



Reporte Anual SITHER 2017.

AUTORIDADES

Presidente de la Nación

Ing. Mauricio Macri

Secretario de Salud de la Nación

Dr. Adolfo Rubinstein

Directora del Instituto Nacional del Cáncer

Dra. Julia Ismael

Coordinadora Administrativa del Instituto Nacional del Cáncer

Nahir Elyeche

Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios

Dra. Lina Núñez

Dr. Pablo Kalfayan

Lic. Virginia Ortiz de Rozas

Leila Di Filippo

ANÁLISIS Y REDACCIÓN

Dra. Lina Núñez

Leila Di Filippo

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1) Introducción y fundamentos	1
2) Estructura y funcionamiento de SITHER	2
2.1 Curaduría y clasificación de variantes	3
2.2 Acciones post-carga	4
2.3 Aspectos regulatorios básicos	5
3) Análisis de datos 2017	6
3.1 Datos descriptivos generales	6
3.2 Laboratorios, estudios y técnicas	7
3.3 Genes y variantes	9
3.4 Detección de errores, recategorización e intervenciones post-carga	13
4) Comentarios y conclusiones finales	15
5) Referencias	16

INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

Con la introducción de las nuevas tecnologías de análisis genómico la comprensión de la complejidad biológica interviniente en el origen y evolución del cáncer ha crecido en forma sorprendente. Al mismo tiempo, la gran cantidad de datos generados obliga a adoptar nuevas formas de trabajo colaborativo basadas en el uso compartido de información (genómica y clínica) para facilitar un adecuado análisis e interpretación. La variabilidad clínica observada está determinada también por la constitución genética de cada población, lo cual remarca la importancia que el conocimiento epidemiológico local y de ancestralidad adquieren en este terreno.

Desde el año 2017 la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) (1) comenzó a compartir públicamente información genómica anonimizada en una base de datos de libre consulta denominada SITHER (Sistema de Información de tumores hereditarios) que reúne los resultados de variantes genéticas halladas en estudios moleculares solicitados por médicos integrantes de RACAF. Esta base de datos contiene todas las variantes genéticas encontradas en cualquier gen analizado sin importar su significancia clínica (benignas, patogénicas y de significado incierto).

SITHER es un recurso de fundamental importancia para conocer la epidemiología de los tumores hereditarios en nuestro país y expande el marco de acción de RACAF a través de los siguientes objetivos:

Objetivos específicos

- Unificar pautas de nomenclatura y reporte de variantes
- Detectar déficits/errores que permitan mejorar la calidad de la información molecular generada
- Colaborar en la interpretación del significado clínico de variantes mediante la curaduría centralizada de datos
- Proveer información sobre la epidemiología genética de los cánceres hereditarios en Argentina
- Promover el trabajo colaborativo entre los nodos de RACAF
- Generar recurso molecular para investigación y reporte colaborativo
- Colaborar con iniciativas latinoamericanas e internacionales similares

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DE SITHER

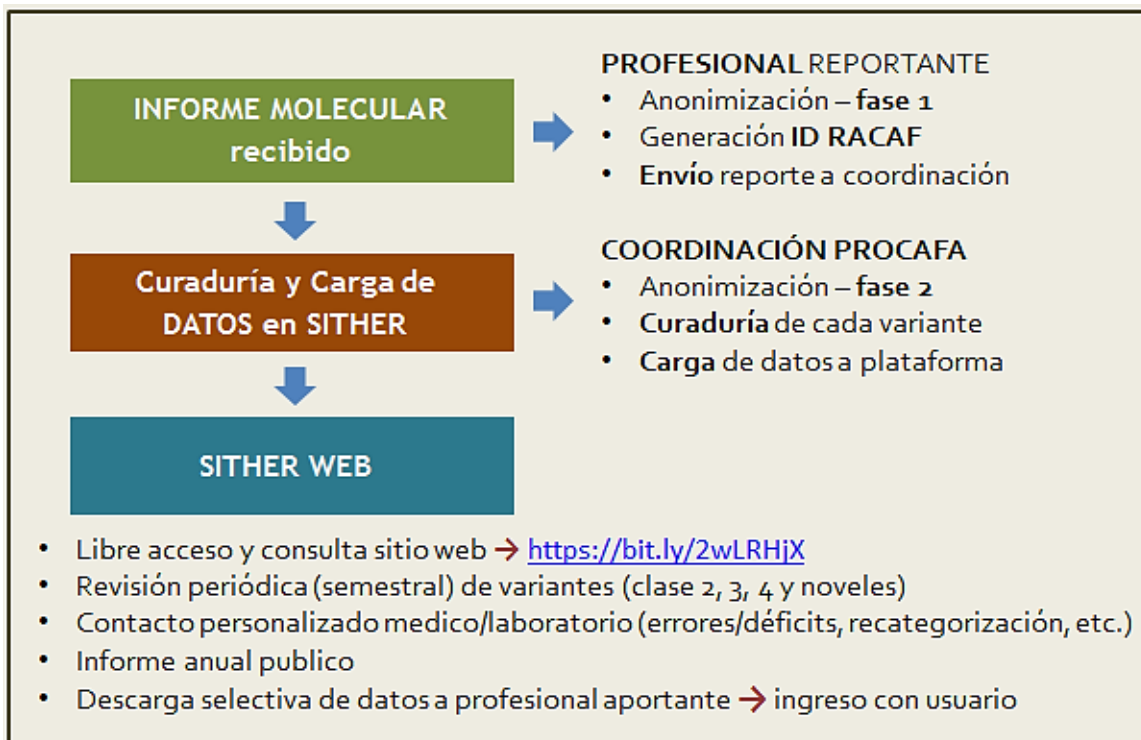
El proyecto SITHER es parte de las líneas de acción estratégicas del PROCAFA (2). Esta base de datos es pública y toda la información recabada está disponible para el libre acceso y consulta en la web a través del link: <https://bit.ly/2wLRHjX>

La herramienta informática utilizada para el almacenaje de los datos es el software LOVD (Leiden Open Variation Database) que se encuentra libremente disponible (<http://bit.ly/2kX3ojJ>). El albergue de la información se realiza en servidores del INC y la seguridad informática y mantenimiento de SITHER está a cargo del área de sistemas e informática del INC.

Cada profesional integrante de RACAF recibe un entrenamiento específico sobre la dinámica de reporte y luego envía en forma voluntaria los estudios moleculares recibidos durante su actividad asistencial de AGO al PROCAFA donde se realiza la curaduría y carga de datos a SITHER. Los datos son doblemente anonimizados en el proceso, eliminando información sensible que posibilite la identificación de individuos. Se incluyen todos los estudios realizados en cualquier gen y todos los informes de resultado recibidos, incluso aquellos donde no se encuentren variantes.

La Figura 1 describe la dinámica de funcionamiento de SITHER con las acciones básicas de cada componente involucrado en el proceso.

Figura 1. Flujo de acciones y componentes de SITHER.



El ID RACAF es único e individual, generado con cada reporte y contiene información que permite identificar: institución, profesional, número de paciente, tipo de paciente (mutación familiar, caso índice inadecuado, caso índice adecuado, paciente sin criterio de sospecha) y etnia. Esta información básica se utiliza complementariamente a la molecular para describir de forma más apropiada los datos depositados de acuerdo a su asociación con enfermedad, hallazgos incidentales en individuos sin criterios de sospecha o no afectados, así como el estudio de familiares portadores e información epidemiológica étnico-racial.

2.1 Curaduría y clasificación de variantes

Todas las variantes ingresadas a SITHER son previamente revisadas asegurando que su nomenclatura es correcta y actualizada. Ante la detección de errores o dudas de nomenclatura se contacta en forma personal al laboratorio donde se realizó el estudio para unificar criterios y avisar del error detectado.

Cada variante ingresada es previamente buscada en bases de datos internacionales públicas de referencia para confirmar nomenclatura y determinar su clasificación clínica. A continuación se presenta el listado de bases actualmente utilizadas para buscar el significado clínico de variantes. Este listado es dinámico y se modifica de acuerdo a los recursos disponibles para cada gen/patología.

Bases de datos de búsqueda 2017-2018

- ClinVar - *National Center for Biotechnology Information (NCBI)* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)
- UMD - *Universal Mutation Database* (<http://www.umd.be/>)
- LOVD 3.0 Shared database - *Leiden Open Variation Database* (<https://databases.lovd.nl/shared/>)
- LOVD BRCA1 and BRCA2 sequence variants that have been clinically reclassified using a quantitative integrated evaluation - *University of Utah & Huntsman Cancer Institute* (<http://hci-exlovd.hci.utah.edu>)
- InSiGHT - *International Society for Gastrointestinal Hereditary Tumours Database* (<https://insight-database.org>)
- InSiGHT New and reclassified variants list (<https://bit.ly/2KoFefB>)
- CLINVITAE^{BETA} (<http://clinvitae.invitae.com>)
- kConFab - *Kathleen Cuninghame Foundation Consortium for research into Familial Breast cancer* (<http://www.kconfab.org>)
- BIC - *Breast Cancer Information Core* (<https://research.nhgri.nih.gov/projects/bic>)
- Human Variome Project Argentina (<http://ar.lovd.org/>)

En forma complementaria a las bases de datos mencionadas se utilizan motores de búsqueda/análisis integrativos que reúnen información sobre frecuencia de variantes en población sana, modelos de predicción de funcionalidad in silico y otras herramientas utilizadas para la categorización clínica. Los programas utilizados durante el período 2017-2018 son: Varsome (<https://varsome.com>) y Alamut® (<https://bit.ly/2MCEYoM>).

La categorización clínica de cada variante se expresa en SITHER en la columna "EFFECT" mediante un cociente de signos cuyo numerador corresponde a la categoría otorgada por el laboratorio que redactó el informe y el denominador a la categorización en bases de datos internacionales de referencia. El significado detallado de estos símbolos es descrito en la **tabla 1**.

Tabla 1. Categorización de variantes en SITHER de acuerdo a 5 categorías IARC.

Símbolo SITHER	Categoría IARC	Significado
-	1	Benigna
-.?	2	Probablemente benigna
?	3	Significado incierto
+?	4	Probablemente patogénica
+	5	Patogénica
.	novel	No reportada

Todas las variantes de categoría 2, 3, 4 y noveles son identificadas como **variantes no definidas** para su posterior revisión (ver más abajo).

2.2 Acciones post-carga

La información disponible en SITHER para público acceso y consulta incluye: los datos específicos de cada variante (nomenclatura, cigosidad, etc.), el nombre del profesional que la reportó, laboratorio que realizó el estudio, etnia del paciente, genes analizados, fecha del informe, técnica y tipo de estudio, cantidad de veces que la variante fue reportada en SITHER y la asociación con mutaciones patogénicas (en el mismo u otros genes).

Cada profesional tiene acceso a la totalidad de sus datos y puede descargarlos desde SITHER en formato Excel mediante ingreso a la plataforma con usuario y contraseña.

La información detallada de categorización de cada **variante no definida** (categorías 2, 3, 4 y noveles) junto con la fecha de última revisión se encuentra disponible para cada usuario de SITHER mediante un Excel almacenado en la nube que puede consultar y descargar cuando desee.

La frecuencia de cada variante en SITHER está disponible para el profesional ante pedido específico al PROCAFA.

Las actividades llevadas a cabo por el PROCAFA luego de la carga de datos son:

- Revisión semestral de variantes no definidas.
- Recategorización de variantes según revisión con aviso personalizado a profesional y laboratorios de origen del dato.
- Publicación periódica de información epidemiológica y descriptiva de SITHER.
- Detección de información epidemiológica relevante y aviso a profesionales aportantes del dato.

2.3 Aspectos regulatorios básicos

De acuerdo a la legislación vigente en nuestro país (3) no es necesario solicitar consentimiento al paciente para compartir datos anonimizados que no permiten identificación de individuo.

En el caso de instituciones que quieran participar de SITHER donde exista un contrato privado específico que impida el libre compartir de datos se trabajará en forma consensuada un consentimiento *ad hoc*.

Uso de los datos:

- Los datos almacenados en SITHER estarán visibles para libre consulta online sin restricciones ni requerimiento de usuario específico.
- Los datos sólo podrán ser consultados online y no podrán ser descargados de SITHER exceptuando a usuarios autorizados.
- Cada miembro aportante de datos tendrá un usuario autorizado protegido por contraseña que le permitirá acceder a sus propios datos para descargarlos.
- Ningún usuario podrá descargar datos aportados por otro usuario.
- Los datos almacenados en SITHER serán utilizados para la realización de presentaciones e informes de difusión como el presente y no podrán ser utilizados con ningún otro fin específico sin el expreso consentimiento de cada profesional/institución aportante del dato. En el caso de que algún profesional/institución no esté de acuerdo con la utilización de sus datos, éstos no serán tenidos en cuenta ni utilizados.
- En el caso de que se considere oportuno escribir una publicación científica con datos provenientes de SITHER se planteará la idea a todos los miembros aportantes y se definirá en conjunto el contenido de la publicación, autorías y su orden, de acuerdo a la temática y la función de cada autor en el proceso de publicación.

3.1 Datos descriptivos generales

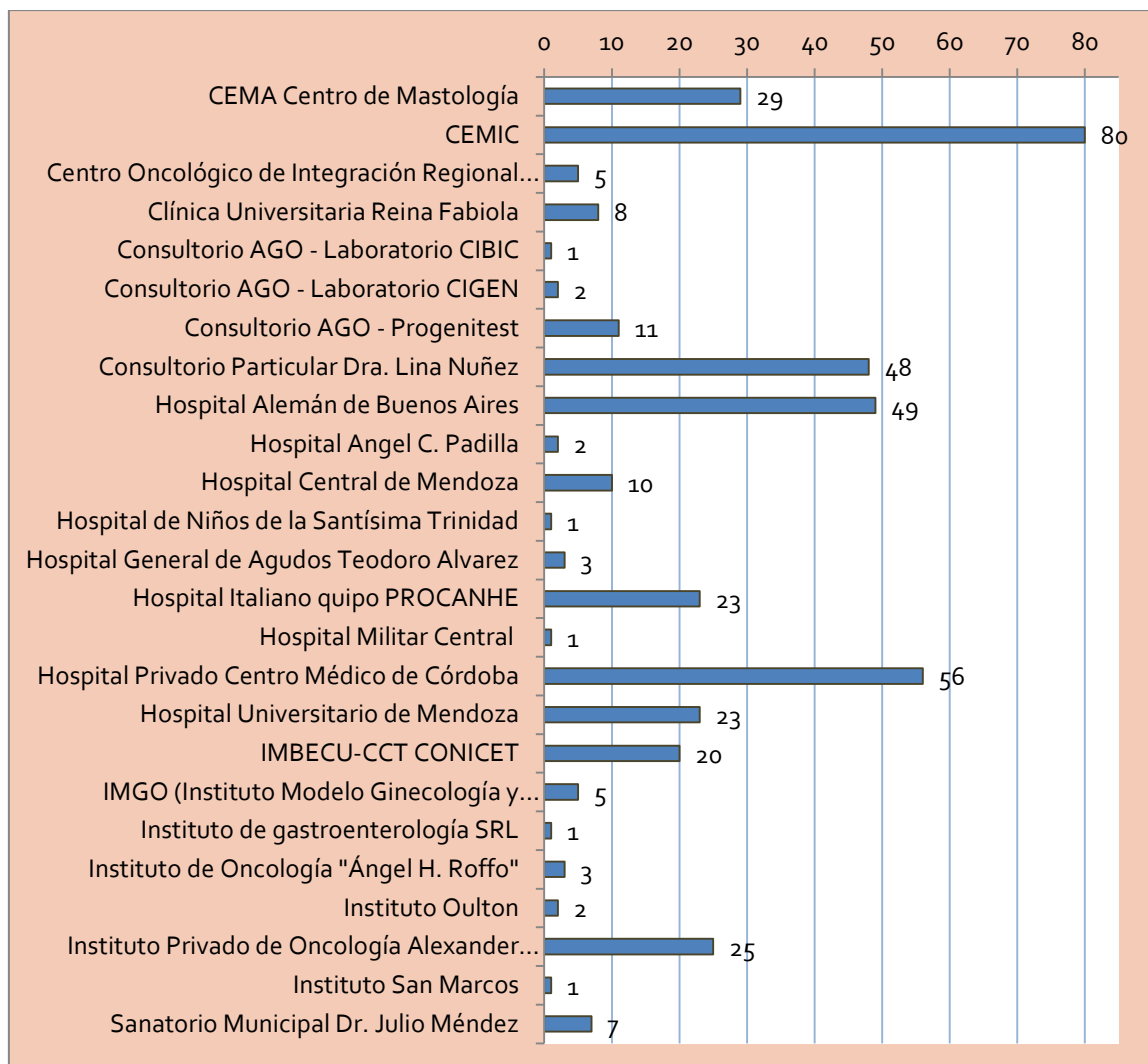
A diciembre 2017 un total de **23 profesionales** pertenecientes a **25 instituciones** diferentes enviaron datos correspondientes a **416 individuos** y **39 genes** estudiados. Esto suma **29 genes con variantes** (10 genes no presentaron variantes en reportes), **436 variantes únicas** (sin contar repeticiones) y **3701 variantes totales**.

A continuación se presenta el listado de instituciones y profesionales que aportaron datos a SITHER (Tabla 2) y la cantidad de individuos reportados por cada una (Figura 2).

Tabla 2. Profesionales, Instituciones y localización de aportantes a SITHER en el período 2017.

APELLIDO	NOMBRE	INSTITUCIÓN	LOCALIZACIÓN
Michia	Celeste	CEMIC	CABA
Petracchi	Florencia	CEMIC	CABA
Kalfayan	Pablo	CEMIC	CABA
Lotersztein	Vanesa	Consultorio AGO - Progenitest	CABA
Nuñez	Lina	Consultorio Particular Dra. Lina Nuñez	CABA
Nuñez	Lina	Hospital Alemán de Buenos Aires	CABA
Valdez	Rita	Hospital Alemán de Buenos Aires	CABA
Lara Alcantara	Janeth Erica	Hospital General de Agudos Teodoro Alvarez	CABA
Vaccaro	Carlos	Hospital Italiano Equipo PROCANHE	CABA
Gonzalez	María Laura	Hospital Italiano Equipo PROCANHE	CABA
Kalfayan	Pablo	Hospital Italiano Equipo PROCANHE	CABA
Valdez	Rita	Hospital Militar Central	CABA
Mansilla	María Dolores	Instituto de Oncología "Ángel H. Roffo"	CABA
Bruno	Luisina	Instituto Privado de Oncología Alexander Fleming	CABA
Sanchez	Lucas	Sanatorio Municipal Dr. Julio Méndez	CABA
Llugdar	Jose	Clínica Universitaria Reina Fabiola	Córdoba
Montes	Cecilia	Hospital de Niños de la Santísima Trinidad	Córdoba
Martin	Claudia	Hospital Privado Centro Médico de Córdoba	Córdoba
Rossi	Norma	Hospital Privado Centro Médico de Córdoba	Córdoba
Montes	Cecilia	IMGO (Instituto Modelo Ginecología y Obstetricia)	Córdoba
Llugdar	Jose	Instituto Oulton	Córdoba
Mampel	Alejandra	Centro Oncológico de Integración Regional (COIR)	Mendoza
Ramirez	Jesica	Hospital Central de Mendoza	Mendoza
Mampel	Alejandra	Hospital Universitario de Mendoza	Mendoza
Vargas Roig	Laura Maria	IMBECU-CCT CONICET	Mendoza
Yanzi	Alvaro	Instituto San Marcos	San Juan
Tabares	Gonzalo	CEMA Centro de Mastología	Santa Fe
Tabares	Gonzalo	Consultorio AGO - Laboratorio CIBIC	Santa Fe
Quaglio	Patricia	Consultorio AGO - Laboratorio CIGEN	Santa Fe
Stegmayer	Erika	Hospital Angel C. Padilla	Tucumán
Stegmayer	Erika	Instituto de gastroenterología SRL	Tucumán

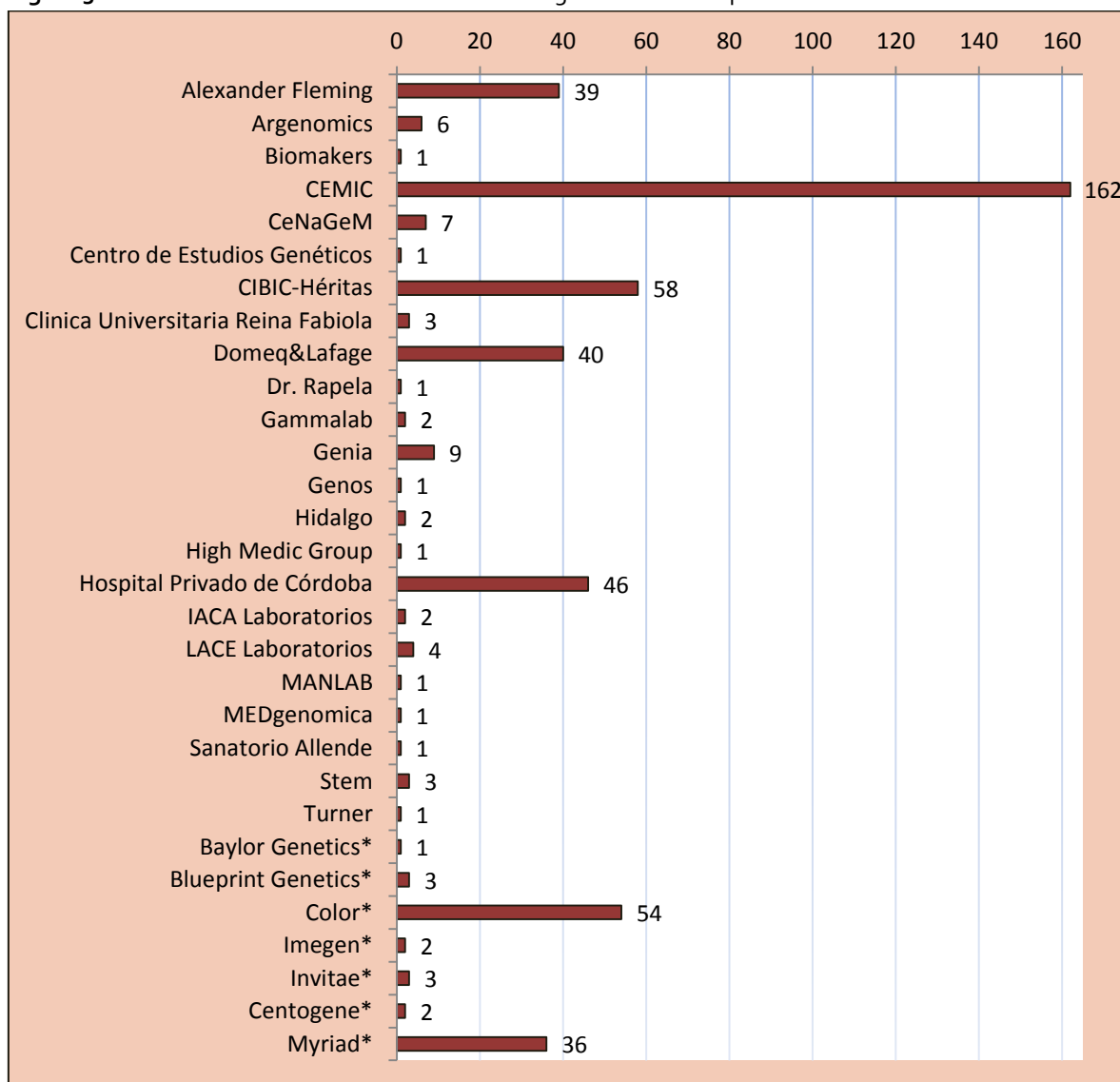
Figura 2. Nodos RACAF que aportaron a SITHER en 2017 y cantidad de individuos reportados por cada uno.



3.2 Laboratorios, estudios y técnicas

De los 416 individuos evaluados se remitieron un total de **493 informes** diferentes (existen individuos con más de un estudio) provenientes de **30 laboratorios** de los cuales 23 son nacionales y 7 extranjeros (Figura 3).

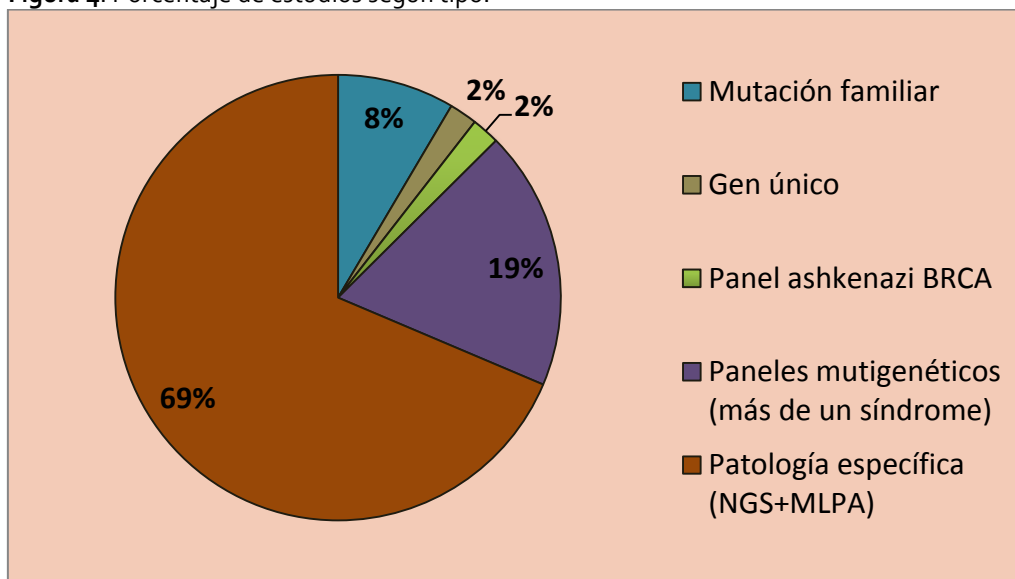
Figura 3. Número de estudios remitidos a SITHER según laboratorio que realizó el estudio.



Ref: * Laboratorio extranjero

De los 493 informes remitidos a SITHER el **8%** corresponden a **mutaciones familiares** en casos hereditarios previamente identificados y el **19%** a **paneles multigenéticos** (más de un síndrome). La mayoría (69%) de los estudios recibidos corresponden a patología específica que involucra más de un gen (CM/CO hereditario, panel Lynch, panel poliposis, etc.) ya sea por secuenciación masiva o MLPA, mientras que un **2%** son estudios de **genes únicos** dirigidos a sospecha clínica específica (APC, NF2, VHL, STK11, p53, RET). (Figura 4)

Figura 4. Porcentaje de estudios según tipo.



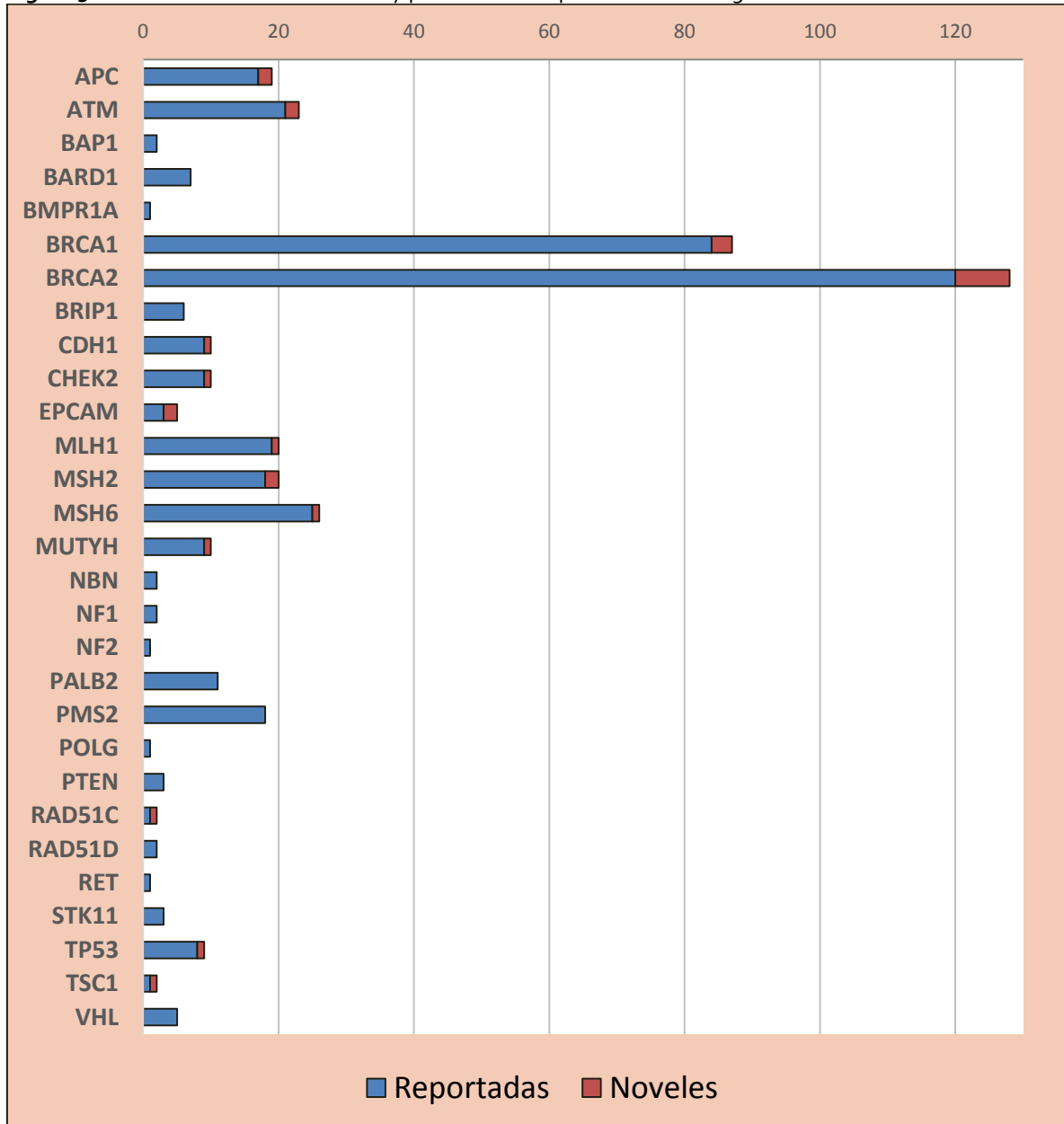
La gran mayoría (**88%**) de los estudios de MLPA remitidos corresponden a genes BRCA1 y BRCA2 y los demás a otros genes aún poco representados en SITHER como: APC, MUTYH, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6 y NF2.

3.3 Genes y variantes

En los **29 genes con variantes** incluidos en SITHER, se reportaron un total de **3701** variantes totales y **436** variantes únicas (no repetidas), de las cuales **94%** (409) son previamente reportadas en bases de datos públicas y/o literatura y **6%** (27) son **noveles** (no reportadas previamente).

En la **Figura 5** se detallan los genes con variantes y el número de variantes únicas en cada gen, según sean noveles o previamente reportadas. Se consideran **noveles** a aquellas variantes que no aparezcan en ninguna de las bases de datos de búsqueda utilizadas (ver sección 2.1 Curaduría y clasificación de variantes) ni tampoco en literatura específica o publicaciones relacionadas.

Figura 5. Número de variantes novedosas y previamente reportadas en cada gen incluido en SITHER.



En la siguiente tabla se encuentra el listado de variantes n6veles seg6n gen y clasificaci6n funcional (Tabla 3).

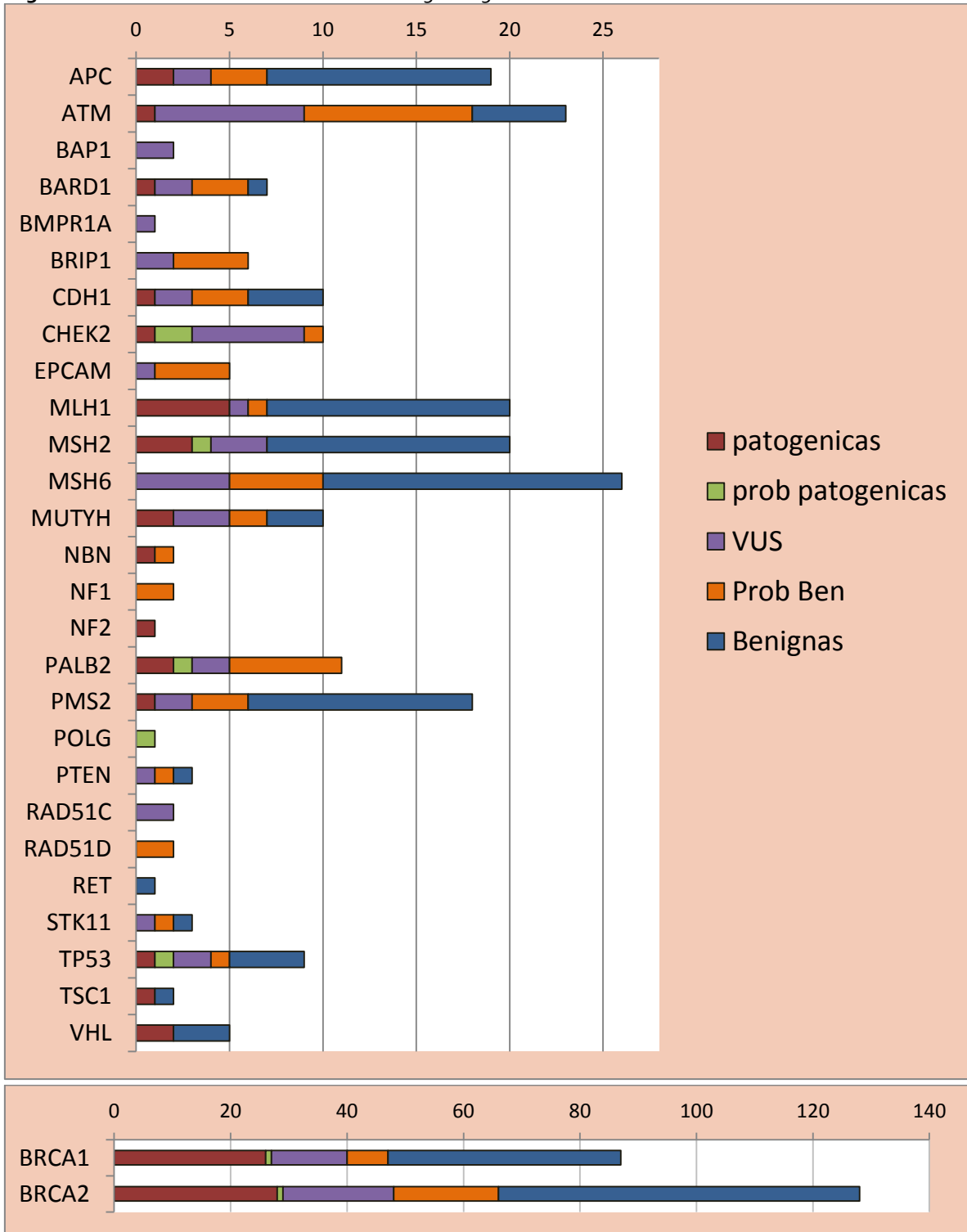
Tabla 3. Mutaciones n6veles incluidas en SITHER.

GEN	Nomenclatura c.	Nomenclatura p.	Clasificaci6n
APC	c.2520dupC	p.(Asp842Argfs*2)	PAT novel
APC	c.5975C>T	p.(Pro1992Leu)	VUS novel
ATM	c.87A>G	p.(=)	prob BEN novel
ATM	c.2250G>T	p.(Lys750Asn)	VUS novel
BRCA1	c.2374_2398dup	p.(Lys800Argfs*9)	PAT novel
BRCA1	c.441+52_441+64delCTTTTTTTTTTTTT	p.(=)	VUS novel
BRCA1	c.5468-121delA	p.(=)	VUS novel
BRCA2	c.3132T>A	p.(Cys1044*)	PAT novel
BRCA2	c.9008delG	p.(Gly3003Glufs*25)	PAT novel
BRCA2	c.67+8C>A	p.(=)	VUS novel
BRCA2	c.3075G>A	p.(=)	VUS novel
BRCA2	c.3893T>A	p.(Ile1298Asn)	VUS novel
BRCA2	c.-40G>C	p.(=)	VUS novel
BRCA2	c.6323G>C	p.(Arg2108Pro)	VUS novel
BRCA2	c.986G>A	p.(Arg329Lys)	VUS novel
CDH1	c.1137+4A>C	p.?	VUS novel
CHEK2	c.319+379A>G	p.(=)	prob BEN novel
EPCAM	c.*572C>G	p.(=)	VUS novel
EPCAM	c.859-81C>T	p.(=)	prob BEN novel
MLH1	c.1063C>G	p.(Pro355Ala)	VUS novel
MSH2	c.942+1G>A	p.?	prob PAT novel
MSH2	c.1760-126A>T	p.(=)	VUS novel
MSH6	c.3557-144G>A	p.(=)	VUS novel
MUTYH	c.127_132delAACAGT	p.(Asn43_Ser44del)	VUS novel
RAD51C	c.169G>A	p.(Ala57Thr)	VUS novel
TP53	c.912dup	p.(Lys305*)	prob PAT novel
TSC1	c.2652delT	p.(Arg885Glyfs*4)	PAT novel

Ref: Prob: probablemente, PAT: patog6nica, BEN: benigna, VUS: variante de significado incierto

Al analizar la clasificaci6n cl6nica de todas las variantes incluidas en SITHER se observa distribuci6n variable dependiendo del gen analizado (ver **Figura 6**). La clasificaci6n cl6nica representada en la figura es la otorgada por las bases de datos p6blicas de referencia de acuerdo a la curadur6a de datos realizada por el PROCAFA (ver secci6n 2.1 Curadur6a y clasificaci6n de variantes).

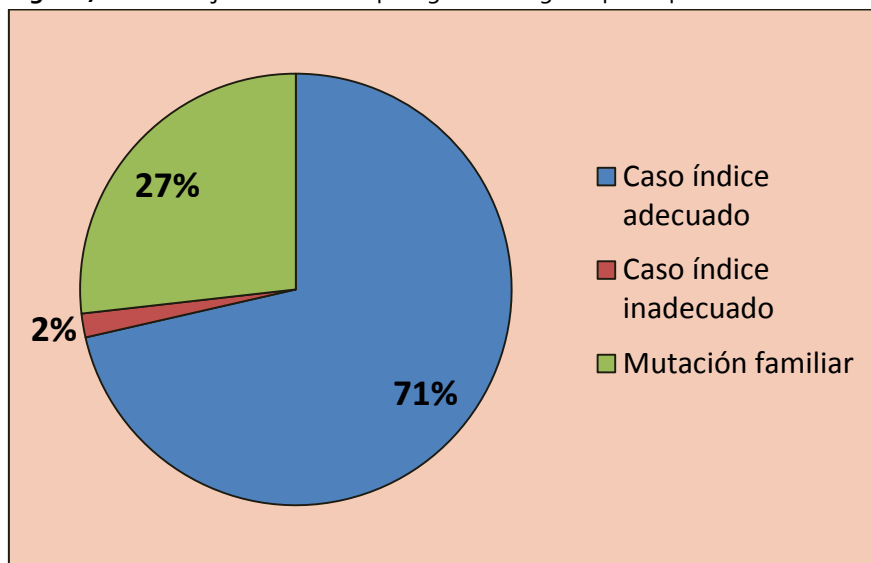
Figura 6. Número de variantes únicas en cada gen según clasificación clínica.



Ref: Prob: probablemente, BEN: benigna, VUS: variante de significado incierto

Al analizar la clasificación clínica de las variantes reportadas se observan un total de **112** variantes patogénicas (**79 variantes patogénicas únicas**) en **17** genes distintos. Un 71% (80/112) corresponden a pacientes afectados con sospecha clínica (casos índices adecuados), un 27% (30/112) son mutaciones familiares y el 2% restante son individuos no afectados con antecedentes familiares sospechosos (casos índices inadecuados). Figura 7.

Figura 7. Porcentaje de variantes patogénicas según tipo de paciente.



3.4 Detección de errores, recategorización e intervenciones post-carga

De las 436 variantes únicas incluidas en SITHER 2017, un **39%** (169) fueron marcadas como **variantes no definidas** (revisión semestral) a recategorizar y en la primera revisión de marzo 2018 doce variantes (7%) cambiaron su clasificación clínica. La mayoría dejaron de ser noveles para aparecer reportadas en bases de datos de referencia y algunas cambiaron su categoría (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Variantes no definidas que cambiaron su categoría en la primera revisión 2018.

Gen	Nucleótido	Proteína	Clasificación 2017	Clasificación Mar-2018
APC	c.-30257T>G, c.-31T>G	.	prob BEN novel	BEN
BMPR1A	c.536_538delATT	p.(Tyr179del)	VUS novel	VUS
BRCA1	c.670+12G>A	.	VUS novel	prob BEN
BRCA2	c.425+36A>G	.	VUS	prob BEN
BRCA2	c.6554C>T	p.(Ala2185Val)	VUS novel	VUS
CDH1	c.377C>A	p.(Pro126Gln)	VUS novel	VUS
CHEK2	c.580A>C	p.(Ser194Arg)	VUS novel	VUS
CHEK2	c.992T>C	p.(Met331Thr)	VUS novel	VUS
MSH2	c.367-168C>T	.	VUS novel	VUS
MSH6	c.3557-185C>T	.	VUS novel	VUS
PMS2	c.537+187A>G	.	VUS novel	prob BEN
PMS2	c.903+144G>T	.	VUS novel	VUS

Ref: Prob: probablemente, BEN: benigna, VUS: variante de significado incierto

De acuerdo al protocolo de trabajo estipulado en SITHER cada uno de estos cambios fue informado por mail al médico que envió el reporte y al laboratorio que lo informó para cambio en recomendaciones de asesoramiento y modificación de informes respectivamente.

Durante el primer año de carga de datos se detectaron numerosos errores y faltas de información en los distintos reportes recibidos que se enumeran a continuación:

- Variantes de un mismo gen usando transcritos diferentes
- Uso de un transcripto distinto al transcripto de referencia para nombrar las variantes
- No localización de variantes intrónicas ni rearrreglos según nomenclatura estandar (c.)
- Uso de bases de datos somáticas para referir frecuencia y significado clínico de variantes germinales
- Ausencia de datos como:
 - Fecha de realización
 - Número de nucleótido / cambio de bases / cambio proteico
 - Transcripto de referencia
 - Número de exón o intrón
 - Cigosidad
 - Tipo de muestra utilizada
 - Modelos de predicción in silico utilizados
 - Especificaciones técnicas, cobertura, validación, etc.

Este primer análisis motivó la realización del “Consenso sobre informes de estudios moleculares en cáncer hereditario” en el que participaron responsables de laboratorios cuyos informes fueron analizados por SITHER y médicos miembros de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF) a cargo de consultorios de AGO en distintos puntos del territorio nacional.⁽⁴⁾

El documento de Consenso se encuentra disponible para ser distribuido y utilizado como primer marco oficial normativo sobre estudios moleculares en cáncer hereditario en Argentina. Su impacto en la modificación de informes y la adherencia de los laboratorios participantes a los contenidos consensuados serán evaluados en forma periódica por el PROCAFA con publicación de listado detallado de los laboratorios y puntaje obtenido.

El presente informe de SITHER tiene como objetivo principal describir el funcionamiento y los alcances de esta iniciativa que irá cobrando valor a medida que más información contenga. Es importante aclarar que muchos de los genes evaluados están aún poco representados en SITHER dado el bajo número de variantes incluidas hasta la fecha y por lo tanto esta es una información que no debería ser utilizada para sacar conclusiones epidemiológicas relevantes por el momento.

La utilidad de SITHER como herramienta para detectar déficits/fallas en la información provista por los laboratorios posibilitó la realización del Consenso de Informes de Estudios Moleculares en Cáncer Hereditario y permitirá monitorear los cambios generados a partir del mismo, fortaleciendo los objetivos de mejora en la atención de la población de alto riesgo de cáncer propuestos por el PROCAFA.

La existencia de SITHER es posible gracias al esfuerzo colaborativo de cada uno de los médicos integrantes de RACAF y refleja el cambio de paradigmas actuales vinculados con el compartir de datos y la generación de conocimiento epidemiológico/clínico a partir de la integración de información proveniente de distintas fuentes.

Por otro lado, reconocemos que la información genómica adquiere mayor utilidad cuando está asociada a datos clínicos y de seguimiento en el marco de un registro de pacientes y familias, lo cual permite además monitorear intervenciones y medir el impacto de las medidas de manejo en la evolución de la enfermedad. Este es uno de los objetivos más ambiciosos del PROCAFA y creemos que herramientas como SITHER o los reportes de actividad de RACAF contribuyen a sistematizar la información recabada y promover el trabajo conjunto preparando el terreno para un futuro registro nacional de tumores heredo-familiares que unifique información clínica y genómica proveniente de registros institucionales en todo el país.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional del Cáncer de Argentina. Programa Nacional de Cáncer Familiar (PROCAFA). Sitio web: <http://bit.ly/2r4eeD6> (Ultimo acceso agosto 2018)
2. Anexo técnico Resolución 404-E 2017 creación del Programa Nacional de Tumores Familiares y Hereditarios. Boletín Oficial. Abril 2017. <https://bit.ly/2qj9nkB>
3. Art. 11 Ley 25.326 de Protección de los datos personales <https://bit.ly/2w9XvSy>
4. Consenso sobre informes de estudios moleculares en cáncer hereditario. Acceso web: <https://bit.ly/2qiolCg>