

USO DE PANELES MULTIGÉNICOS EN EL ESTUDIO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuente y la primera causa de mortalidad asociada a cáncer en la mujer. Si bien la mayoría de los casos son esporádicos, 5 a 10% de los mismos son causados por mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al cáncer de alta y moderada penetrancia. Dichos genes se asocian a un incremento del riesgo individual de desarrollar cáncer de 5 veces y de 2-5 veces, respectivamente. BRCA1 y 2 fueron los primeros genes de susceptibilidad asociados a cáncer de mama en ser identificados, y se encuentran dentro de los estudios ya aceptados por la comunidad médica y social. Mutaciones en estos genes no solo aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con la población general, sino que también se asocian a un incremento en el riesgo de desarrollar otros tipos de cáncer: ovario, páncreas, melanoma y, en hombres, próstata.

Los principales motivos de derivación a la consulta de asesoramiento genético y de estudio de genes de predisposición a cáncer de mama y ovario incluyen: historia personal de cáncer de mama a edad temprana (≤ 45 años); historia personal de cáncer de mama Triple Negativo antes de los 60 años; antecedente de familiares de primer o segundo grado con cáncer de mama u ovario; historia personal de cáncer de mama en el hombre; cáncer de páncreas y de próstata metastásico.

Se ha demostrado que la identificación de pacientes y familias con una predisposición genética que confiere un riesgo aumentado de cáncer de mama y otras patologías malignas tiene implicaciones en el manejo de la patología y en las estrategias de prevención: entre otras, por ejemplo, la salpingooforectomía de reducción de riesgo puede disminuir la mor-

talidad por cáncer de ovario en portadoras de una mutación en BRCA1 y 2. Asimismo, el uso de resonancia magnética mamaria para el *screening* de cáncer de mama contribuye a su detección en un estadio precoz. Además, existe evidencia creciente de síndromes de cáncer hereditarios que son candidatos a quimioterapia blanco.

Además de los estudios de genes BRCA1 y 2, en los últimos años, los avances tecnológicos en el desarrollo de técnicas de secuenciación de próxima generación (NGS) han llevado a una disminución considerable de los costos de los estudios genéticos. Hasta ahora, los enfoques estaban basados en las características del paciente y sus antecedentes familiares, y se solicitaban pruebas secuenciales que evaluaban un síndrome a la vez mediante la técnica de secuenciación Sanger. El advenimiento de NGS ha dado lugar a un cambio de paradigma, ya que, al analizar múltiples genes en simultáneo, pueden evaluarse varios síndromes o genes al mismo tiempo.

PANELES MULTIGÉNICOS

a. Genes asociados

Existen paneles multigénicos para múltiples enfermedades o presentaciones clínicas, como cardiopatías hereditarias, autismo, displasias esqueléticas, etc. En cáncer de mama hereditario, existen paneles de múltiples genes que han sido introducidos rápidamente en la práctica clínica. Su utilización presenta beneficios e inconvenientes. Los genes que actualmente se incluyen en los paneles multigénicos para cáncer de mama hereditario son: BRCA1/2, ATM, BARD1, CHEK2, PALB2, TP53, PTEN, STK11, NBN, NF1 y CDH1.

b. Indicaciones

Las indicaciones de paneles multigénicos se encuentran actualmente en discusión, y es probable que, en breve, sea el único estudio de elección en pacientes con antecedentes personales o familiares que justifiquen un estudio genético.

Según las últimas recomendaciones de la NCCN 2019, los paneles deben solicitarse cuando más de un gen puede explicar el cuadro y, en individuos con un resultado negativo, para un síndrome en particular pero cuyos antecedentes personales y familiares sugieren un síndrome de cáncer hereditario. En estos casos los paneles pueden ser una estrategia más costo efectiva que el estudio de genes únicos. De esta manera, estrictamente, la solicitud de paneles no debería diferir de la indicación de estudios de BRCA 1 y 2. Sin embargo, como se desarrollará más adelante, es importante considerar los inconvenientes que pueden surgir de los paneles multigénicos.

La mayor parte de la información en la literatura acerca de manejo y riesgos de cáncer hereditario de mama se basa en datos de BRCA 1 y 2. Para la mayoría de los genes incluidos en los paneles de cáncer de mama, la información es menor tanto para los riesgos que conlleva ser portador de una variante patogénica como para las estrategias de seguimiento.

c. Beneficios

Una de las principales ventajas de los paneles multigénicos es que permiten identificar una mayor cantidad de individuos de alto riesgo, lo cual puede aportar información para el seguimiento que influya en la detección, diagnóstico y tratamiento del cáncer (Tabla I). La probabilidad de encontrar una variante patogénica no presente en BRCA 1 y 2 es de alrededor de un 7% más.

d. Inconvenientes

Sin embargo, hay varias cuestiones a considerar con respecto a la utilidad clínica de los paneles multigénicos.

Variantes en genes que no presentaban indicación de estudio

En primer lugar, estos paneles ya se encuentran diseñados con gran variedad de genes, por lo cual el médico a cargo no puede decidir cuáles son los genes que le interesa estudiar. De esta manera, pueden incluir genes asociados a otros tumores y síndromes como, por ejemplo, cáncer de colon hereditario asociado a síndrome de Lynch, para lo cual el paciente no presentaba antecedentes, y no es tan claro si estos individuos tengan los mismos riesgos que los reportados en la literatura para pacientes con antecedentes y si se beneficiarán de las cirugías de reducción de riesgo manejo diferenciado.

Mayor número de variantes de significado incierto

Por otra parte, los paneles multigénicos también aumentan la probabilidad de detectar una Variante de Significado Incierto (VOUS o VUS). Las VOUS son variantes en la secuencia de un gen para las cuales no está claramente establecido si existe o no asociación con una patología dada. Diferentes estudios demostraron que, en los estudios de BRCA1 y 2, existen un 3% de VOUS. Sin embargo, al estudiar múltiples genes, esta probabilidad aumenta aproximadamente un 30%. Al mismo tiempo, la clasificación de las variantes puede diferir entre los distintos laboratorios.

Variantes patogénicas en genes de penetrancia moderada o poco estudiados en la literatura

Otro interrogante es la utilidad de ofrecer el estudio de una variante patogénica en un gen de penetrancia moderada (ATM, CHEK2 y BARD1) a familiares asintomáticos. El beneficio de tales pruebas probablemente dependerá del gen identificado y de los antecedentes familiares de cáncer.

Otro aspecto controvertido del uso de paneles multigénicos es la incertidumbre en relación con la magnitud del riesgo de cáncer asociado a una variante patogénica en estos genes poco conocidos (ATM, CHEK2 y BARD1). Tampoco está claro el fenotipo asociado a mutaciones en estos genes, es decir, los posibles órganos que podrían verse afectados y los subtipos histológicos asociados.

Por lo antedicho, para muchos de los genes de moderado riesgo estudiados, las guías de manejo aún no han sido establecidas, o bien han sido introducidas muy recientemente.

Conflictos en la interpretación y el manejo

En ausencia de estrategias de seguimiento validadas, en la práctica clínica las recomendaciones muchas veces se basan en los antecedentes personales o familiares de cáncer. Por este motivo, hasta el momento, no está clara la utilidad clínica de incluir el estudio de estos genes en los paneles disponibles comercialmente. Asimismo, resulta difícil el asesoramiento en familiares sanos, tanto en presencia como en ausencia de una mutación familiar en genes de penetrancia moderada.

LA IMPORTANCIA DEL ASESORAMIENTO GENÉTICO

El asesoramiento genético cobra un papel fundamental debido a que la aparición de nuevas tecnologías, la asociación de variantes con patologías y el incremento de paneles multigénicos cada vez más complejos suceden en forma más rápida que el desarrollo de evidencia científica válida.

Cuando la evidencia no es clara pero existen tecnologías más avanzadas que pueden generar incertidumbre, la decisión compartida con el paciente es el punto de elección más importante. Antes de solicitar un panel multigénico, el paciente debe conocer los inconvenientes y los beneficios ya mencionados. De igual manera, puede ofrecerse un estudio de secuenciación y grandes rearrreglos de los genes BRCA 1 y 2, evaluando los riesgos y beneficios. Un paciente informado correctamente podrá tomar la decisión de si desea más información a riesgo de aumentar la incertidumbre o la información básica del asesoramiento genético para lo cual ya existe evidencia de manejo y cuyo resultado está demostrado que mejora el seguimiento, la sobrevida y es costo efectivo.

Tabla I. Genes asociados a cáncer de mama hereditario

GEN	RIESGO DE CÁNCER MAMA	VIGILANCIA	CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO (CRR)	RIESGO DE OTROS CÁNCERES	VIGILANCIA OTROS CÁNCERES
ATM	33-38%	- Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 40 años - RMN anual con contraste a partir de los 40 años	- Evidencia insuficiente para CRR - Manejo basado en historia familiar	- Ovario - Próstata - Páncreas	NO
BARD1	Potencial incremento del riesgo de cáncer de mama	- Evidencia insuficiente para establecer medidas de vigilancia	- Evidencia insuficiente para establecer estrategias de reducción de riesgo	NINGUNO	NO
BRCA1/2	Mujeres: BRCA1: 46-87% BRCA2: 38-84% Hombres: BRCA1: 1,2% BRCA2: >8,9%	Mujeres: - Autoexamen mamario mensual a partir de los 18 años - Examen clínico bianual desde los 25 años - 25-29 años: RMN mamaria con contraste anual (día 7-15 del ciclo) o mamografía anual si RMN no está disponible (se prefiere RMN a mamografía en este grupo) - ≥30 años: RMN mamaria con contraste anual (día 7-15 del ciclo) y mamografía anual Hombres: - Autoexamen mamario mensual y examen clínico anual desde los 35 años	- Mastectomía bilateral total - Salpingooforectomía bilateral (BRCA1: 35-40 años/BRCA2: 40-45 años)	- Ovario (BRCA1: 39-63%/BRCA2: 16.5-27%) - Páncreas (BRCA1: 1-3%/BRCA2: 2-7%) - Próstata (BRCA1: 8,6% a los 65 años/BRCA2: 15% a los 65 años, 20% a los largo de la vida) - Asociación con cáncer seroso de endometrio (BRCA1) - Melanoma (asociado a BRCA2)	Mujeres: - Eco TV anual + CA 125 anual (o cada 4 meses) a partir de los 30 años Hombres: - <i>Screening</i> para cáncer de próstata a partir de los 45 años Hombres y mujeres: Dermatólogo anual
CDH1	39-52%	- Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 30 años - Considerar RMN mamaria con contraste comenzando a los 30 años	- Gastrectomía total profiláctica entre los 18-40 años - Manejo basado en historia familiar	- Gástrico difuso: Riesgo acumulado a los 80 años de 67% para hombres y de 83% para mujeres - Lobulillar mama: 39% de riesgo a los 80 años	En pacientes portadores que no desean realizar gastrectomía profiláctica: endoscopia digestiva alta con toma de biopsias cada 6-12 meses

continúa

continuación

GEN	RIESGO DE CÁNCER MAMA	VIGILANCIA	CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO (CRR)	RIESGO DE OTROS CÁNCERES	VIGILANCIA OTROS CÁNCERES
CHEK2*	28-37%	- Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 40 años - RMN mamaria anual con contraste comenzando a los 40 años	- Evidencia insuficiente para CRR - Manejo basado en historia familiar	- Colon - Tiroides - Próstata	Cáncer colorrectal (CCR) - Individuos SIN antecedentes personales de CCR y familiar de 1er grado CON cáncer colorrectal: colonoscopia a partir de los 40 años (cada 5 años) o 10 años antes del diagnóstico familiar más temprano de CCR - Individuos SIN antecedentes personales ni familiares de CCR: colonoscopia a partir de los 40 años (cada 5 años)
NBN	30%	- Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 40 años - RMN mamaria anual con contraste comenzando a los 40 años	- Evidencia insuficiente para CRR - Manejo basado en historia familiar	Ninguno	NO
NF1	- 50 años: 8,4% - >50 años: riesgo similar a la población general	- Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 30 años - Considerar RMN mamaria con contraste entre 30 y 50 años	- Evidencia insuficiente para CRR - Manejo basado en historia familiar	- Sistema nervioso periférico - Glioma óptico - SNC - Tumor del estroma gastrointestinal (GIST) - Leucemia - Feocromocitoma - Somatostatinomas - Rbdomiosarcoma - Tiroides	- Ante síntomas asociados a feocromocitoma: medición de metanefrinas en plasma - No hay evidencia para vigilancia de otros cánceres en pacientes asintomáticos
PALB2	35%	- Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 30 años - Considerar RMN mamaria con contraste comenzando a los 30 años	- Evidencia insuficiente para CRR - Manejo basado en historia familiar	- Páncreas - Algunos reportes asociación con cáncer de ovario	NO

continuá

continuación

GEN	RIESGO DE CÁNCER MAMA	VIGILANCIA	CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE RIESGO (CRR)	RIESGO DE OTROS CÁNCERES	VIGILANCIA OTROS CÁNCERES
PTEN	25-85%	<ul style="list-style-type: none"> - Autoexamen mamario periódico partir de los 18 años - Examen clínico mamario bianual, a partir de los 25 años o 5-10 años antes del diagnóstico más temprano de cáncer de mama en la familia - Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 30-35 años -RMN mamaria anual con contraste a partir de los 30 años 	<ul style="list-style-type: none"> - Mastectomía de reducción de riesgo 	<ul style="list-style-type: none"> - Endometrio: 5-10% - Tiroides (folicular): 3-10% - Renal: 15-34% - Colon: 9-16% 	<ul style="list-style-type: none"> - Endometrio: consulta ante pérdidas anormales (considerar biopsia cada 1-2 años) - Considerar histerectomía luego de cumplida la paridad
TP53	54-85%	<ul style="list-style-type: none"> - Autoexamen mamario periódico partir de los 18 años - Examen clínico mamario bianual a partir de los 20 años - 20-29 años: RMN mamaria con contraste anual (día 7-15 del ciclo) o mamografía anual si RMN no está disponible - ≥30 años: RMN mamaria con contraste anual (día 7-15 del ciclo) y mamografía anual 	<ul style="list-style-type: none"> - Discutir riesgos y beneficios de mastectomía bilateral total y algunos proponen considerar salpingooforectomía 	<ul style="list-style-type: none"> - Colon - Osteosarcomas: 5% - Sarcomas de partes blandas: 15% - SNC: 6% - Gástrico - Adrenocortical - Ovario: no es tan claro 	<ul style="list-style-type: none"> - Examen neurológico cada 6-12 meses - Colonoscopia y endoscopia digestiva alta cada 2-5 años, comenzando a los 25 años o 5 años antes del diagnóstico más temprano de CCR en la familia - Examen dermatológico anual a partir de los 18 años - RMN anual corporal total (incluyendo cerebro)
STK11	45-50%	<ul style="list-style-type: none"> - Mamografía anual y considerar tomosíntesis a partir de los 25 años - RMN mamaria anual con contraste a partir de los 25 años 	<ul style="list-style-type: none"> - La evidencia es insuficiente para recomendar mastectomía bilateral profiláctica. Evaluar según antecedentes familiares. 	<ul style="list-style-type: none"> - Colon: 39% - Estómago: 29% - Intestino delgado: 13% - Páncreas: 11-36% - Ovario (cordones sexuales/ células de Sértoli): 18-21% - Útero: 9% - Cervical (adenoma cervical maligno): 10% - Testículo (cordones sexuales/ tumor de Sértoli): 9% - Pulmón: 7-17% 	<ul style="list-style-type: none"> - Colon: colonoscopia cada 2-3 años - Estómago: endoscopia alta cada 2-3 años - Intestino delgado: enterotomografía, enterorresonancia o endoscopia con video cápsula cada 2-3 años - Páncreas: colangiopancreatografía por RMN con contraste o ecoendoscopia cada 1-2 años - Ovario, útero y cérvix: examen ginecológico y PAP anual - Testículo: Examen testicular anual

*Los datos se basan en variantes patogénicas para variantes con cambio de marco de lectura. Los riesgos para la mayoría de las variantes sin sentido no están claros, pero podrían ser más bajos.

Tabla II. Beneficios e inconvenientes de paneles multigénicos de cáncer de mama

PROS	CONTRAS
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tasa de detección ◀ 7% más. • Un solo estudio inclusivo. • Pueden solicitarse si existe asesoramiento genético exhaustivo. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor tasa de variantes de significado incierto. • Hallazgos que no se correlacionan con la clínica. • Mutaciones para las cuales no hay: <ul style="list-style-type: none"> ◀ Riesgo establecido ◀ Manejo estandarizado

En algunos trabajos, se ha publicado el rol del médico especialista en genética médica y de la consulta de asesoramiento genético en oncología. Se señala que dicha consulta presenta los siguientes beneficios: los genetistas consiguen una indicación racional de estudios, seleccionan adecuadamente al paciente (caso índice más adecuado a estudiar) y explicarían mejor la “no necesidad” de hacer un estudio.

Por otro lado, con respecto a cierto resquemor que genera en algunos médicos y familiares en cuanto a lo que puede suceder en el ánimo de los pacientes o sobre posibles efectos

adversos psicológicos por la realización de estudios y consultas de asesoramiento genético, diferentes estudios han señalado lo siguiente: a) la preocupación acerca del cáncer o disminuyó o no cambió; b) la ansiedad y la depresión se redujeron; c) la realización del estudio genético no produciría mayor stress porque el stress ya está presente por los antecedentes familiares y por la propia percepción de riesgo.

CONCLUSIONES

Los paneles multigénicos son un campo nuevo y de rápido crecimiento, pero actualmente hay una falta de evidencia con respecto a las estrategias de seguimiento y de reducción de riesgos que deberían aplicarse, especialmente cuando se encuentran variantes en genes de penetrancia moderada.

Dado el alcance y la complejidad crecientes de los paneles NGS, la recomendación actual es que las pruebas sean realizadas luego de un asesoramiento previo donde se expliquen los posibles resultados y los riesgos y beneficios de dicho estudio.

Al mismo tiempo se sugiere que dichos resultados sean interpretados por profesionales formados en genética oncológica.

FUTURO

Existen evidencias actuales que sugieren que, en un futuro no muy lejano, todas las pacientes con cáncer de mama serán pasibles de estudios genéticos, debido a que:

1) Las estrategias de manejo y tratamientos dirigidos a pacientes con mutaciones se están expandiendo.

2) Hay trabajos que no encontraron diferencias significativas entre porcentajes de pacientes con mutaciones entre aquellas con criterio para estudiarse *versus* las que no tenían criterios: se observa un 10% en cada grupo.

3) Está demostrado que, con los criterios actuales de estudio, se diagnostica menos del 30% de las pacientes que son portadoras de variantes patogénicas en una población.

BIBLIOGRAFÍA SELECCIONADA

1. Afghahi A and Kurian AW. The Changing Landscape of Genetic Testing for Inherited Breast Cancer Predisposition. *Current Treatment Options in Oncology* 2017; 18:27.
2. Beitsch PD, Whitworth PW, Hughes K, Patel R, Rosen B, Compagnoni G *et al.* Underdiagnosis of Hereditary Breast Cancer: Are Genetic Testing Guidelines a Tool or an Obstacle? *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37 (6): 453-60.
3. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J *et al.* Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncology* 2017; 3 (9): 1190-96.
4. Crawford B, Adams SB, Sittler T, Van den Akker J, Chan S, Leitner O *et al.* Multi-Gene Panel Testing for Hereditary Cancer Predisposition in Unsolved High-Risk Breast and Ovarian Cancer Patients. *Breast Cancer Research and Treatment* 2017; 163 (2): 383-90.
5. Fountzilias C and Kaklamani VG. Multi-gene Panel Testing in Breast Cancer Management. *Cancer Treat Res* 2018; 173: 121-140.
6. Frey JD, Salibian AA, Schnabel FR, Choi M and Karp NS. Non-BRCA1/2 Breast Cancer Susceptibility Genes: A New Frontier with Clinical Consequences for Plastic Surgeons. Plastic and Reconstructive Surgery. *Global Open* 2017; 5 (11): e1564.
7. Genetic/Familial High Risk Assessment: Breast and Ovarian NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2019-January 18, 2019.
8. Kraus C, Hoyer J, Vasileiou G, Wunderle M, Lux MP, Fasching PA *et al.* Gene Panel Sequencing in Familial Breast/Ovarian Cancer Patients Identifies Multiple Novel Mutations Also in Genes Others than BRCA1/2. *International Journal of Cancer* 2017; 140 (1): 95-102.
9. LaDuca H, Stuenkel AJ, Dolinsky JS, Keiles S, Tandy S, Pesaran T *et al.* Utilization of Multigene Panels in Hereditary Cancer Predisposition Testing: Analysis of More than 2,000 Patients. *Genetics in Medicine* 2014; 6 (11): 830-37.
10. Lincoln SE, Kobayashi Y, Anderson MJ, Yang S, Desmond AJ, Mills MA *et al.* A Systematic Comparison of Traditional and Multigene Panel Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancer Genes in More Than 1000 Patients. *The Journal of Molecular Diagnostics* 2015; 17(5): 533-44.
11. HD Nelson, Pappas M, Zakher B, Mitchell JP, Okinaka-Hu, Fu R. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer in women: a systematic review to update the U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med* 2014 Feb 18;160 (4): 255-66.
12. Nguyen JV and Martha HT. Beyond BRCA: Review of Hereditary Syndromes Predisposing to Breast Cancer. *Journal of Breast Imaging* 2019; 2 (1): 84-91.
13. O'Leary E, Lacoboni D, Holle J, Michalski ST, Esplin ED, Yang S and Ouyang K. Expanded Gene Panel Use for Women With Breast Cancer: Identification and Intervention Beyond Breast Cancer Risk. *Annals of Surgical Oncology* 2017; 24 (10): 3060-66.

14. Obeid El, Hall MJ and Daly MB. Multigene Panel Testing and Breast Cancer Risk. *JAMA Oncology* 2017; 3 (9): 1176-1177.
 15. Offit K. Multigene Testing for Hereditary Cancer: When, Why, and How. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* 2017; 15 (5S): 741-43.
 16. Plichta JK, Sebastian ML, Smith LA, Menendez CS, Johnson AT, Bays MS *et al.* Germline Genetic Testing: What the Breast Surgeon Needs to Know. *Annals of Surgical Oncology* 2019; 26 (7): 2184-90.
 17. Powers B, Pal T and Laronga C. Considerations in Testing for Inherited Breast Cancer Predisposition in the Era of Personalized Medicine. *Surgical Oncology Clinics of North America* 2018; 27 (1): 1-22.
 18. Tung N, Battelli C, Allen B, Kaldate R, Bhatnagar S, Bowles K *et al.* Frequency of Mutations in Individuals with Breast Cancer Referred for BRCA1 and BRCA2 Testing Using next-Generation Sequencing with a 25-Gene Panel. *Cancer* 2015; 121 (1): 2-33.
 19. Tung N, Domchek SM, Stadler Z, Nathanson ZL, Couch F, Garber JE *et al.* Counselling framework for moderate penetrance cancer-susceptibility mutations. *Nat Rev Clin Oncol* 2016; 13 (9): 581-8.
 20. Van Marcke CA, De Leener A, Berlière M, Vikkula M and Duhoux FP. Routine Use of Gene Panel Testing in Hereditary Breast Cancer Should Be Performed with Caution. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2016; 108: 33-39.
 21. Weiss A, Garber J and King T. Breast Cancer Surgical Risk Reduction for Patients With Inherited Mutations in Moderate Penetrance Genes. *JAMA Surgery* 2018; 153 (12): 1145-46.
- Para interesados en más bibliografía, comunicarse a genetica@cemic.edu.ar*

Florencia Petracchi,
Verónica González Gabelloni,*
Analía Rodríguez**

** Sección Genética del Departamento de Ginecología
y Obstetricia de CEMIC Instituto Universitario*