# FACTORES DE RIESGO Y SINDROMES GENETICOS ASOCIADOS A CANCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Fanny Yovana Tarrillo Leiva

Unidad de Oncología Pediátrica y del Adolescente -HNERM

My Child Matters
An initiative of the Sanofi Espoir Foundation

HOPPE

SPOM
SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

COLEGIO MEDICO DEL PERU

# FACTORES DE RIESGO Y SINDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A CÁNCER EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

- No se conocen las causas de la mayoría de los cánceres infantiles.
- Cerca de un 5% de todos los cánceres en los niños son causados por una mutación génetica.
- Aumenta el riesgo de cáncer en niños y adolescentes en algunos síndromes géneticos.
- Muchos estudios han demostrado que la exposición a la radiación ionizante puede dañar el ADN y aumentar el riesgo de cáncer.
- Exposición a infecciones virales como el VEB, HVC,HVB

# ¿Porqué es importante investigar los síndromes genéticos asociados a cáncer en los niños?

- Mejora el conocimiento de procesos biológicos y mecanismos del cancer.
- Da a conocer enlaces entre las enfermedades del adulto y niños.
- Permite prevenir el diagnóstico tardío de cancer en niños con factores de riesgo.

# ¿Cuándo sospechar un síndrome de cáncer hereditario?

- Cáncer en dos o mas familiares cercanos (mismo lado de familia).
- Inicio temprano
- Tumores primarios múltiples en la misma persona
- Varios tumores consistentes con un mismo síndrome
- Evidencia de trasmisión autosómica dominante: varias generaciones afectadas y lesiones benignas o anomalías congénitas.

Lindor NM et al. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:1039-1071.
Schneider K. *Counseling About Cancer: Strategies for Genetic Counseling*. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons; 2001.

# SÍNDROMES PEDIÁTRICOS CON PREDISPOSICIÓN A CÁNCER

1.-Retinoblastoma hereditario

2.-Síndromes pediátricos asociados a Tumor de Wilms

3.-Neurofibromatosis

4.-Síndrome de Costello

5.-Desorden del reparo del ADN

# 1.- RETINOBLASTOMA

| Retinoblastoma hereditario, bilateral, multifocal (40%) | Retinoblastoma no hereditario, unilateral (60%) |
| --- | --- |
| • Mutación del Rb1<br>  • 25%: heredado de un padre<br>  • 75% mutación “de novo” muy temprano en embriogénesis<br>• Diagnostico 14-16 meses | • Mutacion en ambos alelos en una celula somatica<br>• Diagnostico 29-30 meses |

# ¿RETINOBLASTOMA ES SOLO EL INICIO?

**In the radiation field**

- Osteosarcoma
- Fibrous histiocytoma
- Leiomyosarcoma
- Angiosarcoma
- Rhabdomyosarcoma
- PNET
- Meningioma
- Glioma
- Schwannoma
- Myoepithelioma

**Outside the radiation field**

- Osteosarcoma
- Renal cell carcinoma
- Ewing's sarcoma
- Carcinoma of the tongue
- Medulloblastoma
- Malignant melanoma
- Hodgkin's disease

# 2.- PREDISPOSICIÓN A TUMOR DE WILMS

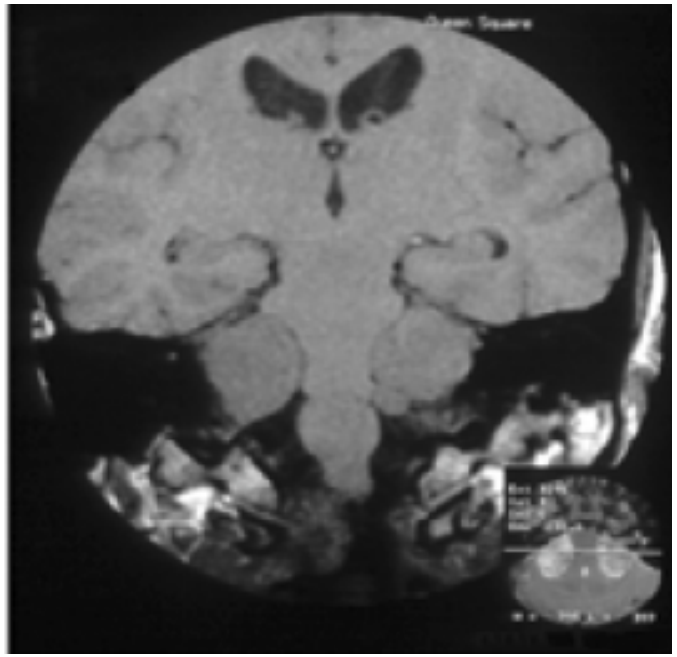
| Name | Risk of WT | Clinical Features | Gene(s) Involved |
|---|---|---|---|
| ***Syndromic*** | | | |
| Wilms Tumor-Aniridia-GU-Mental Retardation (WAGR) | 30-50% | Aniridia, GU abnormalities, MR | Deletion of WT1 (WT) and PAX6 (Aniridia) from 11p13 |
| Beckwith-Wiedeman syndrome | 7-10% | Omphalocele, macroglossia, hyperinsulinism, hemihypertrophy | WT2 (11p15) |
| Denys Drash syndrome | 30-50% | Diffuse mesangial sclerosis, ambiguous genitalia | WT1 missense mutations |
| Isolated hemihypertrophy | < 2% | Hemihypertrophy | |
| Familial WT | 15-30% | < 1% of all WT cases | FWT1 17p, FTW2 19q13+ |
| ***Non-syndromic*** | | | |
| WT1 | 5-10% of sporadic WT cases | | WT1 |

# 3.-NEUROFIBROMATOSIS tipo 1

- Patrón de herencia autosómica dominante
- Incidencia 1:3000
- 50% no hay HF, son mutaciones nuevas
- Diagnóstico es clínico
- Usualmente no es util test genetico
- Riesgo de desarrollar tumores: 2-5%
- Niños: gliomas opticos, LMCJ
- Adolescentes y Adultos: TVNPM, feocromocitoma, RMS, meningioma

# NEUROFIBROMATOSIS tipo 2

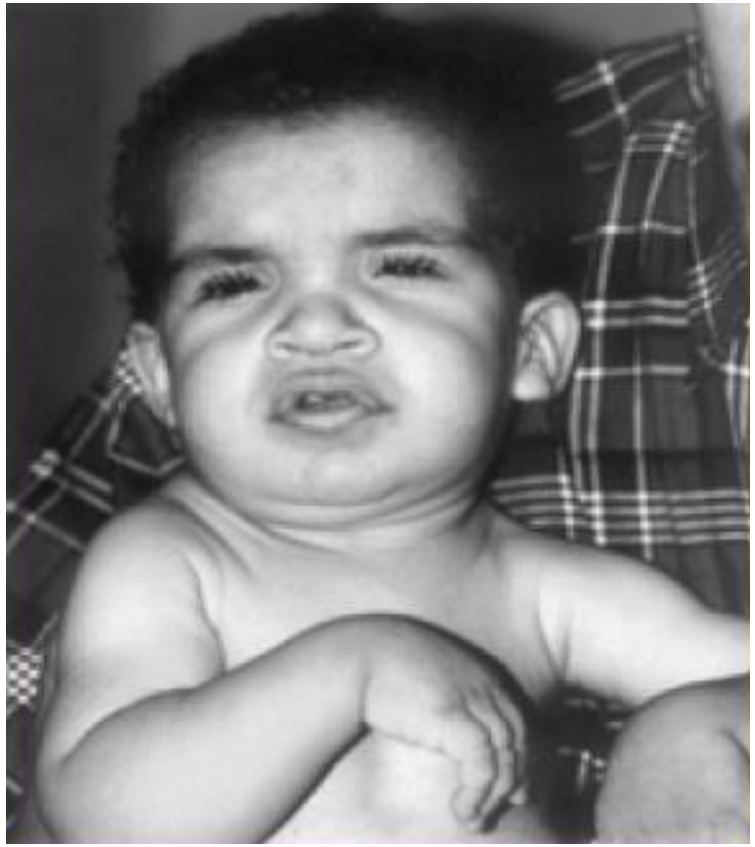
- Patron de herencia autosómica dominante
- Incidencia 1:40,000
- Alto riesgo de schwannomas vestibulares bilateral
- Catarata juvenil



# 3.- SÍNDROME DE COSTELLO

**SINDROME FASCIO-CUTANEO-ESQUELETICO**

- Patrón de herencia desconocido
- Fascies de duende (Noorms, nan)papilomatosis nasales, RM.
- Riesgo de tumores: 15-20% Neuroblastoma, ca vejiga)
- Sreenig cada 3-4m



# 4.- DESORDENES DEL REPARO DEL ADN

| Syndrome | Inheritance Incidence | Primary Malignancy | Associated Features | Gene |
|---|---|---|---|---|
| Ataxia telangiectasia | AR 1/40,000-1/100,000 | Lymphoma, leukemia (Breast ca. in heteroz.) | Telangiectasia, immunodef., ataxia, radiosensitivity | *ATM* |
| Nijmegen syndrome | AR Unknown | Lymphoma | Microcephaly, MR, immunodeficiency | *NBS* |
| Fanconi anemia | AR 1/300,000 | AML | Squamous cell ca, AA, short stature, skeletal abn. | *FANC (A-L)* |
| Bloom syndrome | AR | Leukemia, lymphoma | Skin carcinomas, short stature, photosensitivity | *BLM* |
| Werner syndrome | AR 1/100,000-1/500,000 | Sarcoma, melanoma | Cataracts, short stature, premature ageing | *WRN* |
| Rothmund-Thomson syndrome | AR Unknown | Osteosarcoma | Poikiloderma, alopecia, photosensitivity, cataracts, short stature | *RECQL4* |
| Xeroderma pigmentosum | AR 1/1,000,000 | Skin cancer | Skin pigmentation, keratoses, keratitis, conjunctivitis | *XPA-G* |

# SINDROME DE LI-FRAUMENI

CRITERIOS (LI-FRAUMENI, 1988)

- Un individuo <45 años con sarcoma +
  - Pariente de 1er grado <45 años con cualquier cancer +
  - Pariente de primer o segundo grado con cualquier cancer debut< 45años o con sarcoma a cualquier edad.
- Cancer primarios multiples

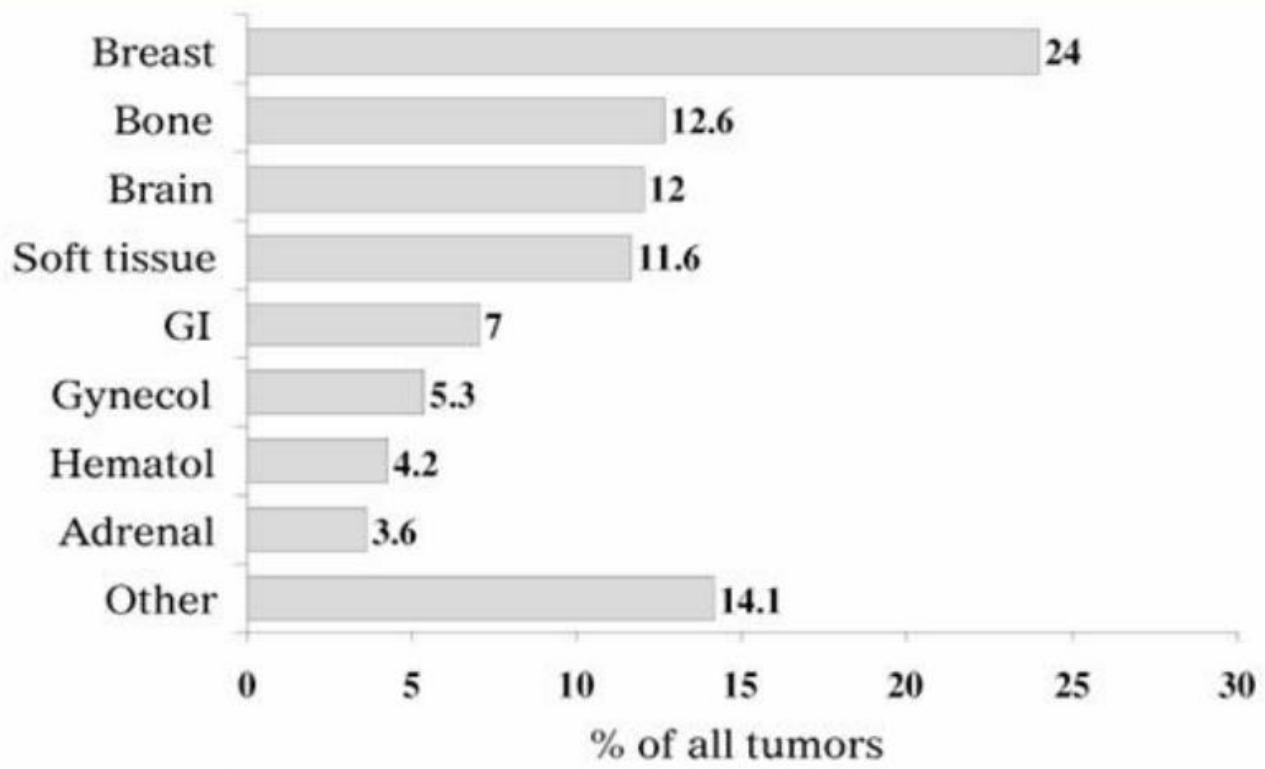
CRITERIOS (BIRCH, 1994)

- Un individuo <45 años con sarcoma o cancer infantil o tumor cerebral o CAC +
  - Pariente de 1er o 2do grado con tipico SLF a cualquier edad +
  - Pariente de primer o segundo grado con cualquier cancer debut< 60 años

# SINDROME DE LI-FRAUMENI

- Incidencia 1:5000
- Mutaciones del p53
- Riesgo de cancer: 80-90% (30-40% antes de los 16a)
- Cancer: carcinoma adrenocortical, sarcomas, ca mama, tumor cerebral.

# TUMORES EN PACIENTES CON MUTACION DE LINEA GERMINAL DEL P53




Hisada M et al. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90:606-611.
Kleihues P et al. *Amer J Pathol*. 1997;50:1-13.
Nichols KE et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:83-87.

ASCO



My Child Matters
An initiative of the Sanofi Espoir Foundation
HOPPE
SPOM
SOCIEDAD PERUANA DE ONCOLOGÍA MÉDICA
COLEGIO MÉDICO DEL PERÚ

# SCREENING DE CANCER HEREDITARIO NIÑOS

En hijos o hermanos de pacientes con:

- Retinoblastoma bilateral: Fondo de ojo cada 2-3 meses hasta los 2 años y luego cada 4-6 meses hasta 5 años.
- Tumor de Wilms familiar: ecografía abdominal cada 4 meses hasta 10 años.
- Neurofibromatosis
  - NF1: evaluación oftalmológica hasta lo 5 años
  - NF2: evaluación oftalmológica y RMN cerebral cada 6 meses desde los 10 años

# ¿Cuándo hacer un examen genético?

1. Si el paciente tiene una probabilidad razonable de portar un gen susceptible de cancer hereditario.
2. Cuando el test genético está disponible y puede ser adecuadamente evaluable.
3. Cuando los resultados van a influenciar el manejo médico o ayudar en el diagnóstico de un cáncer hereditario.

# ¿Para qué enfermedades se recomienda hacer examen genético?

- Retinoblastoma
- Tumor de Wilms
- NEM, 2A y 2B
- Poliposis adenomatosa familiar
- Sd von Hippel-Lindau

# Conclusiones

- El cáncer asociado a síndromes genéticos son poco frecuentes.
- Cada vez que se diagnostique alguna neoplasia asociada a algún síndrome hereditario requiere que se amplíe estudios para descartar alguna asociación genética.
- Cada vez que se diagnostique un síndrome hereditario debe ser controlado para diagnóstico precoz de alguna de las neoplasias con las que se asocia si es que se presentara.

# GRACIAS