del Estudio de Mutaciones y Panel de Genes

Dra. Rita María Valdez

II. Situación del Cáncer de Mama Heredofamiliar en la Argentina

Dra. Lina Núñez

Mesa de debate

Consideraciones. Asesoramiento genético-oncológico. Quién debe pedir el testeo. Mutaciones convencionales *versus* paneles. Implicaciones clínicas. Definir y manejar el alto riesgo. Planteo de las estrategias de reducción de riesgo (¿se deben “indicar, “sugerir”, “recomendar” o solo informar?)

Coordinador: *Dr. Eduardo González*

Panelistas: *Dra. Lina Núñez*

Dra. Rita Valdez

Dra. Luisina Bruno

Dr. Gustavo Hauszpigiel

Dra. Carola Allemand

Dr. Adrián Nervo

Dra. Diana Bequelman

Dr. Daniel Lehrer

Presentación

Ante todo, quiero agradecerles su presencia. Vamos a comenzar la V Reunión Académica Científica de la Sociedad Argentina de Mastología. En el día de hoy, hablaremos de un tema que es bastante interesante, de mucha vigencia: la relación de genética y cáncer de mama. Para esto tenemos varios invitados. La sistemática de la reunión va a ser la siguiente: habrá dos conferencias. La primera estará a cargo de la Doctora Rita Valdez, Jefa del Servicio de Genética del Hospital Militar Central. Ella hablará de la *Actualización del Tratamiento Genético para el Cáncer de Mama. El Valor Actual de los Estudios de las Mutaciones y los Paneles Genéticos*. A continuación, se presentará la Doctora Lina Núñez, coordinadora del Programa de Cáncer de Mama Heredofamiliar del Instituto Nacional del Cáncer. Hablará de la *Situación del Cáncer de Mama Heredofamiliar en la Argentina*. Luego habrá una Mesa de Debate. Les voy a pedir a todos ustedes que participen. Tocaremos varios temas relacionados con genética y cáncer de mama: reducción de riesgo, asesoramiento, pedido o no de mutaciones o de paneles genéticos. Van a participar, además de las doctoras Núñez y Valdez: la Doctora Luisina Bruno, oncóloga del Instituto Alexander Fleming; el Doctor Gustavo Hauszpigiel, mastólogo del Hospital Penna; la Doctora Carola Allemand, mastóloga del Hospital Italiano de Buenos Aires; la Doctora Diana Bequelman, psiquiatra y psicóloga (psicooncóloga) del Instituto Ángel Roffo; y el doctor Daniel Lehrer, imagenólogo del Instituto CERIM. El doctor Adrián Nervo, por un problema de salud, se excusó de venir y nos avisó a tiempo. Esperemos que se mejore. Damos comienzo, entonces, a la primera conferencia.

Dr. Eduardo González

Actualización: diagnóstico genético en cáncer de mama. Valor actual del estudio de mutaciones y panel de genes

Rita María Valdez

En principio, considero adecuado declarar un conflicto de interés, porque realizo asesoramiento genético en un laboratorio que se llama Progenitest que ofrece alguno de estos estudios.

Ante todo, debemos recordar el concepto de multifactoriedad del cáncer de mama, respecto del cual sabemos que hay interacción entre el genoma y el ambiente; es decir, ninguno de los dos es suficiente como para desarrollar un cáncer de mama pero, según el peso de uno *versus* el otro, es más probable que una paciente lo presente.

Y recordemos el otro concepto importante para todos –también para mí, que soy genetista–: que la mayoría de los cánceres no son hereditarios. Ahora vamos a hablar de los cánceres hereditarios, pero tengamos en cuenta que es un porcentaje bajo: alrededor de un 10% de todos los cánceres de mama tendrían una base genética clara o formarían parte de un síndrome genético en el que, probablemente, podemos caracterizar desde la clínica la causa genética. Existe un porcentaje de alrededor de un 20% de cánceres de mama que no son claramente hereditarios pero tienen una agregación familiar: hay más de un caso de cáncer de mama en la familia. Ese es el grupo de pacientes a los que nos dedicamos nosotros, a los que les hacemos asesoramiento genético en oncología.

¿Qué conocemos del cáncer de mama? Desde el punto de vista estadístico, lo primero que se supo, obviamente, haciendo evaluación descriptiva de las pacientes con cáncer de mama y sus familias, es: que a mayor número de pacientes con cánceres de mama en la familia, mayor riesgo de que una paciente tenga esa patología; que mientras más cercano sea ese parentesco –especialmente, si es de primer grado– y más familiares haya, mayor será el riesgo; y que si ese cáncer de mama se ha presentado a edad joven, cuanto menor sea la edad de presentación el riesgo también será mayor.

Desde la genética, ¿qué es lo que conocemos? Hace aproximadamente 20 años que se conocen estos genes BRCA1 y BRCA2; y sabemos que, en relación con la población en general, el riesgo de cáncer de mama para las pacientes portadoras de mutaciones aumenta. Entonces, la genética empezó a tomar un papel un poquito más importante en el seguimiento y el diagnóstico de estas pacientes que no solo tenían antecedentes familiares, sino que, además, cumplían ciertos criterios y tenían mutaciones en BRCA1 o BRCA2. El riesgo para cáncer de mama específicamente para estos dos genes en pacientes de alrededor de 50 años puede incrementarse hasta en un 50% y a los 70 –es decir, el riesgo acumulado a lo largo de su vida– puede llegar hasta un 90%.

*Médica genetista. Jefa del Servicio de Genética del Hospital Militar Central "Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich".
Servicio de Oncología del Hospital Alemán.
Integrante de RACAFA.
Correo electrónico de contacto:
ritavaldez@hotmail.com*

Entonces, ahí empezamos a pensar un poquito más en estos casos; últimamente hemos ido profundizando en el tema; y vemos que la mayoría de los cánceres, incluyendo estos cánceres de base genética, pueden tener más de un gen involucrado. Hablamos de *heterogeneidad genética*. Específicamente, para cáncer de mama hereditario, se conocen muchos genes, cada vez más; podemos hablar de alrededor de 20 genes bastante bien conocidos –y de otros tantos que se están investigando– cuyas mutaciones aumentan el riesgo de cáncer de mama. En conjunto, podemos estratificarlos en aquellos que tienen mayor riesgo o mayor penetrancia y aquellos que tienen una penetrancia más baja. Los que tienen penetrancia más alta son 4 o 5. Ciertamente, esto va cambiando a medida que va avanzando el conocimiento, pero hoy sabemos que, de todos los genes que implican o que aumentan el riesgo de cáncer hereditario, BRCA1 y BRCA2 se llevan el 30-50% de las causas. El resto estaría distribuido entre los otros genes.

Vemos, entonces, que ya se nos empieza a complicar: antes eran solo los antecedentes familiares; después aparecieron BRCA1 y 2; y ahora conocemos muchos más genes. Entonces, ¿cómo procedemos ante esto, cómo vamos a estudiarlo? En definitiva, ¿qué sabemos? BRCA1 y 2 son genes bastante conocidos a esta altura de la genética; podemos estratificar cada vez con más detalle el riesgo que tiene una paciente con mutación en alguno de estos genes de desarrollar cáncer de mama a lo largo de su vida. Hay otros genes un poco más nuevos que se están conociendo. Es el caso del PALB2: en un momento se hablaba de que una paciente con mutación del PALB2 tendría un riesgo o penetrancia moderada de desarrollar cáncer de mama, pero hoy ya se está hablando de que estaría en el grupo de genes que confieren un riesgo elevado. Otro bastante conocido es el gen CHEK2: si bien en un primer momento había mucho interés, hoy, como se pudo sumar bastante información, se puede catalogar como un gen que tiene un riesgo o penetrancia moderada. De esta forma, a medida que aparecen información, publicaciones, estudios al respecto, vamos conociendo bastante de estos genes, pero es probable que todavía sea poco para poder definir guías de seguimiento y de recomendaciones.

Recordemos qué son las mutaciones: son cambios permanentes en la secuencia del ADN. Sin embargo, no siempre esas mutaciones son patogénicas. Tenemos que tener en cuenta que, desde el punto de vista de los resultados de los estudios genéticos, lo que nos interesa para poder definir conductas, son sus efectos: positivo, negativo, neutro. Hay efectos positivos que, en general, no los vamos a ver porque son poco frecuentes y tienen que ver con la evolución. Pero nos encontramos con resultados diferentes que pueden ser mutaciones de efecto neutro, es decir, que no están asociados a enfermedad. Hace algunos años la mayoría de los resultados que venían con un cambio en la secuencia del ADN se interpretaban como mutación patogénica causa de la enfermedad; pero hoy sabemos que no, que tenemos que ser más cautos en la interpretación de estas variantes de secuencia o mutaciones. Yo les digo a los pacientes que la genética es un idioma nuevo, que tiene una forma especial y específica de escribirse. Es decir, hay palabras en nuestro idioma que pueden tener cambios ortográficos y eso no implica en sí mismo un cambio en el significado de la palabra. Por ejemplo, algo muy burdo: “hospital” se escribe con “h”; si está sin “h” está mal escrito, pero no cambia el significado. En genética pasa lo mismo: hay cambios genéticos, que ya conocemos, que los podemos interpretar como “silenciosos”, como neutros, no producen un cambio en la función de ese gen. Hay otros cambios que sí, que por sus características podemos interpre-

tar como claramente patogénicos. Y en el medio hay un grupo de cambios, de variantes de secuencias que se pueden obtener en un mes de estudio genético de cualquiera de nosotros y que pueden llegar a no interpretarse. O sea, a la luz de los conocimientos actuales, no se puede definir si ese cambio es una variante patogénica o neutra, silenciosa. Esas son las que se llaman variantes de significado clínico incierto (VUS). Las van a ver seguramente en muchas de las publicaciones asociadas a cáncer de mama hereditario. ¿Qué implican? Que hoy no se puede interpretar el significado de ese cambio, pero que, probablemente con el tiempo, a medida que avance el conocimiento de estos genes, que son relativamente nuevos, vamos a poder definir esa variante como neutra o patogénica.

Desde la genética y en particular en BRCA1 y 2, existen 3 mutaciones, 2 en BRCA1 y 1 en BRCA2, que son frecuentes en la población con ascendencia judía ashkenazi. Una de cada 40 personas con ascendencia judía ashkenazi puede tener alguna de estas tres mutaciones que son patogénicas, que aumentan su riesgo para cáncer de mama, cáncer de ovario y los otros cánceres asociados al síndrome de cáncer de mama y ovario hereditarios. Sabemos que más del 97% de las mujeres con cáncer de mama y ascendencia judía ashkenazi tienen la probabilidad de portar alguna de estas tres mutaciones. Cuando existe esa conjunción de cáncer de mama y ascendencia judía ashkenazi, el primer estudio en el que tenemos que pensar es el de las tres mutaciones. Cuando no está el antepasado ashkenazi, sabemos que las mutaciones en los genes están dispersas en cualquier parte del gen; entonces, el estudio genético ya no puede ser dirigido. Todo esto empieza a complicar el panorama para los genetistas.

Van apareciendo estudios que se llaman de *secuenciación masiva en paralelo* que asocian todos los posibles cambios genéticos. Estudian a muchas personas y toda su información genética; y se encuentran cambios puntuales en algunas regiones de genes en cualquiera de nosotros; esos son nuestros polimorfismos. Son variantes que están presentes en más del 1% de la población; y hoy sabemos que individualmente, según la patología, se conocen 30, 40, 70 cambios de secuencia única –o sea un cambio de una base por otra, de un nucleótido por otro, en una posición específica– que pueden aumentar el riesgo de esa persona para cáncer de mama. Esto puede pasar para muchas enfermedades multifactoriales; y, como cáncer de mama es una de ellas, puede cambiar la predisposición. ¿Cómo medir este efecto en el riesgo de una paciente? Hoy es muy difícil porque podrían estar interactuando seguramente más de estos polimorfismos, y, a la luz de los conocimientos actuales y con las herramientas bioinformáticas que tenemos, todavía no se han podido sacar conclusiones de cómo influyen estos cambios en el riesgo o en el asesoramiento del riesgo de cada una de las pacientes. Ese es el panorama actual.

Lo que se sabe es que, de todos los cánceres de mama familiar, en la mitad no se encuentran cambios genéticos, por lo menos de los genes que conocemos y de las variantes genéticas que hasta ahora podemos definir con un estudio genético. Alrededor de un 30% de los casos podrán ser causados por mutaciones patogénicas en BRCA1 o 2. Existe un porcentaje bajo –un 3 o 5%– que podría estar asociado a mutaciones en otros genes, como PALB2, PTEN, P53, CDH1, que aumentan mucho el riesgo para cáncer de mama. Otro porcentaje corresponde a un grupo de genes de penetrancia moderada. Y están estos polimorfismos de secuencia única. En toda esa maraña de genes y de información genética estamos.

Entonces, ¿cómo hacemos para estudiar a los pacientes? Porque, además de toda esta parte genética, nosotros estamos con pacientes, es decir, desde la clínica tratamos de ir al gen. Se nos complica porque sabemos que un mismo gen puede dar más de un fenotipo y, a la vez, un mismo fenotipo –cáncer de mama– puede ser producido por varios genes. Entonces, ¿cómo encaramos el estudio genético de una paciente?

Tomemos un ejemplo. Una paciente consulta por cáncer de mama a los 40 años con antecedentes por vía paterna –porque no siempre vienen por el lado materno–, antecedentes de tías con cáncer de mama y de una abuela con cáncer de mama y cáncer de ovario. ¿Por dónde empezamos? Por BRCA; pero es importante preguntar si tiene ascendencia judía ashkenazi, porque allí podemos empezar por el panel de tres mutaciones frecuentes –ya vimos que existe una alta posibilidad de encontrarlas–. Ahora bien, si no tiene ascendencia ashkenazi o el panel da negativo y estamos pensando que es un síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario, vamos al estudio completo de los dos genes. Actualmente podemos iniciar el estudio completo, en el ámbito privado al menos, de los dos genes por medio de secuenciación: lo que hace la técnica es estudiar letra por letra, nucleótido por nucleótido, y detecta la mayoría de las mutaciones en estos genes, que son las mutaciones puntuales. En el caso de no encontrar mutaciones, avanzamos con otra segunda técnica complementaria que detecta, según las poblaciones, un 30%, 20%, 15% de otros tipos de mutaciones que no son puntuales y que cambian fragmentos un poco más grandes del gen. Pueden estar duplicados o ausentes. ¿Qué pasa si vamos por BRCA1 y 2 y no hay mutaciones? Tenemos la posibilidad de estudiar más genes.

Actualmente están disponibles varios estudios o diseños de distintos laboratorios. Inclusive acá, en la Argentina, se están empezando a ofrecer *estudios de paneles de genes*. Son estudios que se hacen por una técnica bastante revolucionaria para los genetistas en el mundo que se llama NGS o Secuenciación de Nueva Generación, que lo que hace es poder estudiar simultáneamente varios genes, 2, 50, 5.000 genes, todo el genoma humano, con lo cual nos permite un avance bastante importante en el diagnóstico genético. Lo que hacen los laboratorios en un panel es seleccionar los genes que se asocian a una determinada patología y los estudian en simultáneo por NGS. Las ventajas son que es mucho más rápido y menos costoso: el estudio de 5, 20, 30, 50 genes por NGS es menos costoso que el estudio de cada gen por la otra técnica que es SANGER, que estudia secuencialmente primero uno, después el otro, después el otro. Otra ventaja importante de los paneles es que tienen menos agotamiento o fatiga tanto del paciente como del médico. Sabemos que pedir un estudio, que el paciente haga todo el trámite, saque turno, vuelva con el resultado, veamos el resultado, da negativo, pedimos otro estudio, todo esto lleva a que muchas veces los pacientes no vuelvan a las consultas.

El conocimiento en cáncer hereditario avanzado en los últimos años se ha vuelto mucho más rápido, y, por suerte, los costos en el estudio genético han ido disminuyendo, particularmente con esta técnica NGS. Esto permite que, actualmente, el estudio de un genoma completo pueda salir 1.000 dólares y el estudio de un panel unos 250 dólares. Hace unos años estos estudios estaban bastante alejados de nuestro pensamiento en el país y hoy, por suerte, el tema costos no es el principal problema para muchos pacientes. Para muchos de nosotros, los problemas de pedir el estudio son otros.

Figura 1. Paneles para cáncer de mama y ovario. Diversos laboratorios

	Company	Test	Number of Genes	Genes Included
Comprehensive Panels	Ambry Genetics	CancerNext ²⁰	32	APC, ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BMPR1A, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NFI, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RADS50, RADS1C, RADS1D, SMAD4, SMARCA4, STK11, TP53
	GeneDx	OncoGene Dx Comprehensive Cancer Panel ²¹	32	APC, ATM, AXIN2, BARD1, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, EPCAM, FANCC, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, RADS1C, RADS1D, SCGS/GREM1, SMAD4, STK11, TP53, VHL, XRCC2
	Myriad Genetics	MyRisk ²²	25	BRCA1, BRCA2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, TP53, PTEN, STK11, CDH1, BMPR1A, SMAD4, PALB2, CHEK2, ATM, NBN, BARD1, BRIP1, RADS1C, RADS1D
	Invitae	Invitae Multi-Cancer Panel ²³	79	ALK, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BARD1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CASR, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1B, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CHEK2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, GREM1, HMOX1, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MIF, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NFI, NFE, PALB2, PDCD4, PHOX2B, PMS2, POLD1, POLE, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RADS50, RADS1C, RADS1D, RB1, RECQL4, RET, RUNX1, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMAD4, SMARCA4, SMARCB1, SMARCB1, STK11, SUFU, TERC, TERT, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1
Breast/Ovarian Panels	Ambry Genetics	BRCaPlus ²⁴	6	BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN, TP53
		BreastNext ²⁵	17	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, MRE11A, MUTYH, NBN, NFI, PALB2, PTEN, RADS50, RADS1C, RADS1D, TP53
		OvaNext ²⁶	23	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MRE11A, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NFI, PALB2, PMS2, PTEN, RADS50, RADS1C, RADS1D, SMARCA4, SMARCB1, SMARCB1, STK11, TP53
	Invitae	Breast and Gynecologic Cancers Guidelines Based Panel ²⁷	14	ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, PTEN, STK11, TP53
		Breast Cancer Guidelines Based Panel ²⁸	9	ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, TP53
	Color Genomics ²⁹	Color	19	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MHL1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RADS1C, RADS1D, STK11, TP53
	GeneDx	Breast Cancer High/Moderate Risk Panel ³¹	9	ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, TP53
	Breast/Ovarian Cancer Panel ³¹	21	ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, FANCC, MLH1, MSH2, MSH6, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RADS1C, RADS1D, STK11, TP53, XRCC2	
Gastrointestinal Panels	Ambry Genetics	ColoNext ³⁰	17	APC, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, GREM1, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
	Invitae	Colorectal Cancer Guidelines Based Panel ³¹	12	APC, BMPR1A, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, PTEN, SMAD4, STK11, TP53
	Myriad Genetics	COLARIS ³²	6	MLH1, MSH2, EPCAM, MSH6, PMS2, MUTYH
		COLARIS Ap ³³	6	APC, MUTYH
	GeneDx	Colorectal Cancer Panel ²³	19	APC, ATM, AXIN2, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE, PTEN, SCGS/GREM1, SMAD4, STK11, TP53
	Lynch/Colorectal High Risk Panel ²³	7	APC, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2	

Abbreviation: VUS, variants of uncertain significance.
*Current as of February 2, 2016.

En las últimas guías de NCCN se ha tocado el tema de paneles y se puntualiza cuándo uno tendría que pensar, en una paciente con cáncer de mama y cáncer de ovario, en hacer un panel. Cuando la paciente reunió criterios para cáncer de mama hereditario, se la estudió para BRCA1 y 2 y fue negativo o se encontró una variante incierta, en ese caso estaría habilitado avanzar con otros genes, porque pensamos que esa paciente puede tener una base hereditaria, genética. ¿Cuándo podría ser, de entrada, la primera opción un panel que incluya BRCA1 y 2? Cuando es una paciente con una historia familiar no tan concluyente para síndrome de cáncer de mama y ovario o es una familia que tiene más cánceres que pueden asociarse a otros genes con esta superposición que veíamos antes. Entonces ahí, tal vez, un panel de genes puede ser una primera opción. Actualmente casi todos los pane-

les para cáncer de mama incluyen BRCA1 y 2. Es fundamental que los resultados del laboratorio sean confiables, así como considerar la posibilidad de estas variantes inciertas –que pueden llegar a un 20-30% según los laboratorios–. Por todo lo anterior, está puntualizado también que es importante que el paciente tenga un asesoramiento médico –no necesariamente genético– por un profesional que le explique todo esto antes y después del estudio con los resultados.

En la Figura 1 vemos diversos laboratorios que ofrecían paneles para cáncer de mama y ovario a febrero de 2016 –pensamos que ahora debe haber muchos más laboratorios–. Se puede ver la dispersión de la cantidad de genes que estudian: desde 6 a 23 genes. Esa es una opción. Si realmente creemos que los genes tienen que ver solo con cáncer de mama y ovario, vamos por eso.

Ahora, también existe la posibilidad en el mercado de estudiar paneles más completos, más amplios que incluyen otros genes que tal vez no son específicamente de cáncer de mama y ovario pero que pueden incluir a otros que se superponen a otros síndromes. Las ventajas de hacer un estudio puntual *versus* otros genes, BRCA1 y 2 en particular, es que: podemos hacer el estudio cuando está dirigido por el fenotipo, por las características del paciente; conocemos los riesgos de una paciente con mutación patogénica en BRCA1 y 2; podemos hablar con certeza con estadísticas; y existen también guías ya bastante revisadas en varios países del mundo –si bien, faltan las argentinas–. Estas ventajas definen qué hacer con una paciente, cuáles son las opciones para ella. Sabemos que, como se conocen ampliamente estos genes, es menor la posibilidad de encontrar una variante incierta. Por otra parte, las ventajas de los paneles son: tenemos mayor posibilidad de detectar mutación porque estamos estudiando más genes,

sobre todo cuando el fenotipo de la familia no es orientador; es mejor la relación costo-beneficio; el tiempo de espera es menor; existe menos fatiga; y hay un mejor uso de la muestra.

Las desventajas, en el caso del gen puntual es que: hay mayor fatiga; y el estudio de dos genes es poco abarcativo, en tanto que en el panel de genes tenemos más posibilidades de encontrar variantes inciertas. Además, hay muchos genes respecto de cuya genética todavía tenemos poca información; y no hay guías para definir qué hacer para la mayoría de las mutaciones en estos genes –todavía no están las guías ya definidas, aunque se está trabajando en eso, sobre todo para los genes de baja y moderada penetrancia.

Los paneles nos pueden dar información genética que el paciente tal vez no quiera conocer; en tal caso, podemos hablar de hallazgos incidentales; son resultados en genes no sospechados en un panel, genes que tal vez no sean lo que estamos buscando pero, ya que está, los estudiamos. Y ¿qué pasa si aparece una mutación en estos genes? Ahí se complica el asesoramiento. Antes de hacer el panel, el paciente debería saber que está esta posibilidad; y hasta algunos hablan de que podría optar por no saber si hay una mutación patogénica en un gen que no tiene demasiada vinculación con su historia familiar o que, por ahora, no tiene medidas de vigilancia o de prevención bien establecidas.

Ese es el caso de una paciente –un caso índice llamado inadecuado para nosotros porque no es el caso apropiado en el cual tenemos que empezar a estudiar una familia–, que consultó por sus antecedentes familiares: papá vivo a los 65 años con cáncer de cavum a los 58, madre viva 66 sana, un tío por vía materna con cáncer de vejiga a los 67, una prima con cáncer de mama a los 42 y su abuelo materno fallecido a los 45 con un tumor cerebral. Como la familia no es orientadora, en realidad acá quien se tendría que haber estudiado en un principio o asesorado sería su prima. Muchas veces pasa que la paciente o el caso índice adecuado no quiere o no se siente en condiciones de ir a una consulta de asesoramiento genético; en este caso, no quiere saber porque está en pleno proceso de tratamiento. También puede pasar que la cobertura no le cubra el estudio o puede ser –no era la situación de esta paciente– que el caso índice adecuado esté fallecido. La paciente se hizo este estudio; y tal vez se pensaba encontrar alguna mutación en un gen que asociara mama, SNC o, quizá, un P53, un PTEN, o alguno de esos. Parecía una familia con una estructura adecuada para sacar conclusiones *a priori*. En el estudio vino una mutación patogénica que no tiene nada que ver, por ahora, con cáncer de mama, sino con cáncer de colon. Es un gen especial; en este caso, la paciente tenía una sola mutación, una mutación heterocigota en el gen *MUTYH*, patogénica, una mutación que ya está descrita, bastante prevalente en la población en general. ¿Qué pasa cuando hay una mutación patogénica heterocigota como en esta paciente? No está muy definido; se sabe que aumenta un poco de forma moderada el riesgo para esa paciente de cáncer de colon, pero en su familia no había nadie con cáncer de colon; es más, sus padres están vivos, aparentemente sin videocolonoscopias y sin cáncer de colon. Esto es un hallazgo incidental para nosotros que puede y seguramente va a aparecer en muchos de los paneles de pacientes a quienes les pidamos el estudio; entonces, debemos saber que puede pasar esto. En esta familia ya cambió el asesoramiento. A la consultante que tiene la mutación se le asesoró que vaya al gastroenterólogo, que inicie vigilancia para cáncer de colon; después, el gastroenterólogo le dirá cada cuánto hacer la vigilancia, la videocolonoscopia. Lo mismo para su

hermana y sus padres: idealmente, que se estudien, que se hagan el estudio de la mutación para ver si la tienen. Además, insistimos en que su prima tendría que hacer un estudio de asesoramiento y un estudio genético para cáncer de mama por su antecedente personal.

Esto nos va a pasar con los paneles. Por eso, siempre es importante el asesoramiento médico, idealmente de un profesional que tenga una idea de la genética; puede ser un mastólogo, puede ser un ginecólogo, pero debe ser alguien que pueda brindarle a la paciente estos datos y que, si no puede, la derive a la consulta con un genetista antes para explicarle. Entones, la consulta antes de hacer un estudio genético cualquiera –y en el caso de paneles un poco más todavía– es extensa porque tenemos que abrir un poco más el paraguas en cuanto a los resultados; y luego, con el resultado en sí, también debe haber un asesoramiento.

Básicamente, ¿para qué hacer un estudio genético? Para identificar la mutación, determinar si existe en esta paciente y en su familia, para poder estimar y estratificar el riesgo en la paciente consultante y, a partir de esto, transmitir la información a su familia. Porque, por suerte, lo que se está poniendo de moda es la medicina personalizada. Sobre la base de la genética, podemos individualizar, estratificar el riesgo de cada paciente y eventualmente dar las medidas de vigilancia específicas.

Situación del Cáncer Heredofamiliar en la Argentina. Asesoramiento genético

Lina M. Núñez

Mi presencia hoy es más que nada para contarles lo que hemos hecho en la Argentina a lo largo de estos años con los tumores hereditarios. El objetivo es que ustedes conozcan la estructura de la Red Argentina de Cáncer Familiar y cómo estamos funcionando, para que, a medida que tengamos más accesibles todos estos estudios, sepamos a quién podemos derivar a los pacientes.

Yo siempre me pregunto por qué hablamos de cáncer hereditario; en realidad, esto va cambiando con el tiempo. Me he dado cuenta de que, desde hace un tiempo, considerábamos que había que hablar de cáncer hereditario; muchos de esos casos no los diagnosticábamos porque nos faltaba sospecharlos. En verdad, sigue siendo un grupo infra reconocido sobre el cual debemos seguir insistiendo, en el sentido de sospechar casos con mayor riesgo de cáncer.

Pero se han ido agregando otras razones. Hoy en día, la evaluación de riesgo genético en cáncer es un estándar de cuidado, y ninguna institución que atienda a pacientes oncológicos o pacientes para control sano debería dejar de tener aunque sea una mínima evaluación de cuáles son los antecedentes familiares de cáncer de ese individuo para saber si está en un grupo de población con mayor riesgo que el habitual. Sabemos que el cáncer hereditario involucra, como todo síndrome, más de un órgano en riesgo y más de un tumor; y eso nos lleva a que, cada vez que detectamos una familia con una mutación para cáncer hereditario, no solo tengamos que focalizarnos en el cáncer que vemos, en el fenotipo, sino también considerar que, a veces, hay otros órganos en riesgo respecto de los cuales a nadie se le ocurrió

Coordinadora del Programa de Cáncer
de Mama Heredofamiliar del Instituto
Nacional del Cáncer de Argentina,
Plan Nacional de Tumores Familiares y
Hereditarios.

Correo electrónico de contacto:
nunezli@yahoo.com.ar

sospechar que estaban en el tapete y que debemos prevenir. Es decir, certificar un caso de cáncer hereditario nos abre un panorama o un espectro de tumores sobre los cuales hay que prevenir.

Hoy en día hay mucha información que justifica las medidas de prevención, al menos en los síndromes más conocidos. Esa información puede tener tanto peso como disminuir la mortalidad de estos grupos o mejorar la supervivencia; entonces, al haber evidencia tan concluyente, empieza a ser una obligación detectar estos grupos porque tenemos intervenciones que les van a modificar la mortalidad a estos pacientes. La prevención diferente modifica la evolución de la enfermedad. Hay una ventana nueva que se ha abierto recientemente y que tiene que ver con una implicación terapéutica: algunos tumores hereditarios se pueden tratar de forma diferente a los que no son hereditarios. Por ejemplo, el cáncer de ovario asociado a mutaciones en los genes BRCA tiene un tratamiento puntual con una droga específica que actúa sobre el déficit de reparación del ADN que presentan estos tumores.

Esto es un nuevo desafío. Porque hay algo que puede ser preocupante, por lo menos para mí: los pacientes tienen acceso al estudio molecular con esa implicación terapéutica en el diagnóstico agudo de su enfermedad y me inquieta que sea pedido por un médico que no está entrenado para abarcar todas las derivaciones que rodean a estos casos. Es un nuevo desafío sobre el que tenemos que trabajar, sabiendo que ahora los pacientes van a poder acceder a información que tal vez no llegue en el momento oportuno por un inadecuado asesoramiento que puede considerar que tienen un fin inmediato, como es el iniciar un tratamiento quimioterápico.

Otro de los aspectos nuevos de que por qué debemos hablar de estos cánceres hereditarios tiene que ver con todo lo que expuso la Doctora Valdez: este ir corriendo atrás de la tecnología. Es algo que nos pasa, y no tenemos otra opción que jugar este juego. La tecnología nos obliga a obtener más información de la que podemos entender, y procesar, con todas sus consecuencias clínicas. Nos obliga porque es más barato, más rápido y más accesible estudiar 30 genes que estudiar 2. Más allá de cualquier postura ética o moral –que yo como genetista tengo– o de cualquier fundamentalismo relacionado con el asesoramiento, no nos queda otra alternativa que jugar con estas cartas. Entonces, vamos a estudiar 30 genes en vez de estudiar 2, aunque solo 5 o 10 nos sirvan para interpretar ese caso y los otros 10 o 15 de más que estudiemos nos vayan a dar información que no nos interesaba conocer pero que, cuando ya la tenemos, nos obliga a pensar qué hacer con eso. Esto es un desafío y un cambio de paradigma en cuanto al asesoramiento.

Todo esto, ciertamente, optimiza recursos del sistema de salud, porque nos permite detectar individuos que están realmente en riesgo y sobre los cuales puedo aplicar una estrategia de prevención, y dejar de lado otros que no tienen por qué hacer estudios de más cuando no lo merecen.

Son estas las distintas razones por las cuales tenemos que hablar de cáncer hereditario. No hay ninguna duda del impacto en la salud que tiene el cáncer en la Argentina. El cáncer de mama es el primer cáncer más frecuente en la mujer y el cáncer de colon el tercero y son los dos cánceres que abarcan la mayor parte de los tumores hereditarios del espectro más

frecuente que vemos. Se diagnostican por año más de 18.0000 casos de cáncer de mama nuevos, y, si consideramos que un tercio de esos casos tenían antecedentes familiares de la enfermedad, esas mujeres ya estaban en un estrato de riesgo mayor al de la población general antes de que apareciera el cáncer. Un tercio de esos cánceres podrían haber sido detectados o sospechados previamente a que aparezcan por pertenecer a un estrato de riesgo mayor por sus antecedentes familiares. Esto tiene una implicación no solo para esos tumores sino también para todos los individuos de la familia que están en riesgo, sanos que no forman parte de la incidencia anual del tumor y que, sin embargo, se merecen una estrategia de prevención distinta. No hay duda de que la población objetivo del cáncer familiar y hereditario es mucho más grande que el típico 5 a 10% que escuchamos siempre que se asocia a mutaciones que podemos encontrar.

Gracias a la intención política del Ministerio de Salud Pública de nuestro país, el Instituto Nacional del Cáncer hace 5 años creó un área de Cáncer Hereditario y Familiar que se llama Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA). Ese Plan tiene el objetivo de que mejoremos la detección, el manejo y la prevención de la población de alto riesgo de cáncer en la Argentina. Esto se inicia en la detección porque tenemos que mejorar la sospecha de estos casos, tenemos que saber qué hacer con ellos cuando están, tenemos que saber cómo prevenir en los que están en riesgo. Es decir, cubrir todo el espectro de la enfermedad. El Plan Nacional de Tumores Hereditarios forma parte de la estructura del Instituto en el área programática; y eso es muy importante porque, así como hay un programa de cáncer de mama, uno de cáncer colorrectal, uno de cáncer cervicouterino, cuidados paliativos y pediatría, nosotros también estamos metidos en el área programática: Plan de Tumores Familiares y Hereditarios. Tenemos una estructura que tiene como objetivo trabajar sobre los tumores de mayor prevalencia, es decir los que abarcan un gran número de individuos, como por ejemplo mama y colon. Tomar los grupos de alto riesgo que no solo involucran a los tumores hereditarios sino también a los familiares, es decir aquellos donde, aunque no haya una mutación, la enfermedad aparece y se agrega en la familia y nos da empíricamente un riesgo mayor al de la población general, sobre todo en tumores que tengan una prevención efectiva –sería más discutible si estuviéramos tratando de detectar tumores hereditarios sobre los que nada podemos hacer–. Sabemos que el cáncer de mama, el cáncer colorrectal, el cáncer de ovario y otros tantos tienen estrategias de prevención cuyo objetivo final es impactar en la incidencia y en la mortalidad de la enfermedad. Este sería el circuito en el que está basado nuestro programa; y los ejes sobre los cuales nos proponemos trabajar tienen que ver con capacitar profesionales para que sepan cómo sospechar, cómo detectar, cómo manejar y cómo prevenir, que serían los objetivos del proyecto.

Nos proponemos mejorar y unificar las estrategias de detección y prevención, registrar lo que hacemos –porque, si no, no vamos a poder tener casuística local que avale si nuestras intervenciones funcionan o no– y, por supuesto, difundir y educar a la población general sobre estos temas. Así fue como, desde que empezamos, implementamos varias intervenciones.

La primera fue una encuesta que hicimos entre médicos; siempre la muestro, pero hoy no la traje porque no tenía mucho tiempo. Esa encuesta mostró que los médicos que tienen contacto con los pacientes y que deberían sospechar estos casos muchas veces carecen de conocimientos suficientes sobre qué riesgo tienen estos pacientes. Otra cosa que nos mostró

esa encuesta es que había un porcentaje de médicos que no estaba de acuerdo en derivar a las pacientes a una consulta de asesoramiento. Entonces, nos dimos cuenta de que había una tarea que realizar en cuanto a difundir este tema para que todos pudiéramos colaborar con mejorar la detección.

Lo segundo que hicimos fue un diagnóstico de situación a nivel nacional, desde el año 2011 a 2013. Ese trabajo se publicó en 2014 en la *Revista Argentina de Salud Pública* y está fácilmente accesible. Hicimos un censo de recursos en el cual, durante 2 años y con distintas bases de datos, contactamos instituciones tanto públicas como privadas del país para ver si hacían algo relacionado con cáncer hereditario, ya fuera atender pacientes para asesoramiento genético o hacer estudios moleculares de cualquier tipo. A esas instituciones que contestaron que sí les hicimos algunas preguntas para tratar de categorizar un poco más qué es lo que hacían. En ese censo se contactaron instituciones públicas y privadas, porque es muy importante incluir la práctica privada en nuestro ámbito, dado que 2/3 de la población de cáncer hereditario o cáncer familiar que se atiende en la Argentina lo hace en instituciones privadas; entonces, por más que nosotros pertenezcamos al sistema público de salud, si no trabajamos con las instituciones privadas nos perdemos la posibilidad de abarcar realmente a la población que se está atendiendo. Nuestro Plan y la Red Argentina funcionan con instituciones tanto públicas como privadas. En el censo se contactaron más de 200 instituciones –este año se va a publicar la actualización, porque ha cambiado bastante el panorama en los últimos dos años–. De esas 200 instituciones, nada más que 79 realizaban alguna determinación o atención de pacientes con cáncer hereditario en la Argentina. Casi el 70% son privadas y el 33% son públicas.

Estos datos nos permitieron clasificar lo que teníamos, saber qué se hacía, dónde se hacía, cómo estaba organizado, en qué lugares faltaba hacer cosas; y lo que hicimos luego fue armar una red de consultorios de asesoramiento genético. No nos metimos con los laboratorios porque existe un déficit de médicos que sepan qué hacer con los pacientes; entonces, no podemos empezar a hablar sobre los estudios moleculares, abrir la ventana de los estudios moleculares, cuando no vamos a tener profesionales entrenados que sepan qué hacer con ellos. Decidimos entonces fortalecer una Red Clínica inicial que nos permitiera cubrir el territorio nacional con consultorios de asesoramiento genético y después avanzar sobre los estudios moleculares. Así fue como en septiembre de 2013 creamos la Red Argentina de Cáncer Familiar o RACAF, conformada solamente por instituciones y profesionales que hacían consultas de asesoramiento genético. Algunos son genetistas específicamente entrenados en asesoramiento genético oncológico; otros son genetistas generales que atienden patologías de genética pediátrica o prenatal; otros son médicos no genetistas que están entrenados en asesoramiento genético en oncología. Entre esos consultorios iniciales creamos la Red que hoy en día, después de casi tres años de funcionamiento, está constituida por 44 profesionales que atienden en 36 instituciones distribuidas a lo largo de 11 provincias, lo cual nos muestra que todavía más de la mitad de nuestro país no tiene acceso a consultorios de asesoramiento genético oncológico que nosotros clasifiquemos como tales. Podemos encontrar laboratorios privados que ofrecen estudios donde los pacientes son teóricamente asesorados por un bioquímico, por ejemplo; pero eso para nosotros no constituye un consultorio de asesoramiento genético de categoría. La consulta de asesoramiento genético es una consulta médica,

porque creemos que son más valiosos si nos los guardamos que si los compartimos. Nos encanta pertenecer a la Red, formar parte y tener todos esos beneficios, pero a la hora de compartir nuestros datos nos cuesta un poco más. Esa es una mentalidad que intentamos cambiar, sobre todo hoy en día, en que esto del *data sharing* –el conocimiento generado a partir de datos que provienen de múltiples fuentes– es mucho más valioso que el conocimiento generado por una sola institución que se guarda su casuística. En genética estamos todo el tiempo buscando información en bases de datos del exterior donde se depositan miles de variantes y de información genómica que nos sirve a todos. Ese concepto de compartir nuestra información para tener más conocimiento es algo que tenemos que ir ampliando en estos tiempos.

Entonces, entre los datos que reportó la Red encontramos que el 75% de las más de 1.000 consultas fueron derivadas por un médico, lo cual es bastante bueno; es decir, 3/4 de las consultas vienen porque a algún médico se le ocurrió pensar que esos pacientes deberían ir a una consulta de asesoramiento, lo que es una muy buena señal.

Un tercio de las consultas son de pacientes que no tienen cáncer, que son sanos y cuentan con antecedentes familiares. Eso que se llama “caso índice inadecuado”, al que hizo referencia la Dra. Valdez, es muy importante porque a veces, muchas veces, un tercio de las veces, los que vienen a consultar son los familiares preocupados, y no son ellos los que se tienen que hacer el estudio genético primero; tenemos que evaluar a esa familia comenzando primero por los que tienen la enfermedad. Los médicos que derivan a los pacientes suelen tener mucho que ver en esto; muchas veces se escucha que el médico le dice: “Andá y hacete un estudio genético porque vos tenés a tu mamá en tratamiento y a tu hermana también. A ellas no las molestemos porque están con la quimio. Vos andá a ver a un genetista y hacete el estudio”. El paciente ya viene con la idea del médico de cabecera que lo mandó a hacerse un estudio genético; entonces, tenemos que remontar eso en la consulta de asesoramiento para que entienda que no es ella la primera que tiene que hacerse el estudio sino su mamá o su hermana que están enfermas y, si encontramos algo, después –idealmente– lo vamos a poder buscar en ella. Una palabra del médico cambiaría mucho esa situación, que el médico le diga: “¿Por qué no van juntas a la consulta? ¿Por qué no van juntas con tu hermana o tu mamá? Llévalas y hablen con el médico para ver cuál es la mejor manera de evaluar a tu familia”. Llevando a la consulta a los pacientes con cáncer mejoramos mucho más nuestra información a la hora de hacer un estudio molecular.

El 84% de nuestras consultas tiene que ver con cáncer de mama, de colon, pólipos colónicos o cáncer de ovario. Es decir que claramente está focalizado en esos tumores de mayor prevalencia. Cuando hay familias que tienen más de una sospecha, tenemos asociaciones más frecuentes que principalmente tienen que ver con mama-ovario y con mama-colon. Esto es un dato interesante que a mí me llama la atención, porque si encontramos familias con mama-ovario hay un gen, un síndrome que explica ese fenotipo claramente; después veremos si tiene mutaciones en BRCA, pero es el primero que se nos ocurre. Cuando hay familias con mama-colon no hay un síndrome que explique claramente eso: puede ser BRCA, puede ser Lynch, puede ser otra cosa más rara. Vemos que en la consulta es muy frecuente que ya la familia se muestre no tan claramente en el fenotipo analizado. Eso es un desafío para el que

hace asesoramiento y, por supuesto, es una complejidad que se agrega a la hora de definir un estudio molecular.

En esas más de 1.000 consultas se solicitaron más de 1.000 tests diferentes. No sabemos qué dieron esos estudios; solamente son estudios pedidos y no sabemos cuántos se hicieron y cuántos no; no llega hasta ahí nuestro relevo; eso es algo que tiene que monitorizar cada nodo, pero lo que sí sabemos es que 2/3 de esos estudios tienen que ver con los genes BRCA1 y 2 y que un 20% de los estudios tienen que ver con síndrome de Lynch. La gran mayoría ya se resuelven por paneles de nueva generación o de secuenciación masiva.

La Red también nos reportó –porque tenemos un formulario especial para eso– cada vez que se identifica un caso de cáncer hereditario. Esto se llama denuncia de caso; es como denunciar un HIV, como denunciar una viruela si la hubiera. La Red encuentra un caso de cáncer hereditario y tiene que completar un formulario específico de ese caso, sin ningún dato de identificación; lo único que queremos saber es de qué gen encontró una mutación y qué mutación encontró, si el paciente tenía cáncer o no, cosa de poder saber más o menos qué estamos identificando. Para saber si la Red funciona, tengo que ver si con el tiempo vamos diagnosticando más casos de cáncer hereditario; colaborar con el brindar la información es una forma de avalar nuestro funcionamiento.

Hay un dato que es bastante interesante: solo el 36% de las instituciones reportaron mutaciones y esto se debe, principalmente, a dos cosas: una es que hay algunas que no encontraron ninguna mutación en un año, sobre todo las que tienen menos consultas; y la otra cosa es que les cuesta mucho más brindar la información de una mutación que brindar la información de una simple consulta que hicieron. Esto de guardar el dato jugoso se ve mucho más a la hora de informar las mutaciones. Porque hay más desconfianza, porque uno cree que está cediendo el dato para que otro lo use, para que se publique en otro lado; entonces, nosotros buscamos la información en bases de datos internacionales donde hay datos abiertos públicamente para todos pero no brindamos nuestra información. Esto nos pasa todo el tiempo, a todos nos pasa. Casi siempre tenemos que confrontar con esta idea de lo importante que es compartir la información y tener un círculo donde uno confíe cómo se la va a usar.

Estamos en futuros pasos. Uno tiene que ver con consolidar la Red en forma oficial. En octubre de este año se debate en el Congreso la Ley de Descentralización del Instituto Nacional del Cáncer. Eso nos va a obligar a que cada programa del Instituto tenga una resolución de creación, que hasta ahora no la tiene; y el tener una resolución de creación nos da una identidad formal sobre la cual la Red va a poder asentar en forma más consolidada, con convenios que se firmen entre cada nodo y el Instituto, donde queden claras las condiciones de funcionamiento que hasta ahora no están tan clarificadas porque falta una estructura formal que le dé base.

Otra cosa sobre la que estamos trabajando es reportar no solamente las mutaciones sino las variantes y los polimorfismos que encontramos en los estudios moleculares, para crear una base de datos única que nos permita conocer nuestra epidemiología y nuestra casuística. A veces en nuestras pacientes encontramos cambios genéticos que para nosotros no tienen

ningún significado porque los vemos en el 40% de los estudios que hacemos y, cuando los vamos a buscar a una base de datos europea o australiana, aparecen como cambios de significado incierto. Eso es porque ellos los hallan mucho menos, entonces no saben realmente el significado. Nosotros los encontramos tanto que ya dejamos de mirarlos. Nuestra casuística regional ayuda al conocimiento global y no existen bases de datos en la Argentina de variantes de mutaciones y polimorfismos en cáncer hereditario. Vamos a trabajar sobre eso; la plataforma ya está hecha, solo falta empezar a volcar los datos.

Como conclusión podríamos decir que la atención de los grupos de alto riesgo en cáncer hereditario es una demanda que todavía está insatisfecha, que es un estándar de cuidado evaluar el riesgo genético de los pacientes, que tenemos que hacer prevención sobre una población susceptible y no desperdiciar recursos en individuos que no los necesitan. Si trabajamos en forma colaborativa, podemos conocer mucho sobre la epidemiología local de nuestra población a nivel genético, y esto requiere claramente un trabajo y un entrenamiento multidisciplinario.

Mesa de debate

Consideraciones. Asesoramiento genético-oncológico. Quién debe pedir el testeo. Mutaciones convencionales *versus* paneles. Implicaciones clínicas. Definir y manejar el alto riesgo. Planteo de las estrategias de reducción de riesgo (¿se deben “indicar”, “sugerir”, “recomendar” o solo informar?)

Coordinador: Dr. Eduardo González

Panelistas:	Dra. Lina Núñez	Dra. Carola Allemand
	Dra. Rita Valdez	Dr. Adrián Nervo
	Dra. Luisina Bruno	Dra. Diana Bequelman
	Dr. Gustavo Hauszpigiel	Dr. Daniel Lehrer

Dr. González: Damos inicio a la Mesa de Debate. Como habrán visto es un tema muy interesante y obviamente bastante complejo. Tiene que ver no solamente con la parte médica sino con la parte organizativa, sanitaria y económica de los países. Mientras se van acomodando los panelistas, quiero señalar una cosa muy pequeña que demuestra que el tema no es solamente nuestro. Este año en ASCO, entre varias publicaciones, una de Lince tenía un título muy sugestivo: “Hasta dónde llegar con los estudios genéticos y con la evaluación genética en este momento”. Hablaba fundamentalmente de los estudios de los nuevos genes, de las plataformas y de la genética del tumor, que es otro tema también muy interesante y sobre el que, seguramente después, en lo que va de la mesa, se va a hablar.

La consideración de este autor –que no es menor– es que en la actualidad vivimos en una época, como lo señaló la doctora Núñez, en que nuestras capacidades técnicas han superado a nuestro conocimiento médico; y, entonces, el intercambio de información entre todos los profesionales de la salud es muy importante para superar esa brecha. En este país tenemos una brecha entre nosotros, así que imaginense en genética. Entonces, creo que el tema es importante. Para iniciar el debate le diría a la gente del público si quiere hacer alguna pregunta, así después vamos orientando la discusión a varias partes de lo que se habló hoy. ¿Alguien tiene alguna pregunta, alguien quiere sacarse alguna duda?

Dr. Dávalos Michel: Todo esto es muy interesante, pero en la práctica mis pacientes tienen una serie de planteos cuando hacemos un estudio genético, que a veces sí y a veces no, son pagados por sus sistemas médicos. Voy a hacer una pregunta y plantear dos situaciones. Hace un tiempo, cuando se hacía un testeo ashkenazi y las mutaciones fundacionales daban negativas, ya estaba. Ahora, a la mutación fundacional negativa, se le sugiere hacer la secuenciación completa del test. Cuando hacemos una secuenciación completa del test y es negativo, y aparecen algunas alteraciones, hay que hacerle rearrreglos, etc.; y estamos ante la situación de que el sistema médico no paga los dos testeos. Entonces, yo pregunté una vez a un laboratorio, por qué, en el caso de la mutación fundacional, no hacíamos directamente la secuenciación completa, o en el caso de una mutación puntual el rearrreglo. Entonces yo les quiero preguntar, en el caso de una mutación ashkenazi negativa, ¿es realmente imprescindible hacer la mutación completa y en qué casos ha dado positivo? En el caso de una secuenciación completa negativa, esos rearrreglos ¿es realmente imprescindible hacerlos y en qué porcentaje han dado positivos? Porque los pacientes nos preguntan si es realmente imprescindible hacerlos. Yo no sé qué contestarles, y ellos tienen que poner treinta mil pesos para hacer eso. Entonces, yo quiero saber si alguna vez esas negativas fundacionales dieron positivas en el completo y cuántas veces esos rearrreglos dieron positivos, para yo decirle al paciente si es imprescindible hacer esos segundos estudios en uno y otro caso.

Dr. González: Antes que conteste Lina, el tema –independientemente de la pregunta puntual que hay que responder– es quién es el responsable de dar esa información; el médico que atiende a la paciente o el genetista tienen que dar toda la información lo más digerida posible para que no se genere ese conflicto en un lugar donde quizás no se pueda contestar.

Dra. Núñez: En realidad, la respuesta a la pregunta es lo que dice el doctor González. La indicación de continuar un estudio molecular, más allá de las mutaciones fundadoras, tiene que ver con la familia y con el caso puntual de esa paciente. El ser de ascendencia judía ashkenazi es un criterio de sospecha para mutaciones en los genes *BRCA*, y eso implica que, en una paciente con cáncer de mama o con cáncer de ovario que sea judía ashkenazi, yo me voy a plantear el estudio de las mutaciones fundadoras. Pero si, aparte de ser judía ashkenazi, hay otro criterio de sospecha de

mutaciones en los genes *BRCA* que no esté relacionado con la etnia –por ejemplo, la edad temprana de diagnóstico, cualquier cáncer de ovario, antecedentes familiares–, independientemente de que el panel de las tres mutaciones me dé negativo, voy a continuar el estudio porque siguen quedando criterios de sospecha a resolver, ya olvidándome de que esa paciente es ashkenazi, porque, si viniera una familia no ashkenazi con estos criterios, le pediría el estudio completo. La respuesta de por qué no hacer el estudio completo directamente es porque, si tiene una mutación en los genes *BRCA*, en el 95% de las veces o más va a ser una de esas tres, y hacer tres mutaciones sale mil ochocientos pesos y hacer todos los genes completos sale veinte mil. Entonces, no voy a gastar el recurso de veinte mil si puedo empezar por el de mil ochocientos y buscar lo que más probablemente esté alterado. La respuesta de cuándo completar con rearrreglos un estudio completo negativo también tiene que ver con la sospecha clínica. Los rearrreglos en algunas poblaciones como en Portugal, en algunas zonas de España o de Europa, son tan frecuentes como 15%, 11% y hasta 20% en algunos lugares de las mutaciones en los genes *BRCA*. En la Argentina se han estudiado ochocientos rearrreglos, más o menos, y se han encontrado dos positivos. Es decir que en nuestra población los rearrreglos son muy infrecuentes. Cuando yo tengo una familia con una alta sospecha de cáncer de mama y ovario hereditarios y la secuenciación me da negativa, estrictamente hablando y desde el punto de vista genético, yo no puedo descartar mutaciones en los genes si no le hago los rearrreglos. Porque existen mutaciones raras que la secuenciación no detecta. Ahora, si la sospecha clínica *a priori* era baja, si estamos hablando de una familia con tres casos de cáncer de mama postmenopáusico y ninguno de ovario, donde cumple un criterio de sospecha pero ese criterio no es tan elevado, hacemos la secuenciación y da negativo, yo me puedo quedar tranquilo de que lo más probable es que los rearrreglos génicos sean negativos en esa paciente. Todo depende del manejo de cada caso clínico.

Dra. Bruno: Es cortito, pero voy a aportar algo a la pregunta del doctor, y es que en este esfuerzo de compartir datos, este año pudimos, entre varios nodos no específicamente en la Red, rever los datos de qué pasaba en la población judía que se hacía estos estudios. No sé si tienen el dato, pero en el Hospital Rivadavia, la posibilidad de estudiar una paciente judía ashkenazi por las tres mutaciones es gratuito, con las peripecias de la posibilidad de que a veces no haya reactivos; pero es gratuito. Entonces, instituciones

privadas nos juntamos con ese proyecto para definir lo que pregunta el doctor sobre esa población. Por supuesto que es un estudio sesgado, básicamente por las derivaciones. Pero, de todas esas pacientes que se estudiaron con panel –que fueron alrededor de doscientas–, el 80% que tenía criterios dio positivo y un 20% no. Entonces, como un número práctico –por supuesto con todas las falencias que puede tener–, uno puede decirle a una paciente a la que aún falta estudiar, que todavía la chance está en un 20%, a pesar de que haya tenido ese panel negativo. La otra situación es ya pragmática y depende de la familia, que es como la clínica del paciente. Entonces, no tener en cuenta eso es olvidarse de una parte muy importante. Los que hemos encontrado mutaciones fuera del panel, en por lo menos dos o tres familias, hemos podido definir qué es lo que pasa. Yo tengo el caso de una paciente en donde la mutación era intrónica y la familia era muy sugestiva. Entonces, obviamente se siguió y se definió. La trampa acá estaba en que había ascendencia judía, pero esta también puede ser de declaración de religiosidad y no específicamente de etnia. En este caso era eslava; entonces, la mutación estaba demostrada en una familia eslava. Pero bueno, en principio, es posible decirle al paciente que todavía hay un 20% de chances globales mínimamente.

Dr. González: Gracias, doctora. Vamos a pasar a un tema más básico, porque en realidad acá hay muchos mastólogos y mucha gente en formación. Le quería preguntar a la doctora Allemand y al doctor Hauszpiigel sus experiencias. Cuáles pacientes consideran ustedes que son elegibles para indicarles el asesoramiento genético oncológico en sus hospitales o en su práctica, cómo manejan el grupo para indicar el asesoramiento a esos pacientes.

Dra. Allemand: En general, creo que esto está escrito. Se trate de una paciente con cáncer de mama propio menor de 50 años, o de un cáncer de mama triple negativo en menores de 60, o de una paciente que suma antecedentes y por ahí no tiene esta edad pero en el contexto de la historia clínica vemos que tiene una madre con un cáncer de ovario o una tía con un cáncer de ovario o encontramos que hay varios cánceres en su familia, en general, a todas esas pacientes las derivamos a su asesoramiento genético, y es el profesional que asesora el que decide si hace un test o no en función de su historia familiar y de su pedigree. Así es en toda paciente con enfermedad y con diagnóstico.

Dr. Hauszpiigel: Así es. Por supuesto que primero empezamos

con la historia clínica, que comienza por la anamnesis, de la cual va a surgir la historia familiar o casos de tumores triple negativos ya en una paciente con diagnóstico. Básicamente, las Guías de NCCN nos dicen claramente qué pacientes son las que presentan una probabilidad de tener una mutación. Lo que hacemos, en realidad, es hacer como un asesoramiento pretest; es decir, empezar a hablar con la paciente, plantearle que probablemente podría haber una mutación en su familia; y después sí, hacemos la derivación. Nosotros no tenemos en el Hospital Penna un servicio de genética, así que hacemos la derivación al Hospital Durand, donde tienen un verdadero asesoramiento pretest y evalúan la posibilidad de pedir el test genético que corresponda al caso.

Dr. González: Una pregunta antes de entrar a los paneles, donde estamos en otro nivel de complejidad. ¿Cómo reciben al paciente derivado? Habitualmente en un hospital que hay un servicio de genética la derivación probablemente sea más accesible, más sencilla. ¿Cuál es la responsabilidad del genetista, además de la información, de hacer asesoramiento, indicar o no un test genético? Me refiero con respecto a los resultados y las sugerencias, a las recomendaciones –o el nombre que le queramos poner– referidas a lo que después se va a decidir con ese paciente.

Dra. Valdez: ¿Cuál es la responsabilidad?

Dr. González: ¿Cómo es el manejo que hacen ustedes?

Dra. Valdez: Tiene que ver con esto que comentaba la doctora Núñez de que nos vamos formando. Cada paciente, con su familia, es una historia particular que vamos conociendo. Pero en la práctica, cuando viene una paciente derivada, vamos para el lado del cáncer de mama. Muchas veces viene la paciente afectada, pero en algunos casos, como mostró la doctora Núñez, viene un familiar. Para mí en particular, el primer punto en el que me sumerjo es la familia, los antecedentes familiares. Después, veo cómo fue el tumor, la edad de la paciente; pero, primero, considero toda su historia familiar. Es muy importante reunir antecedentes de todos aquellos que tuvieron algún cáncer, aunque no sea cáncer de mama. No nos metimos en el tema de los síndromes de cáncer hereditario, pero sabemos que cada síndrome tiene sus criterios y sus cánceres particulares. Entonces, empezamos a indagar si hubo alguien en la familia con cáncer, la edad de presentación del cáncer en la familia –dato que es muy importante, más allá de la edad de fallecimiento–, el tipo de tumor; tratamos de

rastrear por lo menos tres generaciones en la familia, padres, abuelos. Si se puede, intentamos llegar a tíos abuelos, primos; toda información es importante para luego poder barajar las cartas y definir si realmente esa familia tiene antecedentes. Entonces, esto es lo primero, si la paciente es informativa y si la cantidad de miembros en la familia es suficiente como para poder tomar en cuenta, para sacar conclusiones de que no hay antecedentes. Porque tal vez no hay demasiados antecedentes familiares por ser una familia pequeña, no hay muchas mujeres en la familia o fallecieron jóvenes por otras causas. Con lo cual, tratamos de llegar a un árbol familiar lo más extenso posible con la mayor cantidad de datos. Muchas veces el árbol se termina de diagramar en una segunda o tercera consulta. Nos van pasando datos por mail; entonces, en la primera consulta tal vez no saben a qué vienen y nos dicen: “Uy, yo no averigüé”; y empiezan a llamar por teléfono. “Mamá, contame”. Entonces, armamos algo y después, con las sucesivas entrevistas, empezamos a definir bien lo que se pueda obtener de datos familiares.

Dr. González: Una pregunta complementaria: ¿ustedes trabajan siempre con el psicooncólogo al lado en las consultas?

Dra. Valdez: No, al lado no.

Dr. González: ¿Lo incorporan después o lo incorporan en otra consulta por separado?

Dra. Valdez: Depende de las instituciones. Mi experiencia en una de las instituciones es que es un poco complementaria la derivación antes o después de la consulta genética. En el Hospital Militar el sistema está diagramado de manera que todo paciente que saque un turno para genética en oncología, antes tiene una mínima evaluación por una psicooncóloga que le hace llenar un formulario, responder algunas preguntas y que da un diagnóstico de situación de cómo viene la paciente, si está angustiada, si tiene información del cáncer, como para que uno, apenas la conoce, pueda tener idea de con qué se va a encontrar.

Dr. González: Si hay que darle la información de una mutación demostrada, ya que eso tiene otro tipo de implicación, ¿hacen ahí la consulta con el psicooncólogo o también lo manejan por separado?

Dra. Valdez: En general, por separado. Yo creo que, una vez que el paciente está con seguimiento, al menos en esa primera consulta con el psicooncólogo no es necesario que esté al lado del genetista evaluando la situación. En el caso del

asesoramiento genético en oncología, el genetista debe tener alguna especie de empatía particular; los que hacemos esto en oncología creo que vamos desarrollando, o queremos desarrollar, una sensibilidad un poquito diferente por el tipo de patología de los pacientes y las familias.

Dr. González: Diana, vos que sos psicooncóloga, ¿estás o no de acuerdo con eso, y por qué?

Dra. Bequelman: Nosotros en el Instituto Roffo trabajamos con la doctora Mansilla en conjunto. Siempre recibimos al paciente las dos, el psicooncólogo junto con el médico; creemos que es una buena forma para el paciente, porque el médico se ocupa de los aspectos médicos y genéticos, pero los aspectos emocionales y los aspectos psicosociales son fundamentales y van variando. Una cosa es el paciente que está en la consulta solo con el psicooncólogo y otra cosa es el paciente que está en la consulta en el momento, *in situ*, recibiendo la información y rememorando el pasado. El médico remueve la historia, el paciente evoca el pasado y todo esto le genera una reacción emocional desconocida para él o por ahí no vivida mientras está con el psicooncólogo solo. Entonces, me parece que es muy rico que el paciente esté con el psicooncólogo aparte, que cree una situación empática en donde él pueda expresar sus emociones y en donde pueda libremente hablar y decir lo que piensa, manifestar sus problemas, liberarse de toda la información médica y empezar a hablar de cómo se siente. Eso me parece fundamental; y por eso nosotros creemos que es adecuado trabajar en conjunto. Por supuesto que después el médico puede hacer el monitoreo de la información y es lo que corresponde, indagar permanentemente. Incluso hay casos en que tuvimos que interrumpir el asesoramiento genético. Hay pacientes con personalidad límite con quienes uno no puede seguir haciendo el asesoramiento genético, y otros pacientes con personalidad límite a los cuales interrumpirles el asesoramiento resultado complicado para ellos. Me parece que, si bien el médico está preparado empáticamente como para hacer todas estas cosas, el consejo genético implica interdisciplinariedad; por lo tanto, tenemos que trabajar todos en conjunto y congruentemente. No solo entre nosotros. También tenemos que darnos cuenta de lo que el paciente puede recibir y de lo que puede estar capacitado para escuchar, y ser congruentes con ello. En resumen, me parece importante trabajar en conjunto.

Dr. González: Gracias, Diana. Una pregunta para las doctoras Valdez y Núñez. Hoy día la discusión nueva es “test con-

vencionales *versus* los paneles”. Hace muy poco tiempo les he escuchado a ustedes decir que no les gustaban los paneles, y ahora los paneles están de moda.

Dra. Núñez: Siguen sin gustarnos.

Dr. González: Sí, pues sigo viendo los ateneos del RACAF y toda la historia. La pregunta actual es: ¿es válido un panel, independientemente de que sea más económico, que se ven más genes, si podemos ver otras cosas, por la cantidad importante de resultados de significado incierto? ¿Es válido? ¿No es problemático para el manejo actual con las pacientes en ese tipo de situaciones?

Dra. Núñez: Yo creo que es problemático, pero a la vez me parece que es válido también, porque todo lo que sabemos de los genes BRCA1 y 2 lo sabemos gracias a que hace veinte años estudiamos sin parar estos dos genes. Y ahora tenemos la posibilidad de estudiar otros que conocemos mucho menos, pero no tenemos otro camino que conocerlos y estudiar estos genes en cuanto a casuística. Entonces, me parece que el punto más importante de esto tiene que ver con qué peso le damos a la información que un panel nos brinda. Ahí es donde el manejo del que hace el asesoramiento es fundamental. Es decir, si yo pido un panel que tiene veinte genes y encuentro algo inesperado que no tiene ninguna correlación con el fenotipo, voy a darle mucho menos peso a que si encuentro algo que me explica el fenotipo de la familia.

Dr. González: Pero se lo tenés que explicar a la paciente.

Dra. Núñez: Por supuesto.

Dr. González: Pero después tenés una historia terrible, porque van a generarse otro tipo de miedos no esperados.

Dra. Núñez: Hay un desafío en el asesoramiento, no hay ninguna duda; son los cambios de paradigma y es así. Es un desafío para nosotros. Sin embargo, yo creo que tiene un valor hoy en día estudiar los paneles. El valor tal vez es reunir información que actualmente no sabemos qué significa y que en un futuro vamos a saber.

Dr. González: Ahora la pregunta es: vos, hoy día, ¿podés estratificar subgrupos de pacientes en que el panel es mejor y otros en que no?

Dra. Núñez: Sí. Hoy hay indicaciones claras para pedir paneles que tienen que ver con aquellos casos donde la sospecha clínica es más de un síndrome, y eso sería muy poco costo-

efectivo realizarlo secuencialmente. En aquellos casos que son familias raras que no dan para ningún síndrome en particular pero en los que claramente algo está pasando, – cánceres a temprana edad–, no nos quedamos tranquilos; o en aquellos casos donde la familia tiene una estructura limitada, hay mucha información que se pierde y aparece algún caso fuera de lo normal: por ejemplo, una chica con cáncer de mama a los 37 años que no tiene antecedentes familiares, y sabemos que para BRCA mama a los 37 años es poco probable que tenga, y que un Li-Fraumeni deberíamos considerarlo, y que a lo mejor la chica tiene miomas uterinos, ¿y si no tendrá un Cowden?... Y entonces empezamos a pensar en eso y le hacemos un panel. Hay indicaciones de panel hoy en día. Lo que pasa es que nos entusiasmos mucho, y ya hay publicadas series de miles de pacientes, y se sabe que los paneles nos aumentan 3% a 4% el rédito de diagnóstico y que el resto siguen siendo casos negativos y que tenemos 40% de variantes de significado incierto. Bueno, pero sí, hay indicaciones.

Dr. González: Una pregunta para los demás panelistas, para los que hacen la parte clínica y también para los que hacen genética. Un caso ideal sería: paciente con un caso índice correcto, positivo, heredó la mutación, supongamos un cáncer de mama, un BRCA mutado, un BRCA1 O BRCA2, ¿quién debe dar la información –no con respecto a las estrategias de reducción de riesgo, que todas son conocidas, todos las sabemos– y cómo debe ser dada esa información? ¿La debe dar el genetista o el médico que va a ser el tratante? ¿Cómo pasar la información: se recomienda, se indica, se sugiere –y todas las palabras que están ahí en el medio en todas las publicaciones–?

Dr. Hauszpiigel: Me parece que no es excluyente de una especialidad. Me parece que, si el test se pidió, el primero que se va a enfrentar a la mutación y a la paciente y a la comunicación de la mutación a la paciente es el genetista, seguramente. Ni qué hablar cuando hay variantes que no son del todo claras y hay que empezar a buscar.

Dr. González: Sí, pero estamos hablando de un caso ideal, porque si no empezamos a discutir un año y medio. Es un caso en que los informes de genética vienen muy claramente explicados, está muy bien detallado y yo la felicito porque realmente escribe mucho y muy bien, está todo lindo, todas las posibilidades, está el librito... Pero, ¿qué conducta se toma? La paciente está asustada, viene a preguntar: “¿Qué hago yo con esto, cómo lo como, cómo lo digiero?

Dr. Hauszpigiel: Por eso, me parece que cuanto más la ayudemos a digerirlo, mejor. Por lo tanto, una primera charla de asesoramiento post test con el genetista está bien, y que después consulte con nosotros con ese asesoramiento previo y con alguna idea ya en su cabeza, de modo que haya podido procesar esa información y volver a tratar el tema nuevamente, hasta poder decantar qué es lo mejor para ella “objetivamente”, dicho así, entre comillas, y en cuanto a su percepción subjetiva de cuál es la mejor estrategia.

Dra. Bruno: En verdad, lo que recalcan recién es muy importante. Si el estudio genético estuvo pedido por un médico –y sabemos que es un estudio confidencial–, esto es una realidad y una responsabilidad que se debe tener en cuenta. El que recibirá el resultado será el médico que lo pidió, y tendrá que entregarlo e interpretarlo al paciente; por eso también es que se tiene que estar entrenado en lo que pide. Nosotros en Fleming trabajamos en equipo, y la idea es que esto queda claro. Si el estudio lo pide el asesor genético, en este caso la que cumple el papel soy yo: la paciente va a tener el resultado no desde la ventanilla del laboratorio sino en una consulta médica. Y como nosotros también somos partidarios del modelo de la presencia del psicooncólogo en la consulta, habitualmente es bajo la presencia de este para que también pueda ser el sostén emocional de lo que significa, en la mayoría de los casos, tener un resultado de una mutación. Pero inmediatamente se le avisa a la paciente cuánto quiere o cómo quiere que se le avise a su médico de cabecera, que es el oncólogo que la está asistiendo –en el caso de pacientes que son casos adecuados o están bajo tratamiento activo–. En el último tiempo y para el modelo de cáncer de ovario, nos pasa habitualmente al revés: la mutación viene pedida por su oncólogo y él solicita que la entrega del resultado sea, previa firma o aviso de la paciente, o conjunta o con el asesor genético. Entonces, yo creo que no hay un modelo único sino un modelo adaptable a cada situación institucional y del paciente.

Dra. Allemand: En nuestro caso, que disponemos en el Hospital Italiano del asesor genético, la idea es que él pida el test y que él dé el resultado y hable con la paciente en cuanto a qué sugiere o qué recomienda específicamente a esa mujer y con ese resultado.

Dr. González: Y ustedes ejecutan, o sea se lavan las manos.

Dra. Allemand: Cada tanto hay pacientes que se saltean, porque habitualmente el resultado no lo tiene el primer genetis-

ta sino que muchas pacientes vienen con este resultado y dicen “mañana la veo a la doctora”. La realidad es que no es lo ideal; uno puede y sabemos qué hacer en estas situaciones, pero no me parece que sea lo correcto que yo le explique ese resultado. En general, lo que hacemos es acompañar lo que diga la genetista.

Dra. Núñez: Yo interpreté diferente tu pregunta. En realidad, eso es algo que me he preguntado muchas veces desde el inicio de la práctica: ¿Hasta dónde llega la opinión del genetista sobre qué hay que hacer con el seguimiento de un paciente que tiene una mutación? Esto es algo diferente en distintos lugares del mundo e incluso en nuestro país. Los genetistas que hacen prenatal o los que hacen enfermedades pediátricas muchas veces no llegan al seguimiento de los pacientes, a opinar sobre las estrategias de seguimiento que tiene que tener el paciente. Llegan hasta interpretar un resultado y escribir un informe de asesoramiento que involucra las pautas mínimas. Yo no estoy de acuerdo con esa postura, tal vez porque soy médica clínica antes que genetista; y a mí me parece que un síndrome involucra muchos aspectos de seguimiento que exceden al tumor del que puntualmente se va a ocupar el médico que sigue a la paciente. Es decir, al mastólogo yo no le puedo pedir que sepa cuál es el *screening* de cáncer de colon que le tiene que hacer a esa familia, porque resulta que el abuelo paterno tuvo cáncer de colon a los 45, aunque la mutación venga por la rama materna. Esa paciente merece una vigilancia por el cuadro familiar que no tiene solamente que ver con el riesgo alto de cáncer de mama.

Dr. González: Suponete que vos recibís una paciente a la que está estudiando un mastólogo, buscando cáncer de mama, y aparece un síndrome con otro tipo de patología. Tu obligación es derivarla al otro especialista además del mastólogo, comunicarle al mastólogo para que la derive. ¿Qué es lo que se debería hacer?

Dra. Núñez: Se debería trabajar en una institución donde uno tenga un equipo multidisciplinario de alto riesgo conformado por especialistas de los distintos servicios que sean capaces de seguir integralmente a esta familia.

Dr. González: ¿Y si no lo tenés? Cosa muy común.

Dra. Núñez: Hacés lo que suelo hacer yo que recibo pacientes de distintos lugares. En el informe de asesoramiento pongo todo lo que tiene que hacer ese paciente y sus familiares de acuerdo con....

Dr. González: ¿Pero lo dejás al criterio del paciente o vos la derivás a otra especialista?

Dra. Núñez: Bueno, a veces el paciente te pregunta, uno le sugiere alguna cosa puntual. Me ha pasado, por ejemplo, tener pacientes con mutaciones en los genes BRCA con indicación de anexectomía y que van y se sacan los ovarios pero no las trompas, porque el médico que las operó les dijo: “Las trompas las tenías hermosas y te las dejé”. Y la paciente le llevó el informe donde dice que –perdón, suena duro pero es así– se operó por segunda vez para sacarse las trompas. El informe dice claramente que tiene que sacarse anexos y que tiene que hacer un protocolo diferente de vigilancia de esos anexos y dejar la menor cantidad de contenido intramural de la trompa en el útero. Los médicos no leen los informes, porque creen que lo saben. Entonces, nos pasa a todos ¿no? Lo que debemos tener es esa idea del manejo multidisciplinario, me parece a mí. Cuando uno no puede estar confiado en el manejo multidisciplinario, yo me meto en todas las estrategias de prevención que se sugieren para ese síndrome. A veces me equivoco, pero bueno...

Dra. Allemand: Solamente quiero decir que justamente por eso está muy bien que sea la genetista la que dé el resultado y no que yo, como mastóloga, me ponga a hablar si la paciente tiene más riesgo de colon, digamos, porque no es mi área, me puedo equivocar. O lo mismo, si presenta un BRCA y tiene que sacarse sus ovarios, uno sabe que son los ovarios, las trompas y que, en general, se sugiere que eso lo haga un equipo de especialistas en oncología ginecológica. Dentro del hospital lo hace esa gente, tampoco soy yo la que lo indica. Uno puede acompañar la indicación de lo que dice la genetista y se puede –o yo puedo– meter más en qué hacer en relación con sus mamas porque, como mastóloga, es lo que yo sé y es lo que le puedo sugerir o recomendar hacer –una estrategia de alto riesgo en seguimiento o la cirugía de reducción de riesgo.

Dra. Bequelman: Quería agregar cuál es la meta del consejo genético: que el paciente esté capacitado y educado como para tomar decisiones en relación con el resultado que se ha obtenido. Esta capacitación y esta educación le tienen que servir para decidir a él como persona autónoma, de acuerdo con sus valores, con sus preferencias, con sus deseos y con sus tiempos. Esto es fundamental, siempre asesorado por el médico, lo cual hace que se genere una relación de confianza; y es la decisión compartida lo que actualmente necesita y mejora la decisión del

paciente, la adaptación posterior a las estrategias que él pone en práctica y que él ha decidido; y mejora también el costo-beneficio.

Dr. González: Supongamos que ustedes tienen una paciente que presenta un alto riesgo, le hacen un estudio genético y la paciente tiene una mutación, se le ofrecen todas las estrategias de reducción de riesgo y la paciente no acepta ninguna. Estamos hablando puntualmente de mama. Es la pregunta para el doctor Daniel Lehrer, así lo hacemos activar un poquito. ¿Cómo es aconsejable, hoy en día, hacer la vigilancia en estas pacientes? Estamos hablando muchas veces de pacientes jóvenes, con mamas densas en algunos casos, con situaciones puntuales de miedo, de saber que se tiene una especie de espada de Damocles en la cabeza. ¿Cómo se debe manejar o cómo lo deberíamos manejar?

Dr. Lehrer: En 2007, la American Cancer Society estableció tres grados de riesgo: riesgo bajo, que es 14% o menos; riesgo habitual –que es el intermedio– entre 15 y 20%; y alto, mayor a 20%. En este grupo incluyen a las pacientes que tienen mutación genética conocida –en ese momento de lo único que se hablaba era BRCA1 y 2–. Es decir que, hoy por hoy, me imagino que cuando hagan la modificación van a entrar un montón de otras posibilidades más –hablaba de Li-Fraumeni, Cowden y algún otro síndrome más–. También incluye dentro de este monitoreo a los familiares de primer grado de alguien que tenga un test, una mutación genética, y que no se hayan testeado; también los incluyen en este grupo. Aparte, incluyen a las pacientes que hayan tenido radioterapia del tórax a edad joven, radioterapia del manto en las que, más o menos, hayan pasado unos ocho años de ese evento. Estas pacientes debían ser estudiadas anualmente con mamografía y resonancia magnética. Es decir, incluye a todas las que tuviesen más del 20% de riesgo a lo largo de su vida. Respecto de las que tenían entre 15% y 20%, el grupo intermedio, decía que no había una indicación clara. Las que no se puedan hacer mamografía y resonancia porque tengan contraindicación para la resonancia, porque tengan claustrofobia o carezcan de esta metodología, entonces serían candidatas a hacerse mamografía y ecografía. Esas son las indicaciones fuera de las reducciones de riesgo.

Dr. González: ¿Vos tenés algún tipo de indicación relacionada con la edad? Y otra pregunta: en las pacientes con mamas densas, ¿la tomosíntesis tiene alguna ubicación o alguna indicación dentro de la vigilancia, es decir, es importante?

Dr. Lehrer: Respecto de la edad, no hay ninguna indicación. Lo único que habría de indicación es que, quizás, en pacientes menores de 30 años, no habría justificación para realizar mamografía, porque es mayor el riesgo por las radiaciones que el beneficio, no importa el riesgo que tengan. Respecto de la densidad, es considerado un factor en sí mismo, por sí solo, un factor intermedio. Entonces, hoy por hoy, quizás lo que más se aconseja en la práctica diaria por disponibilidad y demás es la ecografía como un complemento.

Dr. González: ¿Alguna opinión de ustedes con respecto a este tema del seguimiento?

Dra. Bruno: Para mí, los casos más desafiantes en ese sentido son aquellos en los que uno ve una familia con alto riesgo, una familia sugestiva y hay test genético negativo. Esos son los casos a los que, justamente, se aplica la pregunta que se formuló hace un rato: hasta dónde se mete el asesor genético; porque, si bien hay *scores* de riesgo para decir “bueno, por arriba de X valor estaría justificada una resonancia” y esos *scores* están validados, creo que es el momento en donde uno debe hablar con el mastólogo y ver también su impresión en cuanto a si tienen estudios previos, si le parece que sus mamografías van a dar información o no, etc. Y a veces terminamos inclinando la balanza para hacer una resonancia.

Dr. González: Con respecto a las estrategias de reducción de riesgo, que es el otro gran tema, ¿cómo lo manejan? ¿Lo sugieren, lo indican? Cuando ustedes enfrentan a una paciente que tiene una mutación demostrada, donde hay antecedentes familiares múltiples, donde siempre hay un familiar cercano que ha fallecido de cáncer de mama, y hay que decidir o hay que decir algo, se debe que dejar que la paciente decida o uno informa y espera que la paciente conteste? Ustedes, ¿la inducen, la van llevando? ¿Quién quiere contestar?

Dra. Allemand: Como mastóloga, veo que las pacientes que tienen varios antecedentes y un familiar cercano fallecido por la enfermedad, habitualmente piden ellas solas la cirugía de reducción de riesgo; tal vez uno espera ver que hagan el estudio genético o incluso, a veces, sin resultado ya se hace la cirugía de reducción de riesgo. Está también la otra paciente que tiene antecedentes familiares, tiene casos, y termina haciendo un estudio genético que, tal vez le da alterado, pero como a los casos cercanos les fue bien, por ahí esas mujeres no eligen la cirugía de reducción de riesgo y eligen la estrategia de seguimiento de pacientes de alto

riesgo. Yo acompaño la decisión del paciente, si el paciente tiene toda la información para decidir correctamente una u otra –o la cirugía de reducción de riesgo o el seguimiento de alto riesgo, sabiendo que el seguimiento es para una detección precoz y no una reducción de riesgo–. Creo que eso hay que dejárselo bien claro al paciente para que pueda elegir una u otra.

Dra. Valdez: Sí, básicamente es así. Particularmente trato de darles toda la información a las pacientes. Todavía no me ha pasado de tener una paciente positiva BRCA1 sana, sin antecedentes de cáncer de mama. La percepción del riesgo, incluyendo con estudio genético, es individual. Siempre la doctora Núñez menciona que unas hermanas pueden tener diferente percepción del riesgo de desarrollar un cáncer de mama, aun con estudio genético. Porque realmente lo que le podemos transmitir es lo que se sabe estadísticamente de ese gen y si se conoce algo de la mutación. Pero nadie puede predecir qué le va a pasar a esa paciente. Sabemos que estos genes son de alta penetrancia, pero ningún gen tiene penetrancia del 100%, salvo tal vez el P53. Una paciente puede estar viva a los ochenta años y nunca tener cáncer de mama, aun con mutación patogénica. Todavía desde la genética no tenemos predictores, ni bioquímicos ni genéticos, de qué paciente con mutación va a desarrollar cáncer de mama o de ovario y cuál no. Entonces tratamos de transmitirle eso a la paciente, hablar de todas sus opciones. Yo siempre les digo: “Yo no soy mastóloga, pero esto lo tenés que hablar con el mastólogo”. Hay que hacer hincapié o transmitirle que existe la posibilidad de la cirugía profiláctica y que esa cirugía siempre va a dejar un residuo de células de la glándula, con lo cual va a tener que seguir en vigilancia; la cirugía profiláctica disminuye el 90% su riesgo de cáncer de mama, pero nunca el 100%. Por el otro lado, la cirugía tiene sus implicaciones. La contrapartida de la vigilancia es que dependerá también del tipo de mama, si es densa o no. Pero, actualmente creo que una paciente en vigilancia de alto riesgo para cáncer de mama, si tiene un cáncer de mama primero o segundo, se detecta y se cura de su cáncer. Lo más probable es que sea una enfermedad crónica o que se cure, no se va a morir de eso. Trato de que la paciente, con todo esto, lo vaya digiriendo después.

Dr. González: Hace poco, en otro evento, le hice una pregunta a la doctora Núñez, y me gustaría ver la opinión de ustedes. Hoy tenemos el BRCA1 y el BRCA2, que son parecidos pero no iguales y presentan diferentes implicaciones con el tipo de

tumores que producen. El BRCA1 generalmente se da más con triples negativos, el BRCA2 no. Hay un montón de publicaciones que pueden ser discordantes. Ahora con los paneles van a aparecer otro tipo de mutaciones de alta penetrancia, que no las conocemos mucho pero que van a tener impacto. La doctora Valdez mostró una diapositiva donde se habla de unos porcentajes que no son iguales pero que se están acercando. Entonces, pregunto: ¿es lógico en algún momento, si no es ahora más adelante, personalizar las estrategias de reducción de riesgo de acuerdo con los riesgos de cada tipo de mutación? ¿A todos les hacemos lo mismo? Por ejemplo, la paciente con una reducción de riesgo quirúrgica, no solamente la primaria sino la mama contralateral, o la paciente que ha tenido un tumor con una cirugía conservadora y lo quiere hacer, bajando la tasa de recaídas locales o nuevos primarios en la segunda mama, es una historia muy larga. Hoy día, ¿tendríamos que personalizar: por ejemplo, en una paciente que tuvo un tumor de una característica y es una BRCA1 mutada, deberíamos hacer más que en una paciente que es una BRCA2 mutada, que teóricamente tendría menos posibilidades?

Dra. Valdez: Yo creo que la evidencia científica por ahora no nos permite hacer esa estratificación tan individualizada. A eso se tiende en el mundo, pero para eso necesitamos conocer más de estos genes, tanto de BRCA1 y BRCA2 –respecto de los que todavía hay cosas que no están del todo definidas– como de estos nuevos genes que estamos empezando a estudiar. Me parece que todavía nos falta para poder definir si hacemos mastectomía.. Pero hay datos interesantes: por ejemplo, hay un gen de alta penetrancia, el CDH1 que inicialmente se empezó a estudiar en familias con cáncer gástrico difuso, y era el gen del cáncer gástrico. Ahora no, ahora pasó también de primera línea a estudiarse como un gen de alta penetrancia para cáncer de mama. Entonces, considerando los riesgos de desarrollar cáncer de mama desde el punto de vista estadístico y que, por ahora, lo que se conoce más es BRCA1 y BRCA2, entonces, las estrategias se van acoplando o se van, de alguna forma, realizando las mismas estrategias que se aplican para las mutaciones o las pacientes con mutaciones en BRCA1 y brca2. Por ahora es así

Dra. Bruno: El factor que es muy sencillo de ver y que, cuando uno tiene que hablar sobre todo respecto de la mama contralateral, es un marcador –y últimamente hasta fue nombrado en el Consenso de Cirugía Americano– es la edad. Si se tiene una paciente joven con cáncer de mama, el riesgo de la mama contralateral va a acumularse mucho a lo largo

de los años, y para BRCA1 y BRCA2 es más allá de los 10 años. Nosotros –llevado a Comité, porque no es una decisión ni del asesor ni siquiera a veces del oncólogo ni del mastólogo–, las pacientes que más discutimos en torno a la posibilidad de dirigir la cirugía de reducción de riesgo son las pacientes jóvenes que ya tuvieron un cáncer de mama.

Dr. González: A esas pacientes las inducen.

Dra. Bruno: Con chance de curarse.

Dr. González: Otratan de inducir las a que hagan el procedimiento.

Dra. Bruno: Es la situación que más nos llevaría a inducir las, porque pueden tener un acumulado. Y en esa paciente ya vimos que apareció cáncer de mama y si fue con intención curativa de su cáncer de mama estadio temprano... La posibilidad de una paciente de 30 años de tener un cáncer de mama contralateral, es sesenta años –si vive hasta los sesenta años–. Entonces, superado ese valor, es algo que discutimos abiertamente. Si la paciente pide un riesgo relativo, hablamos de números.

Dra. Bequelman: Yo quería agregar que hay que hablar de mastectomía no solamente desde el punto de vista médico, sino también desde el punto de vista emocional. Entonces, la paciente tiene que entender bien qué significa mastectomía de riesgo, y no solo tiene que entender bien lo que significa la cirugía, sino que debe entender bien lo que es adaptarse a una mastectomía y cómo manejarse y como lograr una adaptación psicológica a una nueva imagen corporal. Todas estas situaciones se deben tratar.

Dr. González: Una pregunta complementaria, desde el punto de vista diagnóstico, en relación con lo que dije anteriormente –si había algún cambio de estrategia con respecto a la mutación–. Daniel, vos sabés bien que hoy hay algunas mutaciones que dan algún tipo de imagenología o de clínica que confunde, o sea que engaña. Son tumores que a veces se presentan como pequeños, aparentemente benignos –sobre todo en las mutaciones de BRCA1–. Cuando tienen una paciente, o estudian o hacen vigilancia de una paciente mutada, ¿toman algún recaudo especial o el estudio es estándar, o son más agresivos ante la duda, hacen una punción, un procedimiento mínimamente invasivo?

Dr. Lehrer: Las imágenes son las mismas. El umbral de sospecha del operador generalmente baja cuando aumenta el riesgo. Los estudios no cambian. En general, en la resonancia, sabemos que las lesiones, los triple negativos, que son las

lesiones más importantes de las pacientes con la mutación del BRCA1, son las imágenes nodulares que crecen por expansión, que no producen espículas y que por eso se parecen mucho, tienen bordes relativamente regulares. En la resonancia son las más fáciles de ver, porque esos captan enseguida y entonces llama la atención; con todo el antecedente genético no hay dudas. Es más difícil poder percibirlo y hacer el diagnóstico diferencial en la mamografía y en la ecografía, porque no se tienen marcadores que le estén generando eso, a no ser el Doppler, pero a veces son lesiones muy chiquititas y puede no darte esas ideas. Entonces, ahí es donde uno baja el umbral por cuanto aumenta el riesgo de las pacientes. Una cosita que no dije antes es que el 20% que está marcado para la indicación de la resonancia, obviamente, comprende muchas pacientes que tienen antecedentes familiares pero que no tienen mutaciones genéticas.

Dra. Allemand: Quería agregar que claramente a la paciente con alto riesgo y que esté en vigilancia de alto riesgo, si presenta una lesión categorizada igualmente como un BI-RADS 3, habitualmente solemos indicarle la punción, cuando en general en una paciente sin riesgos no lo hacemos. De esta manera, podemos bajar el umbral.

Dra. Oliva: Mi pregunta es acerca de aquellas pacientes BRCA mutadas con cirugía de reducción de riesgo: ¿cuál es el algoritmo diagnóstico o de seguimiento que se propone para estas pacientes, sabiendo que siempre queda glándula residual?, si se le dice al paciente que se va a tener que seguir controlando como si tuviese glándula mamaria igual, si eso está consensuado.

Dr. Lehrer: Nosotros la recibimos, no somos los que indicamos los estudios, así que no puedo contestar qué le indican pero...

Dra. Oliva: Esa pregunta es para los mastólogos.

Dr. Lehrer: En general, lo que es palpable uno..., digamos es resorte de... y eventualmente si hay implantes o hay alguna zona oculta, la resonancia es el único método que nos va a poder ayudar, creo.

Dra. Allemand: Nosotros, en general, a las pacientes que tienen su cirugía de reducción de riesgo y están mastectomizadas, no les hacemos el seguimiento con imágenes sino que realizamos un control clínico.

Dr. González: Termine de responder. Nosotros, luego de muchos años de hacer conservación de piel en la mastecto-

mía, que era la misma problemática, con pacientes que no sabíamos que tenían mutaciones pero tenían la posibilidad de tener glándula, a esas pacientes las controlamos clínicamente y diagnosticamos en un *second-look* por una resonancia. Entonces, eso lo traspolamos a las pacientes que están hoy con cirugía de reducción de riesgo; le conservamos el complejo areola pezón también y le hacemos examen clínico, ecografía y una resonancia con gadolinio por año para ver realmente si hay alguna captación en algún lugar periférico.

Dra. Oliva: Totalmente de acuerdo con el seguimiento. Creo que las pacientes se deben seguir al menos con resonancia, ecografía, examen clínico y también mamografía. He tenido en mi experiencia personal muchos casos, inclusive de diagnóstico ahora con la mamografía digital, de lesiones en glándula residual que quedan sobre todo en lo que es la región retroareolar y la cola de la mama.

Dr. González: Ahora no es problemático hacer una mamografía en una paciente. Convengamos que estas pacientes se reconstruyen en un 99% –por no decirte un 100%– y generalmente con prótesis; o sea, no estamos hablando de una Técnica de Eklund que es imposible; hablamos de una técnica que va a tener muchas limitaciones diagnósticas.

Dra. Oliva: Sí, por supuesto, por eso estoy hablando de la resonancia, la ecografía y el examen clínico.

Dr. González: No por la mamografía digital, porque escuché la mamografía digital por ahí.

Dra. Oliva: Sí, digital tiene que ser, desde ya.

Dr. González: Está bien. Última pregunta, porque ya se nos acaba el tiempo. En todas las pacientes de alto riesgo que ustedes evalúan qué hacer, habiendo una especie de sugerencia o recomendación en la Argentina, en la práctica diaria, ¿qué porcentaje de pacientes optan por vigilancia, qué porcentaje por cirugía de reducción de riesgo? Hablemos de mama, no de ovario. porque es otra larga historia; y ¿qué porcentaje de pacientes optan por quimioprevención?

Dra. Valdez: La verdad mientras los escuchaba me estaba replanteando. Yo hago genética general, entre esos asesoramiento genéticos en oncología. En general, cuando diagnosticamos un niño con Síndrome de Down, le decimos control en un año. Y a la mayoría de los pacientes con enfermedades genéticas. En el asesoramiento no los cito a control, a seguimiento. Si bien se lo decimos, en el informe

no lo pongo; y estoy pensando en ponerlo, porque no tengo estos datos.

Dr. González: ¿Te puedo dar un consejo? Hacé como hacen los imagenólogos. Pedile que se comuniquen; después te queda en el informe lo que pasó.

Dra. Valdez: Claro eso sí. Pero no los cito. Los voy a empezar a citar. Voy a poner en el informe “vuelva en un año” y ahí voy a tener los datos. La verdad no sé qué porcentaje.

Dra. Bruno: Aunque uno lo ponga en el informe escrito y se lo pida por favor, la mitad no vuelve. La doctora Núñez tiene la experiencia –por ahí la pueda contar– de hacerlo activamente; y nosotros en el Fleming empezamos a hacerlo en el último tiempo. Es básicamente eso: mandarle un mail a la paciente al año, a los seis meses y preguntarle qué estuvo haciendo, qué controles, si se operó, porque básicamente uno escribe, sugiere “Hay que hacer salpingooforectomía”, y la realidad es que le deja esa sensación de ¿lo habrá hecho? También la otra parte, que creo que es muy importante, que nos interesa más a los asesores tal vez: cuántos se estudiaron en la familia. El verdadero sentido de todo esto es encontrar familiares sanos. Uno también advierte que tiene que insistir para que la paciente pueda llevar esta información a la familia y para que, a su vez, los familiares entiendan lo importante que es todo esto.

Dra. Allemand: De la experiencia personal con nuestros pacientes en el Hospital, habitualmente creo que la mayoría mutada termina haciendo la cirugía de reducción de riesgo. Un poco también depende de la edad en la cual se hizo el diagnóstico. Tengo muchas pacientes que están en seguimiento porque son jóvenes; habrá dos, tres, cuatro, que tienen veinticinco, veintiocho años y saben que son mutadas pero, por ahora, no deciden la estrategia de reducción de riesgo sino que pretenden tener sus hijos y luego decidir por la cirugía. Tengo pacientes que han decidido solo el control y la vigilancia, que son las menos. Mucho impacta qué le pasó a la familia. En el caso de las mujeres sanas, a las hijas o hermanas de pacientes mías con cáncer de mama, que se estudiaron y vieron que tenían la mutación, les cuesta decidir, pero si a la madre le fue bien y la madre está sana, muchas también eligen la vigilancia y no la cirugía de reducción. Pero, globalmente, creo que más eligen la cirugía de reducción de riesgo.

Dra. Núñez: El año pasado hicimos un trabajo de investigación retrospectivo con sesenta pacientes portadoras de mu-

taciones para ver la adherencia a las estrategias de prevención sugeridas en el asesoramiento. Lo estamos escribiendo. La población se divide claramente en dos grupos: las que tuvieron cáncer y las que no. Y debe ser analizada desde esos dos grupos diferentes. No es igual una mujer que tuvo cáncer.

Dr. González: No, yo me refería a las que no tienen cáncer, obviamente.

Dra. Núñez: La anexectomía reductora de riesgo es, hoy en día, una recomendación que modifica la mortalidad, y nosotros somos muy directivos en eso en nuestro asesoramiento. La evidencia que avala eso es indudable. El 85% de nuestras pacientes se sacan los ovarios cuando completan el planeamiento familiar. A las que no se los sacaron todavía les queda llegar a esa edad. De las que no tuvieron cáncer y tienen mutaciones, el 60% se hacen vigilancia de alto riesgo y no se han operado hasta ahora; hay muchas jóvenes igual. Pero la mayoría no se hacen cirugía.

Dr. González: La paciente generalmente prioriza la mama al ovario, en forma básica. Tiene más miedo por la mama que por el ovario. Es lo habitual. Después, obviamente, uno la tiene que ir llevando a lo que es realmente el riesgo. En general, tiene el concepto de que la cirugía de reducción de riesgo es una cirugía estética. “Entonces”, le agrega, “ya que estamos, hacemos una cosa más linda”.

Dra. Núñez: Otro detalle es la información que nos dice que extirpando los ovarios a temprana edad disminuimos a la mitad el riesgo de cáncer de mama. Es importante; y eso hay que hablarlo con los pacientes.

Dr. González: La pregunta era por eso, porque nosotros, en la actualidad, vemos más el rechazo de la cirugía de reducción de riesgo que la decisión de hacerla. Es la práctica de todos los días. Eso por suerte va cambiando, van apareciendo nuevas cosas. Está el efecto Angelina que en alguna parte ayudó; en otra no tanto, pero está incorporado en la sociedad. Entonces, la pregunta era esa, porque yo creo que es un tema que tenemos que trabajar. Recién le estaba diciendo a Dolores, que la tengo acá al lado, que tenemos que hacer esa estadística, porque tenemos la suerte de estar trabajando en el mismo lugar, o sea recirculamos los pacientes. Bueno, no sé si hay alguna otra pregunta pero ya es la hora, les agradezco mucho a todos ustedes, a los invitados y esperemos repetir esto alguna otra vez. Gracias.