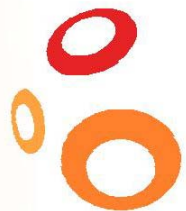


# Consejo Genético en Cáncer



Alexandre Teulé

Oncólogo médico adjunto al Programa de Cáncer Hereditario  
ICO. Hospitalet del Llobregat



**ICO**

**Institut Català d'Oncologia**

1er curs d' Oncologia a la  
Comarca del Garraf

16 i 17 de novembre de 2012

# Introducción

## *El cáncer es un problema sanitario importante*

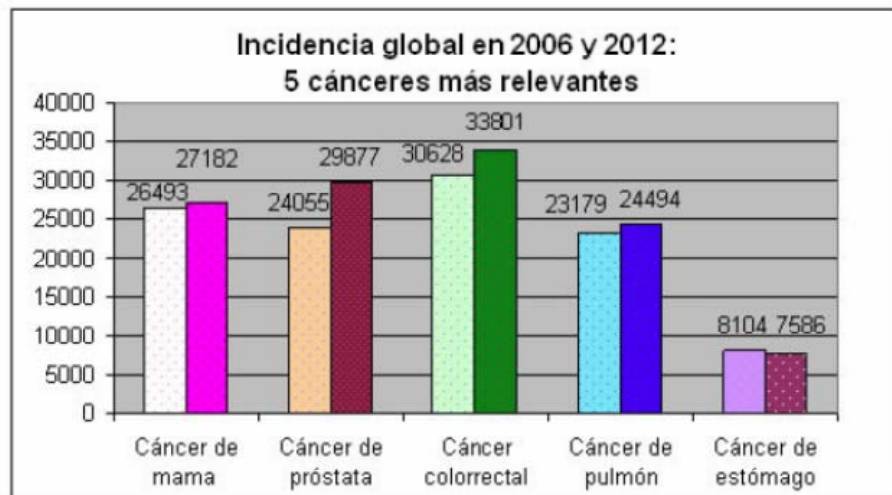


Figura 3. Estimación de la incidencia global de los 5 cánceres más relevantes para los años 2006 y 2012.

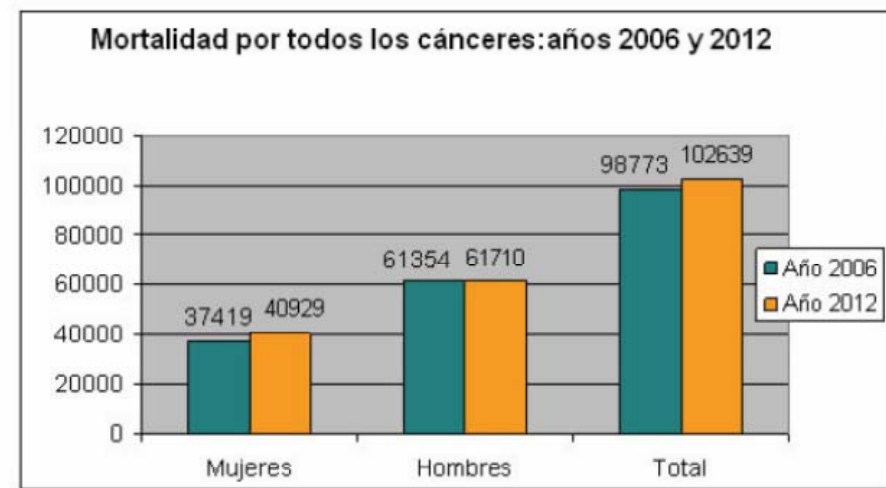
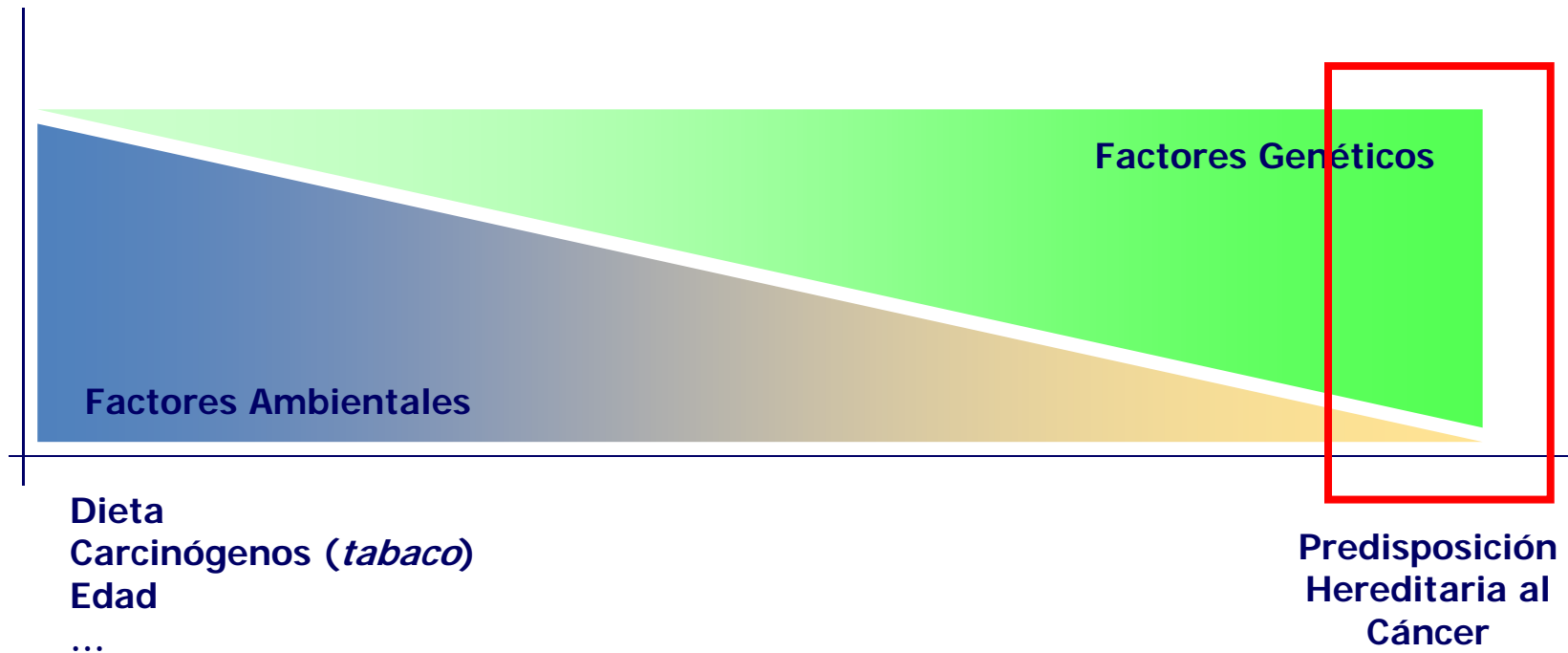


Figura 8. Estimación de la mortalidad de los todos los cánceres en mujeres, hombres y ambos grupos para los años 2006 y 2012.

- *Debemos mejorar los tratamientos*
- *Debemos optimizar las medidas de prevención*

# Etiología del cáncer

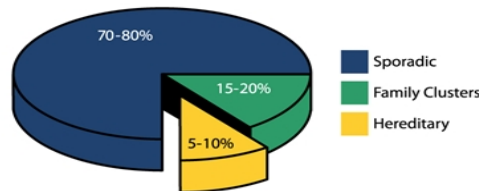
- Fallos endógenos en procesos celulares
- Agentes externos:
  - Agentes químicos (actividad industrial...)
  - Agentes físicos (radiaciones ionizantes, luz UV, fibras minerales (asbestos))
  - Virus (HPV...)



# Predisposición hereditaria al cáncer



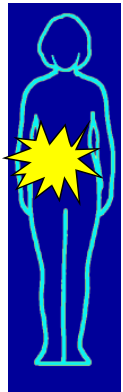
- Cáncer -> Enfermedad **multifactorial** debido al efecto combinado de factores genéticos y ambientales
- Se estima que un **5-10%** de todos los tumores tiene un carácter hereditario
- El cáncer hereditario es consecuencia de **mutaciones germinales** en genes concretos que aumentan la **susceptibilidad** de padecer determinados tipos de neoplasias



- Esta susceptibilidad se transmite de una familia de acuerdo a distintos patrones de herencia.
- En los últimos años se han identificado alrededor de 40 genes implicados en otros múltiples síndromes de predisposición hereditaria.

# Mutaciones germinales

## Mutaciones somáticas



Mutación somática  
(p.e. Colon)

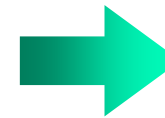
- Ocurre en tejidos no germinales
- No Heredable

## Mutaciones en línea germinal

Padre



Mutación  
en óvulo o  
esperma



Hijo

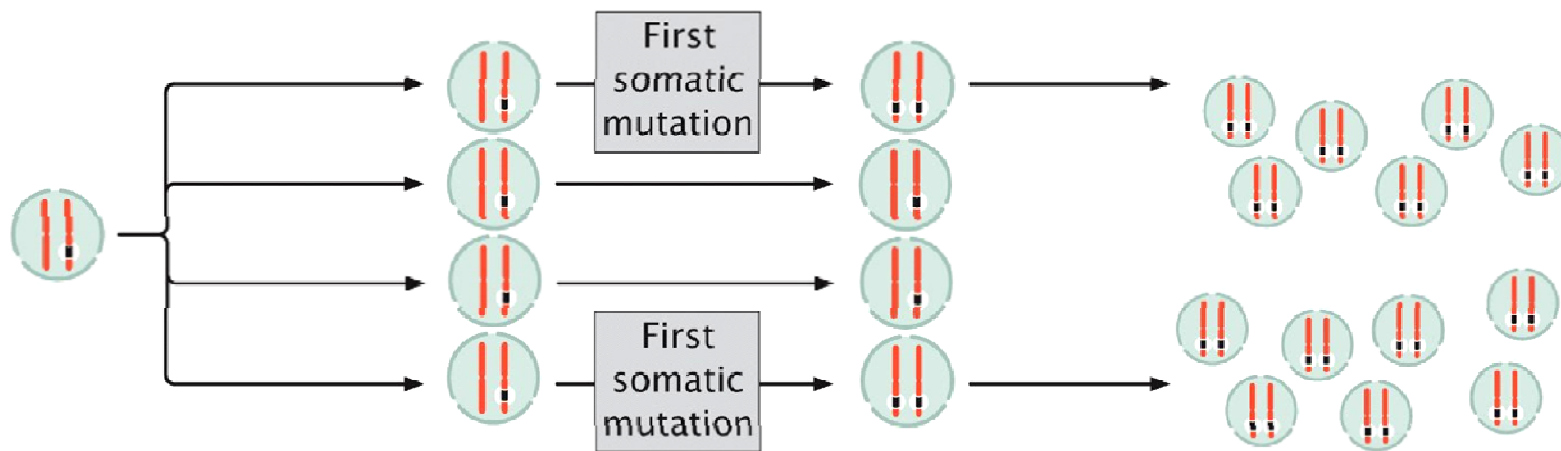


Todas las  
células de la  
descendencia  
estarán  
afectas

- Presente en óvulos o esperma
- Heredable
- Causan Síndromes de cáncer familiar

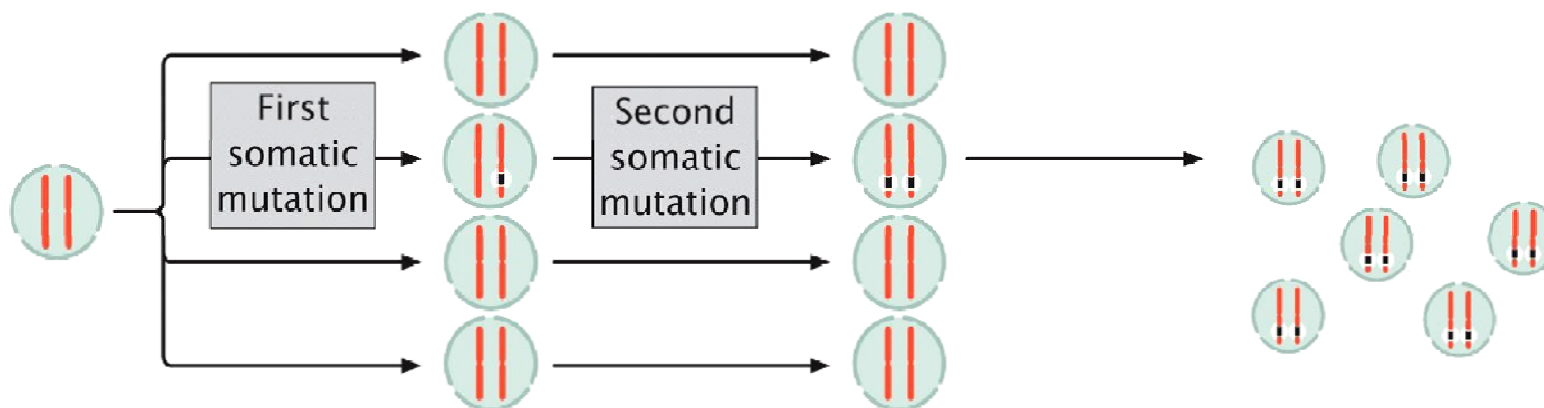
## Biological Basis of Cancer Predisposition. *Key points (I)*

- The “**two-hit**” **Knudson model** is that predisposed individuals inherit one mutant copy of a cancer predisposing gene, and need one additional somatic mutation on the second allele to initiate neoplasia.



## Biological Basis of Cancer Predisposition. *Key points (I)*

- The “**two-hit**” **Knudson** model is that predisposed individuals inherit one mutant copy of a cancer predisposing gene, and need one additional somatic mutation on the second allele to initiate neoplasia.
- Sporadic tumors form in people with no germline mutation, when both copies of the relevant gene become somatically mutated and inactivated.



## Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer

### Principales síndromes de predisposición hereditaria al cáncer y genes asociados

Síndromes (Entrada OMIM)	Tumores principales	Herencia	Gene/s implicados
<b>Síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama</b>			
Cáncer de mama y ovario hereditario (113705, 600185, 605724-FANCD1)	Cáncer de mama, cáncer de ovario	Dominante	<i>BRCA1, BRCA2</i>
	Cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma	Dominante	<i>BRCA2</i>
	Anemia de Fanconi (FANCD1) en portadores bialélicos, meduloblastoma	Recesiva	<i>BRCA2</i>
Predisposición hereditaria asociada al <i>PALB2</i> (610355)	Cáncer de próstata, cáncer de páncreas, melanoma, cáncer de mama	Dominante	<i>PALB2 (FANCF)</i>
Predisposición hereditaria asociada al <i>BRIP1</i> ( <i>BRCA1-interacting protein 1 gene</i> ) (605882, 609054-BRP1)	Cáncer de mama, cáncer de ovario;	Dominante	<i>BRIP1</i>
	Anemia de Fanconi (FANCF) en portadores bialélicos	Recesiva	
Síndrome de Li-Fraumeni (151623)	Cáncer de mama, sarcomas (tejidos blandos / osteosarcoma), tumores cerebrales, carcinoma adrenocortical.	Dominante	<i>TP53</i>
Síndrome de Cowden (158350- <i>PTEN</i> , 612105- <i>Killin</i> )	Cáncer de mama, cáncer folicular de tiroides, cáncer de endometrio	Dominante	<i>PTEN, KILLIN</i>
Síndrome de Bannayan Riley-Ruvalcaba (153480)	Cáncer de mama, meningioma, cáncer folicular de tiroides.	Dominante	<i>PTEN</i>
Síndrome de Ataxia Telangiectasia (208900)	Leucemia	Recesiva	<i>ATM</i>
Otros síndromes de predisposición hereditaria al cáncer de mama (604373)	Cáncer de mama (Riesgo relativo superior a 2)	Dominante	<i>CHECK2</i>



Síndromes de predisposición a tumores malignos gastrointestinales			
Síndrome de Lynch (120435, 613244-EPCAMITACSTD1)	Cáncer de: colon, endometrio, estómago, vías biliares, uréter, pelvis renal, ovario, páncreas, intestino delgado.	Dominante	<i>MLH1, MSH2 (incluye EPCAM), MSH6, PMS2,</i>
<i>Incluye el Síndrome de Turcot</i> (276300)	Glioblastoma		
Poliposis Adenomatosa Familiar, incluye el fenotipo atenuado (175100)	Cáncer colorrectal; cáncer gástrico, cáncer de duodeno, cáncer ampular y cáncer de tiroides.	Dominante	<i>APC</i>
<i>Incluye el Síndrome de Turcot</i> (276300)	Meduloblastoma		
Poliposis asociada al gen MYH (608456)	Cáncer colorrectal	Recesiva	<i>MYH</i>
<i>Mismatch repair cancer syndrome</i> (276300)	Cáncer de colon, sistema nervioso central, cáncer hematológico y otros tumores malignos.	Recesivo	<i>MLH1, MSH2, MSH6, PMS2,</i>
Cáncer gástrico difuso hereditario (137215)	Cáncer gástrico difuso, cáncer de mama lobulillar	Dominante	<i>CDH1</i>
Poliposis Juvenil (174900)	Tumores gastrointestinales; cáncer de páncreas	Dominante	<i>SMAD4 (DPC4), BMPR1A</i>
Síndrome de Peutz-Jegheres (175200)	Cáncer de colon, intestino delgado, mama, ovario y páncreas	Dominante	<i>STK11</i>
Cáncer de páncreas hereditario (600185, 260350)	Cáncer de páncreas, melanoma	Dominante	<i>BRCA2, PALB2</i>
Síndrome de melanoma y cáncer de páncreas hereditario (137215)	Melanoma, cáncer de páncreas	Dominante	<i>CDKN2A (p16)</i>
Pancreatitis hereditaria (167800)	Cáncer de páncreas	Dominante	<i>PRSS1</i>
Síndrome del Tumor Gastrointestinal estromal (GIST) familiar (606764)	GIST	Dominante	<i>KIT</i>
Síndrome del cáncer colorrectal y la oligodontia (608615)	Cáncer colorrectal	Dominante	<i>AXIN2</i>

Genodermatosis con predisposición hereditaria al cáncer			
Síndromes relacionados con el melanoma (155600, 155601, 609048, 608035)	Melanoma maligno	Dominante	<i>CDNK2A (p16), CDK4, CMM</i>
Síndrome de Gorlin (109400)	Cáncer basocelular, meduloblastoma, cáncer de ovario	Dominante	<i>PTCH</i>
Síndrome de Cowden (158350- <i>PTEN</i> , 612105- <i>Killin</i> )	Cáncer de mama, cáncer folicular de tiroides, cáncer de endometrio	Dominante	<i>PTEN, KILLIN</i>
Neurofibromatosis 1 ( <b>Nf1</b> ) (162200)	Neurofibrosarcoma, feocromocitoma, glioma óptico, meningioma	Dominante	<i>NF1</i>
Neurofibromatosis 2 ( <b>Nf2</b> ) (101000)	Schwannoma vestibular	Dominante	<i>NF2</i>
Esclerosis tuberosa (131100)	Cáncer renal, angiomiolipomas renales bilaterales múltiples, rabdomioma miocárdico, ependimoma, astrocitoma de células gigantes	Dominante	<i>TSC1, TSC2</i>
Complejo de Carney (160980, 605244)	Tumores mixoides subcutáneos, hiperplasia adrenocortical nodular primaria, tumores testiculares de las células de Sertoli, mixoma atrial, adenoma de la pituitaria, fibroadenoma mamario, cáncer de tiroides, schwannoma.	Dominante	<i>PRKAR1A</i>
Síndrome de Muir-Torre (variante del síndrome de Lynch) (158320)	Neoplasia de las glándulas sebáceas (adenoma, queratoacantoma, carcinoma), Resto de tumores característicos del Síndrome de Lynch	Dominante	<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>
Xeroderma pigmentosum (278730, 278700, 278720, 278760, 274740, 278780, 278750, 133510)	Cáncer de la piel, melanoma, leucemia	Recesiva	<i>SPA-G, POLH</i>
Síndrome de Rothmund-Thomson (268400)	Carcinoma de las células basales y escamosas, sarcoma osteogénico	Recesiva	<i>RECQL4</i>

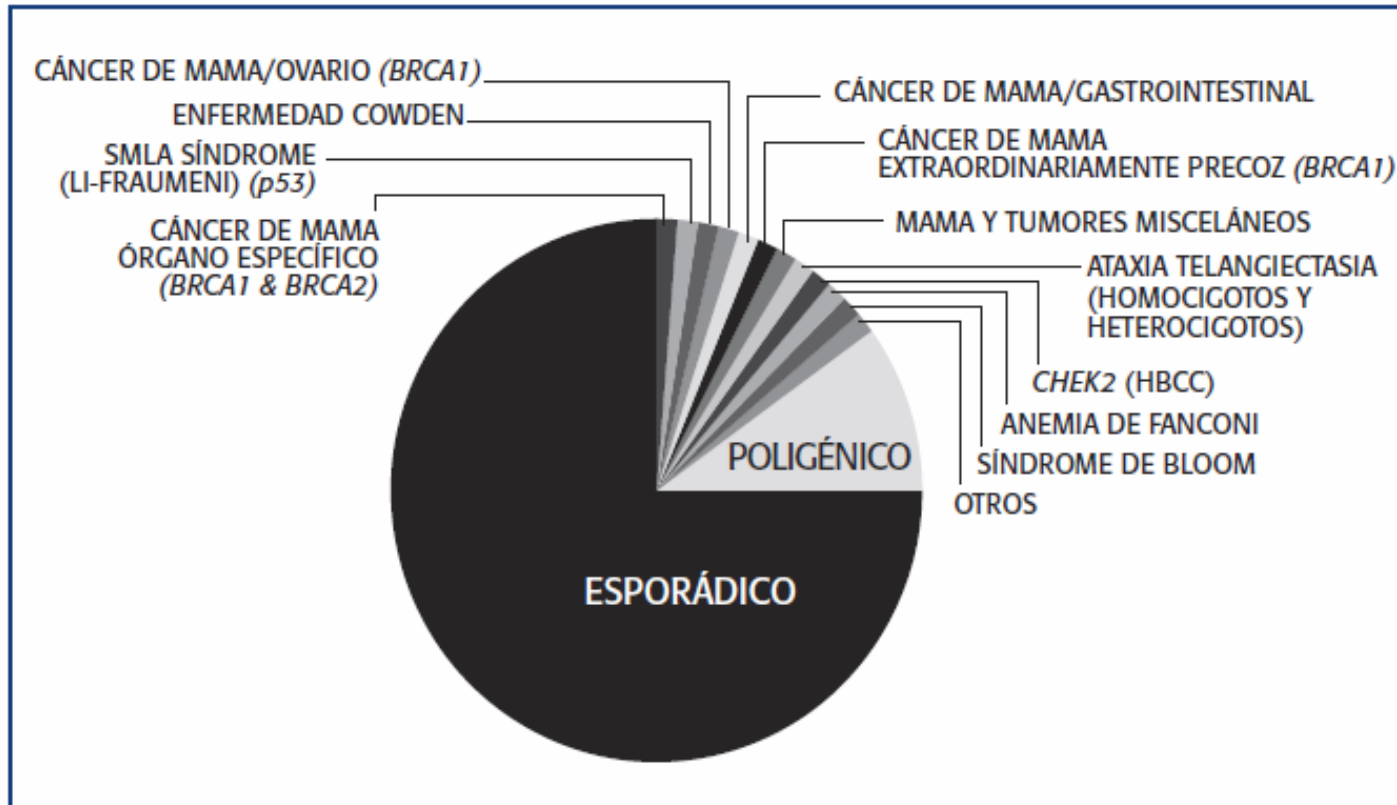
Síndromes de inmunodeficiencia			
Síndrome de Wiskott-Aldrich (301000)	Hematopatías malignas	Recesiva ligada al X	<i>WAS</i>
Inmunodeficiencia Combinada Severa (102700, 300400, 312863, 601457, 600802, 602450)	Linfoma de células B	Recesiva ligada al X Recesiva	<i>IL2RG, ADA, JAK3, RAG1, RAG2, IL7R, CD45, Artemis</i>
Síndrome linfoproliferativo ligado al X (308240)	Linfoma	Recesiva ligada al X	<i>SH2D1A</i>
Síndromes de predisposición al cáncer genito-urinario			
Cáncer de próstata hereditario (176807, 601518)	Cáncer de próstata	Dominante	<i>HPC1, HPCX, HPC2/ELAC2, PCAP, PCBC, PRCA, HOXB13</i>
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (312870)	Tumores embrionarios, Tumor de Wilms	Recesiva ligada al X	<i>GPC3</i>
Síndrome de Von Hippel-Lindau (193300)	Hemangioblastomas (retinay SNC), Cáncer de células renales (células claras), feocromocitomas, tumores del saco endolinfático.	Dominante	<i>VHL</i>
Síndrome de Beckwith-Wiedemann (130650)	Tumor de Wilms, hepatoblastoma, carcinoma adrenal, gonadoblastoma	Dominante	<i>CDKN1C, NSD1</i>
Síndrome del tumor de Wilms (194070)	Tumor del Wilms	Dominante	<i>WT1</i>
WAGR: Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias, retraso mental (194072)	Tumor de Wilms, gonadoblastomas	Dominante	<i>WT1</i>
Síndrome de Birt-Hogg-Dube (135150)	Tumores renales	Dominante	<i>FLCN</i>
Síndrome del Cáncer Renal Papilar Hereditario (605074)	Cáncer Renal Papilar	Dominante	<i>MET, PRCC</i>
Síndrome de la traslocación t(3;8)Constitucional (603046)	Cáncer de células renales	Dominante	<i>TRC8</i>
Síndrome de predisposición a tumores rabdoideos renales (601607)	Tumores Rabdoideos renales	Dominante	<i>SNF5/INI1</i>
Tumores Testiculares (273300)	Seminoma, Carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma, Tumor del sinus endodérmico testicular	Dominante	<i>KIT, STK11, FGFR3</i>

Síndromes de predisposición a tumores vasculares o del SNC			
Paraganglioma Hereditario (115310, 600857, 185470, 602413, 602690, 16800, 613019, 613403)	Paraganglioma, feocromocitoma	Dominante	<i>SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDH5, TMEM127</i>
Retinoblastoma (180200)	Retinoblastoma, sarcoma.	Dominante	<i>Rb1</i>
Síndrome de predisposición a tumores rabdoideos (601607)	Tumores Rabdoideos ,Tumores de los plexus coroideos, meduloblastoma.	Dominante	<i>SNF5/INI1</i>
Síndromes de predisposición a sarcomas o tumores óseos			
Exóstosis Múltiple (133700, 133701)	Condrosarcoma	Dominante	<i>EXT1, EXT2</i>
Síndrome de cáncer renal y leiomiomas (605839)	Cáncer renalpapilar (tipo II), leiomiosarcoma uterino	Dominante	<i>FH</i>
Complejo de Carney (160980, 605244)	Tumores mixoides subcutáneos, hiperplasia adrenocortical nodular primaria, tumores testiculares de las células de Sertoli, mixoma arial, adenoma de la pituitaria, fibroadenoma mamario, cáncer de tiroides, schwannoma.	Dominante	<i>PRKAR1A</i>
Síndrome de Werner (277700)	Sarcoma/osteosarcoma, meningioma	Recesiva	<i>WRN</i>
Síndromes de predisposición a Tumores endocrinos			
MEN1 (131100)	Tumor de las células de los islotes pancreáticos, adenomas pituitarios, adenoma de la paratiroides	Dominante	<i>MEN1</i>
MEN2 (171400)	Cáncer medular del tiroides, feocromocitoma, neoplasia de la paratiroides	Dominante	<i>MEN2</i>
Hiperparatiroidismo (145000, 145001, 610071)	Carcinoma paratiroideo, tumor de Wilms, adenocarcinoma pancreático, adenoma renal cortical, carcinoma renal papilar, carcinoma de tiroides (células de Hurthle)	Dominante	<i>HRPT1, HRPT2, HRPT3</i>

Síndromes de predisposición a las leucemias o linfomas			
Síndrome de Bloom (210900)	Leucemia, carcinoma de la lengua, cáncer escamoso, tumor de Wilms	Recesiva	<i>BLM</i>
Anemia de Fanconi (227650)	Leucemia, tumores escamosos, hepatoma, tumores cerebrales, tumores cutáneos, tumores de vulva y de cérvix, cáncer de mama, meduloblastoma	Recesiva	<i>FANCA, B, C, D2, E, F, G, I, L, M, N, (FANCH is FANCA)</i>
Síndrome de Shwachman-Diamond (260400)	Mielodisplasia, leukemia mielogénica aguda	Recesiva	<i>SBDS</i>
Síndrome de Nijmegen breakage (251260)	Linfoma, glioma, meduloblastoma, rhabdomyosarcoma	Recesiva	<i>NBDS</i>
Síndrome Canale-Smith (601859)	Linfoma	Dominante	<i>FAS, FASL</i>
Linfoma de Hodgkin (236000)	Linfoma de Hodgkin	Recesiva	<i>KLHDC8B</i>

Otros síndromes (miscelánea)			
Cordoma (215400)	Cordomas, craneales (esfenocipitales, nasofaríngeos) y espinales (sacrocoxígeos, vertebrales).	Dominante	<i>CHDM</i>
Síndrome de Costello / Síndrome Facio cutáneo esquelético (218040)	Epitelioma, Carcinoma de la vejiga urinaria, rhabdomyosarcoma, schwannoma vestibular	Dominante	<i>HRAS</i>
Diskeratosis congénita (127550)	Carcinoma de células escamosas	Dominante	<i>TERC, TERT, TINF2</i>
Síndrome de Aneuploidia variegata en mosaico (257300)	Tumor de Wilms, nefroblastomas, rhabdomyosarcoma, leucemia	Recesiva	<i>BUB1B</i>

# Cáncer de mama

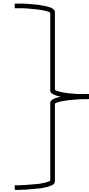


# Cáncer de mama hereditario

- **3-5%** Cáncer de Mama (CM) y **10%** Cáncer de Ovario (CO) -> Mutaciones germinales ***BRCA1*** y ***BRCA2*** responsables del Síndrome de CMOH
- Otros síndromes de alta penetrancia representan < 1-2% CM
  - Sd Li-Fraumeni -> *p53*
  - Sd Cowden -> *PTEN*
  - Sd Peutz Jeghers -> *STK11*
  - Càncer gástrico hereditario -> *CDH1*
  - CMOH -> *RAD51C* (Meindl et al. *Nat Genet* 2010) -> **1.3%** familias CM+CO
- Genes de baja penetrancia (*CHEK2, ATM, BRIP1, PALB2*)
  - RR de CM = 2-3
  - Análisis reservados para estudios de investigación

# Cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH)

- *BRCA1* (17q21) -> 1994
- *BRCA2* (13q12) -> 1995



- . Genes supresores tumorales
- . HAD
- . Alta penetrancia

- Población general -> 1 de cada 400 personas  
Judíos Ashkenasi -> 1 de cada 40 personas (3 mutaciones fundadoras:  
185delAG en *BRCA1*; 5382insC *BRCA1*; 6174delT en *BRCA2*).
- Penetrancia es variable, incluso en una misma familia
- El riesgo no depende del tipo de mutación



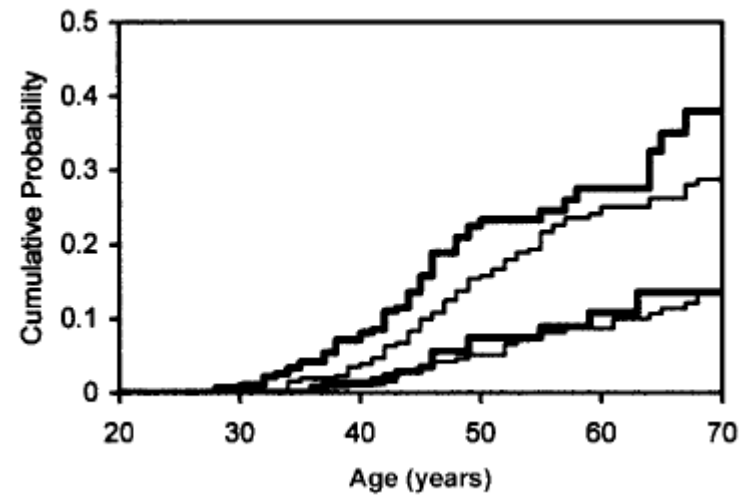
- Genes modificadores
- Factores ambientales y hormonales



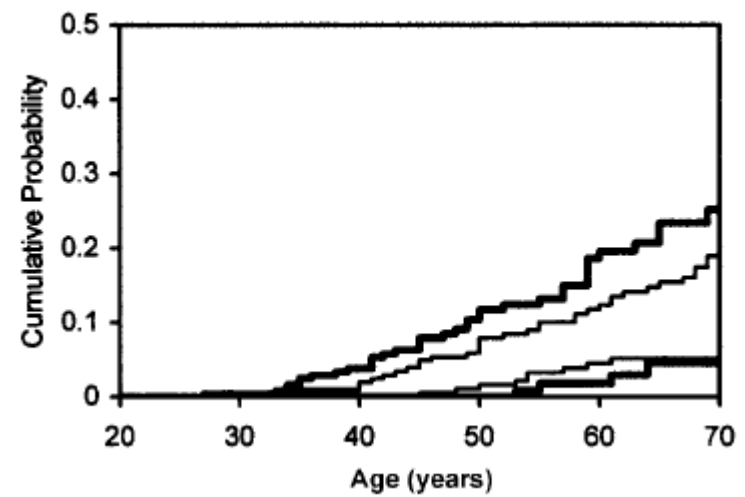
# Riesgo de CM y/o CO en portadoras sanas de mutación en *BRCA1/2*

- BRCA 1
  - Riesgo acumulado de CM a 70 años
    - Antoniou et al. *Am J Hum Genet* 2003: 65% (44-78%)
    - Milne et al. *Clin Cancer Res* 2008: 52% (26-69%)
  - Riesgo acumulado de CO a 70 años
    - Antoniou et al: 39% (18-54%)
    - Milne et al: 22% (0-40%)
- BRCA2
  - Riesgo acumulado de CM a 70 años
    - Antoniou et al. *Am J Hum Genet* 2003: 45% (31-56%)
    - Milne et al. *Clin Cancer Res* 2008: 47% (29-60%)
  - Riesgo acumulado de CO a 70 años
    - Antoniou et al: 11% (2-19%)
    - Milne et al: 18% (0-35%)

Riesgo acumulado CM y CO en portadoras BRCA1



Riesgo acumulado CM y CO en portadoras BRCA2

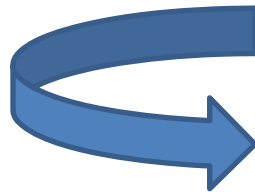


# Riesgo de otras neoplasias

- BRCA1
  - **Peritoneal primario**: Riesgo acumulado tras 20 años de una SOBP es del 3.9-4.3%
  - Carcinoma de **trompas** de Falopio -> RR aprox 120
  - Próstata -> RR aprox 1.8
  - Cáncer de mama en varones -> Riesgo acumulado a 70 años de 1.2%
  - ¿Páncreas, endometrio, cérvix, melanoma de coroides?
- BRCA2
  - CM en **varones** -> Riesgo acumulado a 70 años 6%
  - **Próstata** -> RR aprox 4.6 (de inicio precoz, mayor grado, mayor agresividad y menor supervivencia en comparación con BRCA1 y no portadores)
  - Carcinoma de trompas y peritoneal primario (bastante inferior a BRCA1)
  - **Páncreas** -> RR aprox 3.5 (Familias con  $\geq 3$  C pancreas -> 17% mutaciones en BRCA2)
  - **Melanoma de piel y coroides** -> RR 2.6
  - ¿Via biliar, gástrico, endometrio?

# Otros síndromes de cáncer de mama

- Síndrome de Li Fraumeni
  - Herencia autosómica dominante
  - Espectro de tumores: Sarcoma de tejidos blandos, **cáncer de mama**, leucemia, osteosarcoma, plexo coroideo, pancreas, adrenocortical, SNC, ADC pulmón
  - Mutaciones germinales de *TP53*
  - El riesgo de desarrollar cáncer de mama es del 49% a los 50 años y del 60% a lo largo de la vida



Cáncer de mama  
premenopáusico

## Diagnòstic clínic

### SÍNDROME LI-FRAUMENI

La definició clàssica de SFL, a partir del treball de Li i Fraumeni, inclou els següents criteris:<sup>124</sup>

1. Cas índex amb sarcoma diagnosticat abans dels 45 anys.
2. Un familiar de primer grau amb un càncer abans dels 45 anys.
3. Un altre familiar de primer o segon grau amb un sarcoma a qualsevol edat o amb qualsevol càncer diagnosticat abans dels 45 anys.

### SÍNDROME LI-FRAUMENI-LIKE

Birch et al. sis anys més tard de la definició clàssica, va formular una definició menys restrictiva per a la síndrome de Li-Fraumeni-like basant-se en informació actualitzada dels tipus de tumors associats i les edats al diagnòstic, en què permetia que el cas índex fos un pacient afecte d'una neoplàsia diferent d'un sarcoma. Els criteris de SLFL són:<sup>125</sup>

1. Cas índex amb qualsevol tumor en la infància, o sarcoma, tumor cerebral o carcinoma adrenocortical en menors de 45 anys.
2. Un familiar de primer o segon grau amb tumor associat a SLF (sarcoma, mama, cerebral, leucèmia o glàndula suprarenal) a qualsevol edat o qualsevol tumor abans dels 45 anys.
3. Un altre familiar de primer o segon grau amb qualsevol càncer diagnosticat abans dels 60 anys.

## 2009 Version of the Chompret Criteria for Li Fraumeni Syndrome

**Table 1.** 2009 Chompret Criteria for Germline *TP53* Mutation Screening

Criterion	
I.	Proband with tumor belonging to LFS tumor spectrum (eg, soft tissue sarcoma, osteosarcoma, brain tumor, premenopausal breast cancer, adrenocortical carcinoma, leukemia, lung bronchoalveolar cancer) before age 46 years AND at least one first- or second-degree relative with LFS tumor (except breast cancer if proband has breast cancer) before age 56 years or with multiple tumors; OR
II.	Proband with multiple tumors (except multiple breast tumors), two of which belong to LFS tumor spectrum and first of which occurred before age 46 years; OR
III.	Patient with adrenocortical carcinoma or choroid plexus tumor, irrespective of family history

Abbreviation: LFS, Li Fraumeni syndrome.

# Otros síndromes de cáncer de mama

- **Síndrome Cowden**
  - **multiple hamartoma** syndrome with a high risk of benign and malignant tumors of the **thyroid, breast, and endometrium**.
  - **macrocephaly**, trichilemmomas, and papillomatous papules and present by the late 20s.
  - *PTEN* gene
  - The lifetime risk of developing breast cancer is 25%-50%, with an average age of diagnosis between 38 and 46 years.
  - The lifetime risk for thyroid cancer (usually follicular, rarely papillary, but never medullary thyroid cancer) is around 10%.
  - The risk for endometrial cancer, although not well-defined, may approach 5%-10.

- **Hereditary diffuse gastric cancer**

- susceptibility for diffuse gastric cancer
- *CDH1* gene
- The average age of onset of hereditary diffuse gastric cancer is 38 years. The estimated cumulative risk of gastric cancer by age 80 years is 67% for men and 83% for women.
- Women also have a 39% risk for **lobular breast cancer**.

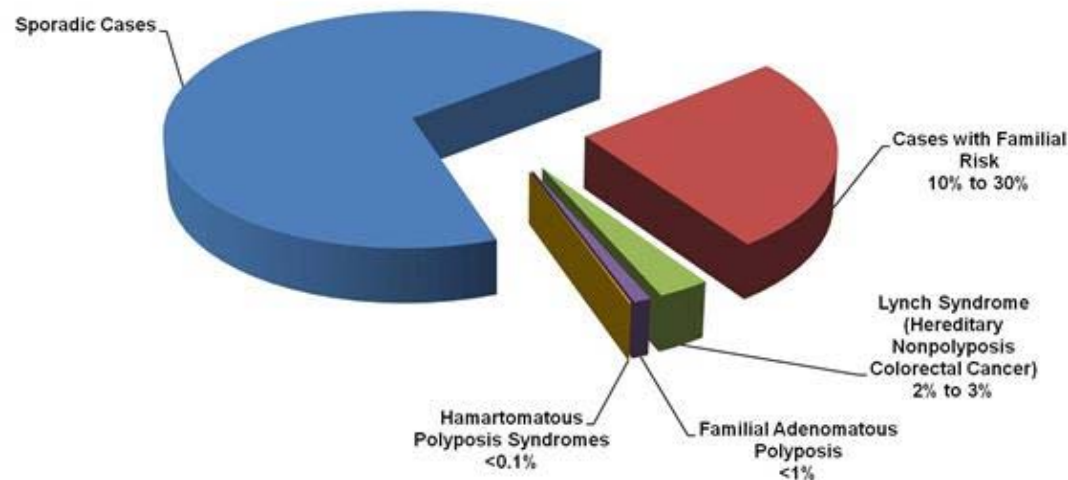
- **Peutz-Jeghers syndrome**

- gastrointestinal polyposis and mucocutaneous pigmentation.
- *STK11 (1LKB1)* gene
- In a study by Lim et al 2003 the risk for breast cancer was 29% by age 65 years.



# Cáncer de colon hereditario

- CCR es el **3er** cáncer más frecuente tanto en hombres como mujeres.
- Estudios en familias y hermanos gemelos estiman que aprox un 30% de los casos de cáncer colorrectal (CCR) tienen una base hereditaria.
- **3-5%** de todos los CCR son debidos a mutaciones germinales de alta penetrancia.
- El otro 25-27% tienen una etiología no del todo conocida (mutaciones únicas en genes de moderada penetrancia, polimorfismos en múltiples genes con efecto aditivo, etc).



# Síndromes hereditarios de cáncer de colon: Sd Lynch

- Herencia autosómica dominante
- Genes del DNA **MMR** (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*) y *EPCAM* (*TACSTD1*)
- Aumento de riesgo en la aparición precoz de cáncer colorectal junto con aumento de riesgo de otras neoplasias:
  - endometrio, ovario, estómago, tracto urinario superior, tracto hepatobiliar, páncreas, intestino delgado, piel y cerebro.



## Características clínicas del SD Lynch

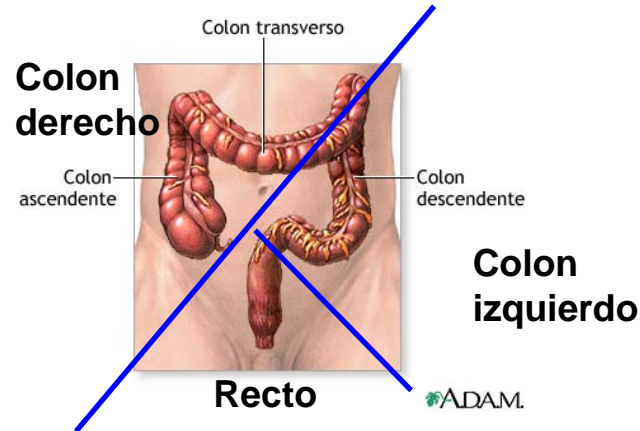
Características clínicas del SD Lynch		Riesgo poblacional
CCR (varón)	65-80%	5.5%
CCR (mujer)	30-70%	
Cáncer de endometrio	40-60%	2.7%
Cáncer de ovario	9-12%	1.6%
Cáncer gástrico	2-13%	< 1%
Cáncer de vías urinarias	4-6%	< 1%
Cáncer cerebro (GBM)	4%	< 1%
Cáncer de conductos biliares/vesicula biliar	2%	< 1%
Cáncer de intestino delgado	5%	< 1%

## Características clínicas del SD Lynch

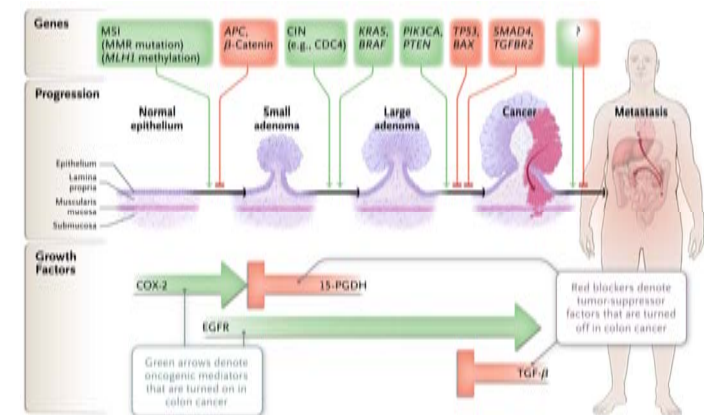
- **Inicio a edad temprana**
  - Mediana edad CCR Lynch vs CCR esporádico -> **45 años** vs 65 años
  - Mediana edad cáncer endometrio Lynch vs esporádico -> **50 años** vs 60 años.
  - Mediana de edad de cáncer de ovario en Sd Lynch también 10 años menor
- **Múltiples tumores**
  - 18% de CCR sincrónico o metacrónico

# Adenomas/CCR en Sd Lynch

- **70%** Localización proximal al ángulo esplénico (**colon derecho**)



- Frecuentemente presentan **diferenciación mucinosa** o con células en anillo de sello.
- **Agregados linfoides** en la periferia del tumor y/o linfocitos infiltrando el tumor
- Secuencia **adenoma-carcinoma acelerada** (< 3 años) vs CCR esporádico (10-15 años)
- **Mejor SV** que los esporádicos (ajustados por edad y estadio). Esto se mantiene para todos los tumores con IMS (esporádicos+hereditarios)



## **Cáncer endometrio y ovario en SL**

- **Cáncer de endometrio**

- Mayoría son de tipo endometriode
- Relacionado con histopatología
  - Diferenciación mucinosa
  - Patrón de crecimiento sólido-cribiforme
  - Alto grado
  - Posible necrosis
  - Reacción linfóide peritumoral/intratumoral
- No diferencias en SV

- **Cáncer de ovario**

- No diferencias patológicas con el esporádico
- No diferencias en SV

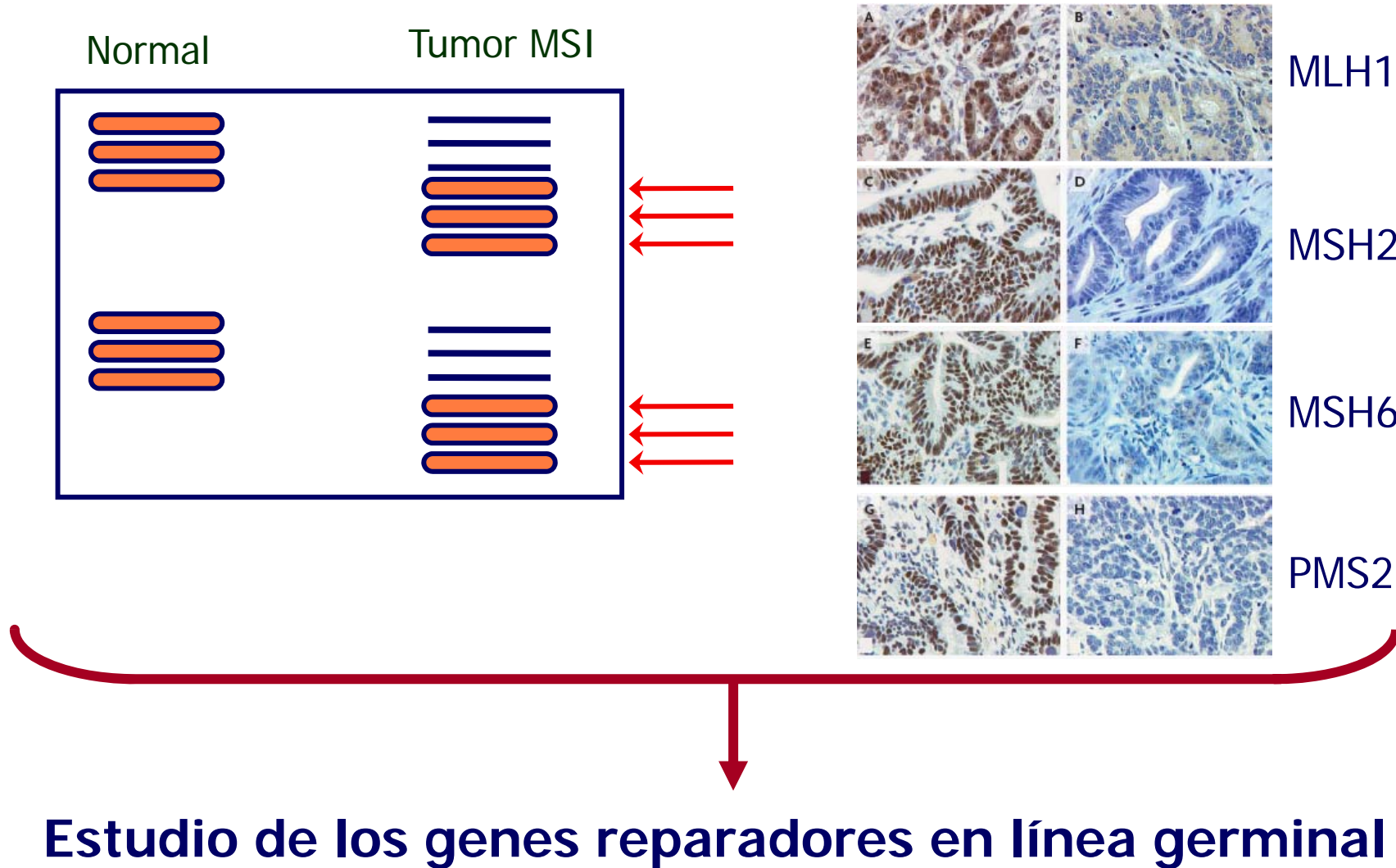
## Otros tumores en SL

- **Cáncer gástrico**
  - La mayoría son de tipo intestinal
  - Edad mediana al dx: 56 años
  - Pocos están relacionados con infección de H. Pilory
- **Cáncer uréter/pelvis renal**
  - Tipo cel's transicionales
  - Edad mediana: 58 años
- **Cáncer intestino delgado**
  - Principalmente localizados en duodeno.
  - Edad mediana al dx: 39 años
  - Histología: Presencia de infiltrado linfocítico intramural
- **Tumores cerebrales**
  - Principiamente: Gliomas (Astrocitomas y oligodendrogliomas) -> **Sd de Turcot**
- **Tumores cutáneos**
  - Tipo sebáceo: Adenomas, epitelomas, carcinomas y queratoacantomas -> **Sd Muir Torre (MSH2)**



# Características moleculares

## Criterios clínicos de sospecha (Amsterdam/Bethesda)



## Vigilancia en pacientes con Sd Lynch

**Tabla 6.** Protocolo de vigilancia en el síndrome de Lynch y el agrupamiento familiar de cáncer colorrectal

Trastorno	Límite inferior de edad	Pruebas	Intervalo
CCHNP	20-25 años	Colonoscopia	2 años
	30-35 años	Revisión ginecológica, ultrasonido transvaginal	1-2 años
	30-35 años	Gastroduodenoscopia <sup>1</sup>	1-2 años
	30-35 años	Ultrasonido abdominal, citología de urina <sup>2</sup>	1-2 años
Agrupamiento de cáncer colorrectal familiar sin evidencia de IMS	45-50 años	Colonoscopia	3- 5 años

<sup>1</sup> Si se presenta cáncer gástrico en la familia; <sup>2</sup> Si se presenta cáncer del conducto urinario en la familia.

Valorar cirugías reductoras de riesgo

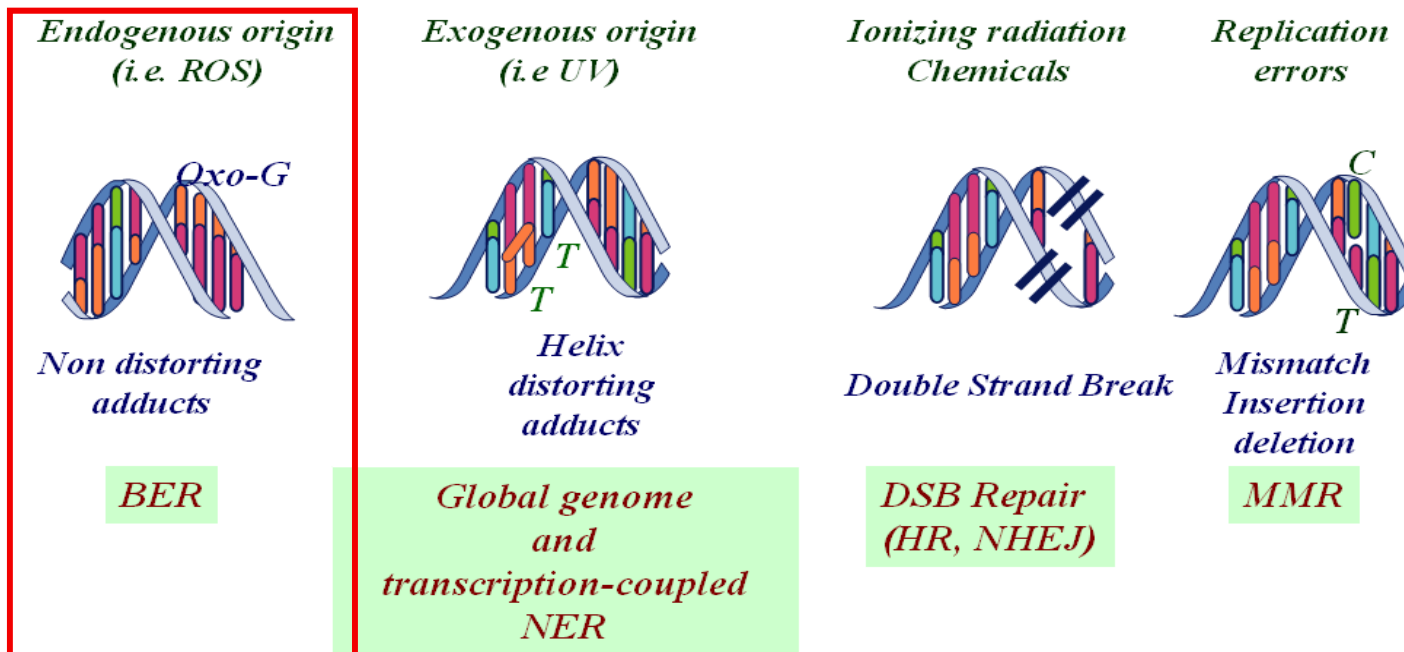
# Poliposis adenomatosa familiar

- APC:
  - Gen supresor tumoral → Mutaciones impiden la degradación de beta-catenina manteniendo la señal de la vía Wnt activada → Proliferación
  - Estabilizando los microtúbulos → Mutaciones impiden una correcta segregación cromosómica en la división celular → poliploidías/aneuploidías (**Inestabilidad cromosómica**)
  - Mutaciones línea germinal → PAF/Sd Gardner (> 100 adenomas, tumores desmoides, osteomas, quistes epidermoides, adenocarcinomas duodenales)
    - Penetrancia aprox. 100%
    - Inicio en la adolescencia (95% antes de los 35 a.)
    - Progresión a CCR entre 35-40 a.
    - 20-30% mutaciones de novo (no historia familiar)

# Poliposis adenomatosa familiar (MAP)

- MHY → Mutaciones bialélicas (HAR) desarrollan un fenotipo de poliposis adenomatosa (> 15 pólipos)
  - 85% mutaciones: Y165C y G382D

## Principales tipos de reparación del ADN



# Contexto actual

- Existe un subgrupo de la **población** con un **riesgo alto** a padecer cáncer
- Hemos identificado mutaciones en ciertos **genes** asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer
- Disponemos de **medidas preventivas** en algunos casos

Podemos identificar individuos de a  
antes que desarrollen determinadas  
y modificar su historia



# Identificación de los individuos en situación de riesgo



- El mejor método para identificar el riesgo de cáncer hereditario es la **HISTORIA PERSONAL Y FAMILIAR**

# Sospecha de predisposición hereditaria al cáncer

- Varios casos de cáncer en la familia, habitualmente el mismo tipo de cáncer o tumores relacionados en síndromes específicos.
- Diferentes generaciones
- Diagnóstico a edad joven
- Formas bilaterales (mama, riñón, etc) o multifocales
- Individuos con más de un tumor primario
- Tumores infrecuentes o característicos

# Valoración del riesgo

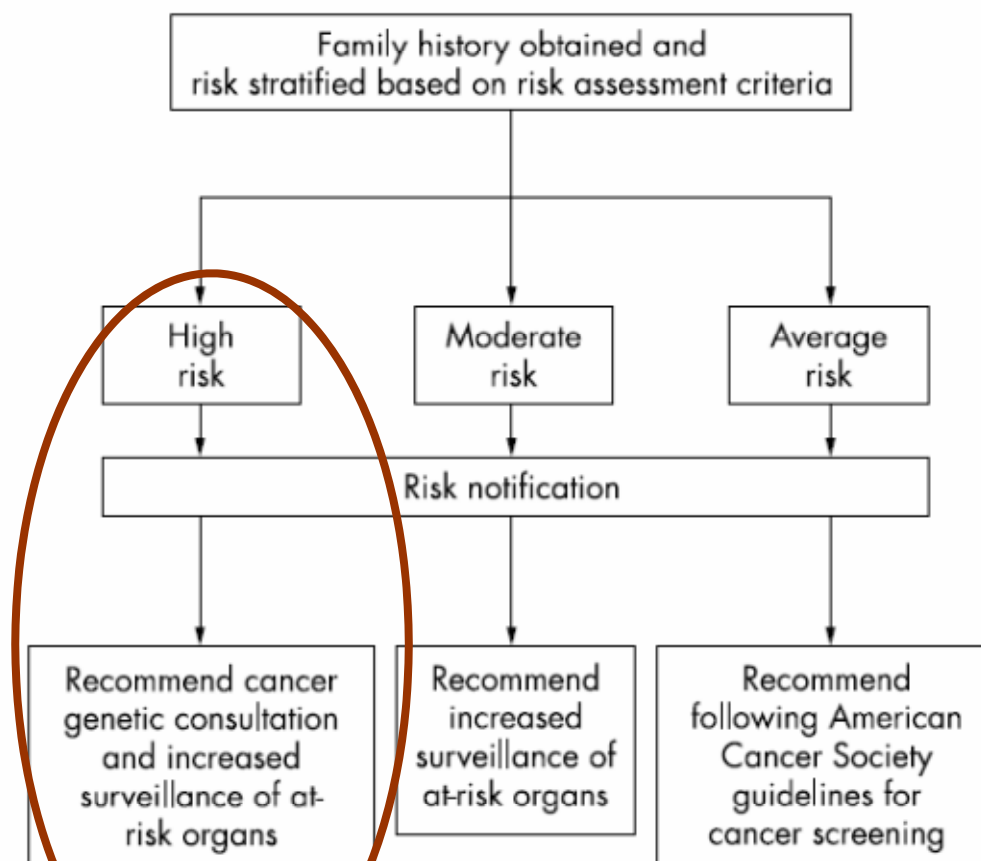


Figure 1 Flow chart for risk assessment and risk stratification.



Criterios de derivación (desde atención primaria) a una consulta de evaluación de riesgo de cáncer de mama/ovario en una unidad hospitalaria de cáncer familiar

Dos o más casos de cáncer de mama y/u ovario en la misma línea familiar

Edad joven de diagnóstico de cáncer de mama (<50 años)

Cáncer de mama y ovario en el mismo individuo

Cáncer de mama en el varón

Cáncer de mama bilateral (uno de los tumores diagnosticado <50 años)

---

Valorar también casos de CM con otros tumores familiares:

- Sarcoma, leucemia, SNC, adrenocortical, melanoma, próstata, páncreas, tiroides, pólipos colónicos, hamartomas.

# Criterios de derivación a UCG de cáncer colorrectal

- > 10 pólipos
- Pólipo adenomatoso < 40 años
- Múltiples adenocarcinomas de colon
- Cáncer de colon y otro tumor asociado a CCHNP (endometrio, ovario, SNC, páncreas, gástrico, vías biliares, vía urinaria, intestinal, adenoma sebáceo/queratoacantoma) en el mismo individuo
- 1 individuo con cáncer colorrectal o endometrial < 50 años
- 2 familiares de 1er grado con cáncer colorrectal o tumores asociados a CCHNP independientemente de la edad

# Criterios de derivación de otros tumores

## Agregación familiar de otros tumores

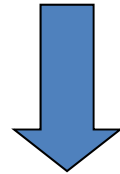
- 3 casos en la misma familia de: Vejiga, SNC, endometrio, esófago, riñón, pulmón, cabeza y cuello, mieloma múltiple, pancreas, sarcoma, estómago, prostata, piel, testículo, neoplasias hematológicas

## Casos únicos a derivar:

- Carcinoma medular de tiroides
- Carcinoma adrenocortical
- Feocromocitoma
- Paraganglioma
- Tumor de Wilms
- Retinoblastoma
- Lesiones cutáneas sugestivas de genodermatosis

¿Y ahora qué?

~~Estudio genético~~



Consejo Genético

# Consejo o Asesoramiento Genético (*Genetic Counseling*)

- Proceso de comunicación que trata los problemas asociados con la aparición, o con el riesgo de aparición, de una enfermedad genética en una familia (American Society of Human Genetics, 1975)
- Proceso de ayudar a entender y adaptarse a las consecuencias médicas, psicológicas y familiares de una determinada condición genética (Resta et al. *J Genet Couns*, 2006).
- Procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. **Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos** (Ley de Investigación Biomédica, 2007).

# Consejo o Asesoramiento Genético (*Genetic Counseling*)

Este proceso incluye:

- Interpretar los antecedentes familiares y médicos para evaluar el riesgo de ocurrencia o recurrencia de un determinado tipo o diversos tipos de cáncer asociados a un síndrome.
- Educar sobre la herencia, las pruebas genéticas, la prevención, los recursos y la investigación.
- Ofrecer el apropiado asesoramiento para promover decisiones informadas y una adaptación al riesgo o condición.

## Consejo o Asesoramiento Genético (*Genetic Counseling*)

Un individuo, después de recibir asesoramiento genético, debería:

- Entender qué es la predisposición hereditaria al cáncer i comprender las posibilidades de transmitir esta predisposición.
- Saber cual es su riesgo personal y la probabilidad de desarrollar la enfermedad, junto con las implicaciones para la familia.
- Adecuar la percepción de riesgo de cáncer en función del riesgo real estimado.
- Disponer de información para decidir realizar o no un diagnóstico molecular de la predisposición hereditaria, y conocer las potenciales implicaciones para su persona y sus familiares.
- Conocer las diferentes opciones y la efectividad de las medidas de detección precoz y de prevención disponibles para disminuir el riesgo de cáncer.
- Conocer las posibles medidas para evitar su transmisión a la descendencia
- Recibir el soporte psicosocial para la persona y su familia necesarios para afrontar mejor la situación de riesgo y sus implicaciones.

# ¿Quién realiza el Consejo Genético?

## Artículo 56. *Requisitos de calidad.*

Todo el proceso de consejo genético y de práctica de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser realizado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto.

- A nivel europeo: El equipo de Consejo Genético debería estar formado como mínimo por un genetista clínico y un asesor genético o una enfermera especialista en genética.
- España: No están reconocidas estas especialidades clínicas. Son generalmente profesionales del ámbito de las Ciencias de la Salud (médicos, enfermeras, biólogos, psicólogos) con conocimientos avanzados en Genética, Biología Molecular, Oncología, Prevención y Epidemiología entre otros.



# ¿Es necesario?

- Existen gran número de laboratorios capaces de realizar tests genéticos sobre gran número de patologías.

14/7/2012 A. Jiménez



**Test genéticos: Qué pruebas esconden un fraude**

**Las pruebas detectan la vulnerabilidad de una persona a sufrir ciertas patologías. Sin embargo, internet da alas a las empresas que ofrecen estudios de los genes de fiabilidad dudosa. Los expertos consideran que sólo alarman a quienes caen en la trampa**

- En muchos casos no se ofrece un correcto consejo genético  
*“Todos nuestros informes incluyen un apartado de CONSEJO GENÉTICO en el que se explican claramente las posibles repercusiones del diagnóstico realizado en familiares directos de la persona afectada.”*  
*“El Consejo Genético es un informe personalizado que contiene asesoramiento a los individuos y las familias sobre una enfermedad genética y el riesgo de estar afectado, ser portador y transmitirla.”*

# American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility

*Mark E. Robson, Courtney D. Storm, Jeffrey Weitzel, Dana S. Wollins, and Kenneth Offit*

ASCO recommended that, outside of a research protocol, genetic testing for cancer susceptibility only be offered when the following three criteria are met:

- 1- The individual being tested has a personal or family history suggestive of genetic cancer susceptibility
- 2- The genetic test can be adequately interpreted
- 3- The test results have accepted clinical utility

ASCO reiterates its recommendation that all genetic testing and genomic risk assessment, including genomic profiling for Low-Penetrance variants of uncertain clinical utility, be conducted in the setting of **pre- and post-test counseling by experienced health care professionals.**

# JEFATURA DEL ESTADO

**12945** *LEY 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica.*

## Artículo 55. *Consejo genético.*

1. Cuando se lleve a cabo un análisis genético con fines sanitarios será preciso garantizar al interesado un asesoramiento genético apropiado, en la forma en que reglamentariamente se determine, respetando en todo caso el criterio de la persona interesada.

2. El profesional que realice o coordine el consejo genético deberá ofrecer una información y un asesoramiento adecuados, relativos tanto a la trascendencia del diagnóstico genético resultante, como a las posibles alternativas por las que podrá optar el sujeto a la vista de aquél.

# El proceso de Consejo Genético

- Se evalúa:
  - Riesgo personal y familiar de susceptibilidad hereditaria al cáncer
  - Posibilidad de realizar un diagnóstico molecular
  - Mejorar la estimación del riesgo
  - Adecuar las estrategias de seguimiento y de reducción del riesgo.

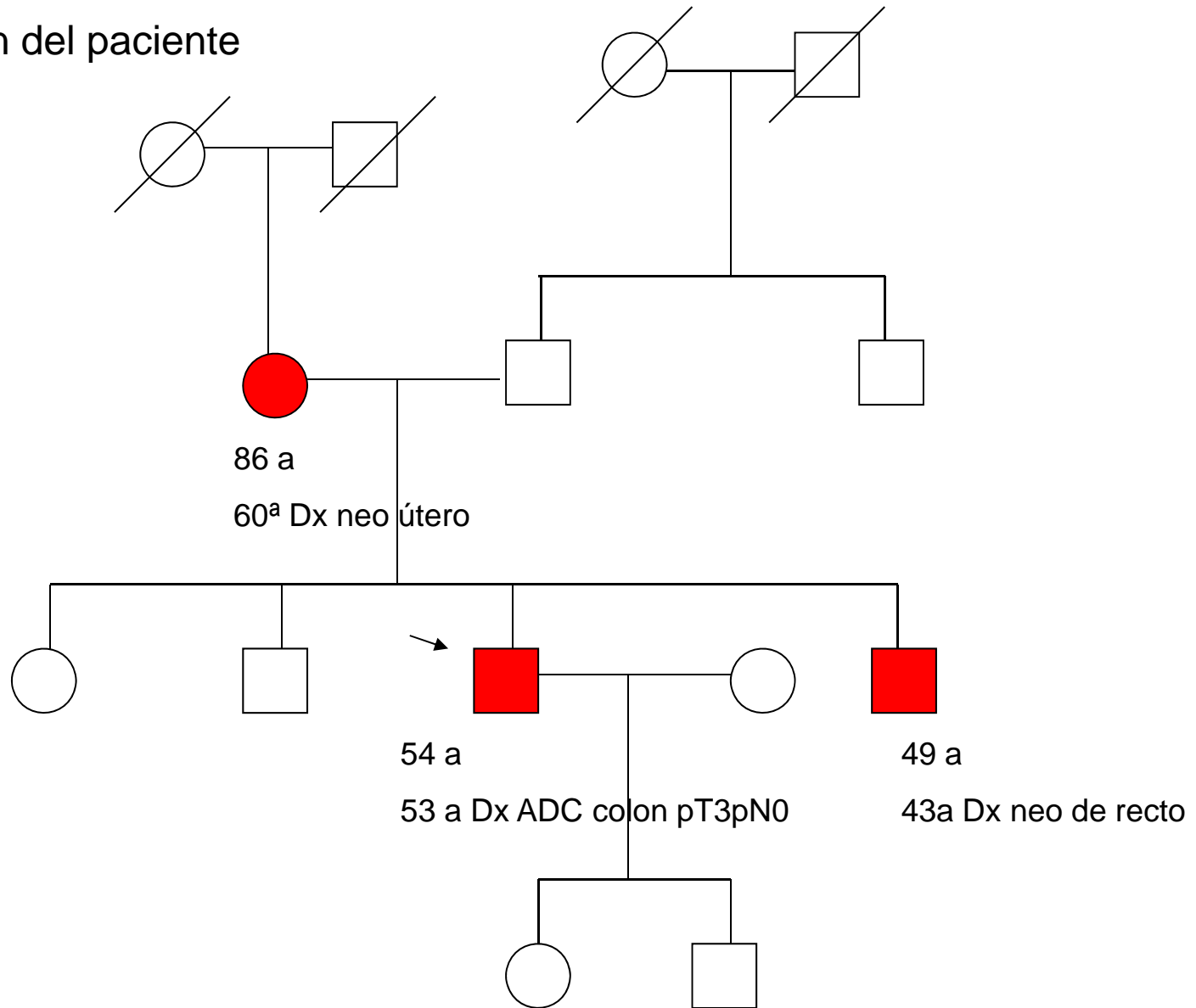
# Etapas

- 1- Identificación de individuos o familias de riesgo + valoración del riesgo
- 2- **Consejo genético pre-test**
- 3- **Firma del CI**
- 4- Realización del test genético
- 5- **Consejo genético post-test**
- 6- Seguimiento

# Asesoramiento previo a la prueba genética

- Construir y evaluar el árbol genealógico
- Obtener la historia médica personal y familiar
- Verificar la historia familiar
- Proporcionar información sobre riesgo, beneficio y limitaciones del estudio genético
- Escoger el mejor candidato a realizar la prueba

# Información del paciente



## Criterios clínicos de sospecha diagnóstica del cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP)

### Criterios de Ámsterdam I/II

(tienen que cumplirse todos los criterios)

1. Mínimo tres individuos con cáncer colorrectal o tumor asociado al CCHNP (endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal)
2. Uno de los familiares es de primer grado de los otros dos
3. Mínimo dos generaciones consecutivas afectas
4. Mínimo un caso diagnosticado antes de los 50 años
5. Exclusión del diagnóstico de poliposis adenomatosa familiar
6. Confirmación de los diagnósticos con informes anatomopatológicos

## Criterios de estudio de inestabilidad de microsatélites (IMS) en el cáncer colorrectal

### Criterios de Bethesda revisados

(tiene que cumplirse alguno de los criterios)

Serán analizados por IMS los tumores de los individuos en las siguientes situaciones:

1. Cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años
2. Presencia de cáncer colorrectal sincrónico o metacrónico, o de cáncer colorrectal y un tumor<sup>a</sup> asociado a CCHNP, independientemente de la edad
3. Cáncer colorrectal con histología<sup>b</sup> de tumor de IMS-alta diagnosticado antes de los 60 años<sup>c</sup>
4. Cáncer colorrectal y uno o más familiares de primer grado con un tumor asociado a CCHNP diagnosticado antes de los 50 años
5. Cáncer colorrectal y dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP independientemente de la edad de diagnóstico

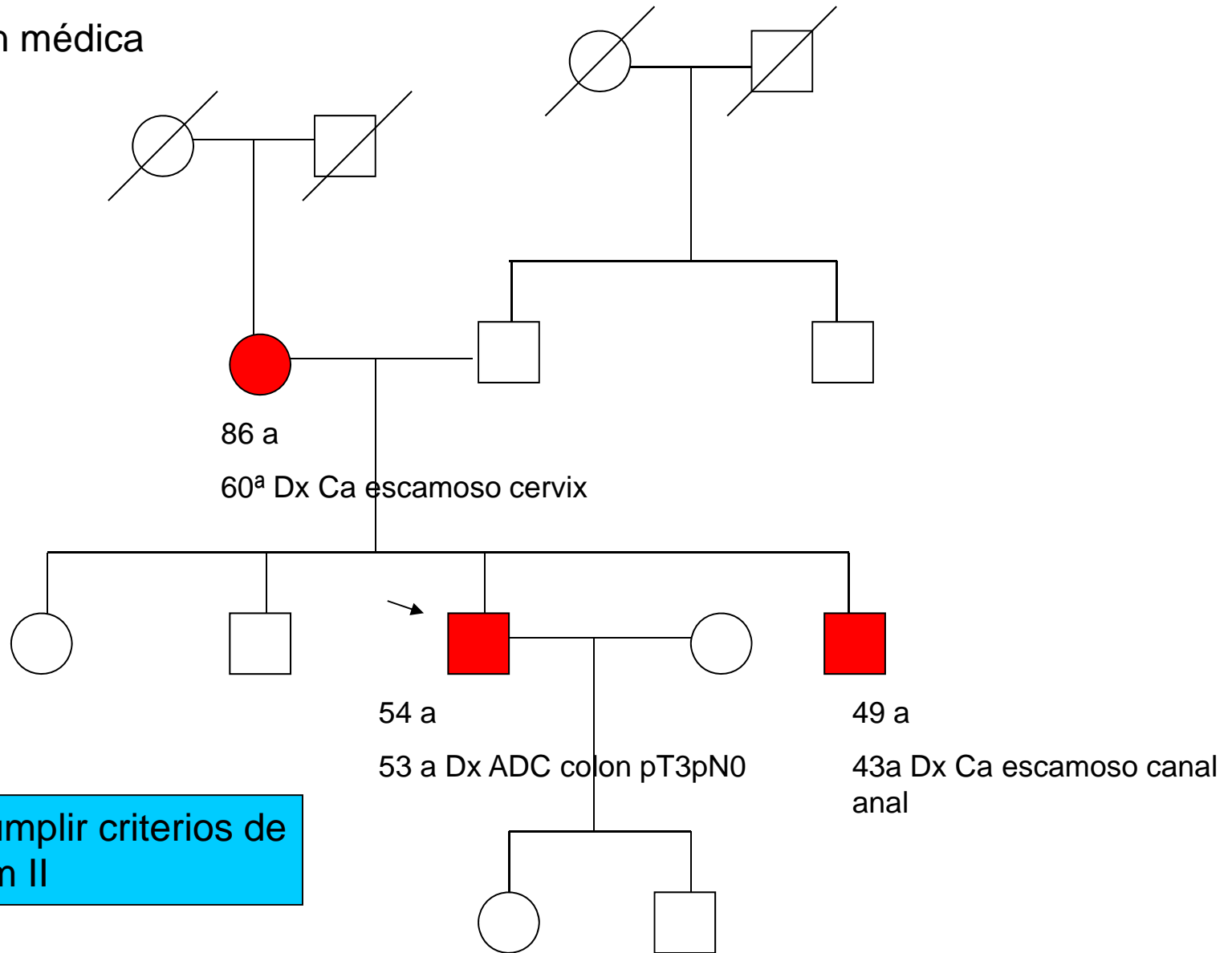
a Tumores asociados a CCHNP: colorrectal, endometrial, estómago, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, tracto biliar, cerebral (normalmente glioblastoma, síndrome de Turcut), adenomas sebáceos y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre), y tumores del intestino delgado

b Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello, o medular

c No consenso sobre la inclusión de límite de edad en el criterio 3; los participantes votaron mantener edad inferior a 60 años en las guías



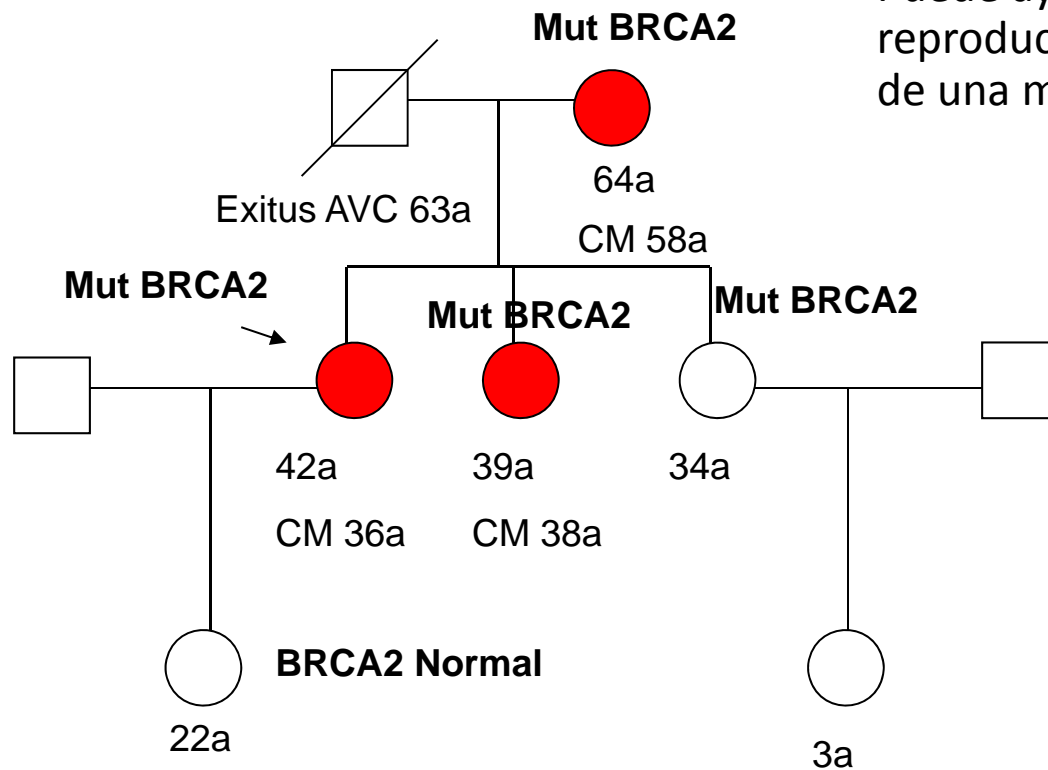
# Información médica



Deja de cumplir criterios de Amsterdam II

# Beneficios

- Explicar la aparición de tumores en la familia
- Permite individualizar el riesgo de cada individuo
- Puede ayudar a plantear opciones reproductivas para evitar la transmisión de una mutación.



08/11/12 LA VANGUARDIA (ED. CATALA)  
BARCELONA

# Dos nadons neixen lliures de càncer de còlon hereditari

En l'embaràs  
van intervenir l'ICO  
de Girona, la UAB i  
reproducció assistida  
de Puigvert-Sant Pau

**DIARIO MEDICO**COM

EN EL HOSPITAL DE SAN PABLO, DE BARCELONA

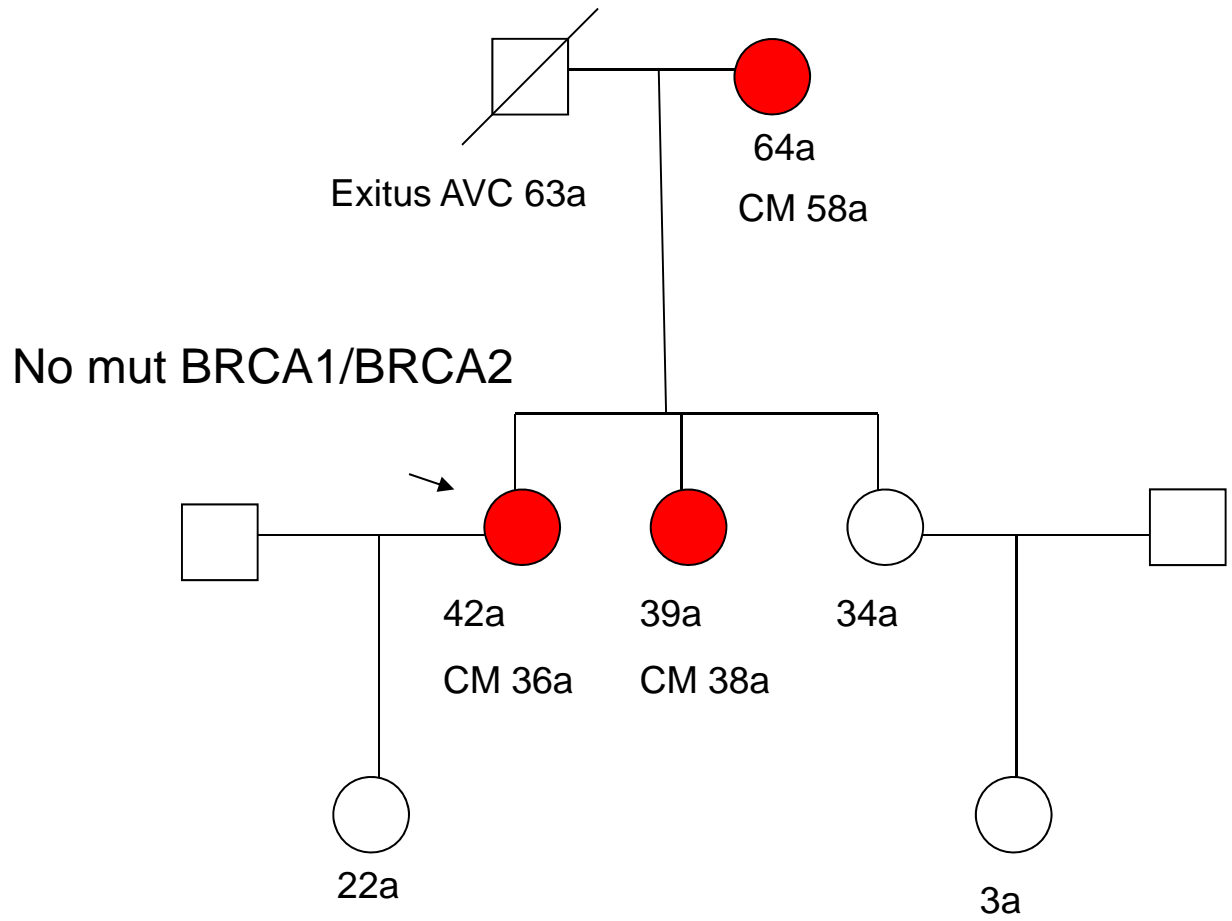
## Nace el primer bebé sin una mutación BRCA1 ligada a riesgo de cáncer de n

Un grupo de la Fundación Puigvert y el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Pablo, en Barcelona, en colaboración con la empresa *Reprogenetics Spain*, ha realizado un diagnóstico genético preimplantacional para evitar la transmisión de una mutación en el gen BRCA1, asociada a un elevado riesgo de desarrollar tumores de mama y ovarios.

Karla Islas Pieck. Barcelona | 18/03/2011 00:00

# Limitaciones

- Posibilidad de resultado no concluyente o variantes de significado incierto -> Incertidumbre; Dificultad de comprensión



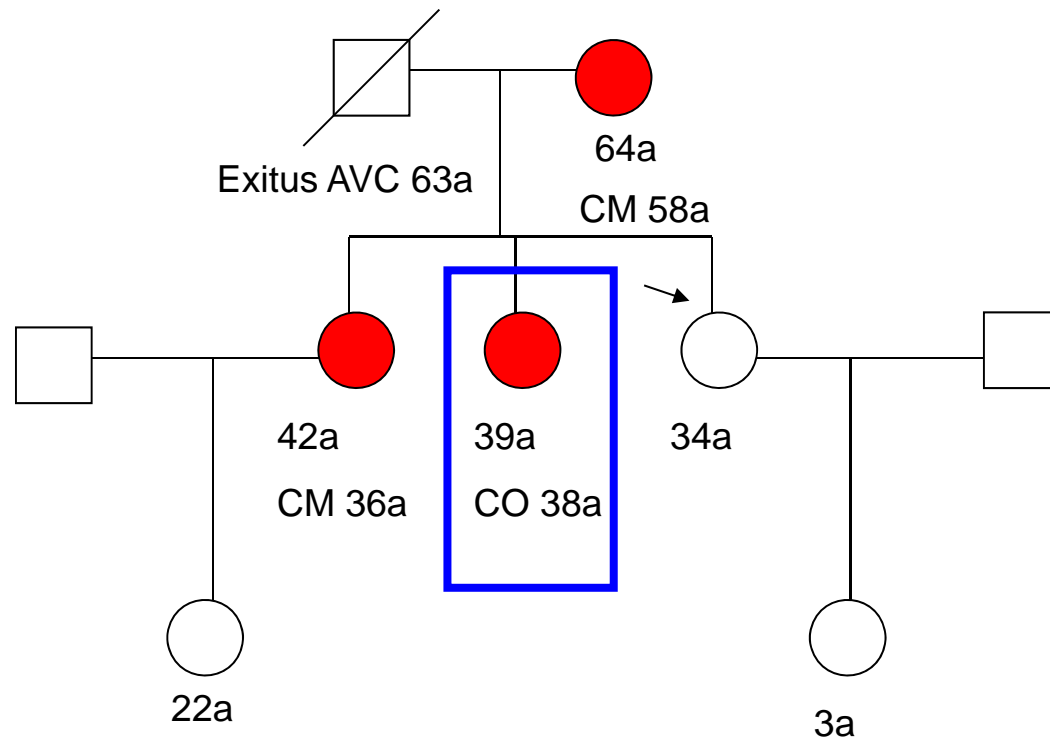
# Limitaciones

- Posibilidad de resultado no concluyente o variantes de significado incierto -> Incertidumbre; Dificultad de comprensión
- Los resultados indican probabilidad, no certeza, de desarrollar cáncer.
- No siempre existen medidas de intervención eficaces

# Riesgos

- Transtornos psicológicos -> Ansiedad, Culpabilidad, autoestima, depresión, estigmatización
- Pérdida de privacidad y cambios en la dinámica familiar
- Falsa sensación de seguridad

Escoger el mejor candidato para iniciar el estudio genético





# Resultados del estudio genético

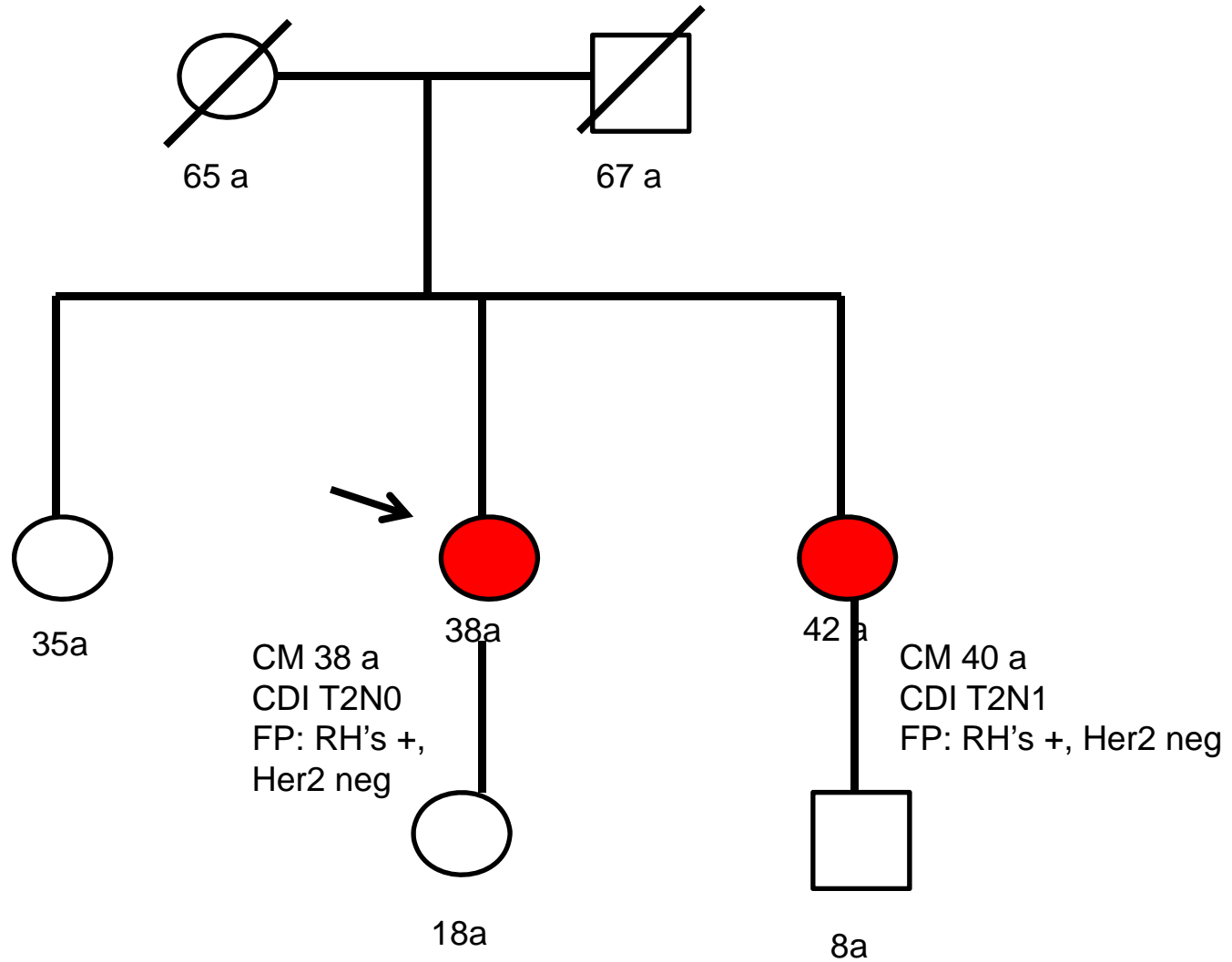
- **Resultado no concluyente:** Resultado negativo en ausencia de mutación conocida en una familia con criterios clínicos de alto riesgo para un síndrome hereditario
- **Resultado de significado desconocido:** Identificación de una mutación de la que desconocemos su significado patogénico
- **Resultado positivo:** Identificación de una mutación con significado patogénico
- **Resultado verdadero negativo:** Resultado negativo en una familia con una mutación patogénica identificada

# Seguimiento de los individuos de riesgo

- 3 herramientas principales:
  - a) Vigilancia médica periódica -> Guías de recomendaciones consensuadas
  - b) Quimioprevención -> En ensayos clínicos
  - c) Cirugías profilácticas -> Permite la prevención primaria  
PAF, CMOH, MEN-II, Sd Lynch
- Valorar opciones reproductivas en individuos en edad fértil
- Implicaciones en el tratamiento de un tumor
  - Tipo de cirugía
  - Nuevos fármacos de diana molecular en fase de investigación

# Cáncer de mama hereditario

¿Tiene mi paciente una predisposición hereditaria al CM?



## Crterios clnicos Oncoguia Catalana 2006

### Familias de alto riesgo de cncer de mama y ovario hereditarios

- Tres o ms familiares de primer grado\* afectos de cncer de mama y/u ovario
- Dos casos entre familiares de primer/segundo grado\*:
  - Dos casos de cncer de ovario
  - Un caso de cncer de mama y otro de cncer de ovario
  - Un caso de cncer de mama en varn y otro de cncer de mama/ovario
  - Dos casos de cncer de mama en menores de 50 aos
  - Un caso de cncer de mama bilateral y otro de cncer de mama (uno menor de 50 aos)
- Cncer de mama diagnosticado antes de los 30 aos
- Cncer de mama y ovario en una misma paciente
- Cncer de mama bilateral diagnosticado antes de los 40 aos

### Individuos de riesgo moderado de cncer hereditario

Familiares de primer grado de personas afectas de cncer en familias con:

- Un caso de cncer de mama entre 31 y 50 aos
  - Dos familiares de primer grado diagnosticadas de cncer de mama a una edad entre los 51 y 59 aos
  - Un caso de cncer de mama bilateral mayor de 40 aos
-

BOADICEA

Computed results

Computed results are as follows...

Genetic status	Mutation carrier probabilities
No mutation	0.8657
BRCA1	0.0723
BRCA2	0.0620

Model parameters	
Family member	A (1)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8

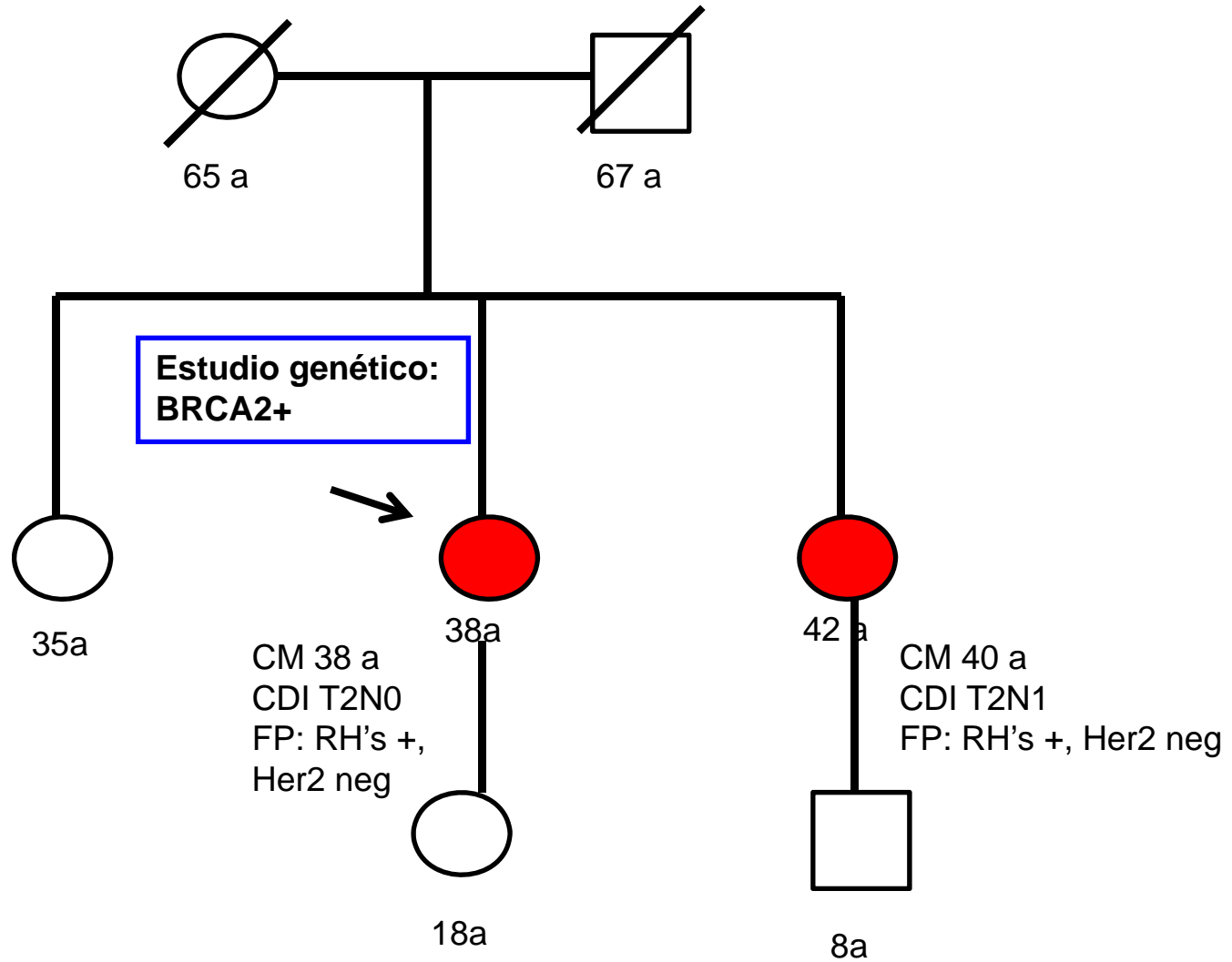
Age	Breast cancer risks	Ovarian cancer risks
39	0.0051	0.0004
40	0.0105	0.0009
41	0.0163	0.0015
42	0.0225	0.0022
43	0.0292	0.0029
48	0.0678	0.0072
53	0.1110	0.0131
58	0.1510	0.0217
63	0.1844	0.0300
68	0.2111	0.0373
73	0.2325	0.0441
78	0.2492	0.0504
80	0.2542	0.0527

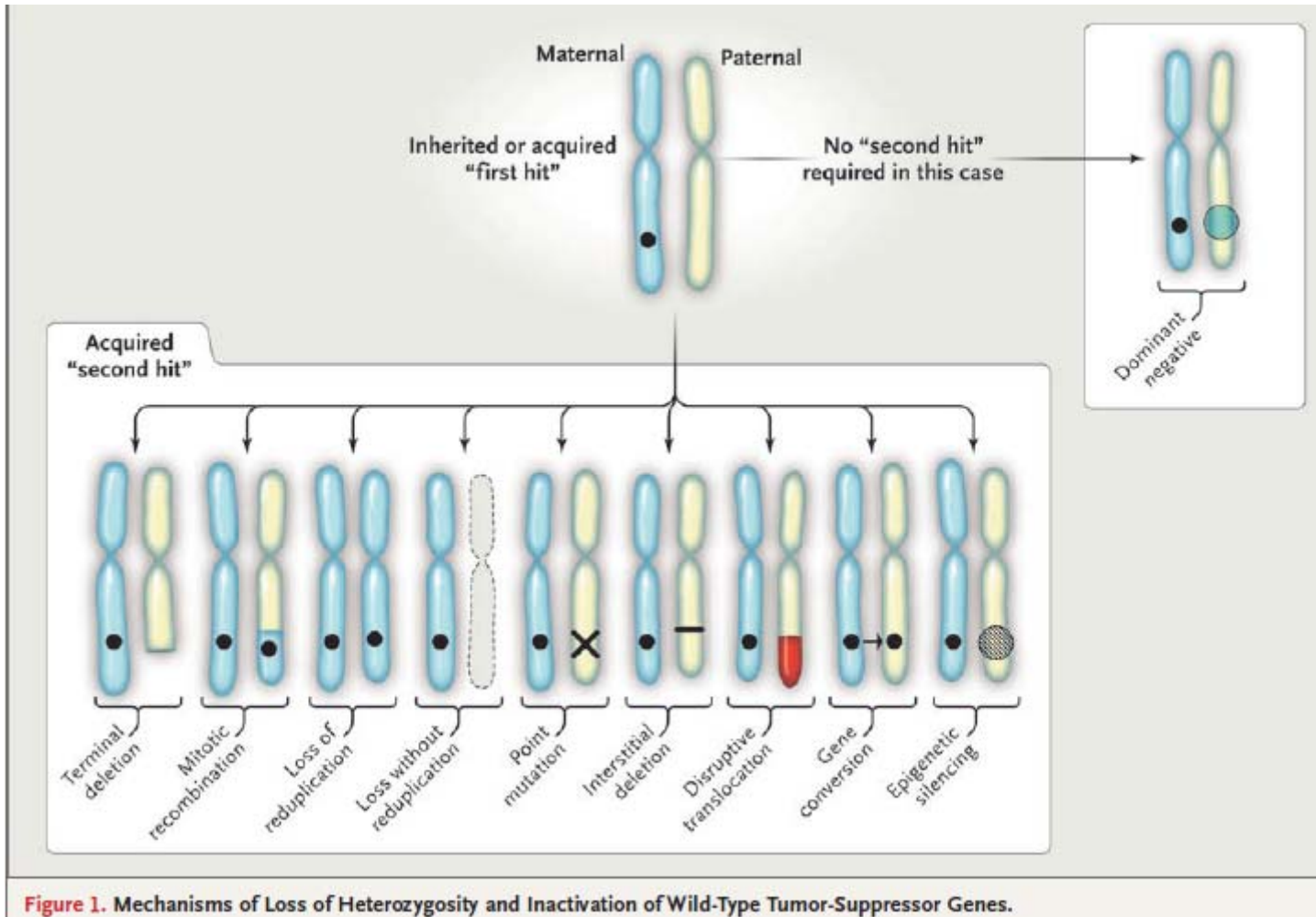
If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

Logout Reset

Go Back Generate Report

¿Tiene mi paciente una predisposición hereditaria al CM?





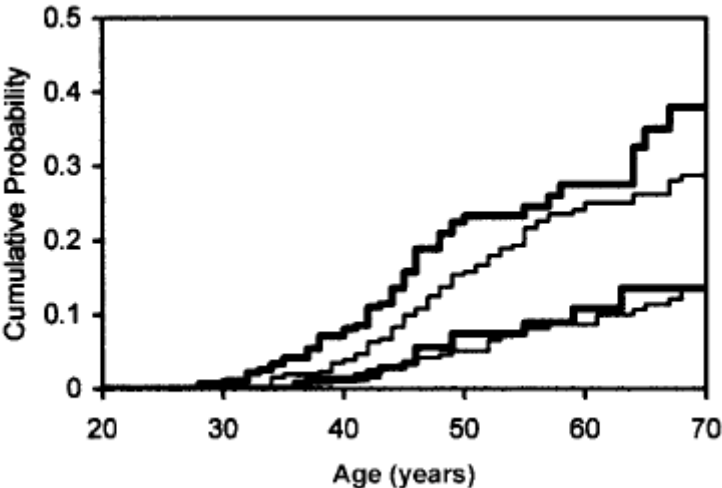
**Figure 1.** Mechanisms of Loss of Heterozygosity and Inactivation of Wild-Type Tumor-Suppressor Genes.



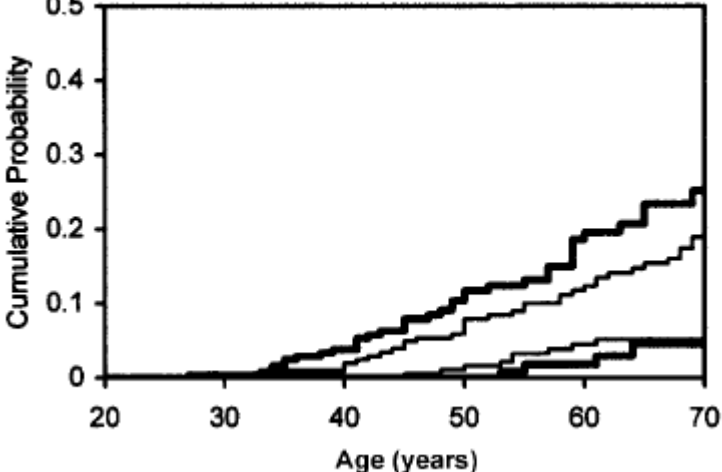
# Riesgo de CM y/o CO en portadoras sanas de mutación en *BRCA1/2*

- BRCA 1
  - Riesgo acumulado de CM a 70 años
    - Antoniou et al. *Am J Hum Genet* 2003: 65% (44-78%)
    - Milne et al. *Clin Cancer Res* 2008: 52% (26-69%)
  - Riesgo acumulado de CO a 70 años
    - Antoniou et al: 39% (18-54%)
    - Milne et al: 22% (0-40%)
- BRCA2
  - Riesgo acumulado de CM a 70 años
    - Antoniou et al. *Am J Hum Genet* 2003: 45% (31-56%)
    - Milne et al. *Clin Cancer Res* 2008: 47% (29-60%)
  - Riesgo acumulado de CO a 70 años
    - Antoniou et al: 11% (2-19%)
    - Milne et al: 18% (0-35%)

Riesgo acumulado CM y CO en portadoras BRCA1



Riesgo acumulado CM y CO en portadoras BRCA2



Pacientes afectas con mutaciones en *BRCA1/2*: Riesgo CM contralateral (CMC)

Autor	CMC a 10a BRCA1	CMC a 10a BRCA2
Metcalfe JCO 2004	32%	24.5%
Brekelmans Eur JCA 2007	25%	20%
Graeser HCO 2009	18.5%	13.2%
<b>Malone JCO 2010</b>	<b>20%</b>	<b>15%</b>

**Una mujer diagnosticada de CM a edad similar no portadora de mutaciones tiene una probabilidad de CMC del 6% a 10 años.**

# Riesgo de 2os tumores primarios en mama ipsilateral en portadoras *BRCA1/2*

- Pierce et al 2010
  - N: 655 portadores *BRCA1/2* (302 tto conservador vs 353 mastectomia)

Cirugía	Riesgo de recidiva local a 15 años	Intervalo de tiempo a la recidiva	Localización recidiva e histología
Conservadora	Sin QT ady: 23.5% (p<0.0001) Con QT ady: 11.9% (p=0.08)	7.8 años	70% loc en otro cuadrante y/o diferente histología-> <b>2º tumor</b>
Mastectomia	5.5%	9.4 años	

No se observaron diferencias en SG entre ambos grupos

# Riesgo de CO **después** de un CM en portadoras de la mutación en *BRCA1/2*

- Metcalfe et al 2005:
  - N: 491 pacientes dx de CM estadio I o II
  - BRCA1: 12.7% de desarrollar CO a 10 años
  - BRCA2: 6.8% de desarrollar CO a 10 años
  - 25% de la mortalidad en pacientes portadoras con mutación en BRCA1/2 estadio I era debido a un posterior diagnóstico de cáncer de ovario.
  - Conclusiones: Valorar realizar una SOBP tras el diagnóstico de CM principalmente en pacientes con estadio I.

# Riesgo de otras neoplasias

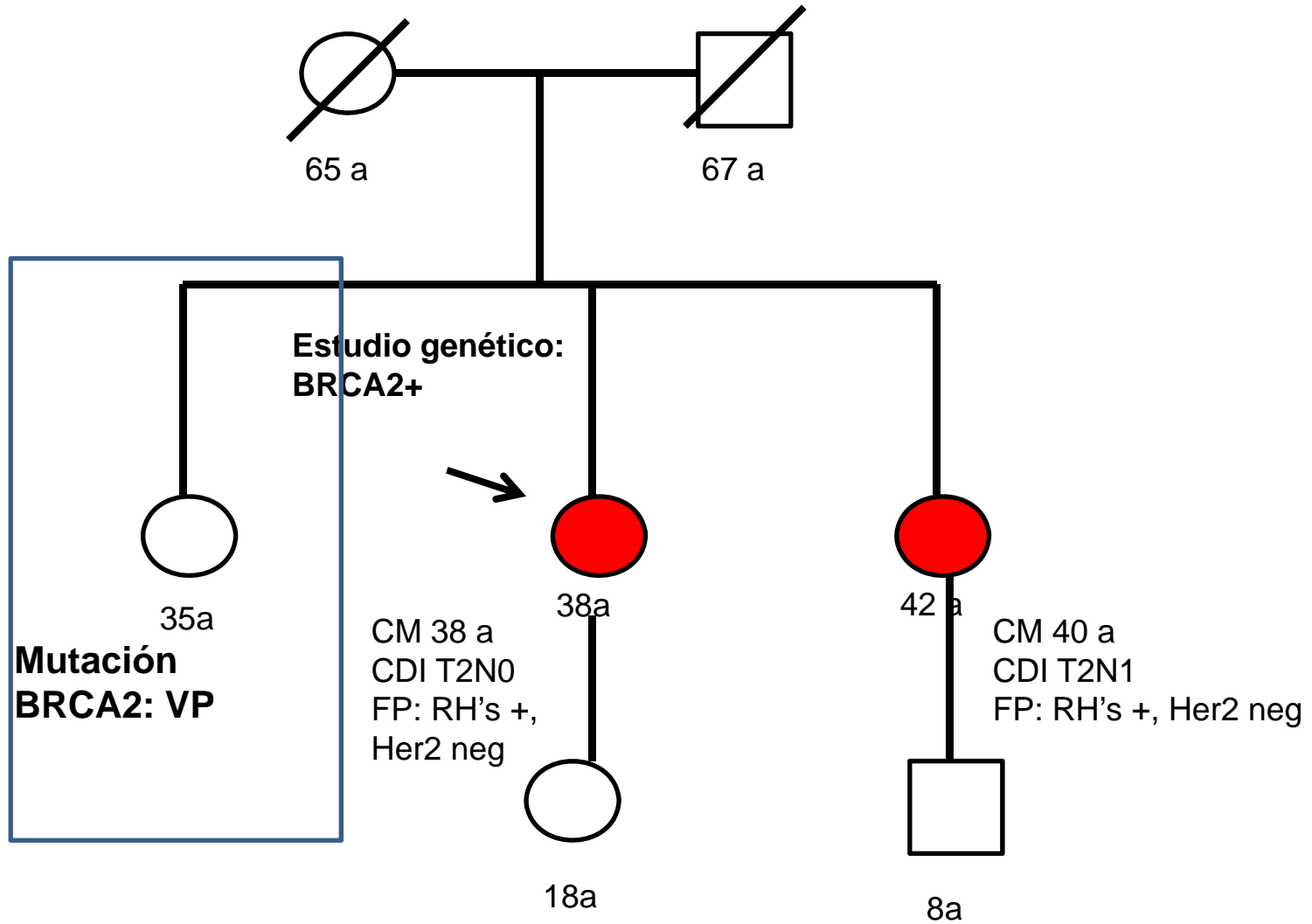
- BRCA1

- Peritoneal primario: Riesgo acumulado tras 20 años de una SOBP es del 3.9-4.3%
- Carcinoma de trompas de Falopio -> RR aprox 120
- Próstata -> RR aprox 1.8
- Cáncer de mama en varones -> Riesgo acumulado a 70 años de 1.2%
- ¿Páncreas, endometrio, cérvix, melanoma de coroides?

- BRCA2

- CM en varones -> Riesgo acumulado a 70 años 6%
- Próstata -> RR aprox 4.6 (de inicio precoz, mayor grado, mayor agresividad y menor supervivencia en comparación con BRCA1 y no portadores, de forma significativa)
- Carcinoma de trompas y peritoneal primario (bastante inferior a BRCA1)
- Páncreas -> RR aprox 3.5 (Familias con  $\geq 3$  C pancreas -> 17% mutaciones en BRCA2)
- Melanoma de piel y coroides -> RR 2.6
- ¿Vía biliar, gástrico, endometrio?

# Estudio predictivo en familiares



### BOADICEA

Computed results

Computed results are as follows...

Genetic status	Mutation carrier probabilities
No mutation	0.0000
BRCA1	0.0000
BRCA2	1.0000

Model parameters	
Family member	C (5)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8

Age	Breast cancer risks	Ovarian cancer risks
36	0.0134	0.0001
37	0.0281	0.0001
38	0.0440	0.0002
39	0.0610	0.0003
40	0.0789	0.0003
45	0.1818	0.0015
50	0.2950	0.0080
55	0.4036	0.0388
60	0.5011	0.0857
65	0.5862	0.1064
70	0.6646	0.1132
75	0.7306	0.1174
80	0.7806	0.1216

If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

[Logout](#) [Reset](#)

[Go Back](#) [Generate Report](#)



# Seguimiento en portadoras sanas de mutaciones en *BRCA1/2*

- Prevención primaria
  - Cambios en el estilo de vida (Actividad física y evitar la obesidad en edades jóvenes)
  - Quimioprevención -> Resultados controvertidos
  - Cirugías reductoras de riesgo

# Prevención primaria: Cirugías reductoras de riesgo

- Mastectomía bilateral profiláctica
  - Reduce el riesgo de CM en un 90%
  - Carcinoma oculto: 3% de las Mastectomias profilácticas. **Se recomienda estudio previo con RMN.**
  - Técnica quirúrgica: Mastectomía total, **mastectomía conservadora de piel**, mastectomía conservadora de pezón y conservadora de areola.
  - No evidencia en aumento SG
  - Riesgos
    - Elevada tasa de complicaciones: 15-20%
    - Psicológicos/Físicos
  - Tasa de aceptación: Variable (3-8% vs 55%)
  - Niveles de satisfacción elevados (insatisfacción secundaria a complicaciones postqx y estéticas)

- Salpingo-Ooforectomia Bilateral Profiláctica

- Reducción del riesgo del 80% CO/Ctrompas
- Reducción del riesgo de CM en premenopáusicas del 53% (¿igual en BRCA1 que BRCA2?)
- Disminución de la mortalidad (Domchek et al. *The Lancet Oncology* 2006)
- Técnica quirúrgica: Via laparoscópica. Exploración de la pelvis y abdomen. Exéresis lo más completa posible de las trompas.
  - 92% de los carcinoma de trompa se originan en la porción distal o media, por lo que el riesgo en la trompa en su porción intramural uterina es muy bajo.
  - No realizar histerectomía a no ser que coexista patología uterina sugestiva de cirugía también
  - Carcinoma oculto: 2.5-8% (ppmente porción distal trompa). Examen AP minucioso

## SOBP (cont)

- Edad:
  - BRCA1: Probabilidad de desarrollar CO antes de los 50 años es del 11-21%. El riesgo se incrementa a partir de los 40 años -> Edad **35-40 años** (tras fin deseo gestacional)
  - BRCA2: Probabilidad de desarrollar un CM antes de los 50 años es del 2-3%. Edad: > 40 años, aunque cuando mas cerca de la menopausia menos benefico en disminución riesgo de CM
- ¿THS?
- Efectos 2arios: Menopausia prematura (osteoporosis, riesgo CV). Recomendable DMO al año de la cirugía + tratar otros factores de riesgo CV.
- Tasa de aceptación: Elevada.
- Niveles de satisfacción: La mayoría de estudios reportan niveles elevados de satisfacción y calidad de vida. Insatisfacción debida a complicaciones postq, menopausa y trastornos sexuales.

En las portadoras que van realizarse una cirugía profiláctica realizar valoración y soporte pisológico -> PSO.

# Prevención secundaria: Cribado del CM

- **Autoexploración mamaria:**
  - Eficacia no demostrada, pero es frecuente que el diagnóstico se realice por autopalpación en portadoras. Parece prudente recomendarla.
- **Exploración clínica:**
  - La mayoría de las guías la recomiendan **cada 6 meses**.
  - Sensibilidad: 6.7-25%. Baja especificidad. En estudios cuando el cribado se realizaba únicamente con mamografía entre el 8-45% de las neoplasias fueron palpables y no visibles por la mamografía. ¿Sensibilidad y utilidad tras introducción RMN?
- **Ecografía mamaria:**
  - Detecta CM mamográficamente oculto en un pequeño porcentaje de mujeres.
  - Ventajas: No irradia, menor coste.
  - No recomendada como cribado en la mayoría de las guías.
  - Utilidad principalmente diagnóstica

- **Mamografía:**

- Baja sensibilidad.
- Scheuer et *al J Clin Oncol* 2002 y Brekelmans et *al J Clin Oncol* 2001 -> Diagnostica 38-55% de los tumores de mama. Sólo el 22% eran < 1 cm y hasta el 56% presentaba ganglios positivos al diagnóstico.
- Radiación y riesgo CM en *BRCA*: ¿Mayor sensibilidad a la radiación? Existen estudios retrospectivos que no demuestran asociación entre mamografía y riesgo de CM en portadoras. Existen otros estudios en los que el inicio del cribado mamográfico en portadoras antes de los 35 años la disminución de la mortalidad no es sustancialmente superior al riesgo de CM radioinducido.
- Densidad mamográfica y riesgo CM: Las pacientes *BRCA* con más densidad mamaria presenta mayor riesgo de CM de forma similar a la población general.
- Presente en todas las guías, aunque no existe consenso en edad de inicio.

- **RMN mamaria:**

- Numerosos estudios
- Mayor sensibilidad (71-93% vs mamografía 33-50%) en la detección de CM infiltrante
- Efecto independiente de la edad.
- La combinación de con mamografía permite una sensibilidad entre 80-100%
- La mayor diferencia de sensibilidad entre RMN y mamografía es en portadoras de BRCA1
- Desde 2006 presente en todas las guías como método complementario a la mamografía.
- Reduce el cáncer de intervalo.
- Utilidad en el diagnóstico de CDIS, en algunos estudios hasta el 88.5%, superando a la mamografía.

# CM cribado: Objetivos y efectos adversos

- **Objetivos:**
  - Realizar un diagnóstico precoz (premisa: Detección y tratamiento precoz del CM se traduce en reducción de la mortalidad, al igual en el CM esporádico).  
Lo ideal es detectar tumores < 15 mm, que en general, tienen un pronóstico excelente
  - ¿Es útil el diagnóstico precoz en portadoras *BRCA1/2*? Ha día de hoy todavía no está demostrado.
- **Efectos adversos:**
  - Riesgo de falsos positivos: Angustia, mayor número de visitas, mayor morbilidad (biopsias innecesarias), costes adicionales.
  - Warner et al *JAMA* 2004 -> El 16.5% de las pacientes requirieron una segunda evaluación tras la primera RMN. Esta tasa disminuye significativamente tras las siguientes rondas de cribado.
  - Radiación por mamografías, ¿exposición a largo plazo a contraste a RMN?.



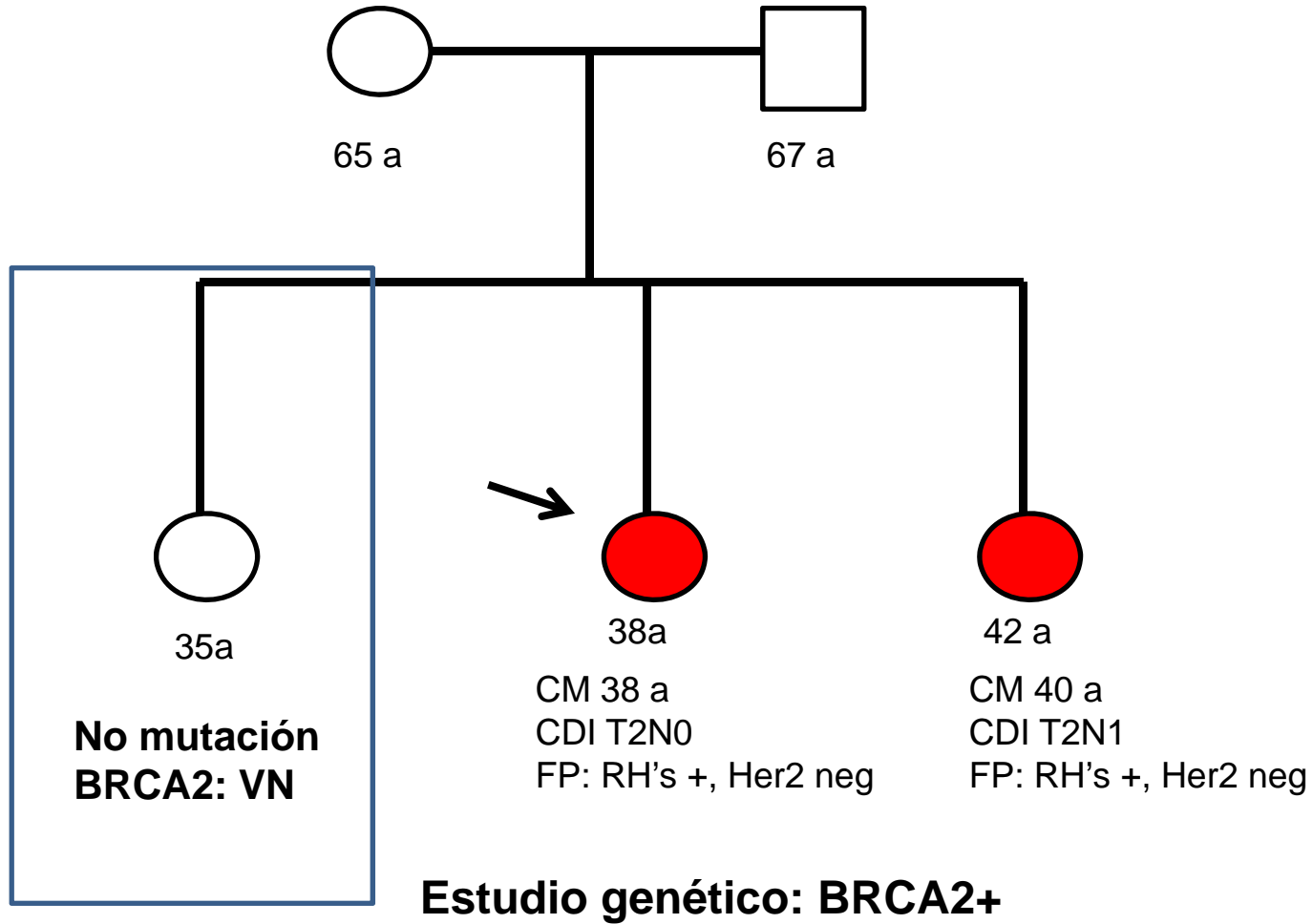
# Prevención secundaria: Cribado CO

- Ecografía transvaginal + Ca 125:
  - Baja sensibilidad
  - No ha demostrado beneficio en cuanto a reducción de mortalidad
  - No permite diagnóstico precoz

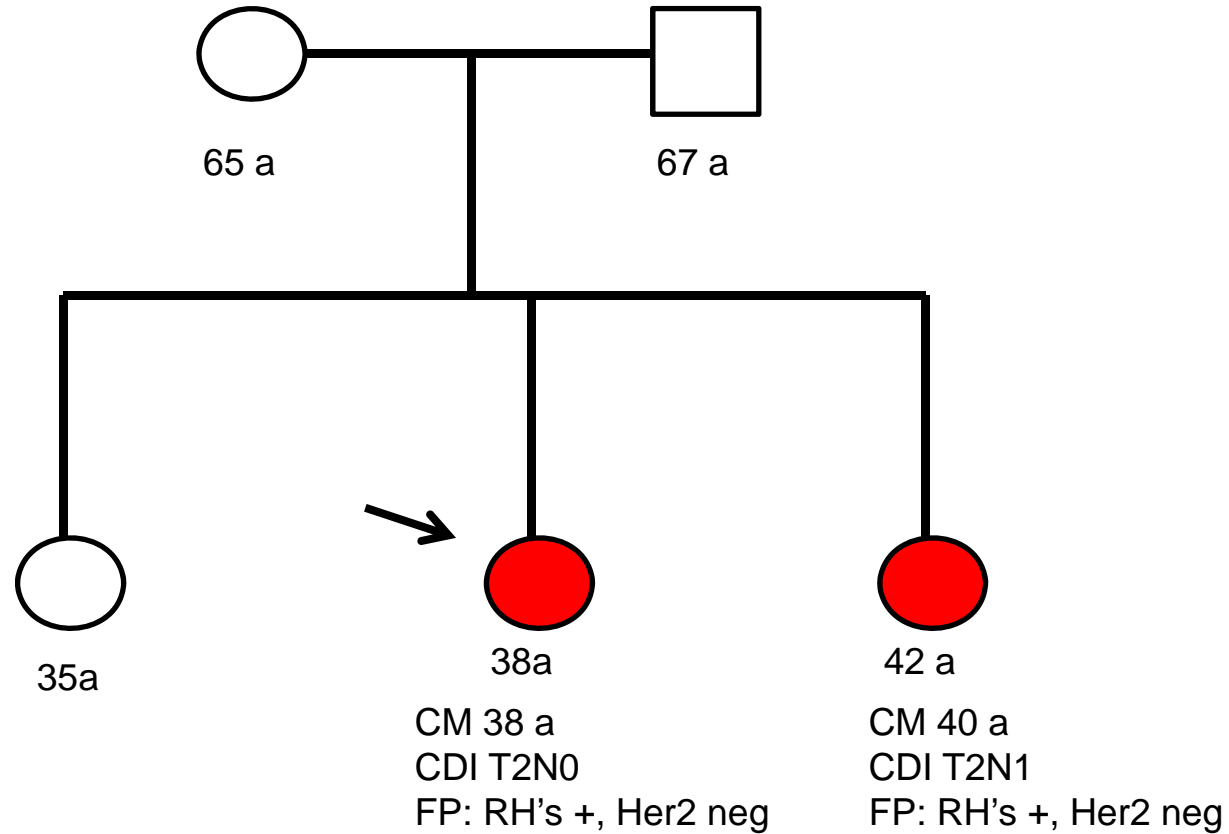
# Cribado propuesto portadoras

- Autoexploración mamaria mensual
- Exploración física mamaria cada 6 meses
- Mamografía anual de inicio a los 35 años
- RMN mamaria anual de inicio a los 25 años hasta los 50 años
- En aquellas mujeres que no deseen SOBPN -> EcoTV anual + Ca 125
- En varones: Autoexploración mamaria + adelantar el inicio de cribado de PSA + tacto rectal a los 40 años.
- Entorno adecuado, personal formado

¿Tiene mi paciente una predisposición hereditaria al CM?



¿Tiene mi paciente una predisposición hereditaria al CM?



**Estudio genético: No mutaciones**

## Riesgo en familias con resultado indeterminado o no informativo (Familias BRCA1/2)

- **80%** no identificaremos mutaciones -> Eso no quiere decir que su riesgo sea poblacional ni que no se sospeche una predisposición hereditaria al CM, puesto que cumplen los mismos criterios clínicos que las familias con mutaciones identificadas.
- La sospecha de predisposición hereditaria a CM es **clínica**.
- Estimación del riesgo debe realizarse en base a sus antecedentes personales y familiares de neoplasia.
- Riesgo de CM: x 3-4 veces mayor que población general.
- Riesgo de CO:
  - Familias sin ningún caso de CO -> No riesgo incrementado de CO.
  - Familias con casos de CO -> Sí se incrementa, pero en menor grado que en las familias *BRCA1/2*.
- No asociación con otras neoplasias

## Manejo clínico de la familias con resultado indeterminado

- Individualizar el riesgo según cada familia
- Valorar seguimiento:
  - Autoexploración mamaria, exploración física y mamografía anual (5-10 años antes caso más joven)
  - Añadir RMN anual en pacientes de alto riesgo de CM (Riesgo estimado a lo largo de la vida > 25% o > 8% en 10 años)
  - Si casos de CO en la familia -> Ecografía TV + Ca125 a partir de los 35 años (o en función del caso más joven de la familia)



# GRACIAS

[ateule@iconcologia.net](mailto:ateule@iconcologia.net)

