



CÁNCER HEREDITARIO. Problemas específicos y abordaje

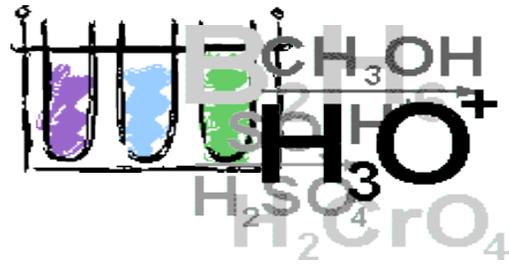


Ángel Segura Huerta.

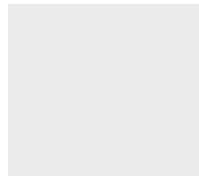
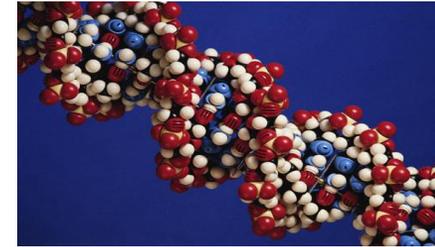
Responsable de la UCGC. ONCOLOGIA MÉDICA
HOSPITAL Universitari i Politecnic La Fe.

Valencia, 28 Marzo 2023

ORIGEN DEL CANCER



Etiología del cáncer



MUTACIONES EN EL ADN



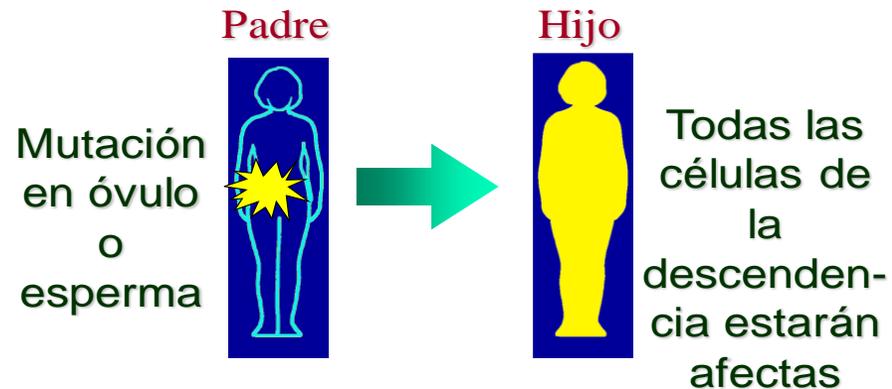
Mutaciones somáticas



Mutación somática
(p.e. Colon)

- Ocurre en tejidos no germinales
- No Heredable

Mutaciones en línea germinal



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

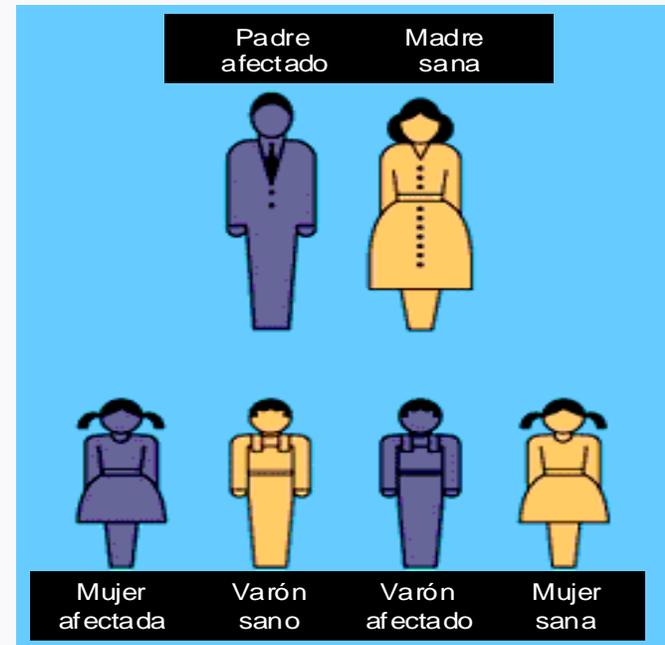
GENES IMPLICADOS EN CANCER



Mod 14

Autosómico dominante:

- CM/CO
- HNPCC/APC
- MEN
- Retinoblastoma



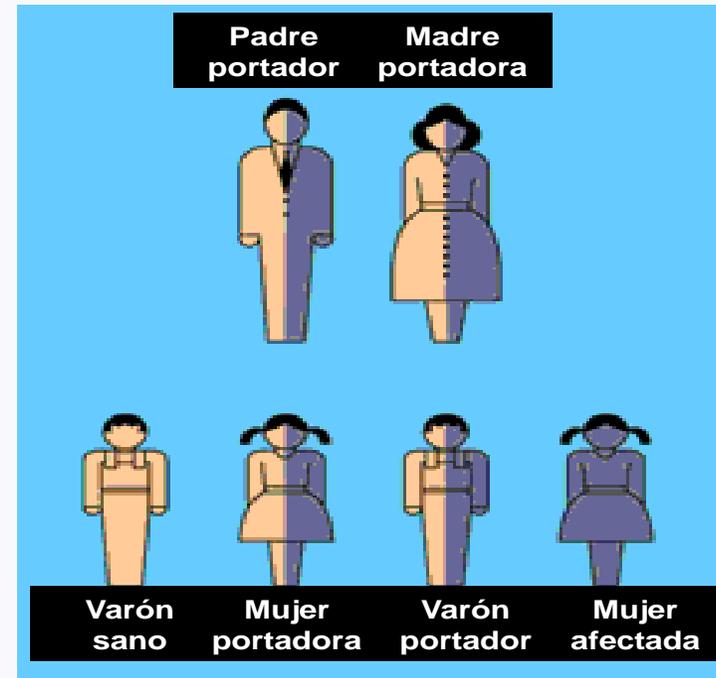
GENES IMPLICADOS EN CANCER



Mod 14

Autosómico recesivo:

- Xeroderma pigmentoso
- Ataxia-telangiectasia
- Anemia de Fanconi
- Síndrome de Bloom
- Poliposis asociada MYH



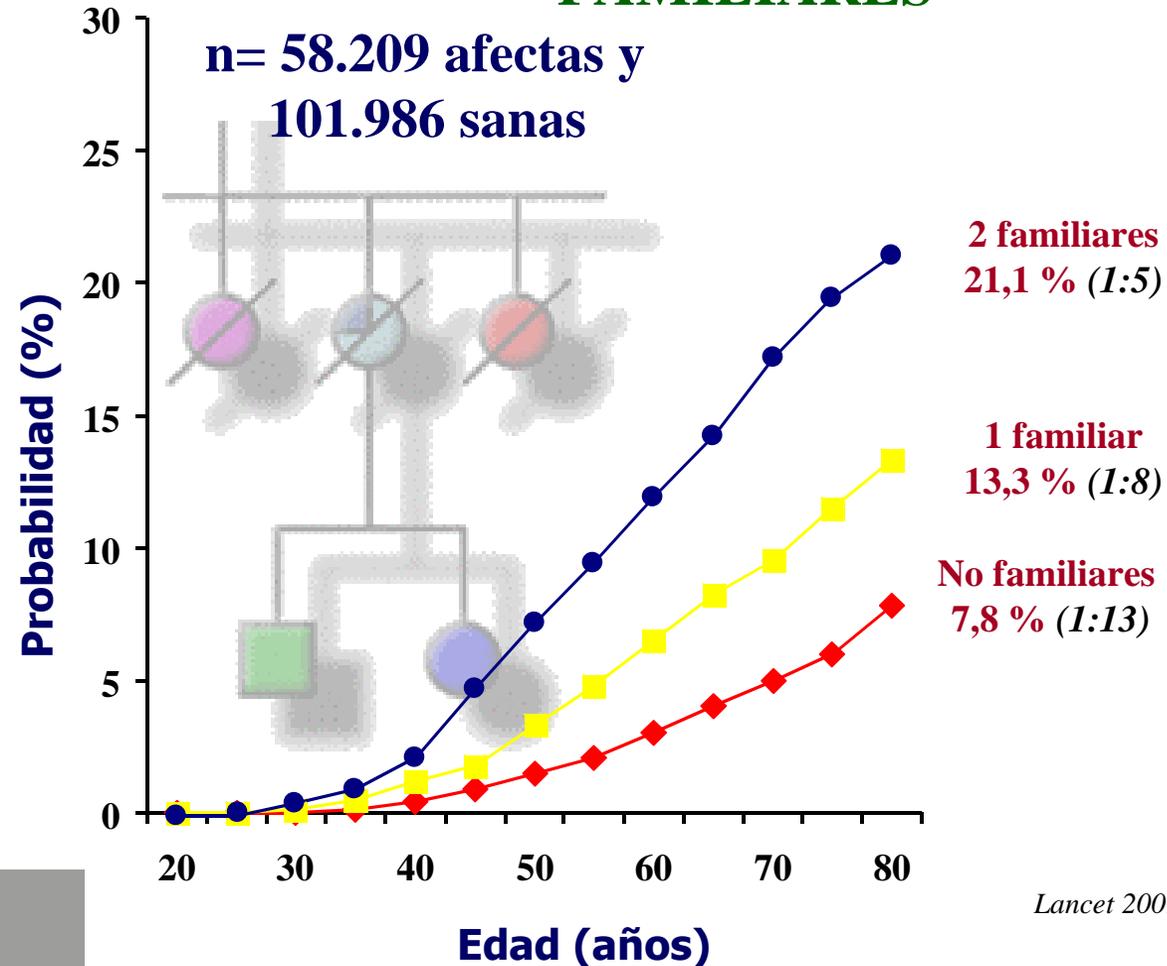
¿ Quien tiene riesgo de cáncer?



RIESGO DE CANCER Y FAMILIA



CANCER DE MAMA Y ANTECEDENTES FAMILIARES



Lancet 2001; 358:1389-99

¿ Quien tiene riesgo de cáncer hereditario ?



¿ Quien tiene riesgo de cáncer hereditario ?



El cáncer hereditario sólo es una pequeña parte de todos los cánceres.
(5%-10%)



- Conseguir identificar personas en riesgo.
- Realizar medidas preventivas-terapéuticas.
- Realizar asesoramiento genético.
- Avanzar en el conocimiento de la enfermedad.



- **Cáncer hereditario:**
 - 5%-10% del cáncer tiene agregación familiar.
 - Síndromes de predisposición al cáncer.
 - Evaluación individual del riesgo: consejo genético
- Edad de aparición más temprana.
- Alta incidencia de cáncer en una familia.
- Transmisión del mismo tipo de cáncer.
- Bilateralidad.
- Multifocalidad.
- Aparición de varios cánceres en el mismo individuo.
- Asociación del cáncer con defectos del desarrollo.

COMO PODEMOS IDENTIFICARLOS



COMO PODEMOS IDENTIFICARLOS



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



- **Consejo Genético:**

“ El proceso por el cual los miembros de una familia a riesgo para una enfermedad que puede ser hereditaria, son informadas de las consecuencias de la enfermedad, de la probabilidad de padecerla y transmitirla, y de las formas de prevenirla o reducir sus efectos”
(Harper 1984).

CONSEJO GENETICO EN CANCER



Proceso de comunicación no-directiva que atiende a las necesidades y preocupaciones individuales y familiares relacionadas con el desarrollo y/o transmisión de una predisposición genética al cáncer.



CONSEJO GENETICO



Identificación de pacientes en situación de riesgo



Asesoramiento previo a la prueba genética



Solicitud de consentimiento informado



Pruebas genéticas



Discusión de los resultados genéticos



Asesoramiento y seguimiento de las familias



• OBJETIVO DEL CONSEJO GENETICO:

Reducir la mortalidad por cáncer.



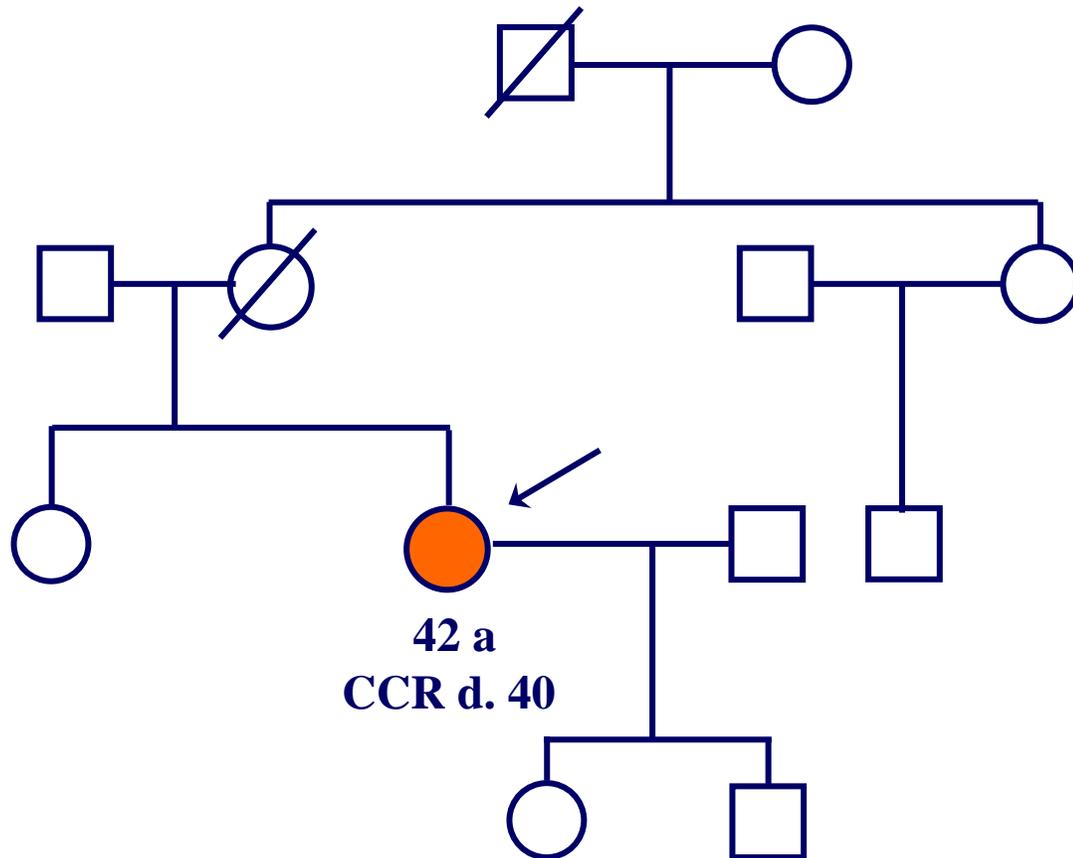
- Vigilancia y seguimiento.
- Intervención temprana.
- Cirugía profiláctica.
- Quimioprevención.

FASES DEL CONSEJO GENETICO



- ESTUDIO PRECONSEJO.
- ESTIMACION DEL RIESGO.
- COMUNICACIÓN.
- SEGUIMIENTO.

Historia familiar de cáncer



Información sobre al menos 3 generaciones

Preguntar por **TODOS** los individuos de la familia:

Edad al dx y tipo de cáncer.

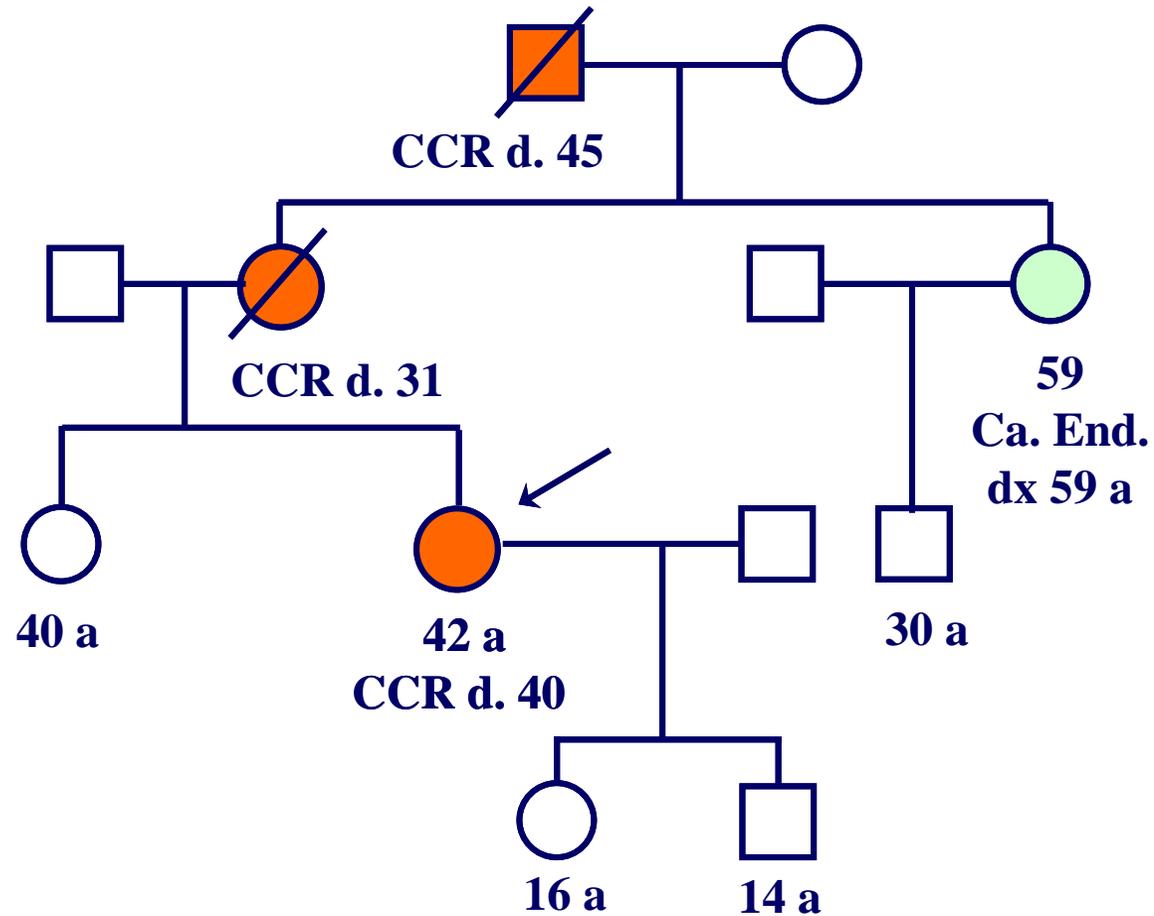
Edad y causa de la muerte.

Cáncer primario o metastásico

Lesiones precursoras, bilateralidad, etc.

Factores de riesgo

Historia familiar de cáncer



Información sobre al menos 3 generaciones

Preguntar por **TODOS** los individuos de la familia:

Edad al dx y tipo de cáncer.

Edad y causa de la muerte.

Cáncer primario o metastásico

Lesiones precursoras, bilateralidad, etc.

Factores de riesgo

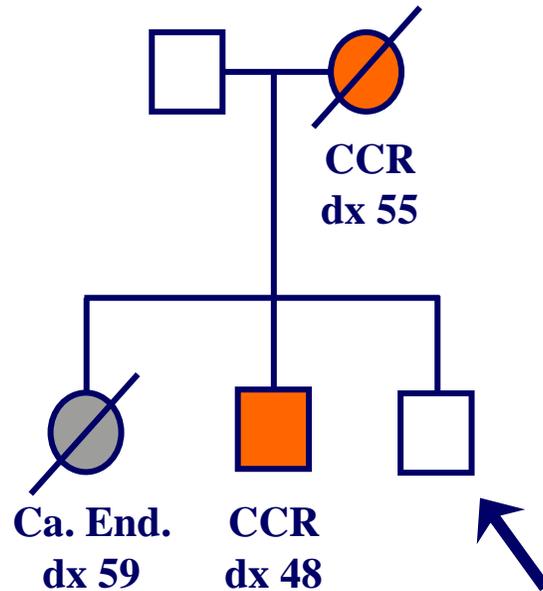
Verificar siempre la historia familiar



Verificar siempre la historia familiar



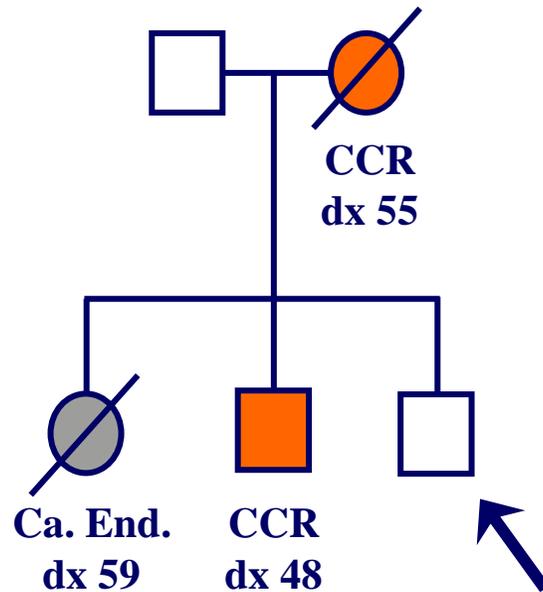
Historia familiar inicial



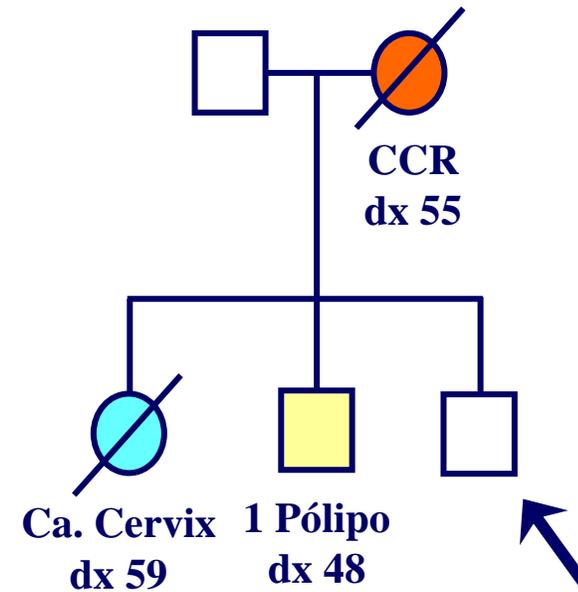
Verificar siempre la historia familiar



Historia familiar inicial



Historia familiar verificada con informes



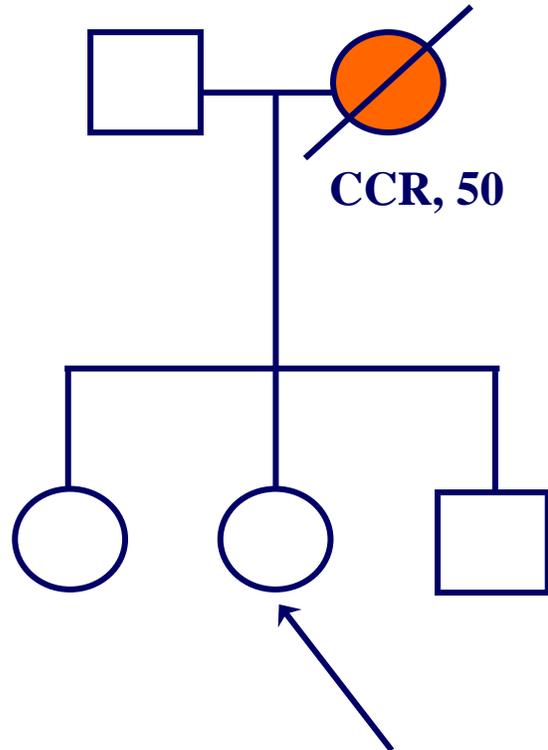
La historia familiar es dinámica



La historia familiar es dinámica



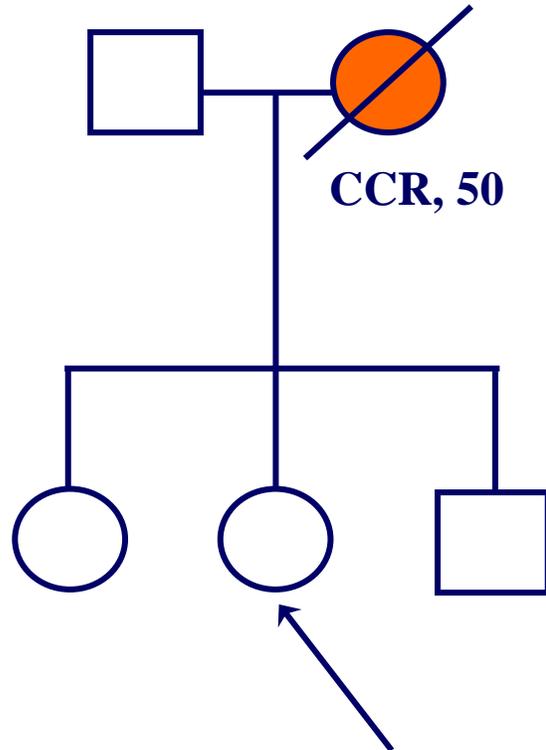
Historia Inicial



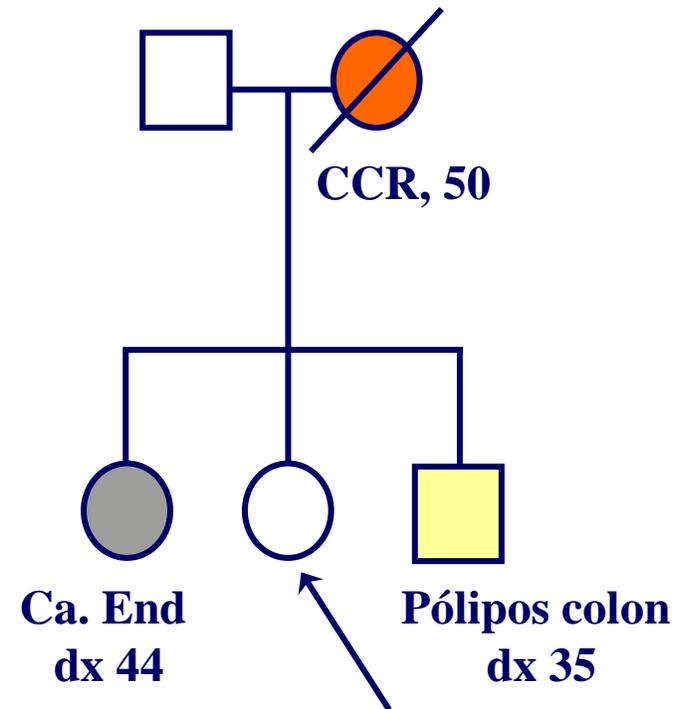
La historia familiar es dinámica



Historia Inicial



2 años más tarde



¿Cuándo debemos considerar un test genético?



¿Cuándo debemos considerar un test genético?



- El paciente tiene posibilidades razonables de ser portador de alteración genética de susceptibilidad hereditaria a cáncer

¿Cuándo debemos considerar un test genético?



- El paciente tiene posibilidades razonables de ser portador de alteración genética de susceptibilidad hereditaria a cáncer
- Existe un test genético que puede ser interpretado de forma adecuada y fiable

¿Cuándo debemos considerar un test genético?



- El paciente tiene posibilidades razonables de ser portador de alteración genética de susceptibilidad hereditaria a cáncer
- Existe un test genético que puede ser interpretado de forma adecuada y fiable
- Los resultados pueden influir en el manejo médico

¿Cuándo debemos considerar un test genético?



- El paciente tiene posibilidades razonables de ser portador de alteración genética de susceptibilidad hereditaria a cáncer
- Existe un test genético que puede ser interpretado de forma adecuada y fiable
- Los resultados pueden influir en el manejo médico
- El paciente quiere voluntariamente dicha información

¿Cuándo debemos considerar un test genético?



Indicaciones para la realización del test genético en predisposición hereditaria al cáncer

Mod 14

Síndromes asociados	Test indicado
CM, CO	BRCA1 y 2
HNPCC	MMR
Poliposis colorrectal	APC
Tiroides (medul)	RET
Sarcoma, otros	p53
Retinoblastoma	Rb1
Feocromocit./PGG	SDH
Riñón, angiomas	VHL
Melanoma, pancreas	CDKN2 ^{p16} ,



Recomendaciones de remisión a UCGC	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Mutación conocida <i>BRCA1/2</i> en línea germinal en un familiar o a nivel somático en una paciente		
Familias con un caso <ul style="list-style-type: none">- Cáncer de mama diagnosticado antes de los 30 años,- Cáncer de mama bilateral antes de los 40 años (al menos uno de los tumores),- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en la misma paciente,- Cáncer de mama TN \leq 50 años, con o sin historia familiar, o- Cáncer de ovario epitelial de alto grado (o trompa o primario peritoneal) no mucinoso, con o sin historia familiar	2	B
Familias con dos casos en familiares de primer grado <ul style="list-style-type: none">- Dos casos de cáncer de mama antes de los 50 años,- Cáncer de mama bilateral y otro caso de cáncer de mama < 50 años.,- Dos o más casos de cáncer de ovario (independientemente de la edad),- Un cáncer de mama y un cáncer de ovario en dos familiares (independientemente de la edad), o- Cáncer de mama en el varón, con historia familiar de CM/CO.		
Familias con tres o más casos afectados, al menos dos en familiares de primer grado, con CM, CO, cáncer de páncreas y/o cáncer de próstata (Gleason >7), diagnosticados a cualquier edad		

Beneficios potenciales de los tests genéticos



- Mejorar el manejo del riesgo de cáncer
- Evitar la incertidumbre acerca del riesgo de padecer cáncer
- Ayuda para tomar decisiones sobre el estilo de vida
- Información y asesoramiento para otros miembros de la familia

Riesgos potenciales de los tests genéticos



Riesgos potenciales de los tests genéticos



- Trastornos psicológicos
- Pérdida de la privacidad
- Discriminación por parte de las aseguradoras
- Falsa sensación de seguridad
- Cambios en la dinámica familiar



Interpretación del resultado del test genético

Mod 14

Familia con
mutación
conocida

OK!!

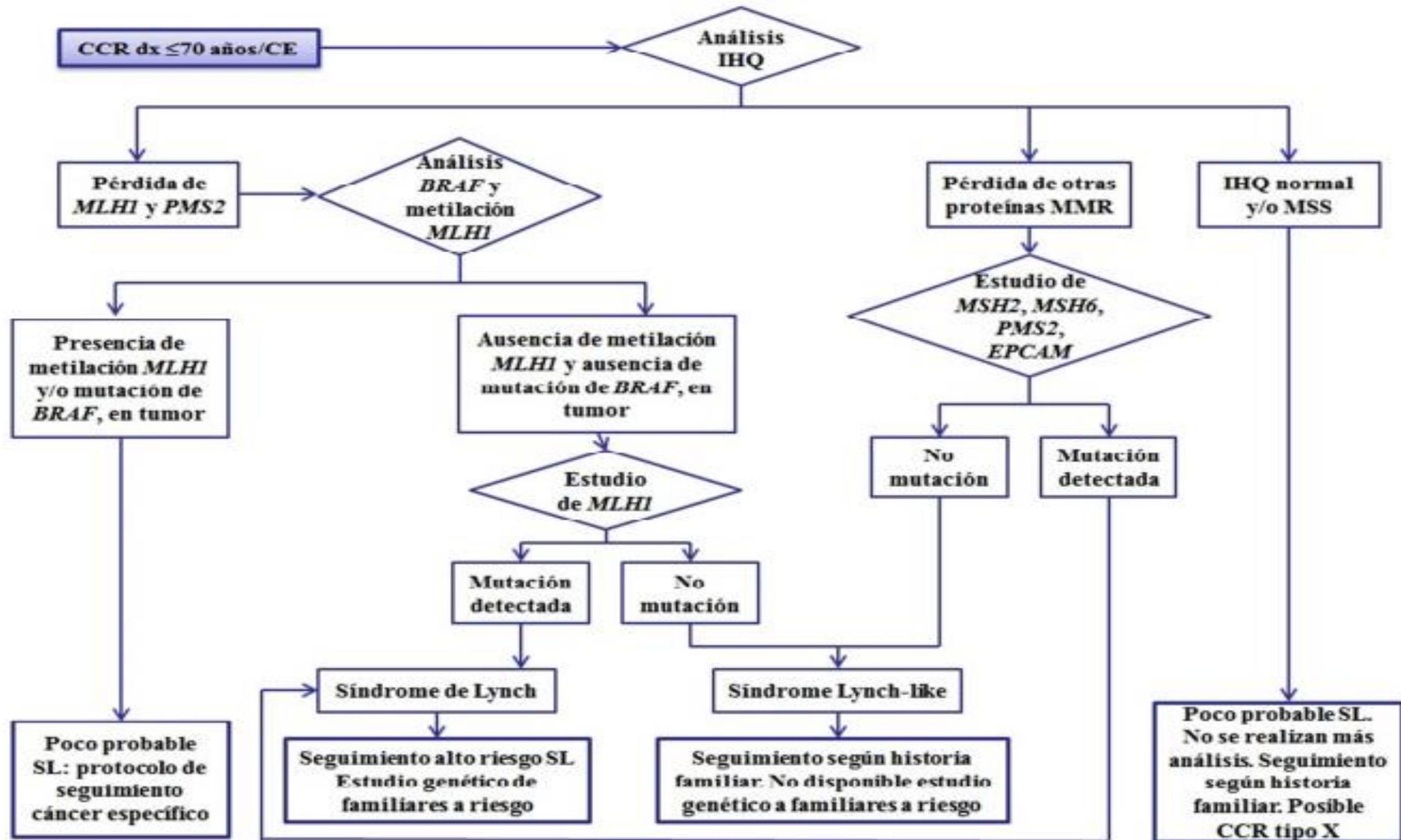
Test negativo

Familia sin
mutación
conocida

???

- ¿Probando negativo en familia positiva?
- ¿Mutación en zona no codificante?
- ¿Otros genes implicados?





Algoritmo 3. Estrategia de estudio genético de síndrome de Lynch en pacientes con cáncer colorrectal o de endometrio diagnosticado antes de los 70 años

Limitaciones de los tests genéticos



- No todas las mutaciones son detectables
- Algunas mutaciones tienen un significado incierto ó los resultados son difíciles de interpretar
- Los resultados normalmente indican **probabilidad**, no certeza, de desarrollar cáncer
- La mayoría de las medidas de intervención no tienen una eficacia probada.

FASES DEL CONSEJO GENETICO



- ESTUDIO PRECONSEJO.
- **ESTIMACION DEL RIESGO.**
- COMUNICACIÓN.
- SEGUIMIENTO.

ESTIMACION DEL RIESGO



- PENETRANCIA.
 - EXPRESIVIDAD.
 - HETEROGENEIDAD.
 - RIESGOS BASALES.
- Homogeneidad clínica
 - Homogeneidad genética
 - Heterogeneidad clínica
 - Heterogeneidad genética
 - Expresividad variable
 - Pleiotropismo



- **HETEROGENEIDAD GENETICA:**
 - DE LOCUS:** Diferentes genes → 1 síndrome.
Genes MSH2, MLH1, MSH6
 - ALELICA:** Un solo gen: diferentes síndromes
Gen RET: MEN2A, MEN2B, Enf Hirschsprung
- **CORRELACION GENOTIPO-FENOTIPO:**
 - Tipo de mutación.
 - Localización de la mutación.
 - Mutaciones adicionales.
 - Genes modificadores.

RIESGOS BASALES

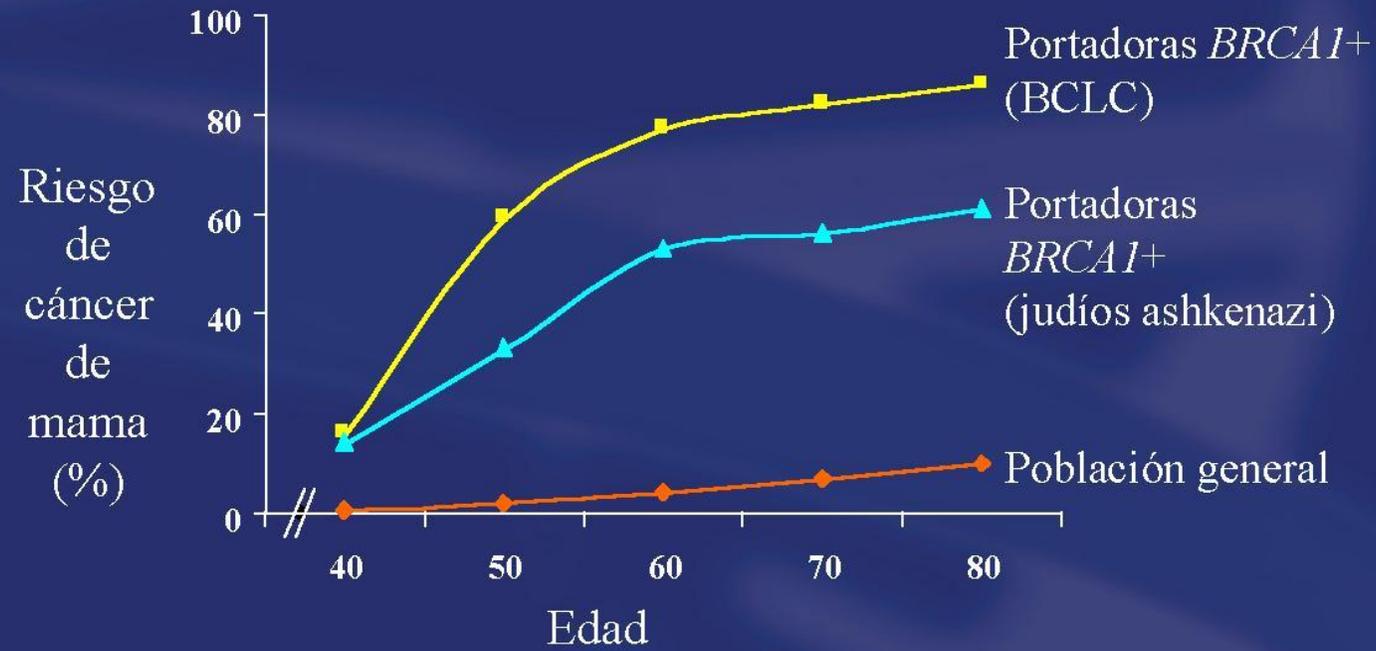


TIPO DE CANCER	INCIDENCIA (casos/año)	MORTALIDAD (casos/año)	RIESGO BAS (%)
Colon/recto	19.166	10.952	5
Pulmón	18.373	17.668	5
Melanoma cutáneo	2.157	676	2
Mama	14.934	6.381	8
Útero	4.041	1.075	2
Ovario	2.635	1.638	1
Leucemias	3.718	2.807	1
TOTAL (menos piel)	143.435	92.763	33

ESTIMACION DEL RIESGO



COMPARACIÓN DE LAS ESTIMACIONES DEL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN PORTADORAS DE MUTACIONES DEL BRCA



Easton DF y cols. *Am J Hum Genet* 1995 56:265. Struwing JP y cols. *N Engl J Med* 1997 336:1401



Modelos matemáticos

Mod 14

- Probabilidad de padecer CM:
 - Gail
 - Claus
 - BRCA-PRO

- Probabilidad de ser portadora de mutación en BRCA1/2:
 - BRCA-PRO
 - Pennsylvania University (Couch)
 - Myriad I (Shattuck-Eidens)
 - Myriad II (Frank)

RIESGO DE PORTADORES MMR+



TIPO DE CÁNCER	RIESGO
Colon/recto	78%
Endometrio	43%
Estómago	19%
Vías biliares	18%
Vías urinarias	10%
Ovario	9%
Riesgo global de cáncer	80%
Edad media	45 años

Riesgo de transmisión a la descendencia: 50%

FASES DEL CONSEJO GENETICO



- ESTUDIO PRECONSEJO.
- ESTIMACION DEL RIESGO.
- **COMUNICACIÓN.**
- **SEGUIMIENTO.**

COMUNICACION



- Naturaleza y consecuencias de la enfermedad.
- Riesgo de recurrencia.
- Posibilidades terapéuticas.
- Medidas preventivas.

- Consejo individual
 - probabilidad de ser portador
 - probabilidad de enfermar
 - probabilidad de transmitir

- Consejo prenatal
 - diagnóstico pre-implantacional

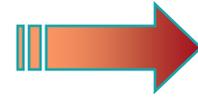
SEGUIMIENTO



SEGUIMIENTO



Seguimiento clínico

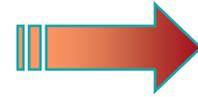


Diagnóstico precoz

SEGUIMIENTO



Seguimiento clínico



Diagnóstico precoz

Quimioprofilaxis

Seguimiento clínico

Cirugía profiláctica

Seguimiento clínico

SEGUIMIENTO



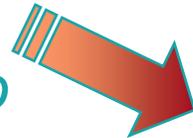
Seguimiento clínico



Diagnóstico precoz

Quimioprofilaxis

Seguimiento clínico

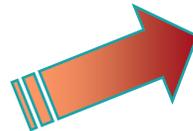


Prevención

Diagnóstico precoz

Cirugía profiláctica

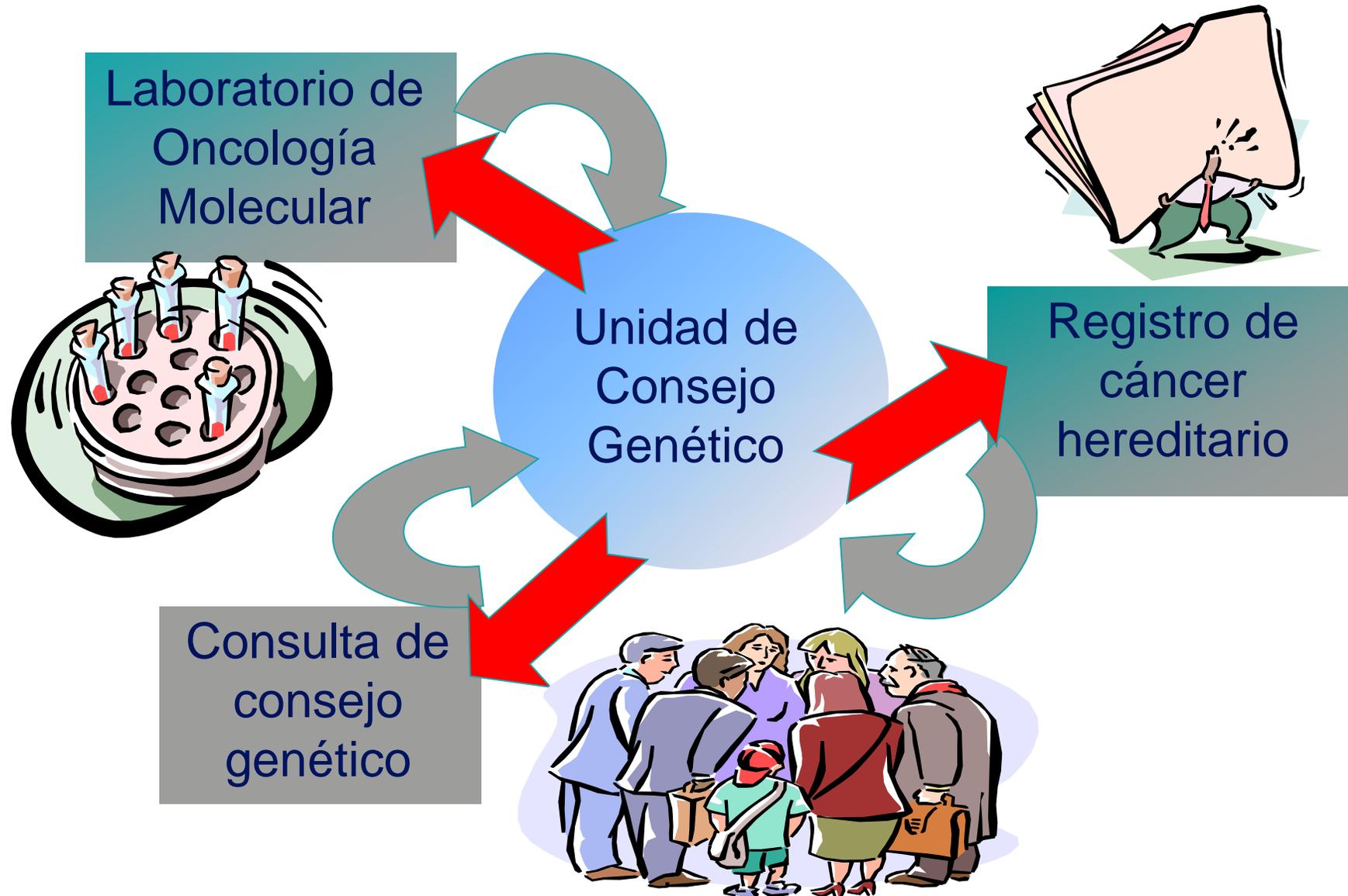
Seguimiento clínico





Recomendaciones de seguimiento	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mujeres con alto riesgo de cáncer de mama		
Instrucción y educación en la autoexploración mamaria mensual postmenstrual. Se recomienda su inicio desde los 20 años.	5	D
Exploración mamaria y de territorios de drenaje ganglionar efectuada por un médico experto en dicha exploración. Se recomienda iniciarla desde los 25 años, con una periodicidad de 6 meses.	4	C
Realización de mamografías en dos proyecciones con periodicidad anual a partir de los 30-35 años (10 años antes del diagnóstico más joven de la familia)	3b	B
Realización sistemática de RMN mamaria anual dentro del programa de seguimiento a todas las mujeres con mutación <i>BRCA1/2</i> desde los 25-30 años. Deberán realizarse entre el día 7-15 del ciclo menstrual en mujeres premenopáusicas. La mamografía y la RM mamaria se pueden hacer al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses.	2a	B
Realizar ecografía mamaria desde los 25 años si no se pudiese realizar RMN mamaria.	4	C
La mamografía y la RMN se pueden realizar al mismo tiempo de forma anual o de forma alternante cada 6 meses.	2a	B
Realización de exploración ginecológica con ecografía transvaginal (preferiblemente del día 1-10 del ciclo en mujeres premenopáusicas) y determinación sérica de CA 125 (preferiblemente después del día 5 del ciclo en mujeres premenopáusicas) con una periodicidad semestral para las mujeres con mutación <i>BRCA1/2+</i> desde los 30 años sólo debe recomendarse en mujeres que no desean cirugía de reducción de riesgo o hasta el momento de realizarla debido a que claramente es inferior.	4	C
Varones		
Autoexploración mensual desde los 35 años. No hay datos para recomendar mamografía.	5	D
Cribado de cáncer de próstata con examen rectal y PSA anual a iniciar entre los 40 años.	4	C

Modelo de Unidad de Consejo Genético en Oncología



POBLACION ATENDIDA – SECTORIZACIONES



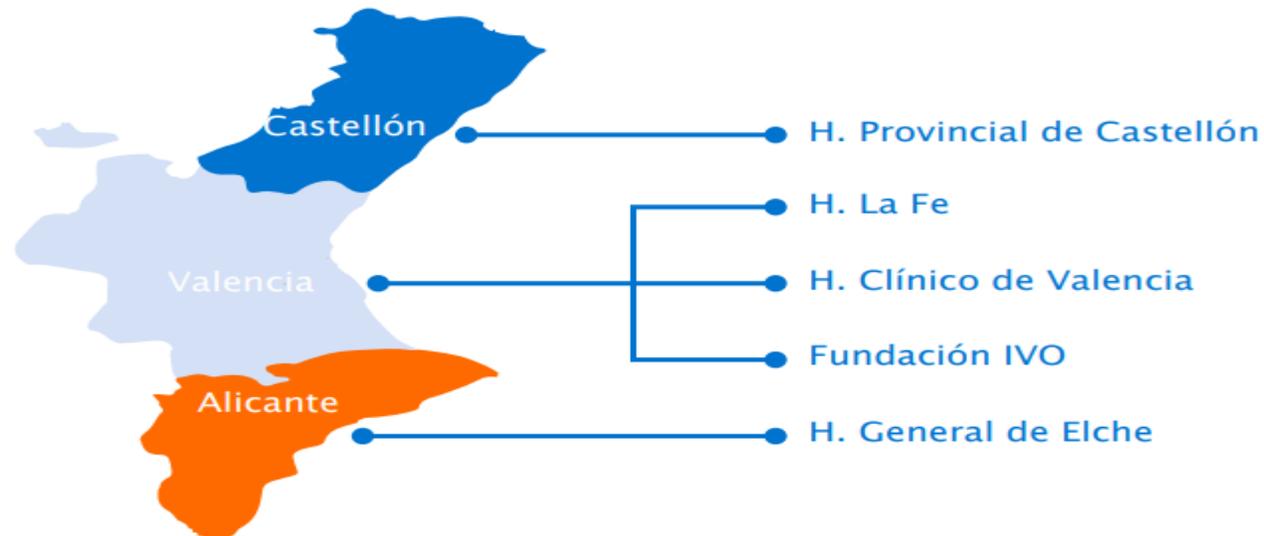
La UCGCH del Hospital La Fe forma parte de la Red de UCGC de la Conselleria de Sanitat.

En esta red existe una doble sectorización:

Por una parte todos los departamentos de salud están adscritos a una UCGC tal y como marca la resolución de 26 de Marzo del 2015, del Secretario Autonómico de Sanidad, por la que se designan Unidades de Referencia del Sistema Sanitario Público de la Comunidad Valenciana para Consejo Genético en Cáncer.

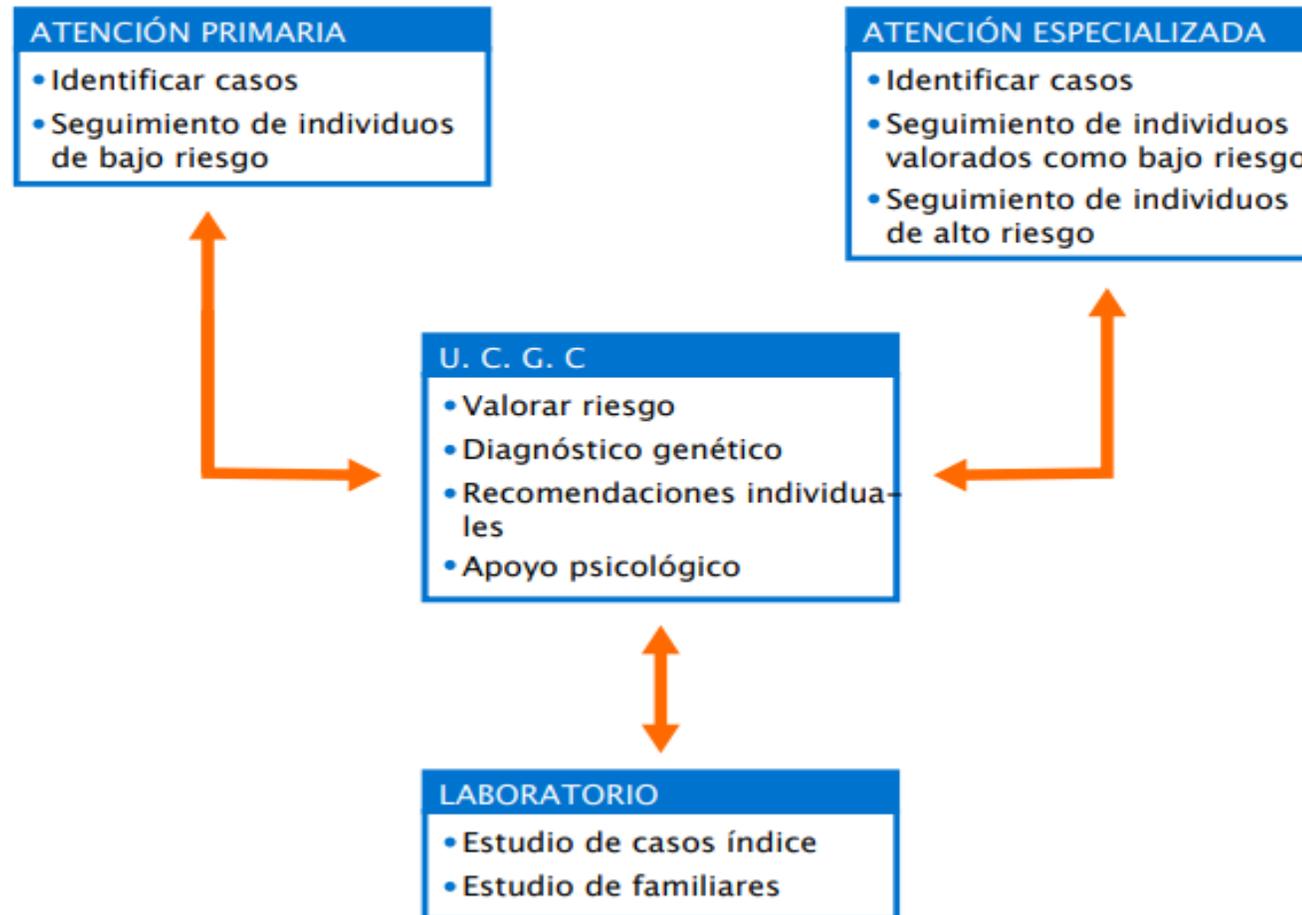
También hay tres laboratorios de referencia en la Comunitat Valenciana (CV) a los que se remiten los estudios genéticos de cada una de las unidades.

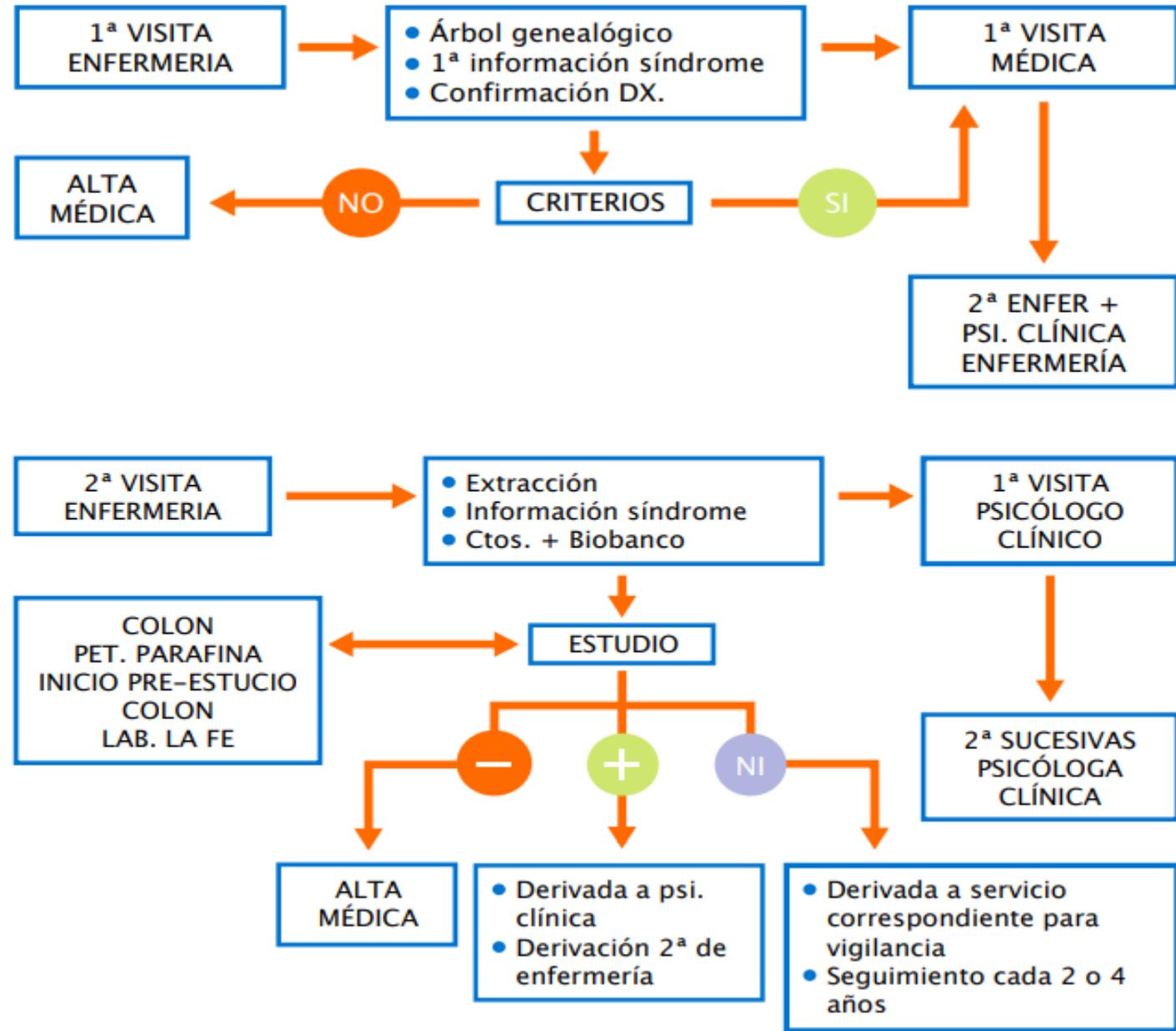
Mapa de las Unidades del Consejo Genético en el Cáncer en la Comunidad Valenciana:





Encaje de la UCGC dentro del sistema sanitario. Funciones y relaciones:





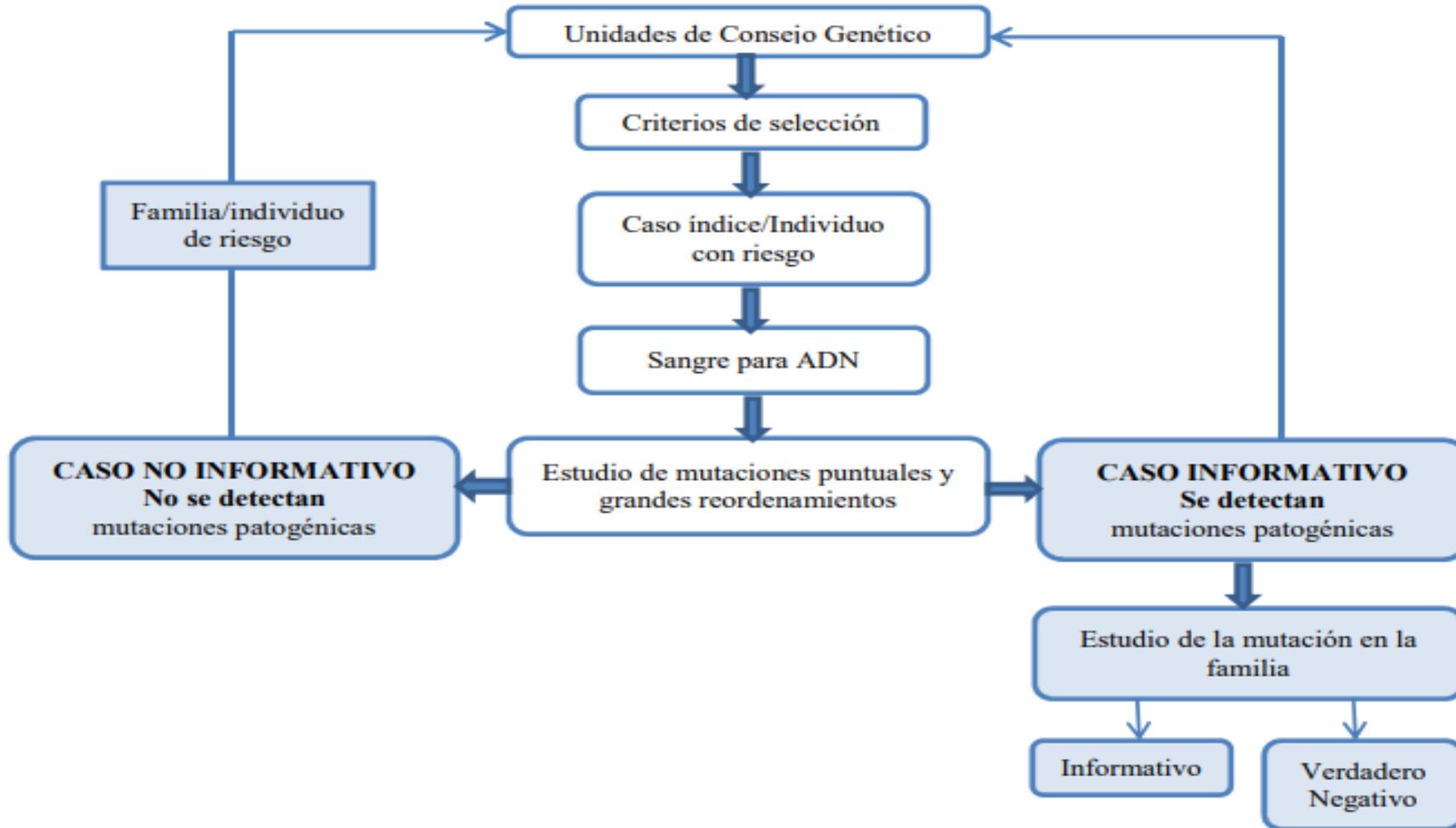


Figura 1. Algoritmo del estudio de las mutaciones en los genes predisponentes al síndrome de cáncer CMOH

CONCLUSIONES



- El consejo genético en cáncer es una nueva área de conocimiento
- Requiere preparación clínica y conocimientos de ciencia básica.
- La realización de tests genéticos es sólo una pequeña parte de esta actividad.
- Deben seleccionarse bien los tests y las personas objeto de ellos.
- Estamos hablando de riesgo y probabilidad siempre.
- El estudio del cáncer familiar está unido al del mecanismo molecular del cáncer.
- El objetivo final es disminuir la mortalidad en un segmento claro de población.
- Es un terreno multidisciplinar.



AMOH
Asociación Mama Ovario Hereditario

Cáncer Hereditario

Problemas específicos y abordaje

Marisa Cots

*AMOH Asociación Mamá
Ovario y Hereditario*





2 perfiles de pacientes

Portadores/as sanos



Portadores/as con enfermedad



Portadores sanos

- Estoy sana ahora mismo y tengo que extirparme los pechos
- Estoy sana y tengo que extirparme Ovarios y trompas
- Estoy sana y me voy a provocar una menopausia quirurgica
- Tengo que decidir si quiero tener hijos o no y con quien
- Sentimiento de CULPA si tengo hijos

Portadores con enfermedad



- A veces da respuesta a por qué padécenos o hemos padecido cáncer
- Lo importante es superar la enfermedad
- Importa la VIDA, resulta un poco más fácil decisiones como una mastectomía o extirpación de ovarios
- Me siento CULPABLE si tengo hijos



Cómo abordamos todas estas situaciones

- Afrontar una nueva realidad
- No hay prisa en tomar la decisión. Una probabilidad no es una certeza. Puedes controlarte con resonancias. Cada persona es un mundo. En pacientes el oncólogo marca tiempos.
- Una vez satisfecho tu deseo de ser madre. Terapia hormonal sustitutiva. Tratar cada efecto por separado.



- Depende de la edad que tengas no tienes que decidir ya. Preservación ovarica. Selección embrionaria.
- NO eres responsable de transmitir la mutación a tus hijos. Tus padres tampoco fueron culpables de transmitírtela a ti.



"No todo es una mutación genética heredada. Ni estamos sentenciados por ella."

← hope →



Gracias!

www.amohasociacion.org



[@amohasociacion](https://www.instagram.com/amohasociacion)



Info@amohasociacion.org

685195663