

ARTÍCULOS ORIGINALES

CENSO DE RECURSOS HUMANOS Y RECURSOS MOLECULARES PARA DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN DE CÁNCER HEREDITARIO EN ARGENTINA

Survey of Human and Molecular resources for diagnosis and evaluation of Hereditary Cancer in Argentina

Lina Núñez,¹ Virginia Ortiz de Rozas,¹ Pablo Kalfayan,¹ María Viniegra²

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: El Instituto Nacional del Cáncer ha realizado un Censo de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario. OBJETIVOS: Identificar y categorizar consultorios de asesoramiento genético oncológico y laboratorios que realizan estudios moleculares en Argentina para elaborar estrategias tendientes a mejorar la detección y manejo de los tumores de alto riesgo más frecuentes, como cáncer de mama y cáncer colorrectal hereditarios. MÉTODOS: Se relevaron 187 instituciones públicas y privadas de todo el país y como recurso para el relevamiento se consultaron bases de datos nacionales. RESULTADOS: Se identificaron 44 consultorios de asesoramiento genético y 25 laboratorios. Dos tercios de las entidades incluidas fueron privadas y un tercio, públicas. Todas las prestaciones se concentraban en 9 de las 24 jurisdicciones. El 94% de las instituciones públicas ofrecían asesoramiento mediante profesionales especializados, mientras que el 43% de las instituciones privadas no tenían profesionales especializados a cargo de la consulta. En los laboratorios relevados se realizan determinaciones para 15 síndromes, 25 genes y 2 entidades no síndromicas. CONCLUSIONES: Los recursos humanos y moleculares relevados son heterogéneos en su distribución geográfica y muestran una amplia variabilidad en las prestaciones proporcionadas.

PALABRAS CLAVE: Censo - Asesoramiento genético - Cáncer hereditario - Argentina

¹ Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios, Instituto Nacional del Cáncer, Buenos Aires.

² Programa de Prevención de Cáncer de Mama, Instituto Nacional del Cáncer, Buenos Aires.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación.

FECHA DE RECEPCIÓN: 2 de julio de 2014

FECHA DE ACEPTACIÓN: 19 de enero de 2015

CORRESPONDENCIA A: Lina Núñez

Correo electrónico: linamnunez@gmail.com

ABSTRACT. *INTRODUCTION:* The National Cancer Institute of Argentina has developed a national Survey of Human and Molecular Hereditary Cancer Resources. *OBJECTIVES:* To identify and categorize cancer genetic counseling clinics and laboratories performing molecular studies as the basis for public health strategies to improve detection and management of the most frequent hereditary cancers, like breast and colorectal ones. *METHODS:* A total of 187 public and private institutions around the country were surveyed and as a resource for mapping national databases were consulted. *RESULTS:* A total of 44 genetic counseling clinics and 25 laboratories were identified. Two-thirds of the institutions are private and one-third, public. All services are concentrated in 9 of the 24 jurisdictions. While 94% of the public institutions offer counseling by specialized professionals, 43% of the private institutions do not have specialized professionals in charge of that area. Determinations for 15 syndromes, 25 different genes and 2 non-syndromic entities are made. *CONCLUSIONS:* The surveyed human and molecular resources are heterogeneous in their distribution and show a wide variability in the services provided.

KEY WORDS: Survey - Genetic counseling - Hereditary cancer - Argentina

INTRODUCCIÓN

La concepción actual del cáncer como enfermedad multifactorial sitúa a la susceptibilidad genética de cada individuo como un componente indispensable a ser evaluado en la atención del paciente oncológico. De acuerdo con esta concepción, la estratificación del riesgo de los individuos en niveles cuantitativamente definidos de predisposición es la base para plantear estrategias de prevención diferenciales y un abordaje sistemático efectivo en el control de la enfermedad.

En los últimos 15 años, a medida que se han identificado los distintos componentes de la predisposición a desarrollar cáncer, la evaluación del riesgo genético en oncología ha pasado a ser un estándar de cuidado, en el cual confluyen distintas áreas clínicas (asesoramiento genético oncológico [AGO]) y técnico-biológicas (estudios moleculares) de variada complejidad. Este abordaje integral constituye un gran desafío en la atención oncológica actual y, debido a los diversos aspectos intervinientes, no puede ser llevado

a cabo sin el accionar de equipos multidisciplinares específicamente entrenados. Cabe destacar, además, que las pautas consensuadas de manejo y detección de individuos con alto riesgo de cáncer son indispensables para lograr una utilización de recursos correcta y criteriosa, según las prioridades de cada región.

Se estima que un 20-30% de los casos nuevos de cáncer diagnosticados anualmente en Argentina presentan agregación familiar, es decir, ocurren con más frecuencia en familias con niveles de riesgo mayores a la población general. Un 5-10% de los casos totales de cáncer corresponden a algún síndrome de cáncer hereditario, que presentan mutaciones heredables involucradas y riesgos muy elevados de desarrollar la enfermedad.¹ Al considerar los tumores de alta prevalencia (como cáncer de mama o colorrectal) y analizar la proporción de casos nuevos con un riesgo superior al de la población general (entre 6.000 y 8.000 casos/año de cáncer de mama y colorrectal), puede observarse claramente el impacto de estos tumores sobre el sistema de salud y la importancia de un correcto abordaje de los grupos de mayor riesgo, capaz de mejorar la detección y prevenir su aparición.²

De acuerdo con lo planteado, la incorporación de esta temática a las políticas de control a nivel poblacional requiere redes de atención y referencia, incluidas en un registro unificado de casos. De esta manera es posible aunar esfuerzos, optimizar recursos y abordar en detalle la epidemiología local, hasta ahora desconocida.

A fines de 2011 comenzó a funcionar el Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) en el Instituto Nacional del Cáncer (INC). Su principal objetivo es mejorar la detección, manejo y prevención de los grupos de alto riesgo de cáncer en Argentina.³ Una de las primeras iniciativas del Plan consistió en realizar un diagnóstico de situación nacional, al que se denominó Censo de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario, y cuyos principales resultados se detallan en esta publicación. El estudio constituye una primera aproximación formal a la sistematización de la información existente, dirigida a profundizar el conocimiento de los recursos disponibles en Argentina y a facilitar la formación de redes basadas en el registro organizado de casos.

Los objetivos principales del estudio consistieron en identificar las unidades de AGO que prestan servicios en Argentina y los laboratorios que realizan determinaciones en cáncer hereditario a nivel nacional. De manera secundaria, se apuntó a categorizar las unidades de AGO según el recurso humano a cargo, clasificar los estudios moleculares relevados según la patología estudiada y las técnicas empleadas para su determinación, definir áreas de déficit de recursos (humanos y/o tecnológicos) y promover la formación de redes de atención/estudio a partir del relevamiento realizado.

MÉTODOS

El período de relevamiento se extendió desde noviembre de 2011 hasta septiembre de 2013. Se incluyó a instituciones

públicas y privadas de todo el territorio nacional. Como recurso para el relevamiento, se emplearon bases de datos provenientes de la Red Nacional de Genética Médica (Censo 2006),⁴ de la Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad (ALAC)⁵ y de la red de hospitales de alta complejidad.⁶ Asimismo, se utilizaron grupos de investigación en cáncer (base de datos interna del INC), entrevistas a informantes clave seleccionados (jefes de laboratorios que realizan estudios moleculares en cáncer hereditario y genetistas a cargo de los centros con mayor afluencia de pacientes) y una búsqueda por Internet mediante palabras clave ("cáncer hereditario argentina", "estudios moleculares cáncer hereditario", "asesoramiento genético cáncer", "asesoramiento genético clínico", "asesoramiento genético", etc.).

Los lugares relevados fueron contactados telefónicamente. Tras identificar a un profesional responsable, se envió un formulario por correo electrónico para recabar información detallada sobre las prestaciones realizadas. Una vez devuelto el formulario, se contactó nuevamente a aquellos centros con respuestas afirmativas para confirmar los detalles consignados y completar la información necesaria. (Anexo: Formulario utilizado)

Todos los centros con algún tipo de prestación (AGO y/o estudios moleculares) fueron incluidos en el relevamiento.

La información recabada se tabuló en una base de datos Excel y se tipificó de acuerdo con la jurisdicción provincial, el tipo de entidad (pública o privada) y el tipo de consultas de asesoramiento genético. Las fundaciones y organizaciones no gubernamentales fueron consideradas como entidades privadas.

A fin de clasificar los consultorios que prestaban asesoramiento genético según el entrenamiento del profesional a cargo, se discriminaron tres categorías:

- 1: Consultorio específico de AGO con médico especializado a cargo, con dos subgrupos: 1.1: Asesoramiento en cáncer hereditario en general (todos los síndromes); 1.2: Asesoramiento en espectros específicos de alto riesgo (ginecológicos, gastrointestinales, endócrinos, retinoblastoma, etc.).
- 2: Consultorio de patologías genéticas variadas con médico genetista a cargo.
- 3: AGO realizado por otros profesionales (no genetistas, no médicos o no especificado).

Para los estudios moleculares/histológicos se relevaron las siguientes variables: nombre del síndrome, gen estudiado, extensión del estudio (parcial, completo, puntual), técnica empleada (inmunohistoquímica, secuenciación directa o masiva, detección indirecta de mutaciones, otras) y material utilizado (tumor, sangre, saliva, otros).

RESULTADOS

En 22 meses de relevamiento fueron contactadas 198 instituciones en todo el territorio nacional. Se recibieron respuestas de 187 establecimientos: 54 realizaban algún tipo de prestación (AGO y/o estudios moleculares) y 133 no realizan ninguna prestación en relación con el cáncer hereditario.

De los 187 centros relevados, el 71% eran instituciones

privadas y el 29% públicas. Se relevó al menos un centro en cada una de las 24 jurisdicciones del territorio nacional.

De las 54 instituciones que respondieron afirmativamente, un 37% (20/54) correspondían a entidades públicas y un 63% (34/54), a entidades privadas. Todas las prestaciones incluidas en el relevamiento se concentraban en 9 jurisdicciones, la mayoría de ellas (7/9) con servicios a nivel público y privado.

En lo que respecta al tipo de recurso, el 54% (29/54) de las entidades sólo realizaban AGO, un 28% (15/54) efectuaba ambas prestaciones (estudios moleculares y AGO) y el 18% restante (10/54) sólo llevaba a cabo estudios moleculares.

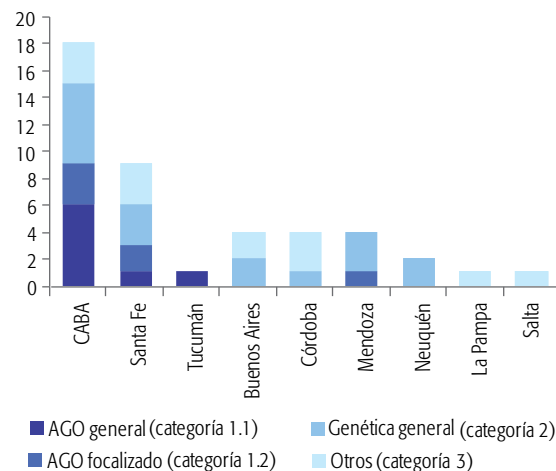
De acuerdo con lo consignado, 44 instituciones realizaban AGO. En el 39% de ellas (17/44), las consultas estaban a cargo de un genetista clínico y formaban parte del consultorio de genética general (categoría 2); en un 29% (13/44), eran efectuadas por otros profesionales (no genetistas, no médicos o especialidad no especificada) (categoría 3); en un 32% (14/44), existía un consultorio específico de AGO (categoría 1).

Dentro de los consultorios de categoría 1, se halló un 57% (8/14) con profesionales capaces de abordar cualquier patología relacionada con tumores hereditarios (categoría 1.1) y un 43% (6/14) focalizados solamente en un espectro específico de tumores (categoría 1.2).

Los distintos espectros específicos reportados en la categoría 1.2 fueron: ginecológicos, gastrointestinales, endócrinos y retinoblastoma.

En materia geográfica, los 44 consultorios con AGO se hallaron en 9 jurisdicciones: el 41% (18/44) en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), que junto con la provincia de Santa Fe (principalmente la ciudad de Rosario) abarcaba el 61% (27/44) de los consultorios de AGO relevados. La categoría correspondiente a AGO específico (1.1 y 1.2) sólo estaba presente en 4 jurisdicciones (CABA, Santa Fe, Mendoza y Tucumán), tal como se observa en la Figura 1.

FIGURA 1. Número total de instituciones en cada jurisdicción, según categoría de asesoramiento genético.



Fuente: Relevamiento realizado en Argentina entre 2011 y 2013.

Al analizar el tipo de institución, se observó que el 64% (28/44) era de índole privada, mientras que el 36% (16/44) pertenecía al ámbito público.

El 94% (15/16) de las instituciones públicas relevadas realizaban AGO mediante consultas de categoría 1 y 2, mientras que el 43% de las entidades privadas efectuaba AGO mediante consultas de categoría 3 (ver Figura 2).

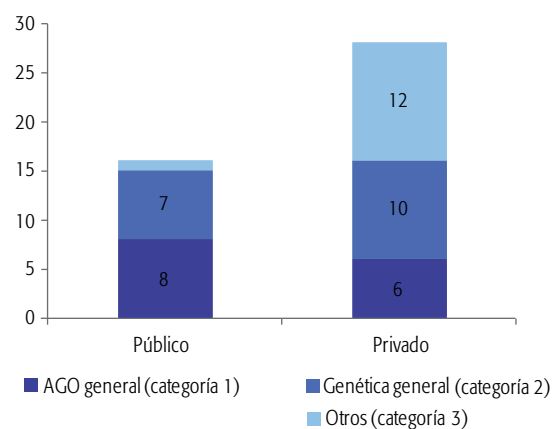
Se observó que en 8 de las 9 jurisdicciones incluidas (89%) había disponibilidad de prestaciones en el ámbito privado. Un 44% (4/9) poseía ambos tipos de servicios (públicos y privados), y también había un 44% (4/9) que sólo presentaba prestaciones privadas. Una sola provincia (Tucumán) ofrecía prestaciones de asesoramiento en el ámbito público como único recurso.

Del total de instituciones relevadas, 25 consignaron al menos una determinación diagnóstica de cáncer hereditario; se cuantificó un total de 15 síndromes diferentes, 25 genes y 2 entidades no sindrómicas.

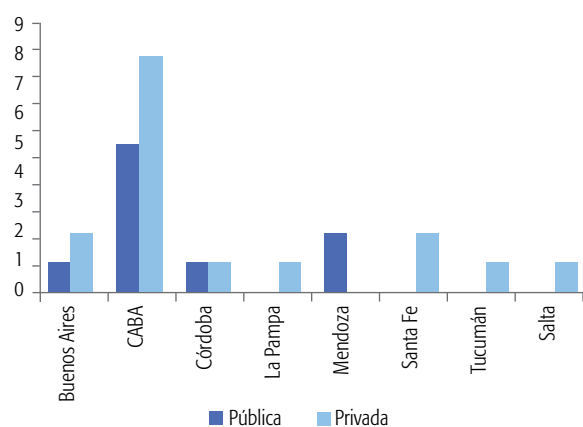
De las 25 instituciones incluidas, aproximadamente dos tercios (16/25) eran entidades privadas. Apenas 8 jurisdicciones abarcaban el total de determinaciones realizadas, y un 52% (13/25) de las instituciones se encontraban en CABA. En 4 provincias sólo había prestadoras privadas, y en un caso solamente se ofrecían prestaciones públicas (ver Figura 3).

Al considerar el total de síndromes evaluados en relación con el número de instituciones y su tipo (ver Figura 4), se observó lo siguiente: solamente cinco patologías (Lynch, poliposis adenomatosa, Neurofibromatosis tipo 2 (NF2), Neoplasia Endócrina Múltiple 2 (NEM2), cáncer de mama/ovario hereditario) son abordadas en instituciones tanto públicas como privadas, y en la mayoría de esos casos el abordaje a nivel público es incompleto; cuatro patologías (Von Hippel Lindau (VHL), retinoblastoma, exostosis múltiple, feocromocitoma/paraganglioma) se estudian únicamente en instituciones públicas y corresponden a grupos de investigación y asistencia abocados específicamente a ellas; seis

FIGURA 2. Número total de instituciones públicas y privadas, según categoría de asesoramiento genético.



Fuente: Relevamiento realizado en Argentina entre 2011 y 2013.

FIGURA 3. Número total de instituciones públicas y privadas que realizan estudios moleculares, según jurisdicción.

Fuente: Relevamiento realizado en Argentina entre 2011 y 2013.

patologías (Peutz-Jeghers, Neoplasia Endócrina Múltiple 1 (NEM1), melanoma hereditario, Cowden, poliposis recesiva, Li Fraumeni) son abordadas sólo en instituciones privadas y corresponden a entidades poco frecuentes o cuyo diagnóstico molecular es menos solicitado.

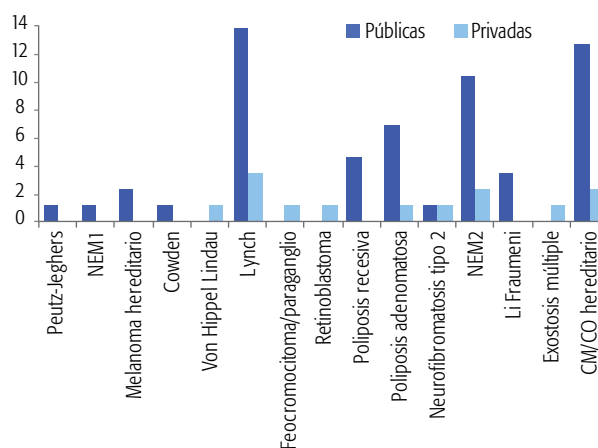
De acuerdo con los datos registrados sobre las técnicas empleadas para el diagnóstico, la gran mayoría de los genes son estudiados por secuenciación directa, y en pocas instituciones se utilizan estrategias moleculares de detección indirecta de mutaciones (SSCP, RFLP, etc.). Hay disponibilidad de estudio de grandes rearrreglos génicos mediante técnica de MLPA en al menos cuatro centros, aplicado a diferentes síndromes.

DISCUSIÓN

La evaluación de riesgo genético en pacientes con historia personal o familiar de cáncer se ha constituido en una herramienta indispensable para el abordaje oncológico. Se trata de una práctica médica de reciente aparición (últimas dos décadas), que se ha fortalecido con el desarrollo de herramientas moleculares de diagnóstico y debe estar siempre enmarcada en el contexto de un asesoramiento genético clínico adecuado.^{7,8} Para manejar correctamente estos casos, es necesario contar con profesionales bien entrenados y con estudios moleculares confiables, que permitan detectar el mayor riesgo en la población.

Dada la evolución reciente de esta disciplina, el sistema argentino de salud (tanto en el sector público como en el privado) aún no tiene incorporadas estas prestaciones en forma habitual y generalizada, de acuerdo con pautas consensuadas.

Dado que el 5-10% de los casos de cáncer diagnosticados anualmente son hereditarios (lo cual correspondería aproximadamente a 5.000-10.000 casos anuales) y que un 20-30% de los más frecuentes (como cáncer de mama y colorrectal) presentan agregación familiar con riesgos

FIGURA 4. Número total de instituciones públicas y privadas que realizan estudios moleculares, según patología.

Abreviaturas: CM= Cáncer de mama; CO= Cáncer de ovario; NEM1: Neoplasia endocrina múltiple tipo 1; NEM2: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2

Fuente: Relevamiento realizado en Argentina entre 2011 y 2013.

mayores a la población general, es imperioso establecer estrategias que mejoren la detección y unifiquen el manejo de la población con mayor riesgo de cáncer.

La presencia de consultorios de AGO en Argentina ha ido surgiendo a partir de las necesidades de profesionales o instituciones aisladas y en forma desorganizada, lo que se refleja en la desigual distribución de los centros relevados (2 jurisdicciones comprenden el 61% de las prestaciones, mientras que 15 provincias no poseen consultorios de AGO). Esta distribución no guarda relación con la concentración demográfica regional ni marca una jerarquía adecuada que abarque la extensión total del país.⁹

Hay un claro predominio del sector privado sobre el público, aunque con una proporción significativamente mayor de consultorios sin genetistas ni profesionales específicamente entrenados (43% en el sector privado frente a 6% en el sector público). Esto genera interrogantes en relación con la calidad del AGO proporcionado en el sector privado y la desigual disponibilidad de consultorios en favor de la población de mayores recursos, probablemente ligada a una mayor demanda de esos sectores; asimismo, evidencia la necesidad de entrenar profesionales en regiones carentes de este abordaje.

El presente diagnóstico de situación en relación con los consultorios de AGO está en consonancia con otras áreas deficitarias conexas que ya han sido evaluadas (por ejemplo, no llega a haber al menos un médico genetista en cada jurisdicción y faltan redes formales de atención y registro de casos que abarquen todo el territorio nacional).⁴

A diferencia de lo esperado conforme al recurso humano previamente descrito, la variabilidad de estudios moleculares de cáncer hereditario disponibles en Argentina es abundante. Se observa una gran cantidad de patologías que pueden ser abordadas, aún aquellas muy poco frecuentes. Existen grupos de trabajo con amplia experiencia en el abordaje molecular de tumores hereditarios, con posibilidades de estudiar de

forma completa muchas de las patologías relevadas.

Las técnicas moleculares y algoritmos diagnósticos utilizados, así como los materiales de estudio (en su mayoría, sangre periférica y tejido tumoral), parecen ser similares a los recomendados para el abordaje de estas patologías a nivel mundial. Incluso se cuenta en la actualidad con laboratorios que realizan sus determinaciones mediante secuenciación masiva (Next Generation Sequencing) de genes.¹¹

Sin embargo, a pesar de la variada disponibilidad de estudios y de manera similar a lo que ocurre con los consultorios de AGO, existe una desigual distribución de las prestaciones. El claro predominio de los laboratorios privados dificulta el acceso equitativo de la población a estos recursos diagnósticos.

Aunque existen instituciones públicas con capacidad tecnológica y humana para efectuar estudios moleculares completos, su realización está sujeta a la disponibilidad de reactivos y al apoyo financiero, que es variable e inconstante. Esto dificulta un abordaje diagnóstico integral de las patologías más comunes y relevantes a nivel público.

Tampoco existe uniformidad en los algoritmos moleculares aplicados: son prácticas no estandarizadas ni auditadas, que cada laboratorio realiza y reporta según su propia experiencia e infraestructura.

El presente relevamiento de la situación ofrece información inicial sobre el recurso humano y diagnóstico disponible en Argentina para el manejo y la detección de tumores hereditarios. Aunque no puede descartarse que no se hayan detectado otros centros, esto es poco probable, habida cuenta de la diversidad de fuentes utilizadas y la limitada evolución temporal de la práctica en el país.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES: No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Cómo citar este artículo: Nuñez L, Ortiz de Rozas V, Kalfayan P, Viniestra M. Censo de recursos humanos y recursos moleculares para diagnóstico y evaluación de cáncer hereditario en Argentina. Rev Argent Salud Pública. 2014; Sep;5(20):25-29.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Garber JE, Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. Clin Oncol. 2005;23(2):276-92.
- Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer – SIVER-Ca. Principales datos epidemiológicos sobre cáncer según sexo, edad, localización del tumor primario y distribución geográfica. Ministerio de Salud de la Nación, 2013. [Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/acerca-del-cancer/estadisticas>] [Último acceso: 16 de enero de 2015].
- Plan Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA). Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación. [Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/inc/index.php/programas/plan-nacional-de-tumores-familiares-y-hereditarios-procafa>] [Último acceso: 16 de enero de 2015].
- Liascovich R, Rozental S, Barbero P, Alba L, Ortiz Z. Censo de servicios de genética médica en Argentina. Rev Panam Salud Pública. 2006;19(2):104-11.
- Asociación de Laboratorios de Alta Complejidad. Informe ALAC/Año XVII/Nº1/2012. [Disponible en: http://www.alac.com.ar/descargas/web_mapa/mapa_alac.pdf] [Último acceso: 16 de enero de 2015]
- Dirección Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad en Servicios de Salud,

Cabe mencionar que este estudio no indagó sobre la antigüedad, dimensión ni características (cuantitativas o cualitativas) de las prestaciones censadas, ni abordó los motivos de su demanda. Sería necesario desarrollar otras investigaciones en el futuro para conocer con mayor detalle los componentes particulares de cada prestación y centro involucrado.

La gran extensión del territorio en sus 24 jurisdicciones, las marcadas diferencias en la disponibilidad de recurso humano y tecnológico, la inexistencia de redes de referencia-contrarreferencia y la necesidad de entrenamiento profesional constituyen desafíos que deben enfrentarse para mejorar la atención de los tumores de alto riesgo en Argentina.

Sobre estos pilares se apoyan las líneas iniciales de acción del PROCAFA, focalizadas en la capacitación de profesionales en AGO, la constitución de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) y la producción de documentos consensuados de manejo y detección.¹⁰

RELEVANCIA PARA POLITICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Los datos obtenidos en el presente diagnóstico de situación fueron utilizados como recurso para la creación de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF), que se encuentra en funcionamiento desde septiembre de 2013 y convoca profesionales encargados de realizar consultas de AGO en 13 provincias³. Sus principales objetivos están dirigidos al aumento de cobertura en todo el territorio, la unificación de pautas de registro y manejo de casos y la incorporación de laboratorios de determinaciones moleculares que faciliten el acceso de la población a estos estudios.

Ministerio de Salud de la Nación (Dra. Cecilia Santa María, comunicación personal, 3 de febrero de 2014).

⁷ Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. J Clin Oncol. 2010;28(5):893-901.

⁸ Trepanier A, Ahrens M, McKinnon W, Peters J, Stopfer J, Grumet SC, et al. National Society of Genetic Counselors. Genetic Cancer Risk Assessment and Counseling: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. J Genet Couns. 2004;13(2):83-114.

⁹ Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC). Cifras Censo Poblacional 2010. [Disponible en: <http://www.censo2010.indec.gov.ar>]. [Último acceso: 16 de enero de 2015].

¹⁰ Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF). Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación. [Disponible en: <http://bit.ly/1eBo301>]. [Último acceso: 16 de enero de 2015].

¹¹ Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. PROCAFA. Actualización 2015 del Censo Nacional de Recursos Humanos y Moleculares en Cáncer Hereditario en Argentina. Datos aún no publicados.