



# Síndromes de predisposición hereditaria al cancer (SPC)

## ¿infrecuentes o infradiagnosticados?

Servicio de Pediatría del H. General Dr. Balmis de Alicante



Ana Gomis  
Carmela Albert  
Claudia Gambín  
Guillermo Díez  
Inés Santana  
Marina Jiménez



# ÍNDICE

01

**Introducción a los SPC**

02

**Casos clínicos**

03

**Diagnóstico y seguimiento**

04

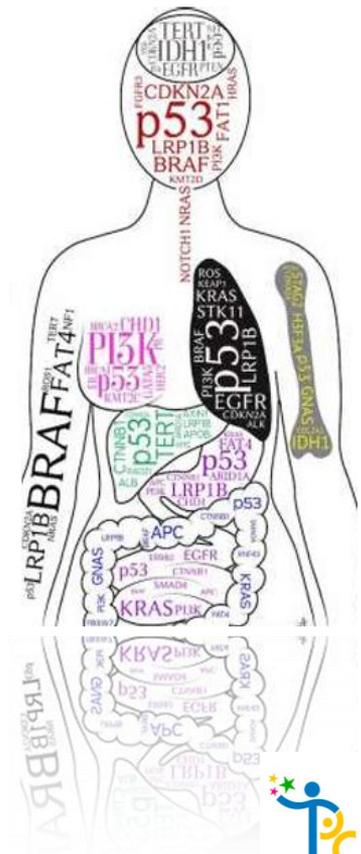
**Conclusiones**

05

**Bibliografía**

# INTRODUCCIÓN A LOS SPC

- El cáncer infantil supone la primera causa de muerte por enfermedad en menores de 18 años
- Enfermedad de base genética causada por la acumulación de mutaciones (favorecidas por factores intrínsecos/extrínsecos)
- Hasta un 10% de pacientes pediátricos presentan mutaciones germinales. Estas mutaciones confieren susceptibilidad o riesgo genético confirmando el diagnóstico de síndrome de predisposición hereditaria al cáncer

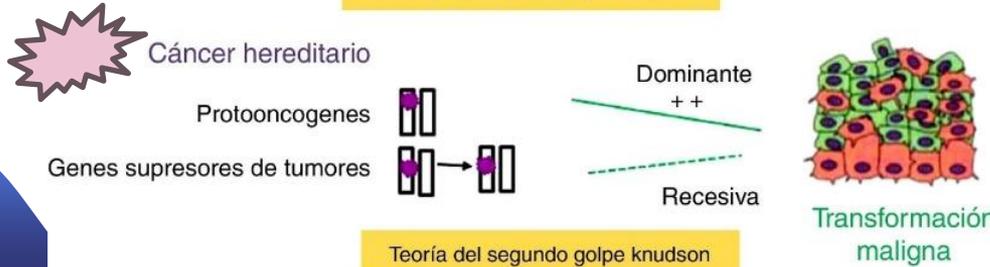
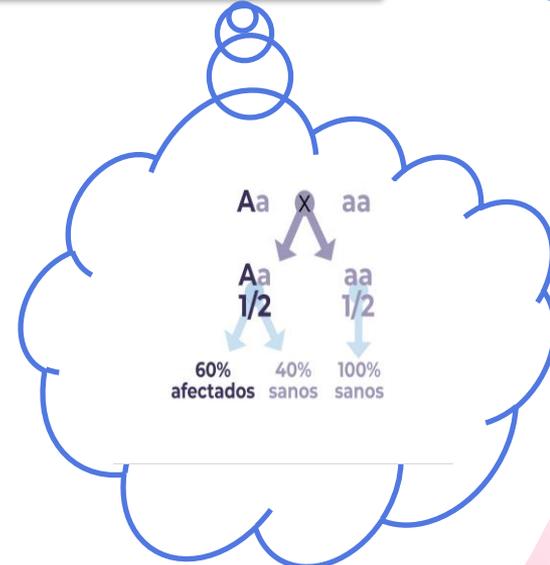
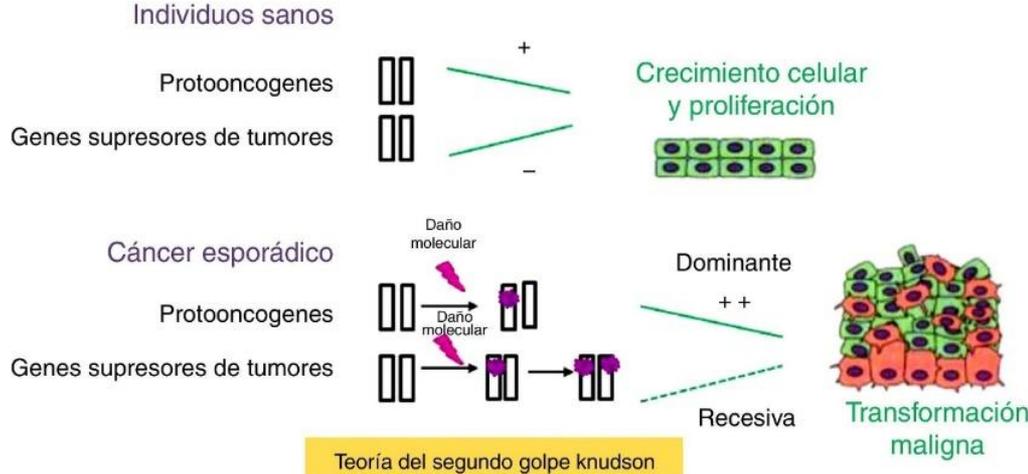


# Patrón de herencia de los SPC

Portador de la mutación germinal presenta un 50% de probabilidad de transmitir el alelo alterado

Patrón autosómico dominante

+ probabilidad de cáncer que la población general



Carrasco Salas P, Lapunzina P, Pérez-Martínez A. Predisposición genética al cáncer infantil. An Pediatr. 2017;87(3):125-127

1 - Malformaciones congénitas

2 - Dismorfias faciales

3 - Retraso intelectual

4 - Alteraciones del crecimiento

5 - Lesiones dermatológicas

6 - Trastornos hematológicos

7 - Inmunodeficiencias



Manchas café con leche (NF1)



Efélides axilares (NF1)



Hemangiomas cutáneos (SBW)

## Central and peripheral nervous system tumors

Acoustic/vestibular schwannoma  
Atypical teratoid/rhabdoid tumor  
Choroid plexus carcinoma  
CNS hemangioblastoma  
Malignant nerve sheath tumors  
Medulloblastoma (sonic hedgehog, desmoplastic, nodular)  
Neurofibroma (two or more or one plexiform neurofibroma)  
Optic pathway glioma  
  
Pineoblastoma  
Pituitary blastoma  
Subependymal giant cell astrocytoma

## Non-CNS solid tumors

Adrenocortical carcinoma  
Anaplastic rhabdomyosarcoma  
Basal cell carcinoma  
Carcinoid tumor  
Cardiac rhabdomyoma  
Ciliary body medulloepithelioma  
  
Gastrointestinal cancer  
  
Cribriform-morular variant of papillary thyroid cancer  
Desmoid tumor  
Endolymphatic sac tumors (ELST)  
Gastrointestinal stromal tumor (GIST)  
Hepatoblastoma  
Malignant rhabdoid tumor  
Medullary thyroid cancer  
Melanoma  
Multinodular goiter  
Myxoma  
Nasal chondromesenchymal hamartoma  
Osteosarcoma (dx <10 y)  
Parathyroid carcinoma  
Pheochromocytoma/paraganglioma  
Pleuropulmonary blastoma  
Retinal hemangioblastoma  
Retinoblastoma

## Renal and genitourinary tumors (non-rhabdoid)

Botryoid-type embryonal rhabdomyosarcoma  
Cystic nephroma  
Gonadoblastoma  
Gynandroblastoma  
Juvenile granulosa cell tumor  
Large cell calcifying Sertoli-Leydig cell tumor (testicular)  
Ovarian Sertoli-Leydig cell tumor  
  
Renal angiomyolipoma  
  
Renal cell carcinoma  
Renal sarcoma  
Urothelial cell carcinoma  
Wilms tumor (bilateral/multifocal)

# ¿Qué son los SPC?

- Conjunto de enfermedades, de **origen genético** que confieren una mayor **susceptibilidad** al desarrollo de **tumores** desde edades muy precoces. Suelen tener unas **características clínicas** sugestivas
- Suelen tener **agregación familiar** y existen casos de tumores en familiares por debajo de los 40 años
- **Tumores característicos:** carcinoma de plexos, gliomas de vías ópticas, carcinomas suprarrenales o paragangliomas
- Actualmente no existen guías de adaptación de tratamiento pero sí guías de seguimiento para la detección precoz
- La identificación precoz de estos pacientes los incluirá en un programa de **seguimiento específico** para la **detección precoz** y derivación a unidades de referencia **cuando esté indicado**

## Childhood cancer, indication for referral to a clinical geneticist?

*If your patient fulfills one or more of the criteria mentioned below (one or more circles filled), he or she may benefit from referral to a clinical geneticist.*

### 1. Family history of the child with cancer

- $\geq 2$  malignancies at childhood age ( $\leq 18$  years of age)
  - a first degree relative (parent or sibling) with cancer  $< 45$  years of age
  - $\geq 2$  second degree relatives with cancer  $< 45$  years of age on the same side of the family
  - the parents of the child with cancer are related, i.e. consanguineous
- 

### 2. A person with one of these tumors in childhood

- |  |   |   |
|--|---|---|
| <input type="radio"/> Adrenocortical carcinoma         | <input type="radio"/> JMML                                    | <input type="radio"/> Pleuropulmonary blastoma      |
| <input type="radio"/> Atypical teratoid rhabdoid tumor | <input type="radio"/> Low hypodiploid ALL                     | <input type="radio"/> Pituitary blastoma            |
| <input type="radio"/> Cerebellar gangliocytoma         | <input type="radio"/> Malignant peripheral nerve sheath tumor | <input type="radio"/> Pineoblastoma                 |
| <input type="radio"/> Choroid plexus carcinoma         | <input type="radio"/> Medullary thyroid carcinoma             | <input type="radio"/> Retinoblastoma                |
| <input type="radio"/> Endolymphatic sac tumors         | <input type="radio"/> Medulloblastoma                         | <input type="radio"/> Schwannoma                    |
| <input type="radio"/> Hemangioblastoma                 | <input type="radio"/> Optic glioma                            | <input type="radio"/> Subependymal giant cell tumor |
| <input type="radio"/> Hepatoblastoma                   | <input type="radio"/> Ovarian sertoli-leydig cell tumor       |   |

**Or**  A cancer of adult age, i.e. colorectal cancer, ovarian cancer, basal cell carcinoma etc.

## Childhood cancer, indication for referral to a clinical geneticist?

3. ○ **A child with two malignancies** one of those with onset < 18 years of age (unless the 2nd malignancy is consistent in time and/or tissue type with these expected from their treatment regimen).

---

4. ○ **A child with cancer and congenital anomalies or other specific symptoms**

<i>Sign</i>	<i>Think of</i>
Congenital anomalies	Organs, bones, oral clefting, teeth, eyes, ears, brain, urogenital anomalies, etc.
Facial dysmorphisms	
Intellectual disability	
Aberrant growth	Length, head circumference, birth weight, asymmetric growth
Skin anomalies	Aberrant pigmentation i.e. > 2 café-au-lait spots, vascular skin changes, hypersensitivity for sunlight, multiple benign tumors of the skin
Hematological disorders	Pancytopenia, anemia, thrombocytopenia, neutropenia
Immune deficiency	

---

5. ○ **A child with excessive treatment toxicity**

Tabla I. Síndromes de predisposición genética a cáncer (SPC) infantil más frecuentes.

SPC	Incidencia	Gen	Herencia	Tipo de tumor
CMMR	1/1.000.000	<i>MSH2</i> <i>MSH6</i> , <i>MLH1</i> <i>PMS2</i>	AR	- Cáncer de colon - Tumor SNC - Leucemia y linfoma
<b>DICER 1</b>	Raro (<500)	<i>DICER1</i>	AD	- Blastoma pleuropulmonar - Tumor maligno del estroma de los cordones sexuales
Neuroblastoma familiar	Raro	<i>ALK</i>	AD	- Neuroblastoma - Ganglioneuroblastoma - Ganglioneuroma
Neoplasia endocrina múltiple tipo I	2-10/100.000	<i>MEN1</i>	AD	- >20 tumores endocrinos y no endocrinos
Neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN2A/MEN2B), carcinoma medular de tiroides familiar (FMTC)	1/25.000	<i>RET</i>	AD	- Adenoma paratiroideo - Feocromocitoma - Carcinoma medular tiroides
<u>Neurofibromatosis tipo I</u>	1/3.000	<i>NF1</i>	AD	- Tumor maligno de la vaina del nervio periférico - Glioma del nervio óptico
Neurofibromatosis tipo II	1/25.000	<i>NF2</i>	AD	- Schwannomas, meningiomas,ependimomas y astrocitomas
<u>Paraganglioma Feocromocitoma</u>	1/1.000.000	<i>SDHA</i> <i>SDHA2F</i> <i>SBHB</i> <i>SDHC</i> <i>SDHD</i> , <i>TMEM127</i> <i>MAX</i>	AD	- Paragangliomas - Feocromocitomas
Peutz-Jeghers	1/120.000	<i>STK11</i>	AD	- Pólipos hamartomatosos - Cáncer de colon, gástrico, páncreas, mama y ovario
Poliposis adenomatosa familiar	1/8.000 - 13.000	<i>APC</i>	AD	- Poliposis adenomatosa familiar (FAP) - Adenocarcinoma gástrico
Retinoblastoma hereditario	1/15.500 - 20.000	<i>RB1</i>	AD	- Retinoblastoma - Sarcomas
<u>Síndrome de Li Fraumeni</u>	1/5.000 - 20.000	<i>TP53</i>	AD	- Sarcoma - Leucemia - Tumores SNC
Síndrome de poliposis juvenil	1-1,5/100.00	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	AD	- Pólipos gastrointestinales hamartomatosos
Síndrome de tumor hamartoma PTEN	1/200.000	<i>PTEN</i>	AD	- Cáncer de tiroides, mama y endometrio
Síndrome de predisposición tumor rabdoide	1-8/1.000.000	<i>SMARCA4</i> <i>SMARCB1</i>	AD	- Tumor teratoide/rabdoide

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; CMMR: síndrome de cáncer de reparación de desajuste constitutivo.

01

# Feocromocitoma/ Paraganglioma hereditario

---

# HISTORIA CLÍNICA



**Edad:** 14 años  
**Género:** masculino

**Antecedentes familiares:**  
Padres y hermana (por parte de madre asintomáticos)



**Sudoración profusa**

**Taquicardia**

**Traumastimo abdominal**

**Hipertensión arterial**

**Masa abdominal**

# DIAGNÓSTICO



## Dx sospecha

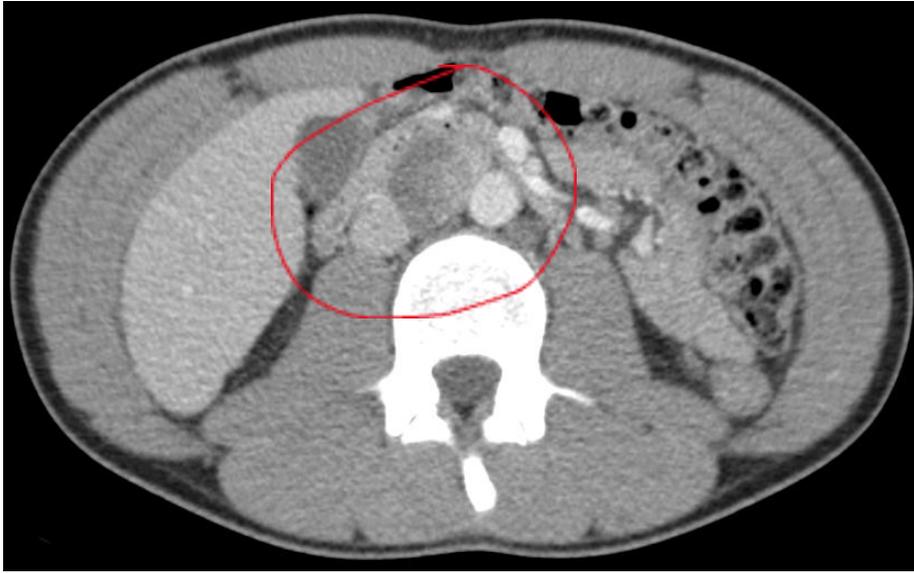
Clínica (HTA, sudoración,  
taquicardia) + masa abdominal  
Dx diferencial – neuroblastoma



## Pruebas de imagen

Ecografía  
TC abdominal  
RMN abdominal  
Gammagrafía MIBG 123 I





## Anatomía patológica

PARAGANGLIOMA

# DIAGNÓSTICO



## Dx sospecha

Clínica (HTA, sudoración,  
taquicardia) + masa abdominal  
Dx diferencial – neuroblastoma



## Pruebas de imagen

Ecografía  
TC abdominal  
RMN abdominal  
Gammagrafía MIBG 123 I



## Pruebas de laboratorio

Catecolaminas elevadas en  
orina

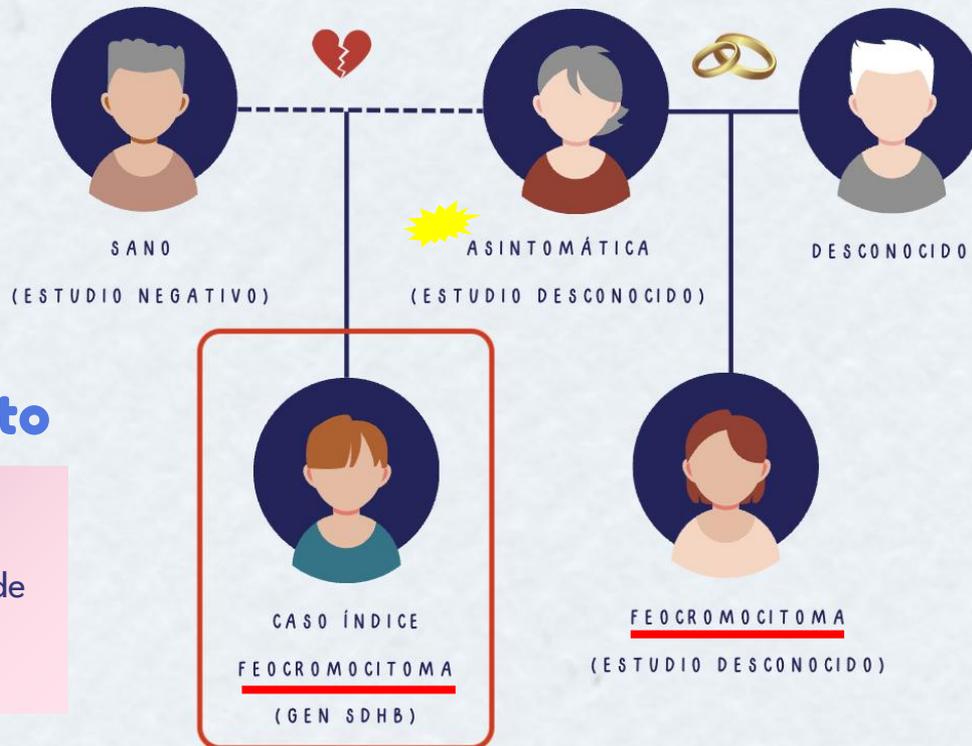


## Estudio genético !

Mutación en el gen SDHB

## Tratamiento

Bloqueo alfa +  
cirugía → libre de  
enfermedad

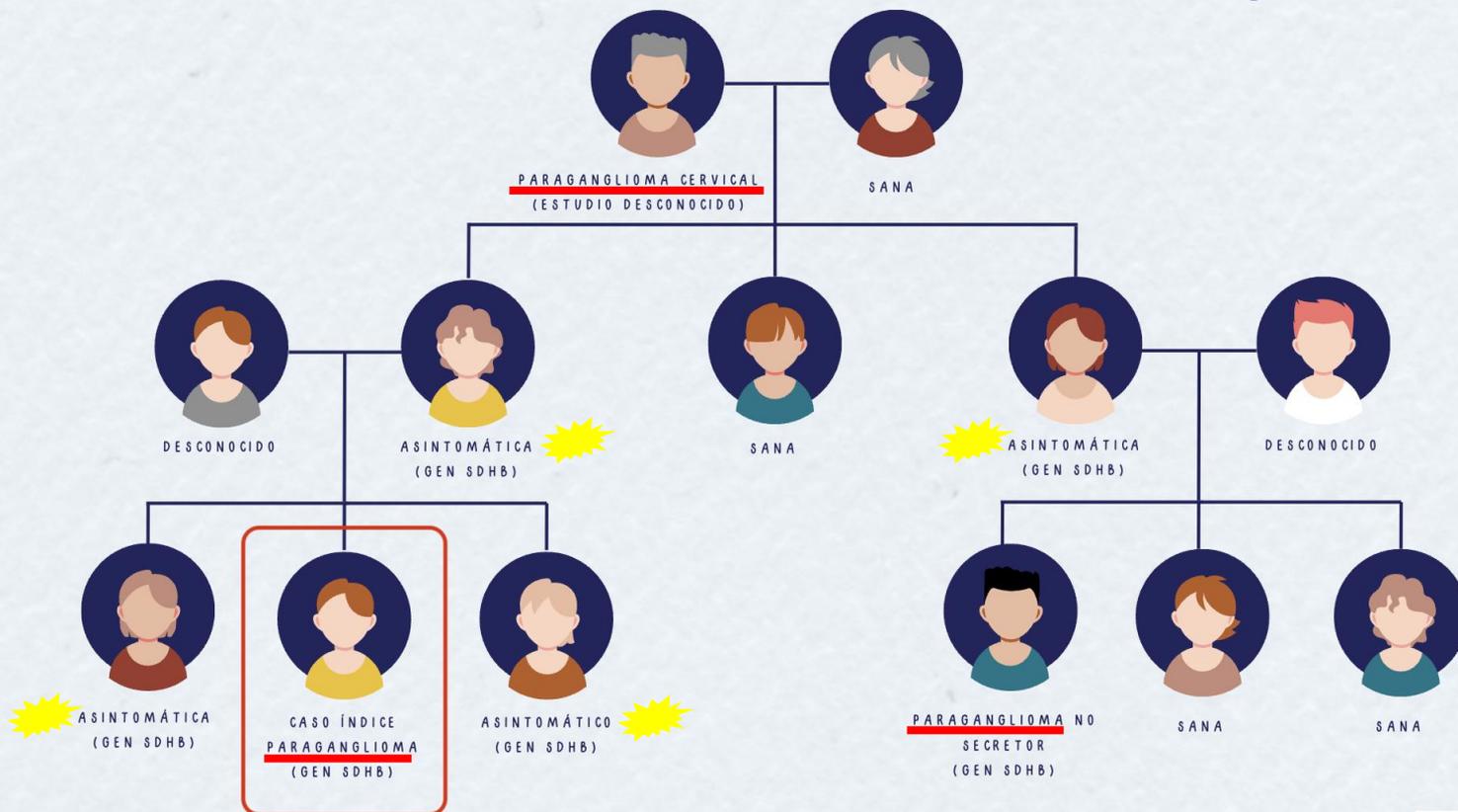


PORTADOR  
ASINTOMÁTICO

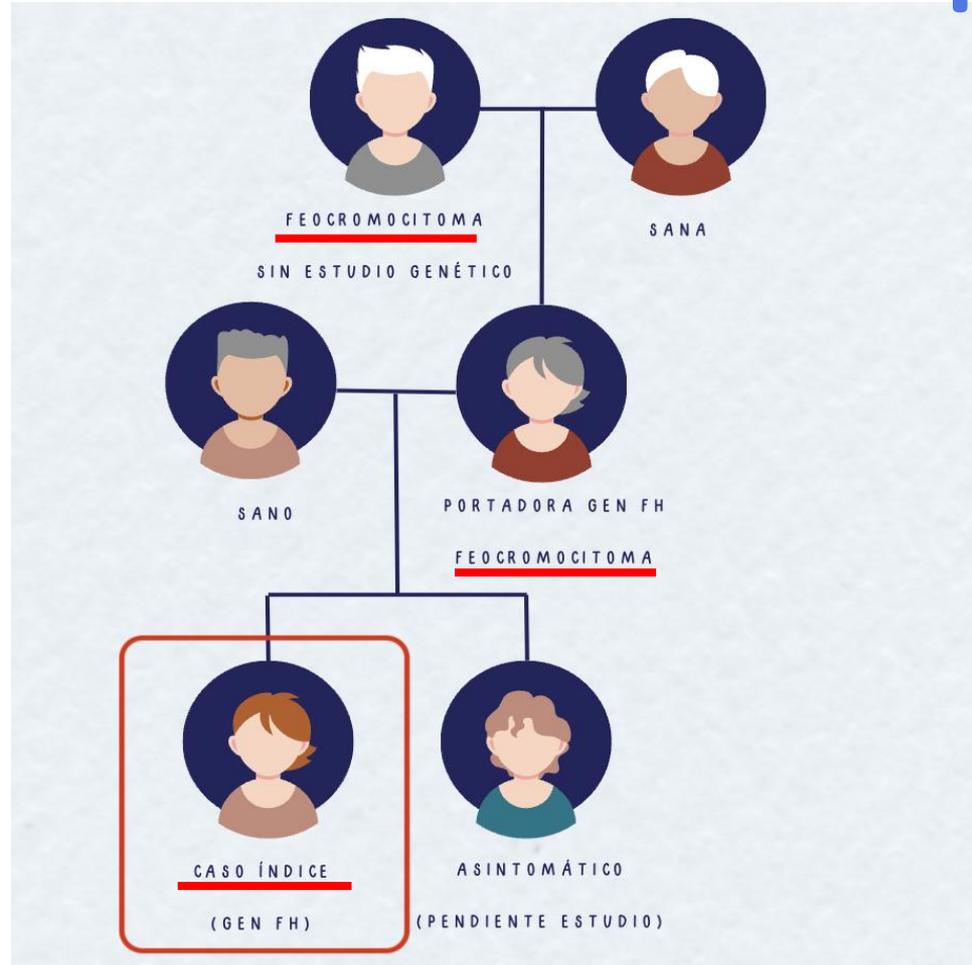


AFECTO

# Otros casos en nuestro Hospital



# Otros casos en nuestro Hospital



# SÍNDROME DE PARAGANGLIOMA-FEOCROMOCITOMA HEREDITARIO (FEO/PGL)

## Patología

Feocromocitoma (medula suprarrenal):  
aumento de catecolaminas

Paraganglioma (tejido neuroendocrino  
a lo largo del eje paravertebral)

## Simpáticos

- Localización: mediastino inferior, abdomen y pelvis
- Suelen ser secretores (catecolaminas)

## Parasimpáticos

- Localización: base de cráneo, cuello y mediastino superior
- No secretores

## Prevalencia

0,1-0,6%

Pacientes con hipertensión

5%

Pacientes con incidentaloma suprarrenal

## Síntomas



Efecto masa: dolor abdominal, compromiso de pares craneales, etc



Catecolaminas: HTA, cefalea, diaforesis, palpitaciones, ansiedad, etc

# DIAGNÓSTICO

## ESTUDIO GENÉTICO

Mutaciones más frecuentes:

**RET, VHL, MEN1, SDHB,  
SDHC y SDHD**

Indicaciones:

- Paragangliomas (todos)
- FEO/PGL con características sindrómicas específicas
- FEO/PGL en infancia y adolescencia
- Feocromocitoma sin historia familiar:
  - Edad < 40 años
  - Bilateralidad

**Paragangliomas malignos** (mayor riesgo de metástasis) en la infancia, asociados a mutaciones en **SDHB**, y **feocromocitomas malignos** asociados a mutaciones en los genes **RET, VHL y NF1**

Incidencia de un síndrome hereditario en casos aparentemente esporádicos es de hasta el 25 %

# SEGUIMIENTO



## Determinaciones bioquímicas

Determinación anual de metanefrinas libres en plasma y fraccionadas en orina  
Diagnóstico → cifras superiores x4 del de los valores normales



## Pruebas de imagen

<b>Tumor primario</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- TAC de tórax, abdomen y pelvis</li><li>- RMN de base de cráneo y cuello</li></ul>
<b>Gen SDHC/SDHD</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- RMN/TAC de cuello y base de cráneo cada 2 años</li><li>- RMN corporal cada 4 años</li><li>- Gammagrafía MIBG I123 cada 4 años</li></ul>
<b>Gen SDHB</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- RMN/TAC de tórax, abdomen, pelvis cada 2 años</li><li>- Gammagrafía MIBG I123 cada 4 años</li></ul>

# PRONÓSTICO



Causas más frecuentes de **morbimortalidad** → **complicaciones cardiovasculares agudas** (muerte súbita, miocardiopatía aguda por estrés, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca...)



**Evolución metastásica o recurrencia** en aproximadamente el **15%** de los casos, especialmente en aquellos pacientes con **predisposición genética**



Enfermedad **localizada** (benigna) → **supervivencia > 85%**

Feocromocitomas/paragangliomas **malignos** → **supervivencia** a los 5 años entre **50-70%** (depende de la extensión de la diseminación y los órganos afectados)



02

# Neurofibromatosis tipo 1

Enfermedad de Von Recklinghausen (NF1)

---

# HISTORIA CLÍNICA



**Edad:** Mujer de 3 años

**Remitida a ONI:** gliomas de nervios ópticos en progresión

## Antecedentes familiares:

- Madre con NF 1 (manchas café con leche) sin estudio genético ni otras patologías
- Bisabuela materna con manchas café con leche

## Antecedentes personales



**Manchas café con leche desde el nacimiento**

Derivación a Neuropediatría

**Glioma de nervio óptico bilateral (GO)**

Asintomática

**Diagnóstico de Neurofibromatosis tipo 1**

Heterocigoto para variante patogénica en el gen **NF1**



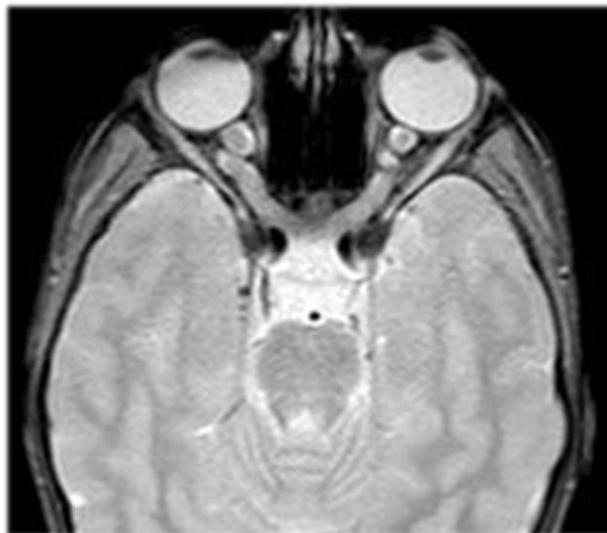
4 meses  
Manchas café con leche  
**RMN → gliomas ópticos  
bilaterales**



3 años y 5 meses  
Progresión de los gliomas  
**Derivación a ONI**



3 años y 8 meses  
Inicio de quimioterapia  
con **Vinblastina**





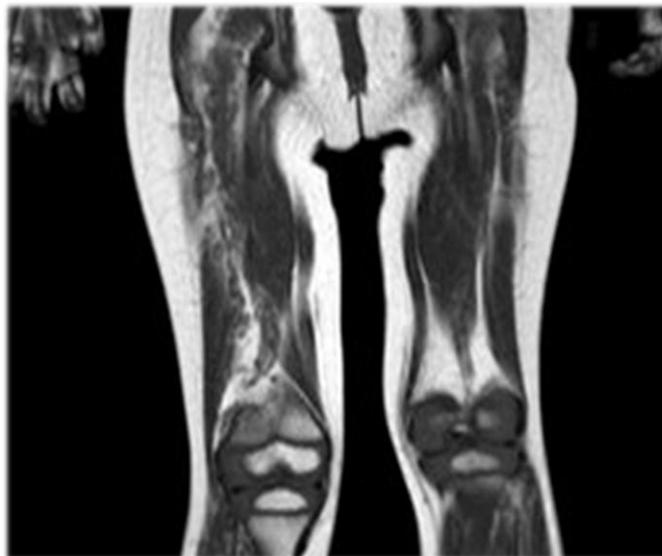
18 meses  
Derivación a  
traumatología por  
**dismetría de MMII**



RM total body  
**NF plexiforme (NFP)** que  
afecta a nervio ciático

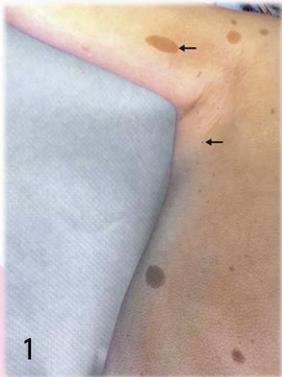
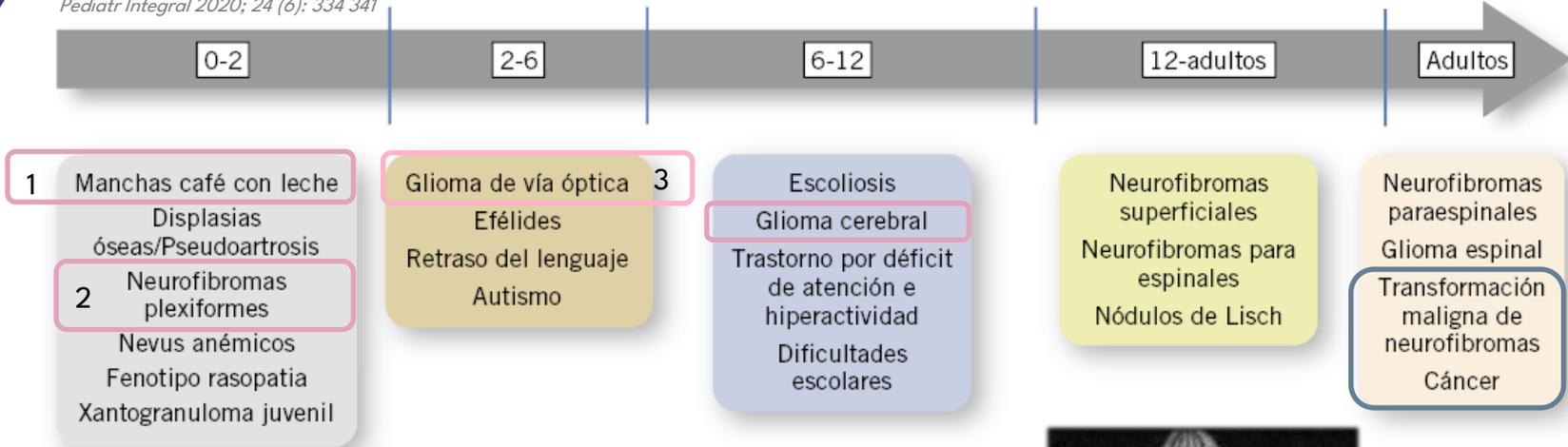


Inicio de terapia con  
**Selumetinib**



# CLÍNICA

Duat Rodriguez A. Neurofibromatosis tipo 1.  
Pediatr Integral 2020; 24 (6): 334-341



# DIAGNÓSTICO



## Clínico

Al menos, 2 de los siguientes criterios diagnósticos de NF1

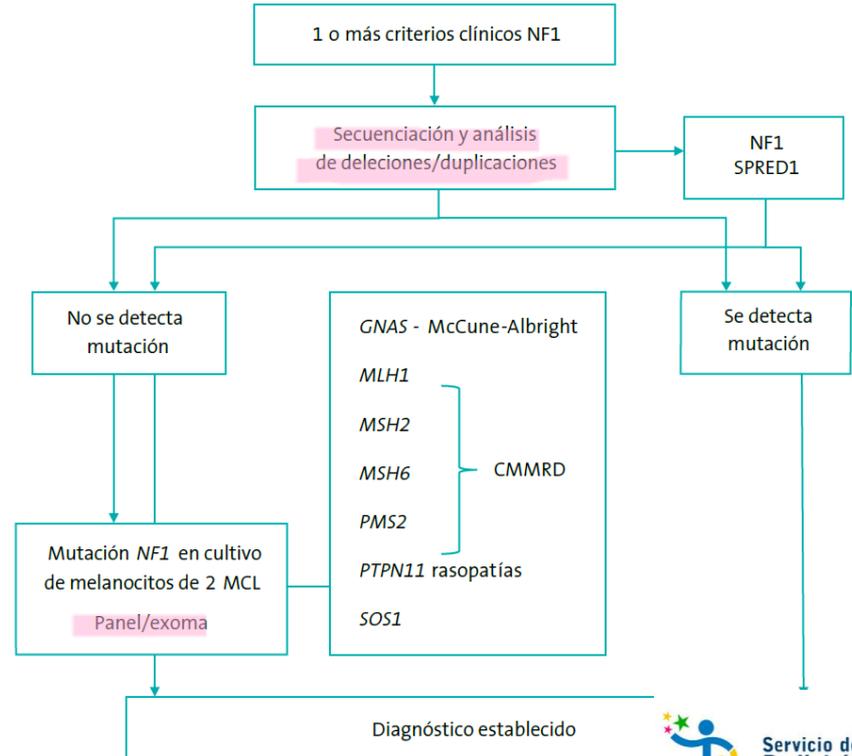
	Frecuencia en niños
- Al menos, 6 manchas café con leche de diámetro superior a 5 mm en prepúberes y superior a 15 mm en los púberes	99-100%
- Presencia de moteado axilar e inguinal (efélides)	90%
- Dos o más nódulos de Lisch	40%
- Al menos, 2 neurofibromas o bien un neurofibroma plexiforme	40%
- Glioma de vía óptica	30%
- Lesión ósea sugerente de NF1: displasia de esfenoides, displasia o adelgazamiento de la cortical de huesos largos con o sin pseudoartrosis	<10%
- Un familiar de primer grado con NF1 definida	30%

Mutación en el **gen supresor de tumores NF1** localizado en el  **cromosoma 17q11.2** que sintentetiza la proteína Neurofibrina 1 → Inhibe la **vía de quinasas RAS-MAPK**  
La alteración del gen → activación incontrolada de la vía RAS (**rasopatía**) que causa la **predisposición al crecimiento tumoral**



## Genético

Hernández Muela S, Navío Anaya M, De la Osa Langreo A, Gargallo P, Menor F, Zúñiga A, et al. Neurofibromatosis tipo 1. *Protoc diagn ter pediatr.* 2022;1:341-352



# SEGUIMIENTO

- Inspección exhaustiva de la piel: descripción de lesiones en número y distribución ya sean MCL, efélides o neurofibromas
- Exploración física:
  - Desarrollo auxológico: peso, talla, perímetro craneal (PC)
  - Desarrollo puberal
  - Tensión arterial
  - Agudeza visual y fondo de ojo (FO)
  - Examen cardiovascular
  - Exploración de columna vertebral
  - Examen específico de otros órganos si aparecen síntomas
- Exploración neurológica central y periférica
- Exploración de otros aspectos del neurodesarrollo
  - Desarrollo del lenguaje
  - Desarrollo académico
  - Desarrollo psicosocial



Campimetría, visión de color, pupilas, iris, OCT

## Cribado de glioma de vías ópticas

< 8 años

8 - 18 años

Revisión OFT  
cada 12 meses

Revisión OFT  
cada 24 meses

- ! • Normal: no indicación de neuroimagen
- Examen OFT alterado o no fiable → RM cerebral

**Detección de glioma óptico:** control cada 6-12 meses con neuroimagen y derivación a Oncología si progresión



Cribado de NFP

→ RM total body

# TRATAMIENTO

## Gliomas de vía óptica

Manejo conservador

Si progresión → **Quimioterapia: Vinblastina**

2º línea (vincristina/carboplatino)

Evitar radioterapia → Riesgo de tumores 2º y vasculopatía

## Neurofibromas cutáneos

Sintomático → Antihistamínicos o gabapentina

Estético → Exéresis quirúrgica

## Neurofibromas plexiformes

Pequeños y superficiales → Exéresis quirúrgica

Grandes y profundos → **Selumetinib**

**Contraindicada radioterapia** → Riesgo de inducir MPNST\* 



## Selumetinib

Primer y único fármaco aprobado en la UE (2021) para el tratamiento de NFP inoperables

Indicado como **monoterapia oral > 3 años**

Inhibidor de las MEK

\*MPNST: “Malignant peripheral nerve sheath tumors” o tumor maligno de la vaina de nervio periférico

# TRATAMIENTO

**Gliomas de vía óptica**

**Neurofibromas cutáneos**

**Neurofibromas plexiformes**



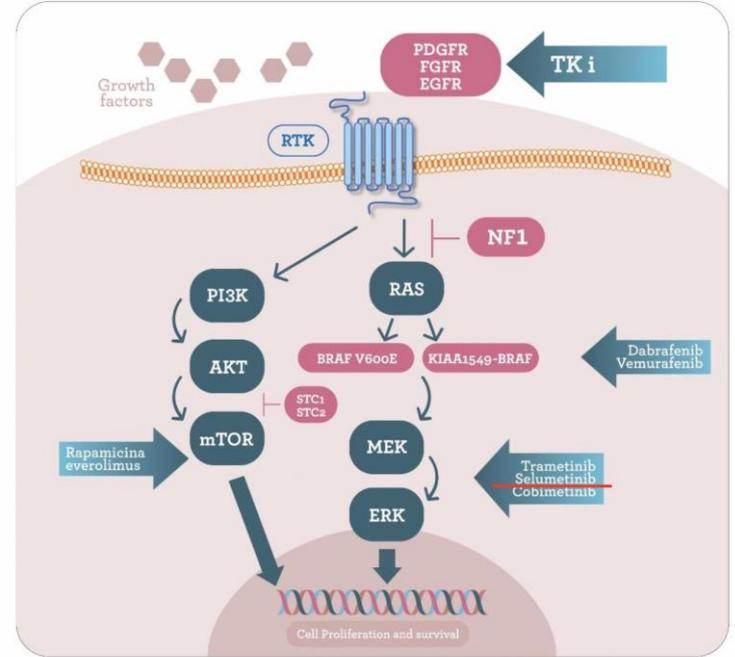
**Selumetinib**

Manejo conservador  
Si progresión →  
2º línea (vincristina)  
Evitar radioterapia

Sintomático → A  
Estético → Exéresis

Pequeños y superficiales  
Grandes y profundos  
**Contraindicada**

Primer y único fármaco  
tratamiento de NF1  
Indicado como monoterapia  
Inhibidor de las MEK



Grupo de TUMORES CEREBRALES de la SEHOP

# Casos en nuestro Hospital

8 pacientes con NF en tratamiento con Selumetinib

3 varones y 5 mujeres:

- 4 gliomas ópticos
- 1 ganglioneuroma
- 8 neurofibromas plexiformes: 2 ciáticos, 2 cervicales, 1 cerebral, 2 cutáneos y 1 pélvico
- 2 hamartomas
- 1 adenoma hipofisario

2 pacientes con NF en tratamiento con Vinblastina

2 varones:

- 2 gliomas ópticos
- 2 hamartomas supra e infratentoriales
- 1 neurofibroma cutáneo

03

# Síndrome de Li - Fraumeni

---

# HISTORIA CLÍNICA



**Edad:** varón de 7 meses

**Antecedentes personales:**  
Seguimiento en Cirugía Pediátrica  
por ectasia pielocalicial

**Antecedentes familiares:**

Padre y madre sanos  
Hermanas de 12 y 9 años sana  
Abuela paterna sarcoma  
(fallece a los 44 años)



**Ecografía abdominal**

Nódulo suprarenal izquierdo  
Sospecha Dx: tumor de estirpe neural

**Orina de 24h**

Catecolaminas normales

**RMN**

Sospecha Dx: tumor adrenocortical

**Cirugía**

Tumor oncocítico suprarenal  
**Mutación P53**

**Cirugía**

Tumor oncocítico  
suprarrenal  
**Mutación P53**

**Oncología  
Pediátrica**

↓  
**ONCOMINE**



↓  
Variante patogénica p53

**Unidad de  
Consejo  
Genético (Elche)**

Estudio en línea germinal  
familiar

**Seguimiento en  
Oncología  
Pediátrica**

(GEN TP53 (chr17:7574017, NM\_000546.6):c.1010G>A;  
p.Arg337His; VAF 76.84% 1999)

**Padre y hermana de 9  
años con mutación P53**

**Li-Fraumeni (SLF):** Síndrome de predisposición familiar que da lugar a múltiples formas de cáncer que pueden aparecer desde la edad infantil hasta la adulta

1969: Frederick Li y Joseph Fraumeni Jr



## Enfermedad hereditaria

- Transmisión autosómica dominante
- Alta penetrancia
- Expresividad variable
- Agregación familiar
- 70% mutaciones germinales en el gen TP53



## Prevalencia

- Desconocida
- Patología infradiagnosticada

TP53 → supresor tumoral → control de la estabilidad genómica

# PATOLOGÍA TUMORAL

Los individuos afectados de la mutación en el TP53 tienen mayor riesgo de desarrollar una patología tumoral en cualquier época de su vida



**Infantil:** predominantemente sarcomas



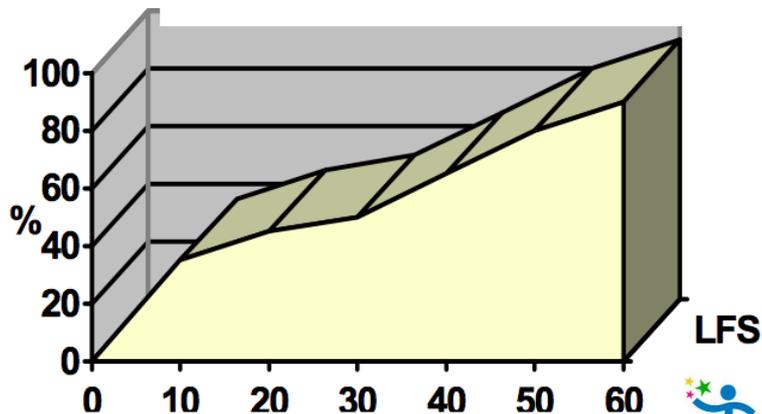
**Juvenil:** tumores cerebrales



**Edad adulta:** cáncer de mama

- 50% presentarán algún tipo de cáncer antes de los 30 años
- A los 60-70 años la probabilidad de cáncer aumenta cerca del 80-90%

Probabilidad de desarrollar cáncer/edad en LFS



# Tumores más frecuentes en los pacientes afectados con síndrome de Li-Fraumeni

-  Sarcoma de tejido blando
-  Osteosarcoma
-  Cáncer de mama en mujeres premenopáusicas
-  Leucemia linfoblástica hipodiploide
-  Tumores cerebrales (carcinoma de plexos coroideos, glioblastoma y meduloblastoma)
-  Carcinoma adrenocortical

## Menos frecuentes

Melanoma, estómago, colon, páncreas, esófago, tumores gonadales de células germinales

# SEGUIMIENTO

- El curso clínico de la enfermedad es similar al de un paciente sin SLF (salvo la edad más temprana al diagnóstico)
- La historia natural de la enfermedad es impredecible
- El riesgo de desarrollar un segundo cáncer es alto, especialmente inducido por radiación
- Existe un 50% de probabilidad de padecer un nuevo tumor maligno en los primeros 10 años

## En paciente pediátrico



- Examen físico completo cada 3-4 meses
- Detección de un tumor corticosuprarrenal: ecografía abdomen y pelvis cada 3-4 meses
- Análisis de sangre con marcadores (enolasa, AFP) de forma anual
- Detección de tumor cerebral: RMN cerebral anual
- Sarcoma de tejido blando y óseo: RMN de cuerpo completo anual

# SEGUIMIENTO

- Seguimiento de portadores de por vida
- Seguimiento hasta 10 años después del fin de tratamiento de la enfermedad de base

# TRATAMIENTO

- No existen guías de tratamiento oncológico específicas
- Tratamiento similar al de los pacientes sin mutación P53

## **Minimizar exposición a radiación**

Se han reportado tumores malignos en zonas irradiadas que sugiere una carcinogénesis postrádica

# ESTUDIO FAMILIAR

- El estudio de la población de riesgo no aporta datos sobre la edad de comienzo, severidad o progresión de la enfermedad
- Villani et al. (2011 y actualizado en 2016) defiende que las estrategias preventivas y el diagnóstico precoz en familiares de riesgo aumentan la supervivencia a largo plazo



## Caso índice

Tumor poco frecuente en la infancia



Alteración del P53 en línea somática



Estudio en línea germinal



## Familiares en riesgo

Línea germinal del caso índice (+)

Estudio familiares de 1º grado



Detectar el cáncer lo antes posible y en el estadio más tratable

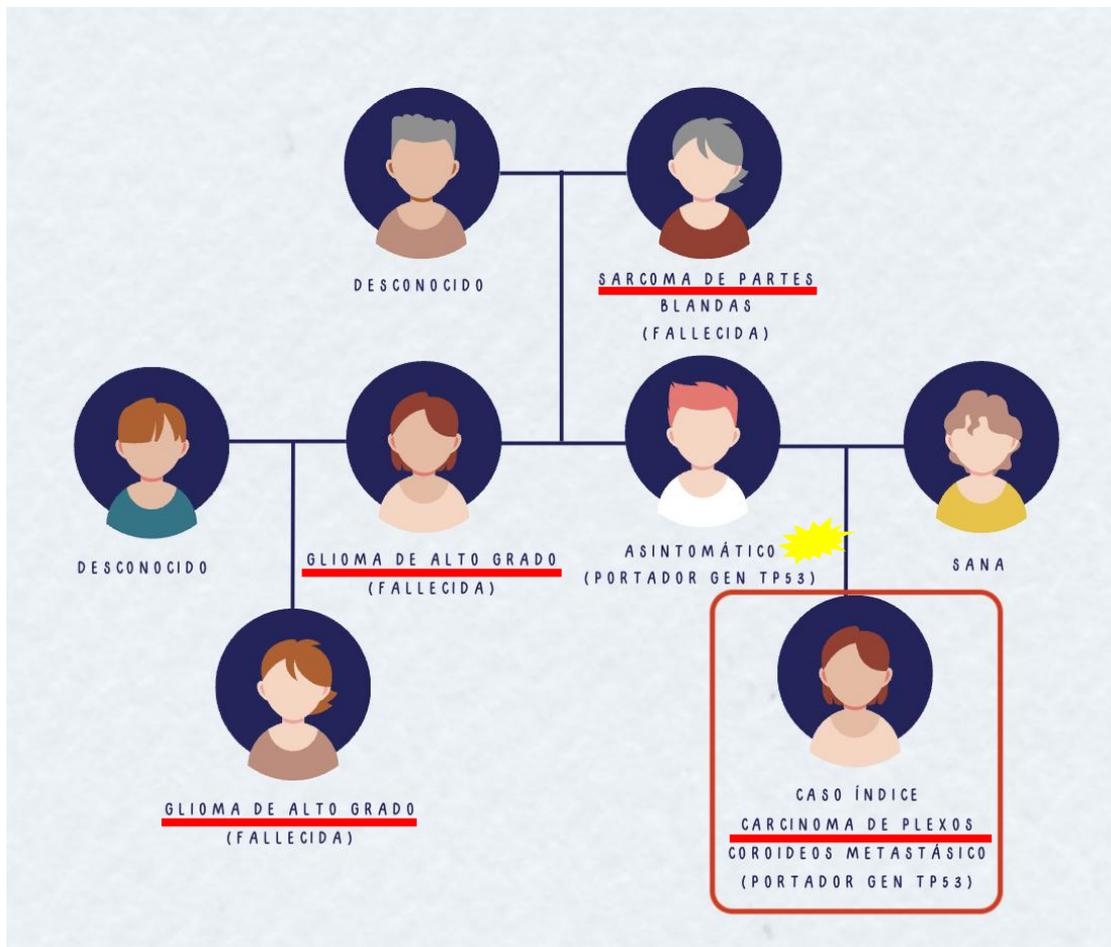
# Casos en nuestro Hospital

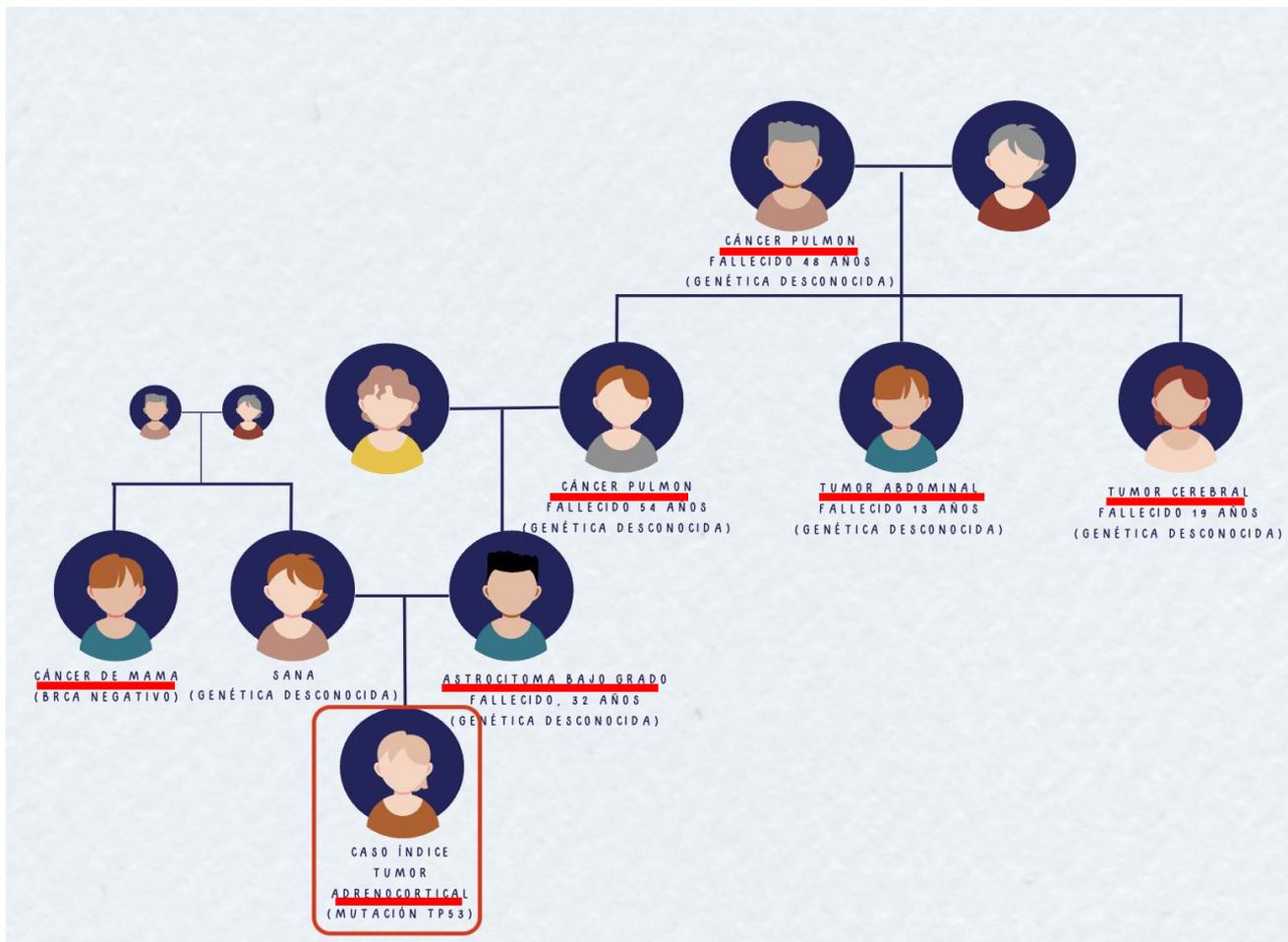
6 pacientes en seguimiento con Sd. de Li Fraumeni

3 con tumores:

- 2 varones con tumor oncocítico suprarrenal diagnosticados a los 6 meses y 3 años
- 1 mujer con carcinoma de plexos coroideos diagnosticada a los 14 meses

3 asintomáticos, portadores del gen TP53, diagnosticados a raíz del caso índice





# ¿Cómo se llega al diagnóstico de un SPC?



Detectar el cáncer lo antes posible y en el estadio más precoz

Paciente con un tumor primario



NGS del tumor



Mutación compatible con SPC



Unidad de consejo genético



Seguimiento de familiares afectos < 18 años



# IMPORTANCIA DE LA DETECCIÓN PRECOZ



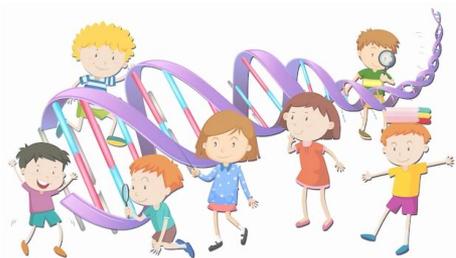
Información <b>causal</b>
Posibilidad de <b>tratamiento individualizado</b> médico y/o quirúrgico
<b>Seguimiento</b> individualizado para reconocimiento temprano de otras neoplasias
Reconocimiento y tratamiento de <b>signos y síntomas</b> no relacionados al cáncer
<b>Asesoramiento</b> genético familiar



# Existen dificultades en el proceso de identificación y diagnóstico que orientan a que incidencia esté **infraestimada**

- Pacientes con criterios clínicos de SPC, pero que **carecen de mutación germinal identificable** en genes conocidos
- Predisposición a desarrollar cáncer sobre base de **cambios epigenéticos** que no se detectan mediante la secuenciación de ADN convencional
- Anomalías **fenotípicas sutiles** que pueden pasar desapercibidas
- Factores **familiares**: predominio de un sexo, familia pequeña, fallecimientos tempranos, cosanguinidad...
- Factores **genéticos**: penetrancia incompleta, mutaciones de novo, expresión variable, heterogeneidad clínica, mosaicismos...

# Crecimiento de la genética en la actualidad



La aplicación de las **nuevas técnicas de secuenciación genética (NGS)** en los niños oncológicos está permitiendo ampliar el conocimiento de los SPC

La identificación precoz de los pacientes de alto riesgo permite una valoración individualizada del riesgo de desarrollar cáncer además de **estrategias de prevención en los casos índice y sus familiares, tratamiento y seguimiento** adecuado

La secuenciación del genoma humano ha abierto un campo de inmensa repercusión en la oncología pediátrica:  
**Oncología de precisión**

# En la Comunidad Valenciana...

El estudio genético ante sospecha de SPC se realiza en las **Unidades de Consejo Genético** de nuestra Comunidad (UCGC):

- UCGC Hospital Universitario de Elche
- UCGC Hospital Provincial de Castellón
- UCGC Hospital La Fe
- UCGC Hospital Clínico Universitario de Valencia

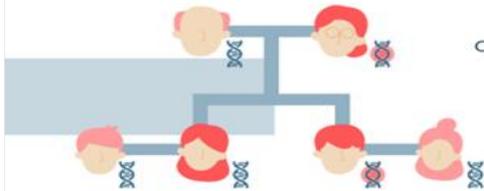


# Asesoramiento genético

## ¿Qué sucede durante las consultas de asesoramiento genético en cáncer hereditario?



### 1 ¿En qué consiste la primera consulta (pre-test: previa al estudio genético)?



Cuando alguien es derivado a una consulta de cáncer hereditario es porque cumple o **podría** cumplir criterios para **beneficiarse de un estudio genético**.

La **primera consulta** consiste en la **evaluación del riesgo** hereditario basándose en los antecedentes tanto familiares como personales.

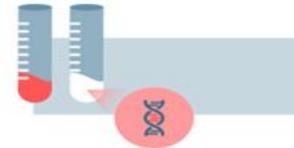
El especialista y el paciente tratarán diferentes temas como:

- Información sobre el **cáncer hereditario**
- Elaboración del **árbol genealógico**
- Evaluación de **riesgo y beneficio** para el paciente

- Indicación del **estudio genético**
- **Utilidad** de los estudios genéticos
- **Repercusiones** de un resultado positivo, negativo o indeterminado
- **Impacto** de las pruebas en **familiares**
- Probabilidad de **transmisión** a la descendencia
- **Efecto psicológico** de la recepción de los resultados obtenidos

### ¿En qué consiste un estudio genético?

Un estudio genético es una prueba cuya finalidad es **detectar alteraciones en los genes que predisponen a una enfermedad**, en este caso, al **cáncer**. Esta prueba se hace a partir de una muestra de sangre o saliva y permite detectar mutaciones causantes de la enfermedad.



### 2 ¿En qué consiste la segunda consulta (post-test)?

- En la segunda consulta, el especialista transmitirá al paciente los **resultados** obtenidos en su estudio genético
- Antes de comenzar, **repasará los conceptos** que ya se vieron durante la consulta pre-test, para que queden bien claros
- Durante la consulta se definirá la **estrategia de prevención** más adecuada para el paciente
- En caso de encontrar una mutación causante de enfermedad, se propondrá al paciente que todos los **familiares** que estén interesados también se sometan a un **estudio genético** de la mutación identificada

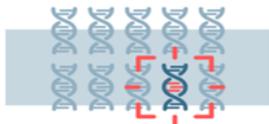
# Asesoramiento genético

## ¿Qué sucede después de las consultas de asesoramiento genético en cáncer hereditario?



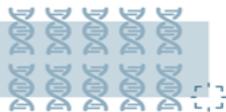
### ¿Qué consecuencias tiene un resultado informativo?

Un **resultado informativo** significa que **se ha detectado una mutación** causante de enfermedad. Esta mutación confiere al paciente un **riesgo mayor** al de la población general para desarrollar ciertos tipos de cáncer.



Esta mutación **puede ser heredada** por sus descendientes y, muy probablemente, la ha heredado de sus padres, por lo cual **varios de sus familiares pueden tener también un riesgo aumentado** de cáncer. También se pueden ofrecer **opciones reproductivas** para no transmitir la mutación a la descendencia.

### ¿Qué implicaciones tiene un resultado no informativo?



Un **resultado no informativo** significa que **no se ha detectado ninguna mutación causante** de la enfermedad **entre los genes analizados**.

En este caso **será la historia** de cáncer **personal y familiar la que oriente** al asesor genético sobre el riesgo de desarrollar cáncer y sobre el seguimiento a realizar.

### ¿Cómo es el seguimiento en ambos casos?

El seguimiento **se ajustará** para cada tipo de cáncer **según se hayan detectado o no mutaciones** y según la **historia personal y familiar** del paciente. Podrá incluir:

- **Pruebas diagnósticas** con mayor frecuencia que para la población general
- **Cirugías preventivas**
- Y, tal vez, **terapias personalizadas**



### ¿Cómo es el seguimiento cuando no se hace estudio genético?

Cuando no se hace estudio genético (porque el paciente no lo desea o no cumple criterios), el asesor genético puede **estimar el riesgo** de los distintos cánceres **según la historia personal y familiar**.

- Si resulta un **riesgo como** el de la **población general**



El paciente será dado de **alta**

- Si se le asigna un **riesgo alto o medio**



Se le ajustará un **plan de prevención y seguimiento personalizado** en la unidad de asesoramiento genético

Y/o será derivado a **consultas con otros especialistas**

# SPC EN ADULTOS



- Supervivientes
- Asesoramiento
- Pruebas Genéticas

Al igual que en unidades pediátricas, se debe realizar un **seguimiento específico** basado en probabilidad específica de desarrollo de tumores

Debería realizarse desde unidad especializada con médico referente coordinador que asegure el cumplimiento del seguimiento por diferentes especialistas **y realización del screening preventivo** específico para dicho paciente

No hay circuito establecido, pero en nuestro centro, se coordina el seguimiento posterior y se valora individualmente al paciente a través del comité de transferencia pediátrica

# CONCLUSIONES

- Los **síndromes** de **predisposición** al **cáncer** son una patología **rara** e **infradiagnosticada** en nuestro medio
- El **diagnóstico precoz** y los programas de **screening** en estos pacientes suponen una herramienta para **aumentar** la **supervivencia** y evitar la toxicidad asociada al tratamiento
- La **exploración física** detallada, **la historia clínica** y el uso de **herramientas diagnósticas** permite a los pediatras y médicos de Atención Primaria la detección de **signos de alarma** que orientan sobre un posible caso de **SPC**
- Los **paneles de NGS** empleados en la Comunidad Valenciana permiten el **diagnóstico** de la mayoría de mutaciones que pueden cribarse en línea germinal y, en algunas ocasiones, será necesaria la realización de un estudio de exoma dirigido
- La **coordinación** de los pacientes y familiares a través de las **Unidades de Consejo Genético** permite el **seguimiento** de estos pacientes en diferentes unidades de referencia y facilita el acceso a guías de seguimiento específicas

# *Agradecimientos a los Servicios de:*



**ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**SERVICIO DE GENÉTICA**

**UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO DE ELCHE**

# BIBLIOGRAFÍA

Villani A, Shore A, Wasserman J, Stephens D, Kim R, Druker H, *et al.* Biochemical and imaging surveillance in germlineTP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1295-1305

Gallardo G, Segura V, Yáñez Y, Balaguer J, Cañete A. Li-Fraumeni: ¿La detección de familias aumentaría la supervivencia entre sus miembros? *An Pediatr.* 2019;90:54-55

Carrasco-Salas P, Lapunzina P, Pérez-Martínez A. Predisposición genética al cáncer infantil. *An Pediatr.* 2017;87(3):125-127

Escudero López A. Bases genéticas y moleculares del cáncer infantil. *Pediatr Integral.* 2021; 25(6):276–282

Garutti M, Foffano L, Mazzeo R, Michelotti A, Da Ros L, Viel A, *et al.* Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes (Basel).*2023;14(5):102



***Muchas gracias por vuestra atención***





# **ACTO DESPEDIDA DE RESIDENTES**

**DIA: JUEVES 23 DE MAYO DE 2024**

**HORA: 13:30 HORAS**

**LUGAR: SALON DE ACTOS DEL HOSPITAL**