



Síndromes hereditarios de cáncer

Isabel Chirivella González
Unidad de Consejo Genético en Cáncer
Hospital Clínico Universitario de Valencia
Valencia, 17 de Mayo de 2012

Hereditary Cancer Predisposition Syndromes

Judy E. Garber and Kenneth Offit

From the Division of Population Sciences, Dana Farber Cancer Institute, Boston, MA; and Clinical Genetics Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

Submitted October 12, 2004; accepted October 13, 2004.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest are found at the end of this article.

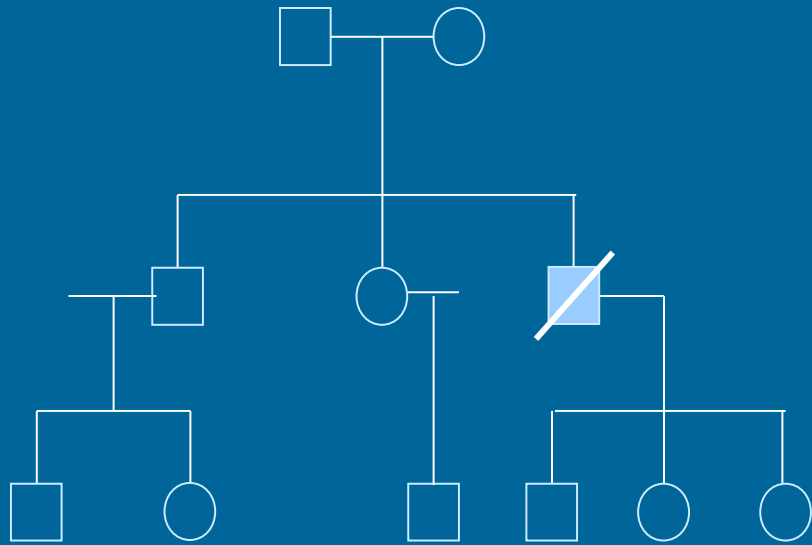
Address reprint requests to Judy E. Garber, MD, MPH, Dana-Farber Cancer Institute, 44 Binney St—SM 209, Boston, MA 02115; e-mail: judy_garber@dfci.harvard.edu; and Kenneth Offit, MD,

A B S T R A C T

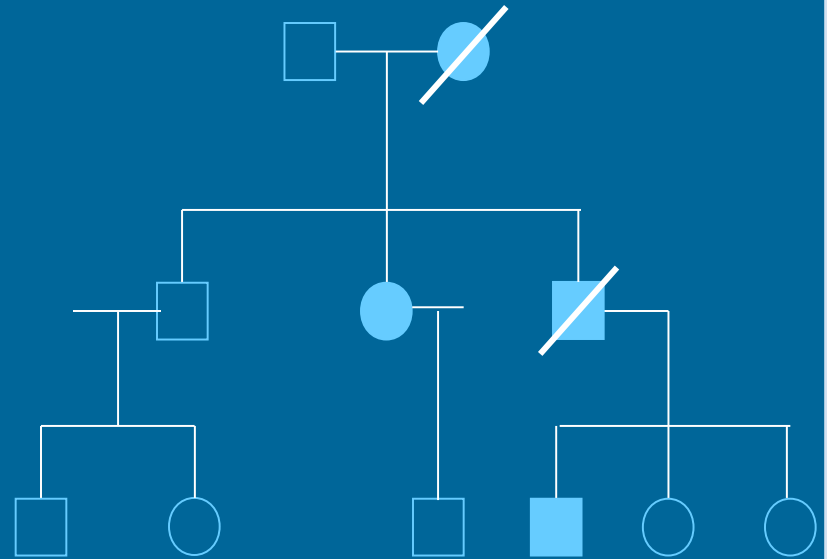
Cancer genetics is increasingly becoming integrated into the practice of modern medical oncology. The ability to distinguish a growing proportion of the 5% to 10% of all cancers that develop in individuals who have inherited a genetic mutation conferring heightened susceptibility to specific cancers may permit targeted efforts in cancer surveillance and prevention. While these individuals comprise a small proportion of the overall burden of cancer, strategies successful in reducing their remarkable cancer risks may be generalizable to the broader population. In this review, we highlight the most common hereditary cancer syndromes, most attributable to genes inherited in an autosomal dominant manner with incomplete penetrance, and a number of rare syndromes in which particular progress has been made. The prevalence, penetrance, tumor spectrum, and underlying genetic defects are discussed and summarized in a large table in which a more comprehensive enumeration of syndromes is provided.

J Clin Oncol 23:276-292. © 2005 by American Society of Clinical Oncology

Cáncer esporádico



Cáncer hereditario



Riesgos basales de cáncer

TIPO DE CANCER	INCIDENCIA (casos/año)	MORTALIDAD (casos/año)	RIESGO BAS (%)
Colon/recto	19.166	10.952	5
Pulmón	18.373	17.668	5
Melanoma cutáneo	2.157	676	2
Mama	14.934	6.381	8
Útero	4.041	1.075	2
Ovario	2.635	1.638	1
Leucemias	3.718	2.807	1
TOTAL (menos piel)	143.435	92.763	33

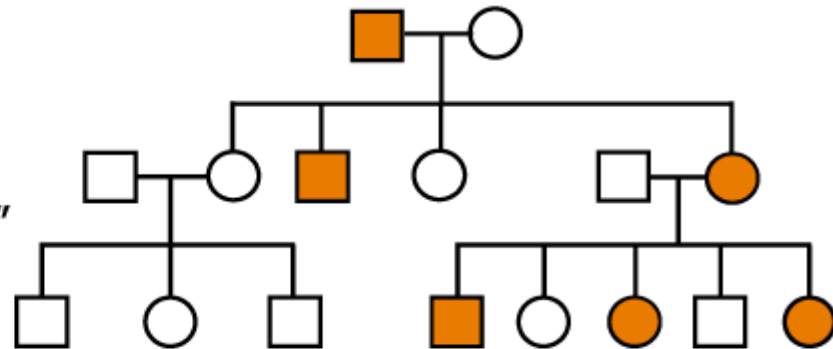
¿QUÉ SÍNDROMES ESTUDIAMOS?

- Síndromes con mutación conocida
 - Síndromes con técnicas de diagnóstico precoz del tumor
 - Síndromes en los que “podamos hacer algo” para disminuir la incidencia de cáncer
-

-
- Cáncer de mama/ovario hereditario
 - Cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis
 - Cáncer de colon asociado a poliposis (FAP)
 - Neoplasias endocrinas múltiples
 - Enfermedad de Von Hippel Lindau
 - Síndrome de Li-Fraumeni
-

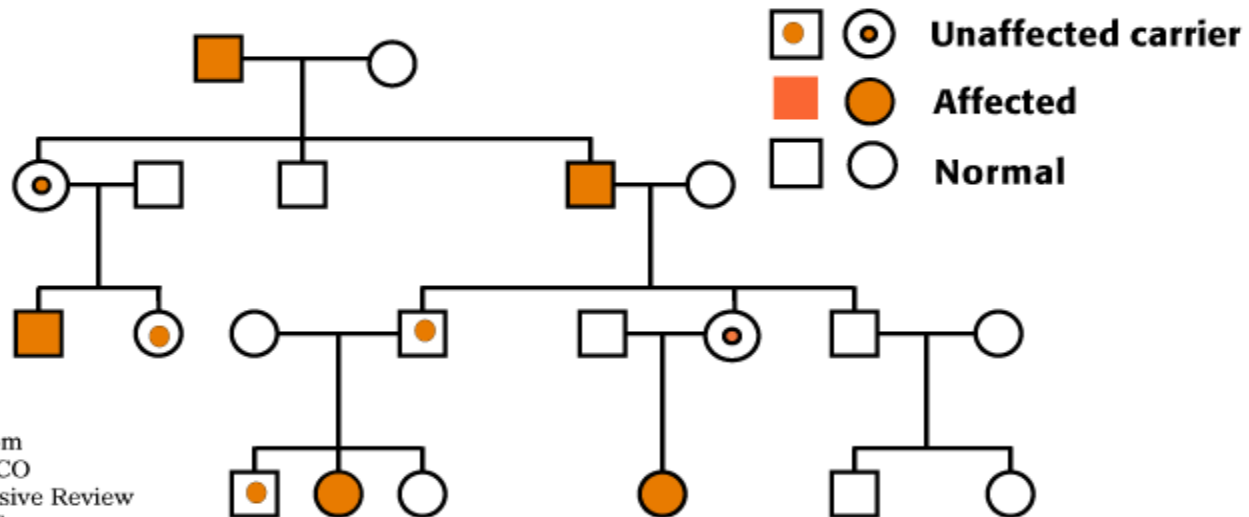
Herencia autosómica dominante

- Each child has a 50% chance of inheriting the mutation
- No "skipped generations"
- Equally transmitted by men and women



□ ○ Normal
■ ● Affected

Penetrancia incompleta

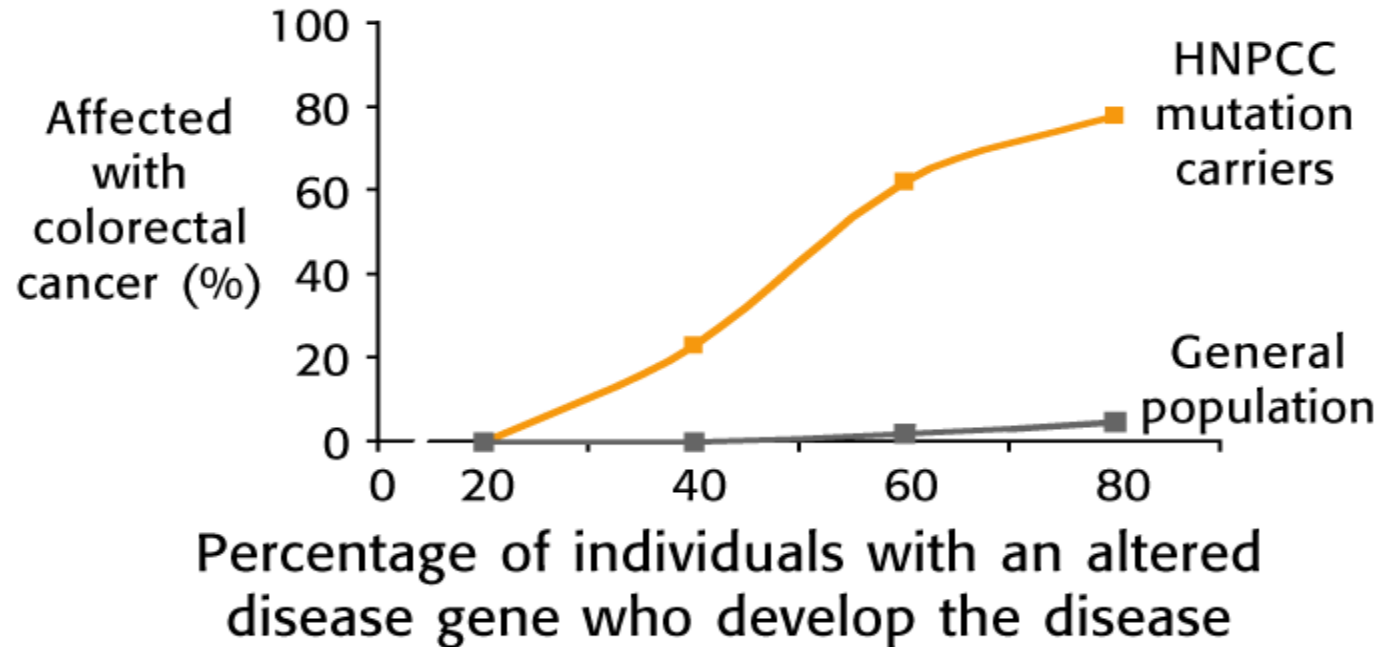


Adapted from
Korf B. ASCO
Comprehensive Review
of Clinical Cancer
Genetics; May 16-17,
2002; Orlando, FL.

All carriers of an allele may not express the trait

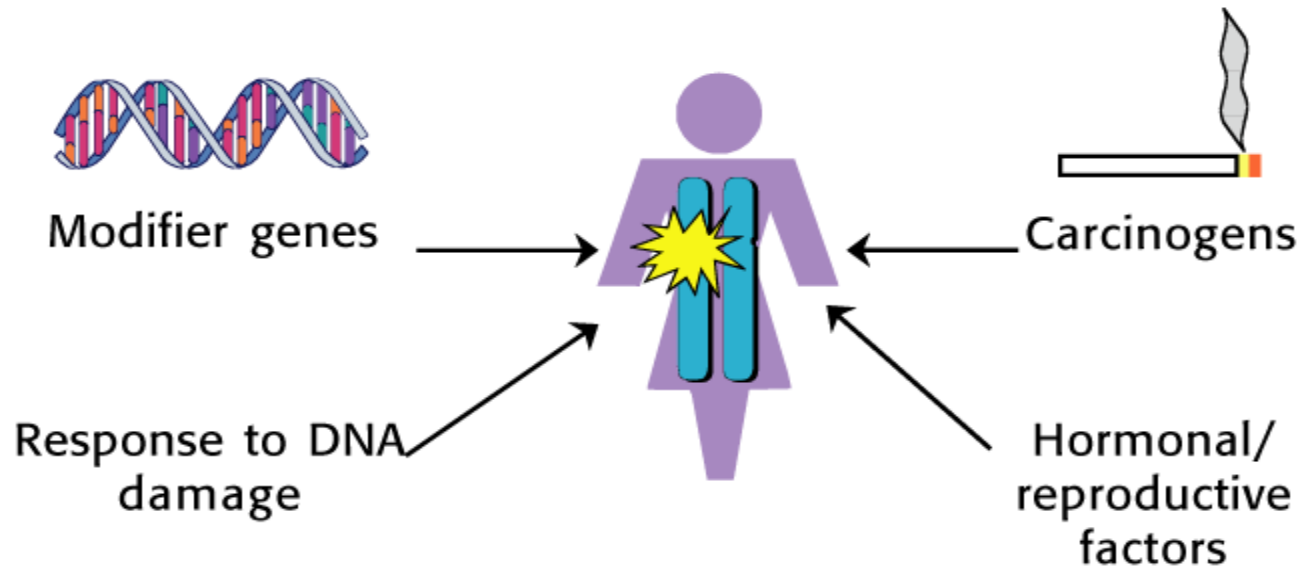
Penetrance = 50%

Penetrancia depende de la edad



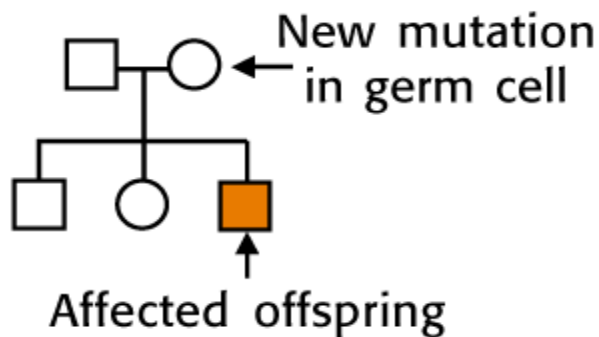
Aarnio M et al. *Int J Cancer*. 1995;64:430

Factores que afectan a la penetrancia



Not everyone with an altered gene develops cancer

Mutaciones de novo



- New (de novo) mutation occurs in germ cell of parent
- No family history of hereditary cancer syndrome

De novo mutations are common in

- Familial adenomatous polyposis ~30% of cases
- MEN 2B ~50% of cases
- Hereditary retinoblastoma ~50% of cases
- Neurofibromatosis, type 1 ~50% of cases

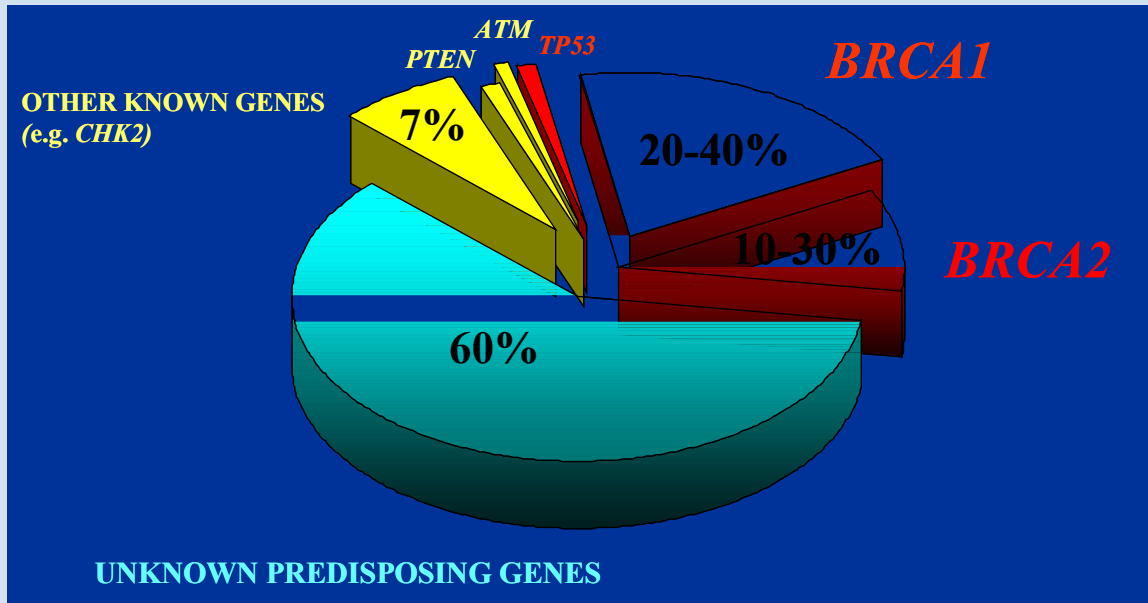
Mulligan LM et al. *Hum Mol Genet.* 1994;3:1007-1008.

Smith DP, Houghton C, Ponder BAJ. *Oncogene.* 1997;15:1213-1217.

Síndrome de Mama y Ovario Hereditario

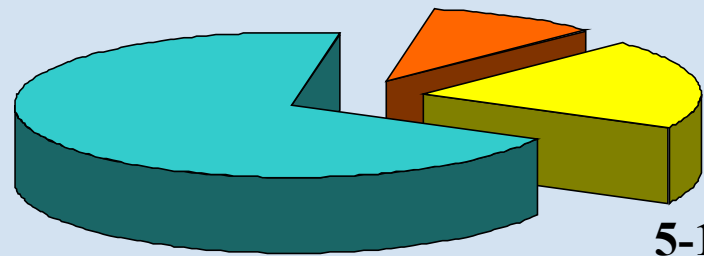
Genes: BRCA1, BRCA2

Causas de susceptibilidad hereditaria al cáncer de mama

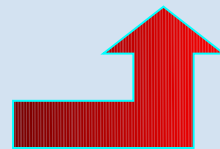


Esporádico
75-80%

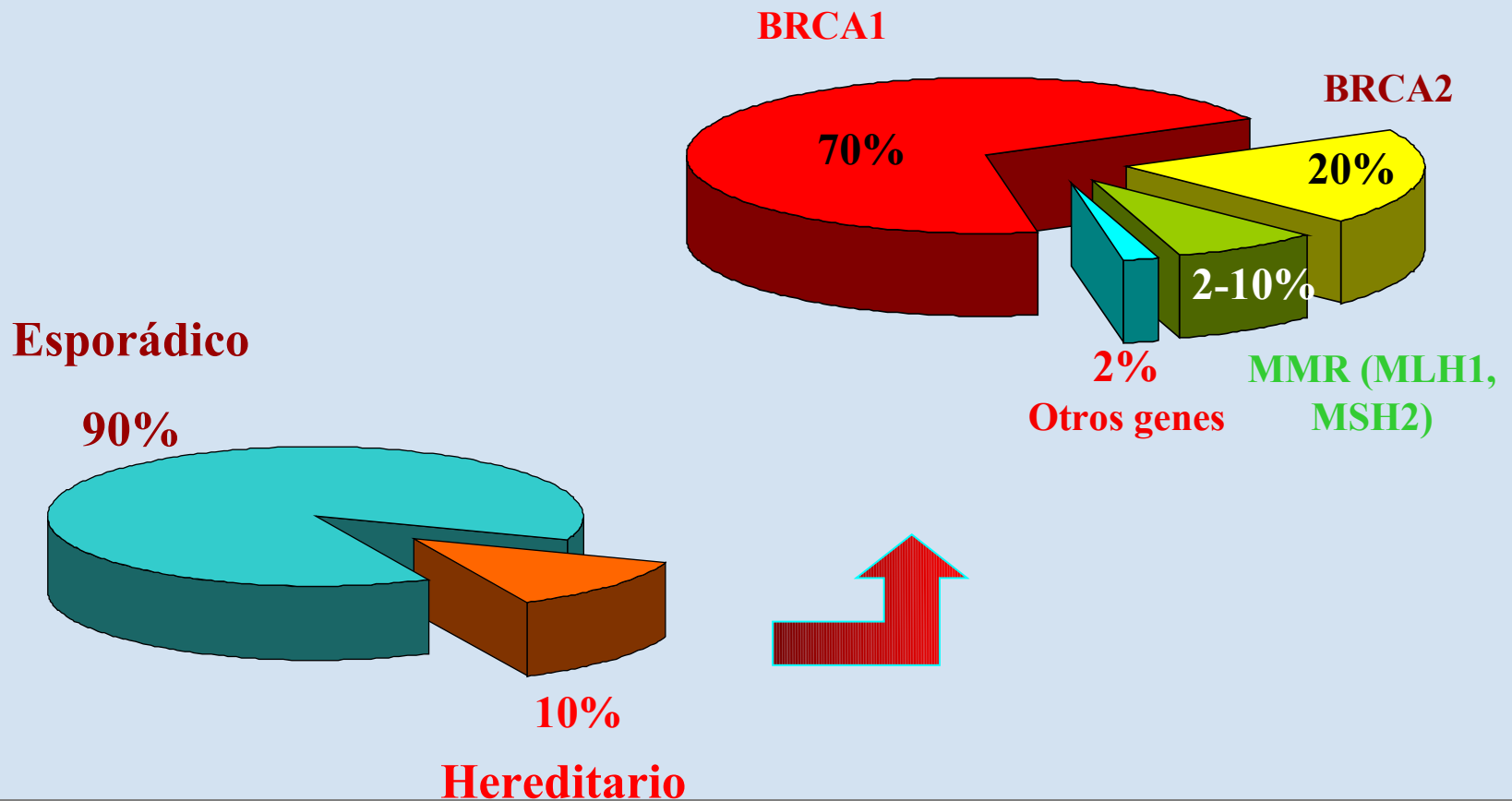
Familiar
15-20%



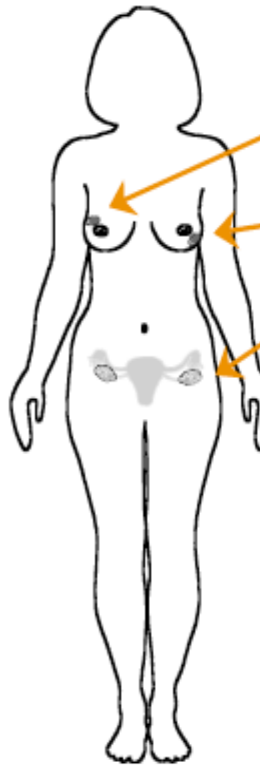
Hereditario



Causas de susceptibilidad hereditaria al cáncer de ovario



BRCA1 y BRCA2 asociación con cáncer: riesgo a lo largo de la vida



Cáncer de mama: 40-85% (a menudo a edad temprana)

Cáncer de mama contralateral: 40-60%

Cáncer de ovario: 15-40%

En hombres, aumento del riesgo de cáncer de mama, también de
cáncer de próstata y páncreas

Begg CB. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1221-1226.

Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1310-1316.

Ford D et al. *Am J Hum Genet.* 1998;62:676-689.

¿A quién realizar un estudio genético?

Guía de la Comunidad Valenciana (2008)



Familias con un único caso de cáncer de mama

- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años, o
- Cáncer de mama primario bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores) o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente

Familias con dos casos en familiares de primer grado *

- Dos casos de cáncer de mama o cáncer de mama bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años, o
- Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad), o
- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o
- Un casos de cáncer de mama en varón y otro de mama/ovario mujer (independientemente de la edad)

Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado

No considerar a los varones al contabilizar el grado de parentesco.

*Familiares de primer grado son madres, hijas o hermanas

¿Cuándo sospechamos de un síndrome hereditario de cáncer de mama/ovario?

- **Familias con un único caso de cáncer de mama**
 - ❑ Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años,
 - ❑ Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años, o
 - ❑ Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente
 - **Familias con dos casos en familiares de primer grado**
 - ❑ Dos cánceres de mama o cáncer bilateral, al menos uno diagnosticado antes de los 50 años,o
 - ❑ Dos o más casos de cáncer de ovario (independiente de edad), o
 - ❑ Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares, o
 - ❑ Un cáncer de mama en una mujer y un cáncer de mama en un varón
 - **Familias con tres o más casos afectados por cáncer de mama, al menos dos en familiares de primer grado**
-

Penetrancia de los genes BRCA1 y BRCA2

Riesgo a lo largo de la vida
CM 10-14%
CO 1-2%

	BRCA1		BRCA2	
70 años	Ca Mama	Ca Ovario	Ca Mama	Ca Ovario
BCLC Ford, 94,98 Easton, 95	65-87%	44-63%	52-84%	16-27%
Antoniou, 2003	65% (95CI 44-78%)	39% (95CI 18-54%)	45% (95CI 31-56%)	11% (95CI 2,4-19%)
Chen, 2007	57%	40%	49%	18%

Average Risks of Breast and Ovarian Cancer Associated with *BRCA1* or *BRCA2* Mutations Detected in Case Series Unselected for Family History: A Combined Analysis of 22 Studies

A. Antoniou,^{1*} P. D. P. Pharoah,^{2*} S. Narod,³ H. A. Risch,⁴ J. E. Eyfjord,^{5,6} J. L. Hopper,⁷ N. Loman,⁸ H. Olsson,⁸ O. Johannsson,⁸ Å. Borg,⁸ B. Pasini,⁹ P. Radice,^{9,10} S. Manoukian,⁹ D. M. Eccles,¹¹ N. Tang,¹² E. Olah,¹³ H. Anton-Culver,¹⁴ E. Warner,³ J. Lubinski,¹⁵ J. Gronwald,¹⁵ B. Gorski,¹⁵ H. Tulinius,⁵ S. Thorlacius,⁵ H. Eerola,^{16,17} H. Nevanlinna,¹⁶ K. Syrjäkoski,¹⁸ O.-P. Kallioniemi,¹⁸ D. Thompson,¹ C. Evans,¹ J. Peto,^{19,20} F. Lalloo,²¹ D. G. Evans,²¹ and D. F. Easton¹

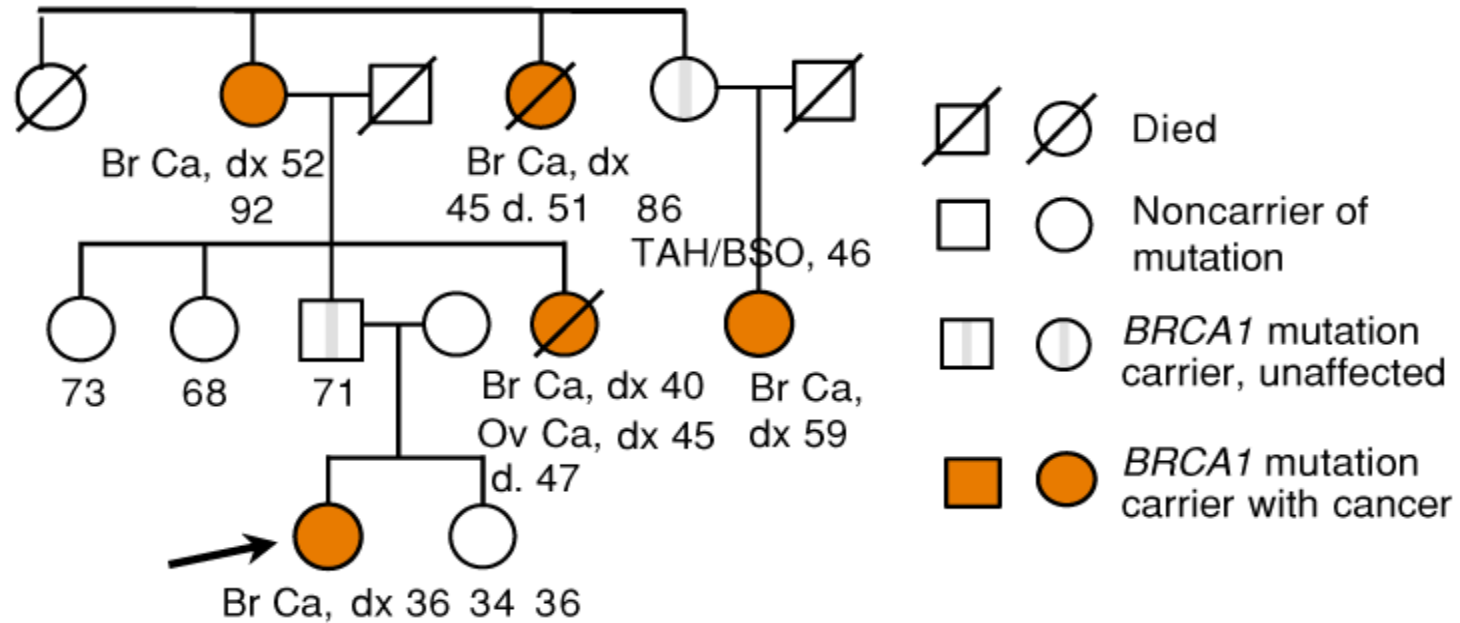
RRs of Breast and Ovarian Cancer in Mutation Carriers

RR^a (95% CI) OF CANCER
FOR CARRIERS OF MUTATIONS IN

AGE GROUP	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>	
	Breast Cancer	Ovarian Cancer	Breast Cancer	Ovarian Cancer
20–29 years	17 (4.2–71)	1.0	19 (4.5–81)	1.0
30–39 years	33 (23–49)	49 (21–111)	16 (9.3–29)	1.0
40–49 years	32 (24–43)	68 (42–111)	9.9 (6.1–16)	6.3 (1.4–28)
50–59 years	18 (11–30)	31 (14–66)	12 (7.4–19)	19 (9.0–41)
60–69 years	14 (6.3–31)	50 (22–114)	11 (6.3–20)	8.4 (2.2–32)

^a As compared to incidences for England and Wales in 1973–77.

Familia *BRCA1*



Br Ca = Breast cancer
 Ov Ca = Ovarian cancer

Riesgo de otros cánceres: BRCA 1

El riesgo de otros cánceres es pequeño para BRCA1, y se observa en mujeres.

	RR
Ca. de cérvix	3,7
Ca. de cuerpo uterino	2,6
Ca. de páncreas	2,2
Ca. de próstata < 65 a	1,8

Riesgo de otros cánceres: **BRCA 2**

	RR
Ca. de próstata (< 65 años)	7,3
Ca. de próstata	4,6
Ca. de páncreas	3,5
Ca. vesícula biliar / VB	4,9
Ca. gástrico	2,6
Melanoma	2,6

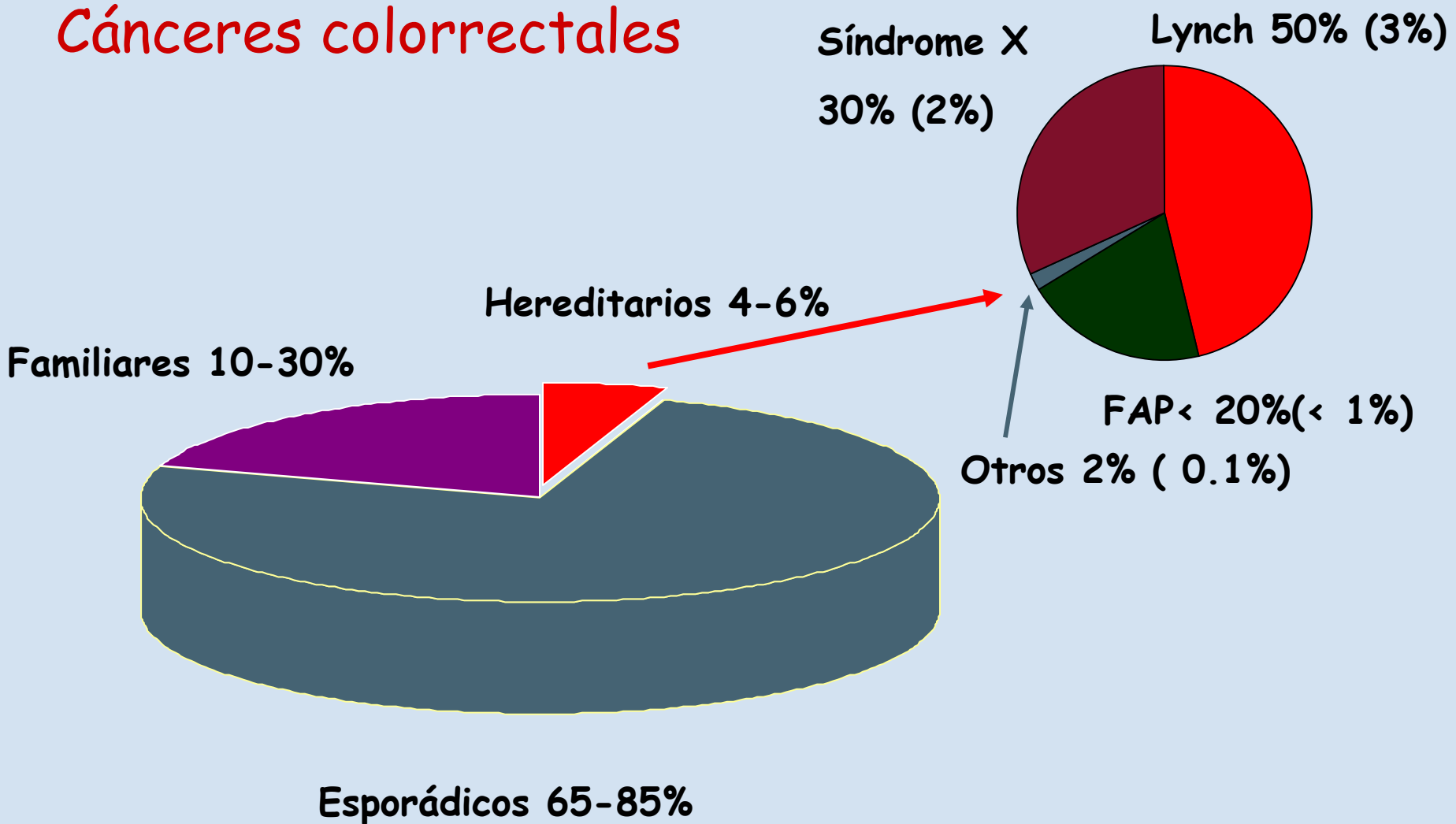
Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
SÍNDROME MAMA/OVARIO		
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Autoexploración mamaria mensual a partir de los 20 años	4	C
Exploración clínica mamaria semestral (realizada por su ginecólogo o cirujano) a partir de los 25 años	4	C
Mamografía con/sin ecografía * anual desde los 25-30 años	3b	B
Resonancia magnética: BRCA1+: anual desde los 30 años ** hasta la edad recomendada en el screening. BRCA2+: anual hasta los 30 años ** hasta los 55 años si mamas no densas (si mamas densas continuar) Alto riesgo, estudio no posible o No Informativo: si riesgo de CM por BRCAPRO o Claus *** ≥ 25% → igual que BRCA2	3b	B
Exploración ginecológica habitual, ecografía transvaginal anual y determinación sérica de Ca12.5 semestral a partir de los 30 años. (Sólo en portadoras de mutación en BRCA. Sin mutación en BRCA y sin historia familiar de cáncer de ovario no es necesario este cribado).	4	C
<p>*La ecografía no aporta información adicional si se realiza screening con RM + Mx ** 10 a * ** 10 años antes del caso más joven de la familia *** Riesgo a lo largo de la vida</p>		
Varones portadores de mutación en BRCA		
Autoexploración mamaria mensual	4	C
Cribado de cáncer de próstata mediante examen rectal y PSA anual desde los 45 años	4	C

Recomendaciones de seguimiento	Nivel evidencia	Grado recomendación
Opciones de cirugía reductora del riesgo de cáncer de mama/ovario en portadoras de mutaciones BRCA		
Salpingo-ooforectomía bilateral (>35 años y finalizado el deseo reproductivo)	3b	B
Mastectomía profiláctica	3b	B

CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO ASOCIADO A POLIPOSIS: S. LYNCH

Genes: MLH1, MSH2, MSH6

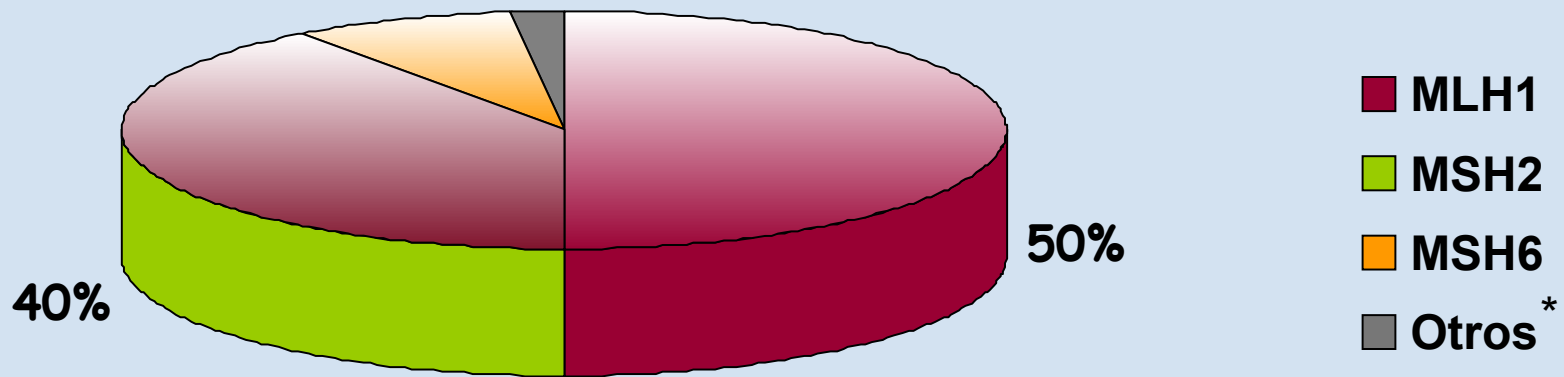
Clasificación de los Cánceres colorrectales



Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC): **Síndrome de Lynch.**

Tipo de cáncer	CCHNP	Población general
Colorrectal	80-82%	5-6%
Endometrial	50-60%	2-3%
Gástrico	13%	1%
Ovárico	12%	1-2%
Intestino delgado	1-4%	0,01%
Pelvis renal	3-4%	1%
Cerebro	4%	0,6%
Uréter	3%	1%
Tracto biliar	2%	0,6%

MUTACIONES EN GENES MMR

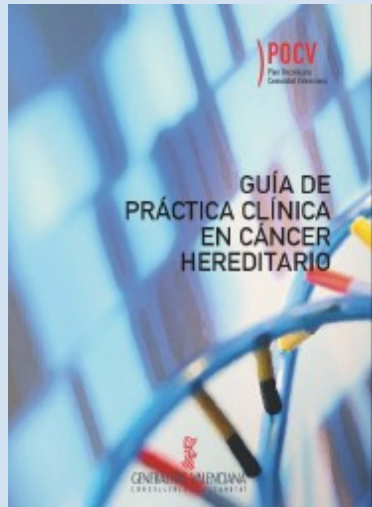


* PMS2, EXO 1, TGF β RII, PMS1?, MLH3?

Se distribuyen a lo largo de los genes sin puntos calientes

¿A quién realizar un estudio genético?

Guía de la Comunidad
Valenciana (2008)



Criterios de Ámsterdam I

Deberá haber al menos tres familiares afectados con cáncer colorrectal.

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
3. Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
4. Deberá excluirse la poliposis adenomatosa familiar.
5. Los tumores deben ser confirmados mediante estudio histopatológico.

Criterios de Ámsterdam II

Deberá haber al menos tres familiares afectados de cáncer colorrectal o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch: cáncer de endometrio, gástrico, ovario, SNC, intestino delgado, uréter o pelvis renal.

1. Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos.
2. Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas.
3. Al menos un tumor deberá ser diagnosticado antes de los 50 años de edad.
4. Poliposis adenomatosa familiar (PAF) excluida.
5. Los diagnósticos de cáncer serán confirmados histopatológicamente.

Criterios de Bethesda.

Estudio de IMS / IHQ.

Alguno de los siguientes:

1. Cáncer colorrectal (CCR) diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.
2. Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.
3. CCR con característica histológica sugestiva de IMS-alta en un paciente de < 60 años de edad.
4. Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años.
5. Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

Familias con síndrome de Lynch (CCHNP)

- Herencia autosómico dominante
 - Ca colorrectal, útero, ovario, gástrico, uréter, pelvis renal, cerebro, i. delgado, hepatobiliar, a. sebáceo
 - Múltiples, edad temprana
 - Adenomas: vellosos, rápida carcinogénesis
 - Ca. colorrectal: proximal, tipo Crohn, mal diferenciados, aumento de la supervivencia
-

Criterios de Amsterdam I

- Tres o más familiares con confirmación histológica de cáncer colorrectal
 - Al menos uno de ellos debe ser familiar de primer grado de los otros dos
 - Al menos dos generaciones sucesivas
 - Uno de los cánceres colorrectales debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad

Vasen. Dis Colon Rectum 1991;34:424-425



Criterios de Amsterdam II

(Revisados por International Collaborative Group on Hereditary Non-polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) en 1998)

- Tres o más familiares afectados de un cáncer asociado al CCHNP (colorrectal, endometrio, intestino delgado, uréter o pelvis renal) confirmado histológicamente
 - Uno debe ser familiar de primer grado de los otros dos
 - Al menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas
 - Uno o más casos de cáncer antes de los 50 años de edad
 - Se debe excluir la PCF

Criterios de Bethesda

Umar A. J Natl Cancer Inst, 2004

Cáncer colorrectal (CCR) diagnosticado en un paciente de < 50 años de edad.

- Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de otros tumores relacionados con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

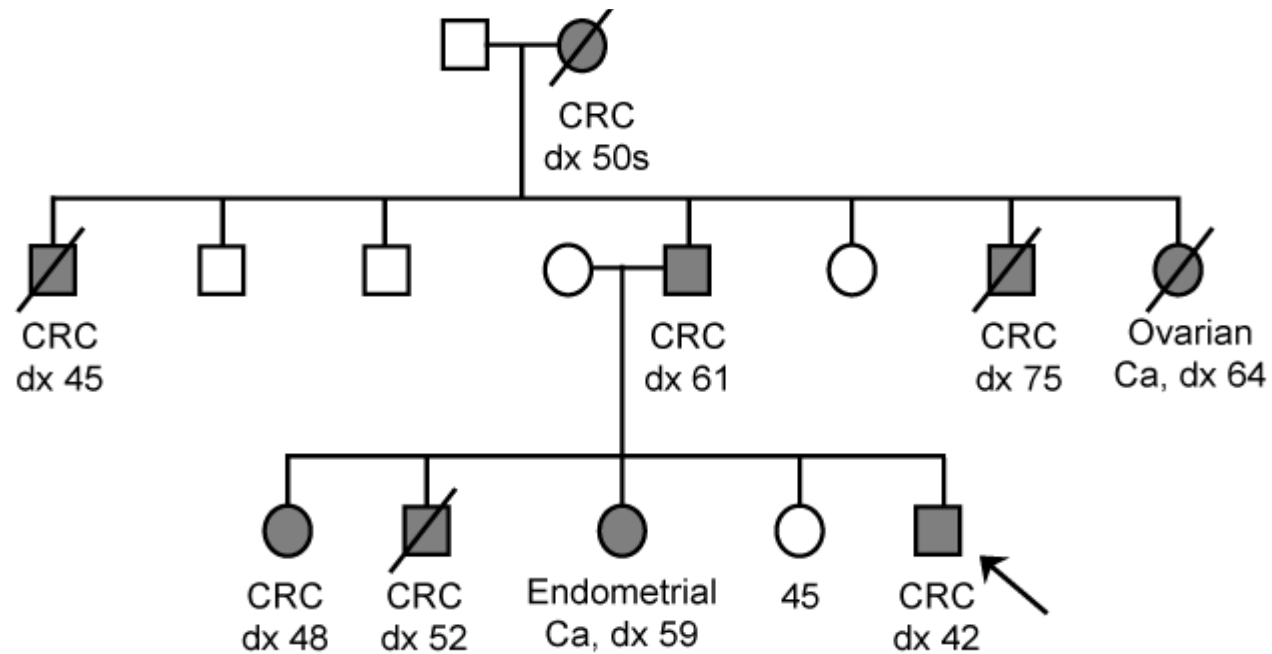
- CCR con histología sugestiva de IMS-alta (infiltración linfocitaria, reacción linfocitaria tipo Crohn, diferenciación mucinosa, células en anillo de sello o patrón de crecimiento medular) en un paciente de < 60 años de edad.

- Paciente con CCR y un familiar de primer grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, uno de los cánceres diagnosticado antes de los 50 años

- Paciente con CCR con dos o más familiares de primer o segundo grado con un tumor relacionado con el síndrome de Lynch, independientemente de la edad.

Tumores relacionados: endometrio, estómago, ovario, páncreas, uréter, pelvis renal, conducto biliar, tumores cerebrales, adenoma de glándula sebácea, queratoacantoma, carcinoma de intestino delgado.

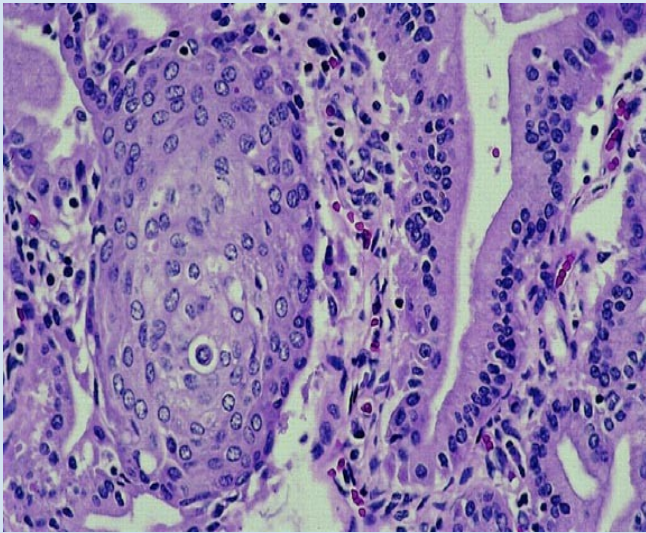
Familia con síndrome de Lynch (CCHNP)





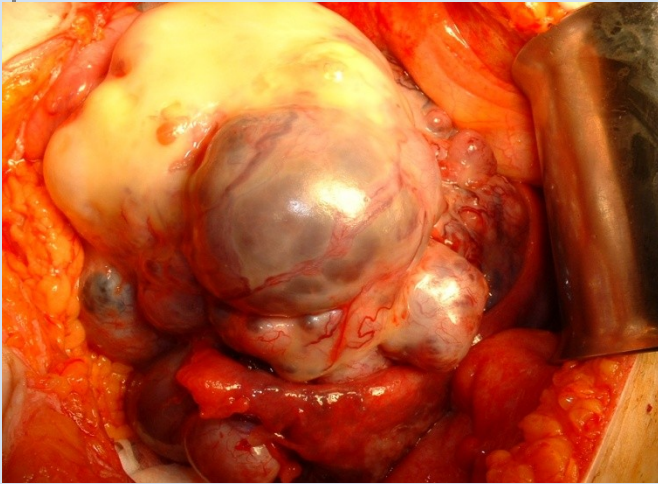
Cáncer colorrectal

- adenomas, vellosos, displasia, 55% IMS (Edad media 43 a)
- Rápida carcinogénesis: 3 a (46 a)
- Colon proximal
- Reacción linfocitaria tipo Crohn
- Tumor diploide
- IMS y déficit prots. MMR (IHQ)



Cáncer de endometrio

- Endometroide, grado 3, edad media 48
- Reacc linf Crohn, mucinoso, cribiforme
- Spv similar a esporádicos (Boks, 2002)
- IMS 75%(también frec en esporádicos)
- Mut MSH6: >incidencia, MSS
- IHQ: MLH1- (15%-30% esporádicos)
- MSH2-/MSH6-, tb hiperplasias, joven



Cáncer de ovario

- Edad media: 10 a antes
- = esporádico en histología y spv
- IMS: 100% (también esporádicos)



Cáncer gástrico

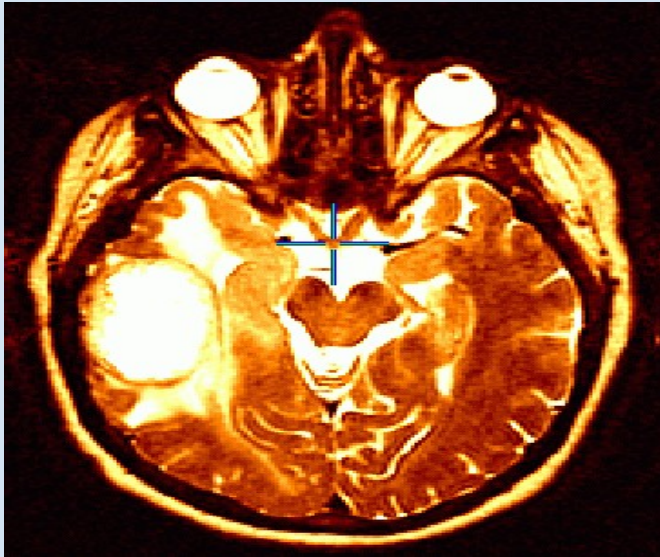
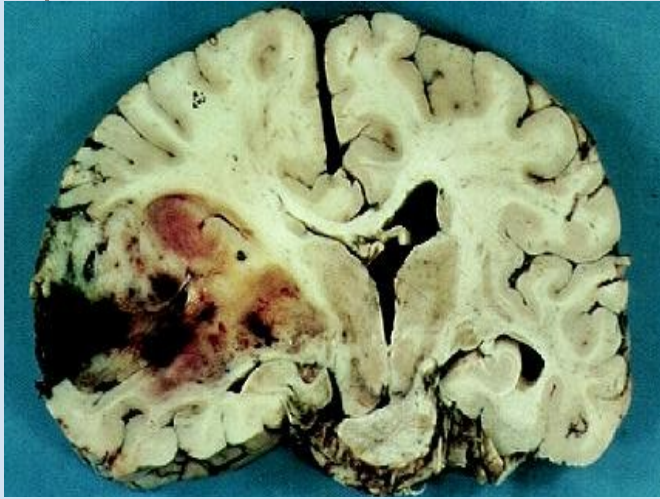
- >prevalencia 1^{as} familias y Oriente
- Tipo intestinal
- No frec infecc x H. pylori
- Spv 15% a 5 a
- IMS 80%-90% (también esporádicos)



Cáncer de intestino delgado

- Edad media: 39 a
- 50% duodeno
- IMS 95%, IHQ – 89%

Schulman K, Gastroenterology 2005



Tumor cerebral

- Estirpe glial: GBM, astrocitoma, oligodendroglioma
- Portadores mut PMS2 y MLH1
- Edad de presentación variable
- Riesgo relativo x 6
- 3^a causa muerte x cáncer en CCHNP

De Jong AE, Gastroenterology 2006

Seguimiento en CCHNP

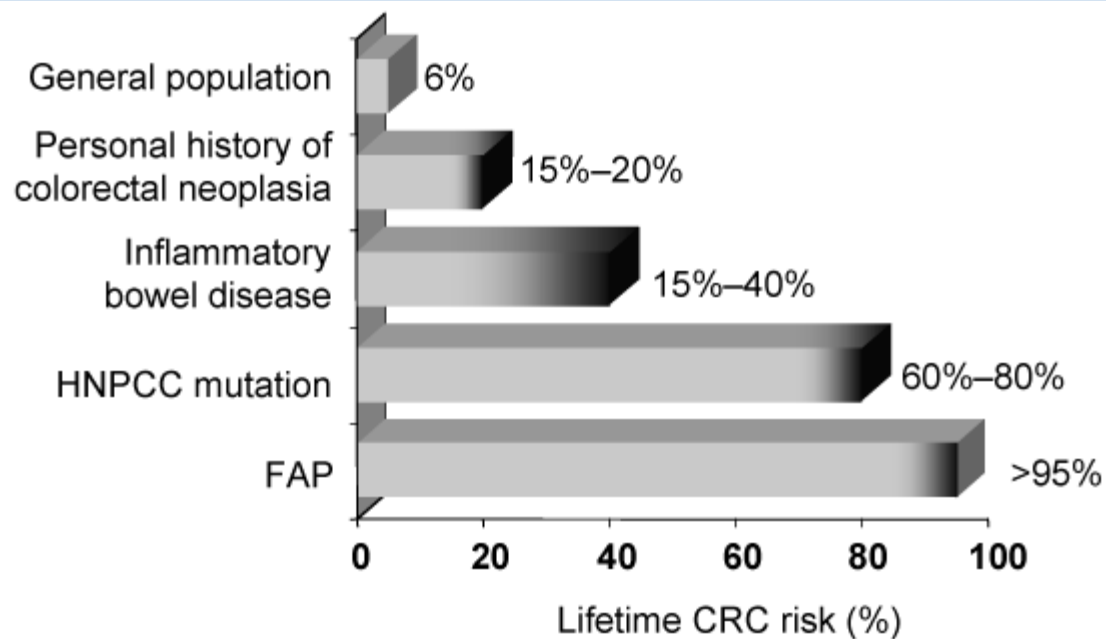
TUMOR	EXPLORACION	EDAD INICIO	INTERVALOS
Colon	Colonoscopia	20-25 años 40 años	Bienal Anual
Endometrio-ovario	Exp. Ginecológica Eco transvaginal Aspirado endometrial CA 125	30-35 años	1-2 años
Estómago (*)	Gastroscofia	30-35 años	1-2 años
Tracto urinario (*)	Ecografía Citología orina	30-35 años	1-2 años

(*) si antecedentes familiares

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR

Gen APC

Factores de riesgo de cáncer colorrectal



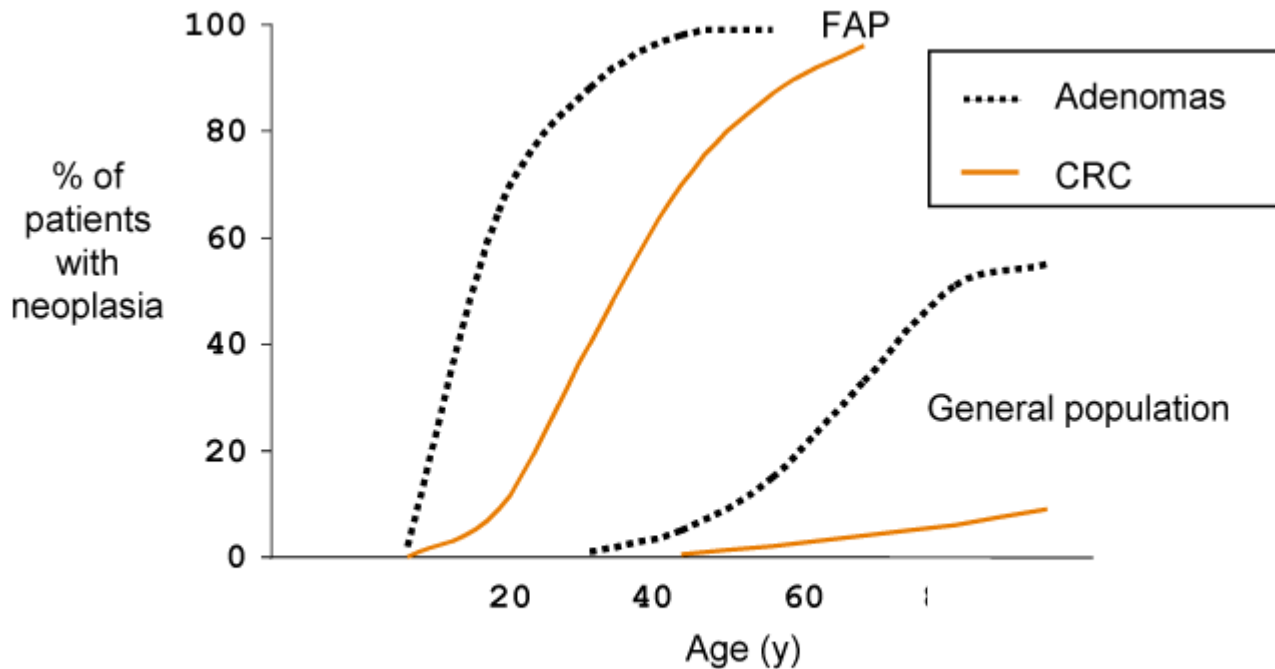
Burt RW, Petersen GM. In: Young GP et al, eds.
Prevention and Early Detection of Colorectal Cancer
London: WB Saunders; 1996:171-194.

Características clínicas de la FAP

- Penetrancia de adenomas 100%
- Adenomas no tratados desarrollan cáncer 100%
- Riesgo de cáncer extracolónico (GI, desmoides, osteomas, tiroides, cerebrales, hepatoblastoma ...)
- Hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina



FAP: edad y desarrollo de los adenomas y del cáncer CCR



Adapted with permission from the American Gastroenterological Association, Clinical Teaching Project Unit, Colorectal Neoplasia II: Genetics and Prevention.

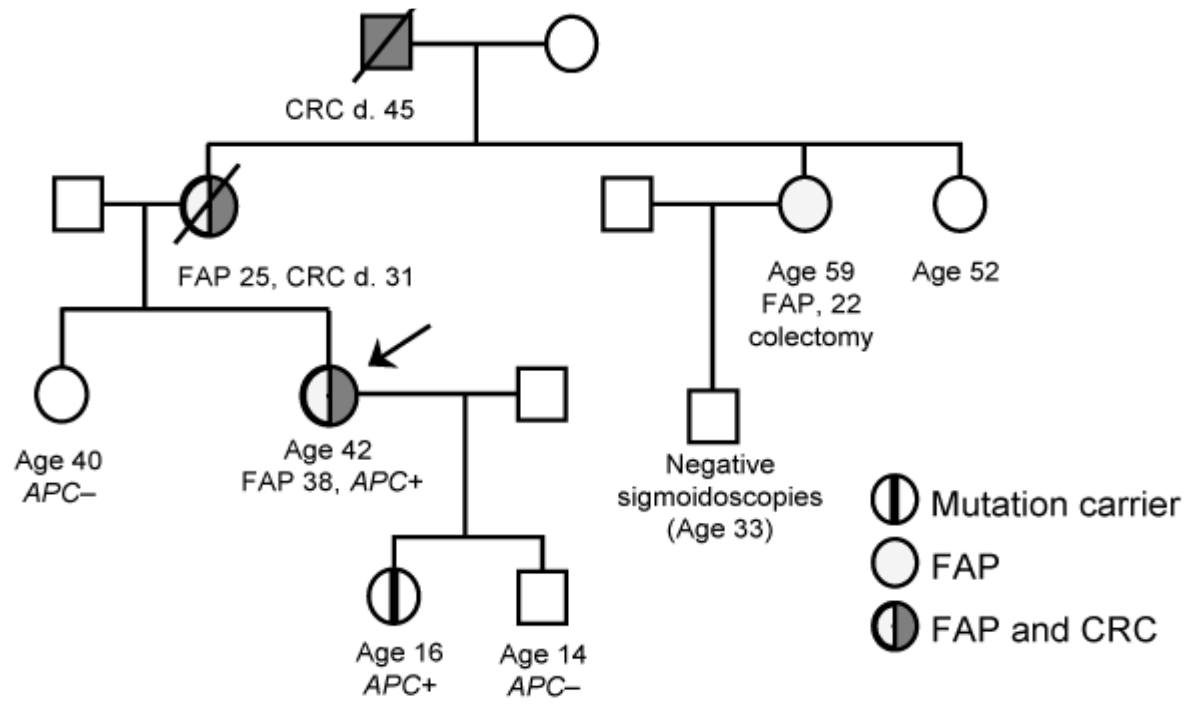
Características genéticas de la FAP

- Herencia A.D.
- Causadas por mutaciones en el gen APC en el cromosoma 5q (se localiza en un 70%)
- Un 15-20% de pacientes mutaciones de novo en línea germinal
- La mayor parte de mutaciones truncan la proteína
- Relación genotipo/fenotipo

Groden J et al. Cell 1991;66:589-600

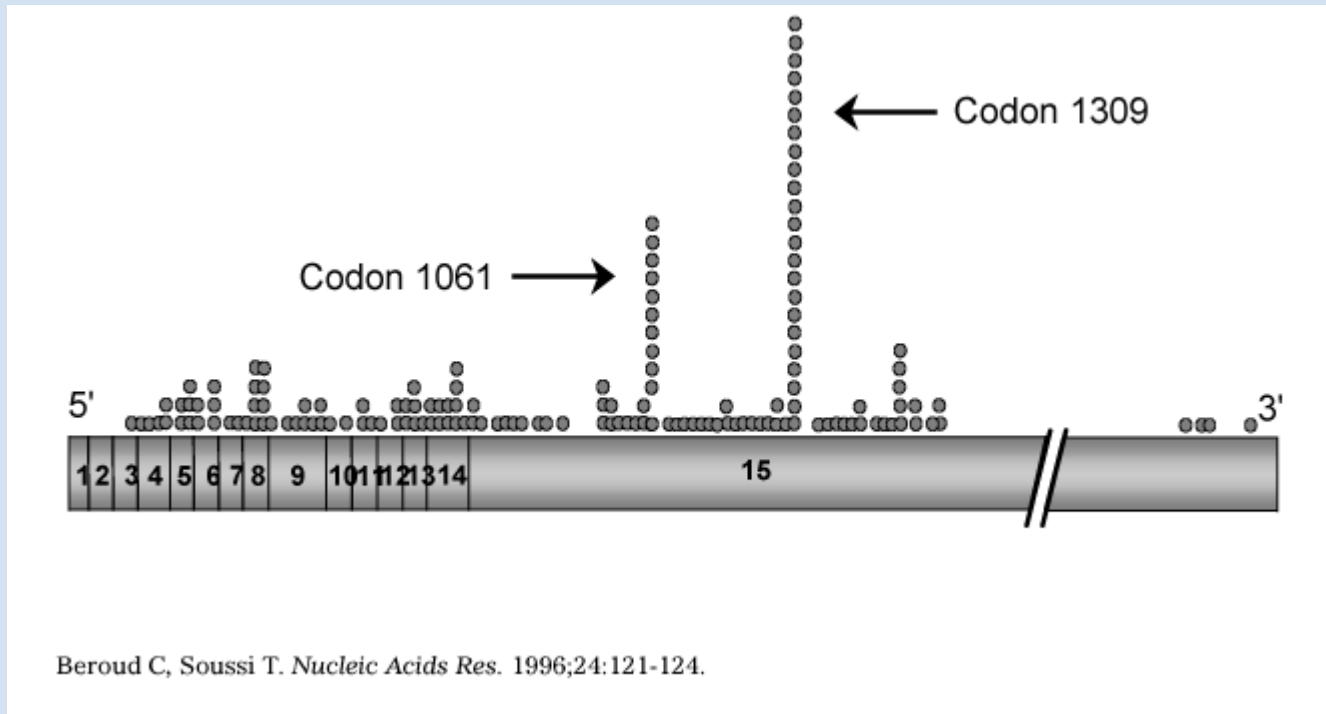
Kinzler KW et al. Science 1991;253:661-665

Familia APC



Pedigree modified from Petersen GM et al.
Hum Genet. 1993;91:307-311.

FAP: gen supresor de tumores



Cromosoma 5q.

Exón 15: 75% de la región codificante.

Puntos calientes.

Más de 700 mutaciones descritas (truncan la proteína).

Seguimiento colorrectal de los pacientes y familiares con FAP (1)

- Si en el paciente afecto de FAP se localiza la mutación responsable de la enfermedad (70% de familias), el test genético es informativo y sirve para el cribaje familiar.
 - Debe realizarse una sigmoidoscopia a todos APC + a partir de los 10-12 años cada 2 años.
 - Cuando se detectan adenomas hacer colonoscopia anual hasta el momento de la colectomía.
-

Cirugía colorrectal profiláctica

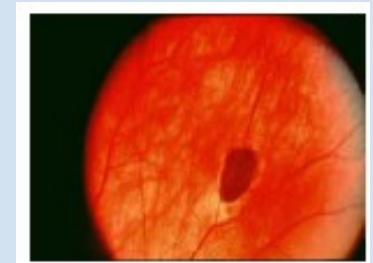
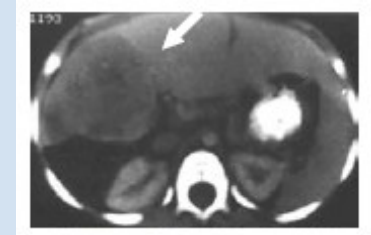
¿Cuándo? Entre los 15-25 años. En el momento en que los adenomas son > 5 mm y/o alto grado de displasia.

Tipos de cirugía profiláctica:

- IRA: ileo-recto anastomosis.
- IPPA: coloproctectomía + anastomosis ileo-puch-anal.

Manejo de otras manifestaciones extracolónicas

- Ecografía abdominal: 1-6 años
- Alfa-fetoproteína: anual de 1-6 años
- Gastroscopía: cada 3-5 años
- ECO/TAC: cada 3-5 años
- Fondo de ojo: una vez
- Ortopantomografía: una vez
- Estudio genético: una vez



NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE (MEN II)

El gen RET

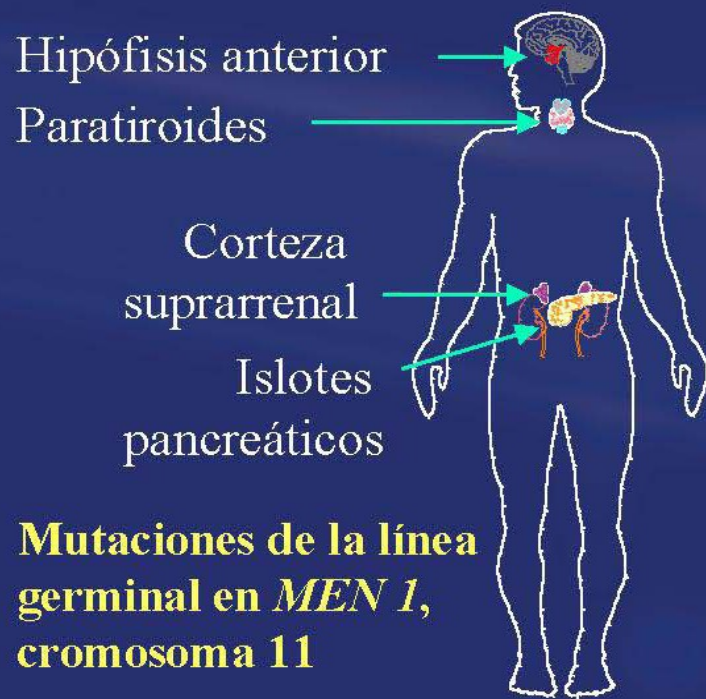
Neoplasias endocrinas múltiples

**LA MEN 1 Y LA MEN 2 SON SÍNDROMES
DE CÁNCER HEREDITARIOS DISTINTOS**

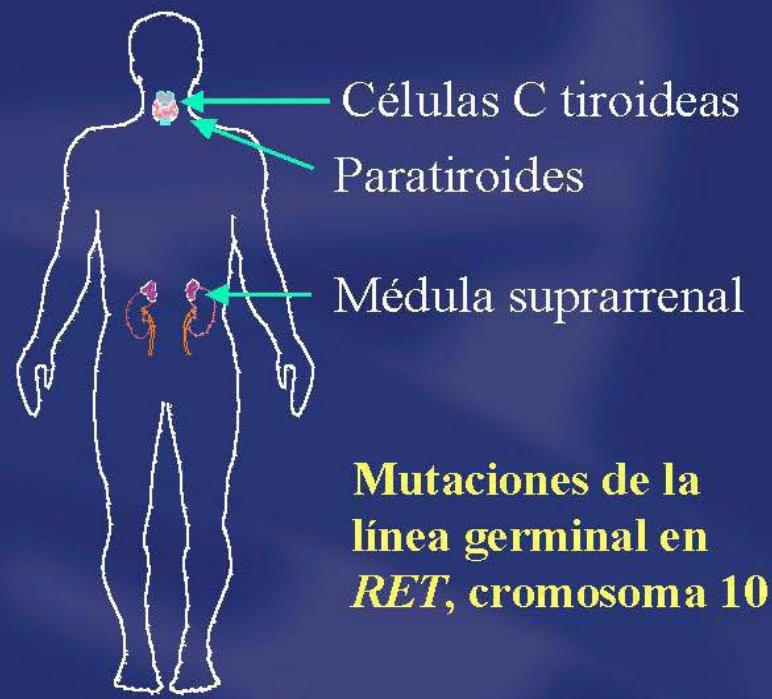


ASCO

MEN 1



MEN 2



MEN 2, el oncogen RET

	<i>MEN 2a</i>	<i>MEN 2b</i>	<i>CMTF</i>
<i>HiperPTH</i>	SI	NO	NO
<i>Feocrom</i>	SI	SI	NO
<i>CMT</i>	SI	SI	SI
<i>Otras lesiones</i>	SI	SI	NO

MEN 2a:

- Hiperparatiroidismo: diferencia MEN2b
- Feocromocitoma:
 - 50% pacientes MEN2a
 - Bilateral, sobre 30-40 años
 - Descartarse antes de cirugía tiroidea
- Cáncer medular de tiroides: células C
 - Multifocal y bilateral
 - **Aparición precoz (1^a-2^a década)**
 - Lesión precursora: hiperplasia de células C

Familias MEN 2a con feocrom. y CMT tienen mutación en codón 634

MEN 2b:

- No hay lesiones en paratiroides
- Inicio más precoz que el 2a (10 años antes)
- Feocromocitoma

- Cáncer medular de tiroides: células C
- Anomalías del desarrollo:
 - Neurinomas mucosos
 - Hábito marfanoide
 - Ganglioneuromas

■ **Megacolon**
Familias MEN 2b en el 95% casos tienen mutación en codón 915

Hasta el 50% de las mutaciones son de novo

Cáncer medular de tiroides familiar:

- Al menos cuatro casos de CMT
- No debe haber feocromocitoma o afectación de paratiroides
- 12% CMTF no presenta mutación en RET
- Familias con menos casos de CMT
 - MEN 2a oculto

MEN 2: manejo clínico

■ TIROIDECTOMIA PROFILACTICA

- ❑ Riesgo de CMT del 100% → en todos
- ❑ Profiláctica entre 5-10 años, 2b antes 3 años
- ❑ Más tardía si estamos ante CMTF
- ❑ Preservar paratiroides → seguimiento

■ SEGUIMIENTO

- ❑ Calcitonina tras cirugía tiroides (recaídas)
 - ❑ Feocromocitoma: catecolaminas, TAC, gammagrafía
 - ❑ HiperPTH (30% MEN 2a): calcio y PTH
-

ENFERMEDAD DE VON HIPPLE LINDAU

El gen supresor VHL

VHL:

- Síndrome raro, incidencia 1/36.000
 - Asocia cáncer y quistes
 - Cáncer renal (cerca del 70%)
 - Feocromocitoma
 - Cáncer de páncreas
 - Hemangioblastoma retiniano/cerebeloso (35% la 1ª manifestación)
 - Otros: meningiomas, tumores testiculares...
-

VHL: diagnóstico molecular

- GEN VHL: 3p25-p26; 3 exones
- Gen supresor.
- 40% mutaciones producen proteína truncada

MECANISMO BIOLÓGICO ACCIÓN

- Regula la degradación del factor inducible por hipoxia (HIF)
-

VHL: Manejo Clínico

- Régimen de screening de Cambridge (1990)
 - Examen físico anual
 - Citologías urinarias anuales
 - Eco renal anual inicio a los 10 años
 - Examen oftalmológico desde los 5 años
 - Angiografía ocular desde los 10 a los 60 años
 - IRM cerebral trienal desde 15 a los 40 años
 - TAC abdomen trienal desde 20 a los 65 años
 - Catecolaminas en orina/24 horas anual

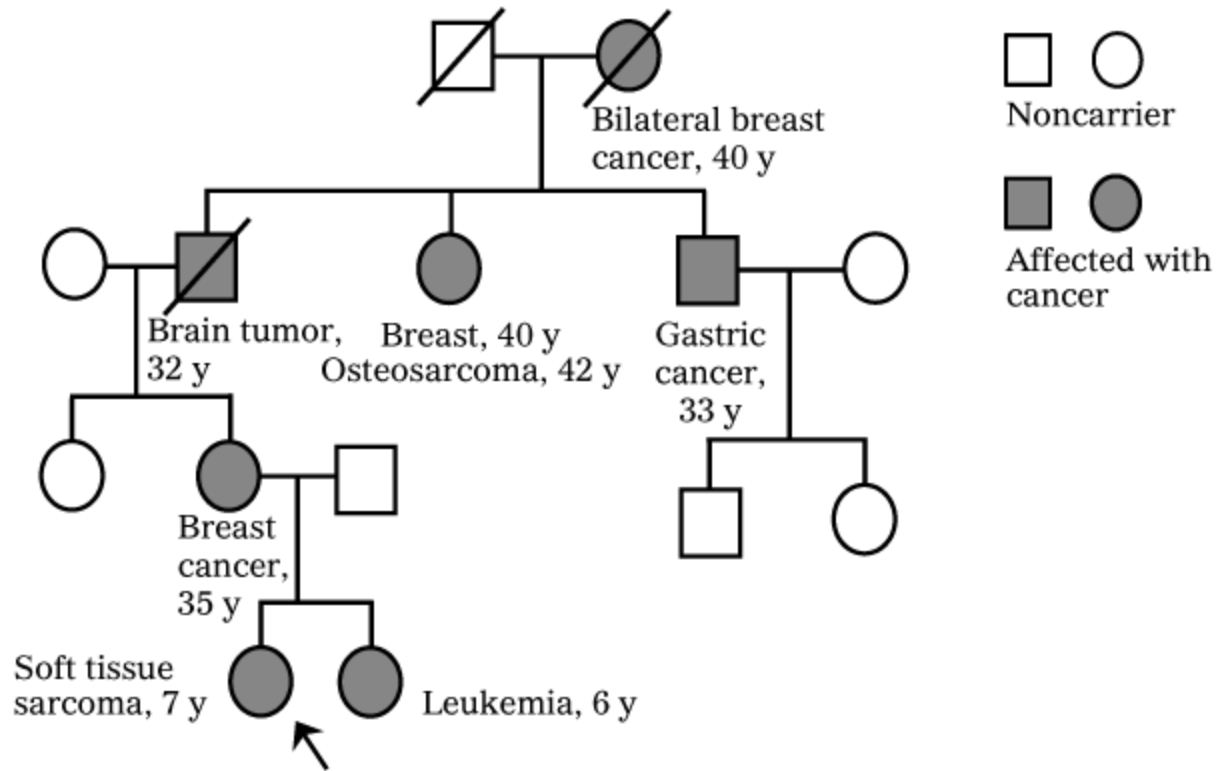
SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

mutación p53

SÍNDROME DE LI-FRAUMENI

- A.D.
 - Gen: mutación en p53
 - Tumores relacionados: sarcomas de tejidos blandos y óseos, cáncer de mama, tumores cerebrales, leucemia, carcinoma adrenocortical, y otros.
 - ¿Estudio genético?
 - Medidas no efectivas de disminución de riesgo. ¿RNM mamaria en portadoras?
-

Familia LI-FRAUMENI



Riesgo de cáncer en población general vs cáncer debido a mutaciones hereditarias

TIPO DE CANCER	RIESGO (%)	RIESGO DE CÁNCER HEREDITARIO (%)
Colon/recto	5	60-100 (CCHNP/FAP)
Pulmón	5	
Melanoma cutáneo	2	
Mama	8	50 (BRCA)
Útero	2	40 (CCHNP)
Ovario	1	20-50 (BRCA)
Leucemias	1	

Conclusiones

- Cáncer hereditario del 5-10% de todo el cáncer
 - El riesgo de cáncer en esta población es muy elevado
 - Están justificadas las medidas de seguimiento específicas
 - Valorar cirugías profilácticas para disminuir el riesgo de cáncer
-