

Módulo 2

GENÉTICA Y CÁNCER

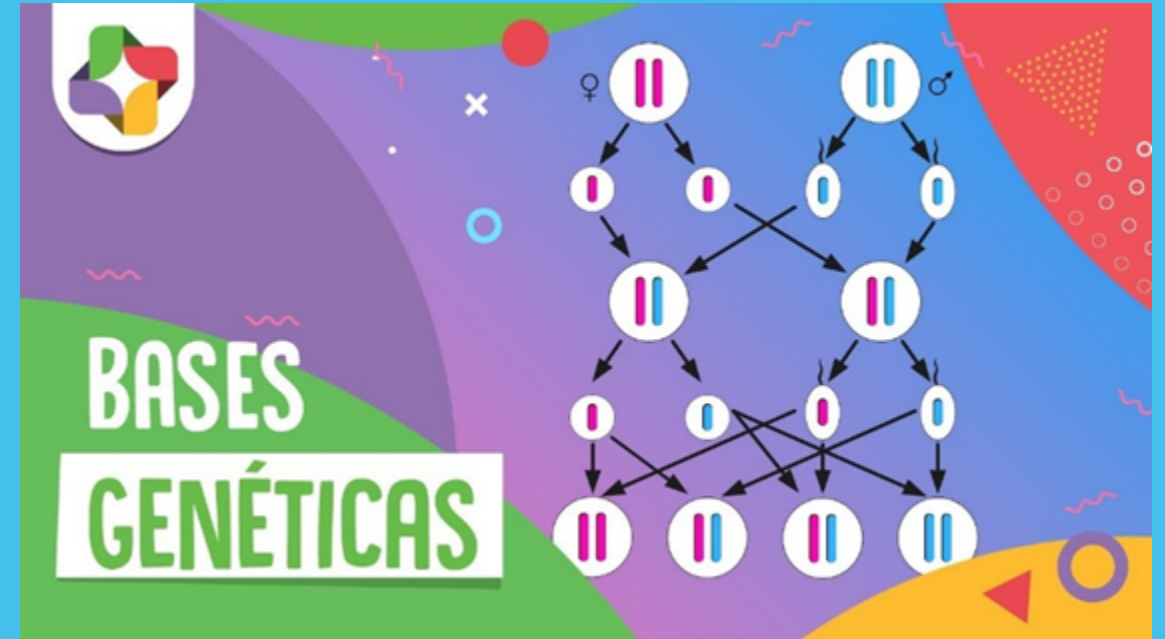
Enfoque biomédico del cáncer

Maestría en Psico Oncología

Dr. Israel Destruge Molina
Oncólogo Clínico PUCE

Generalidades

- Se ha considerado que el cáncer es, en esencia, una enfermedad genética, y que la acumulación de alteraciones moleculares es la base de la progresión.
- Se estima que, de forma global, el 5-10% de los tumores son hereditarios (Mutaciones de línea germinal).
- Las alteraciones citogenéticas son un atributo de las células cancerígenas.
- El cáncer resulta de la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos que llevan a la célula a estados de proliferación no regulada y morfología alterada.



Antecedentes históricos.

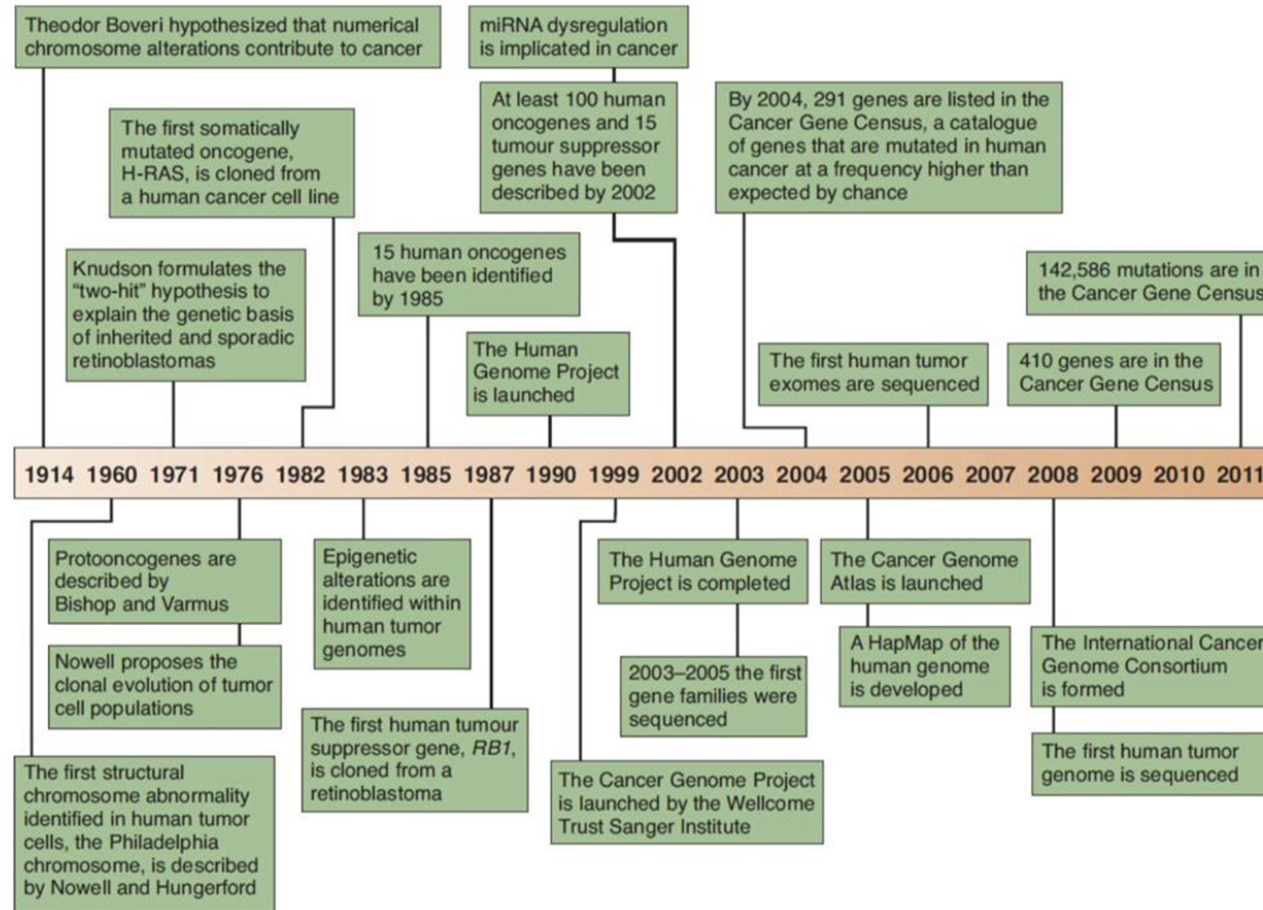
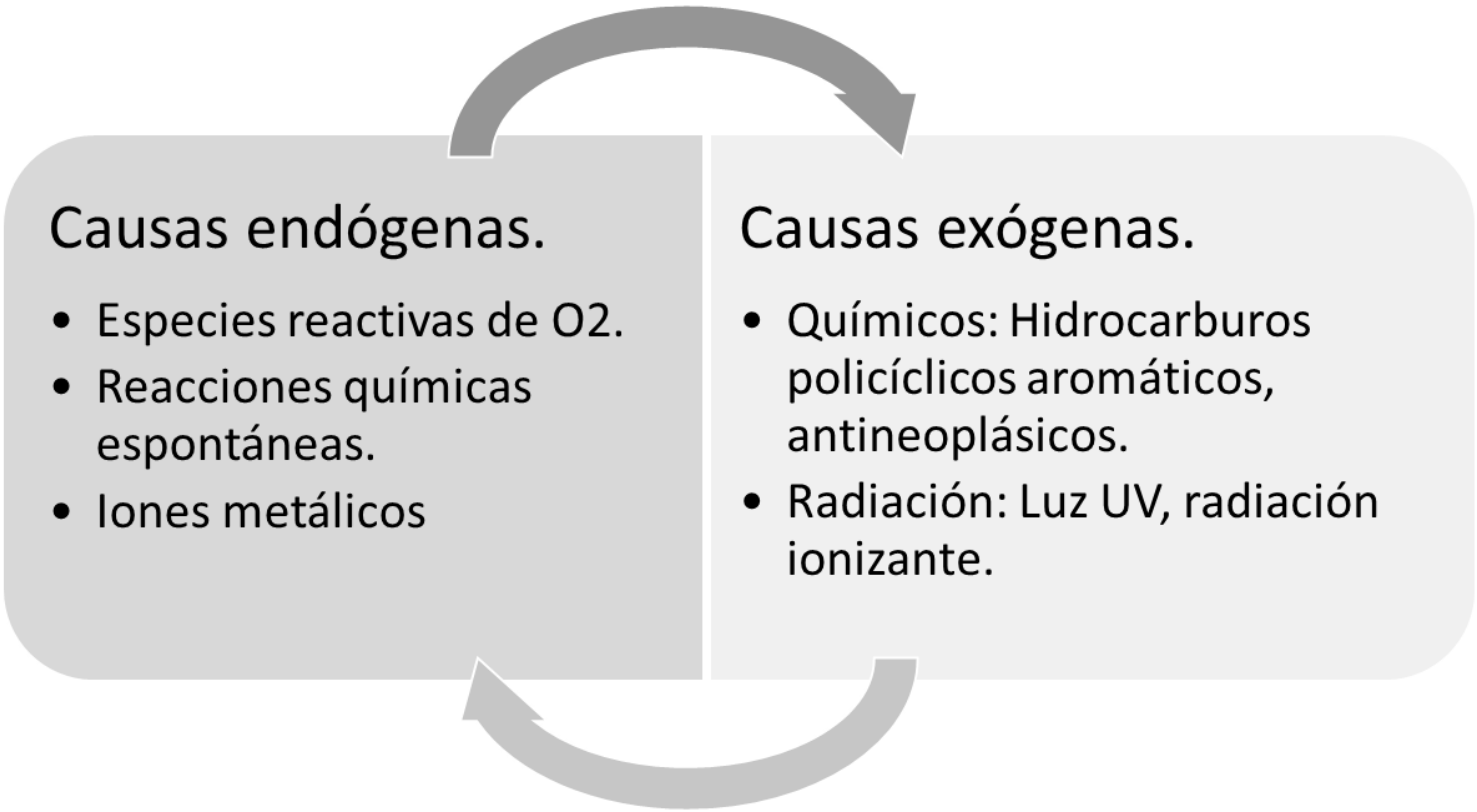


Figure 1.2 Timeline of seminal hypotheses, research discoveries, and research initiatives that have

Causas de lesión del ADN.

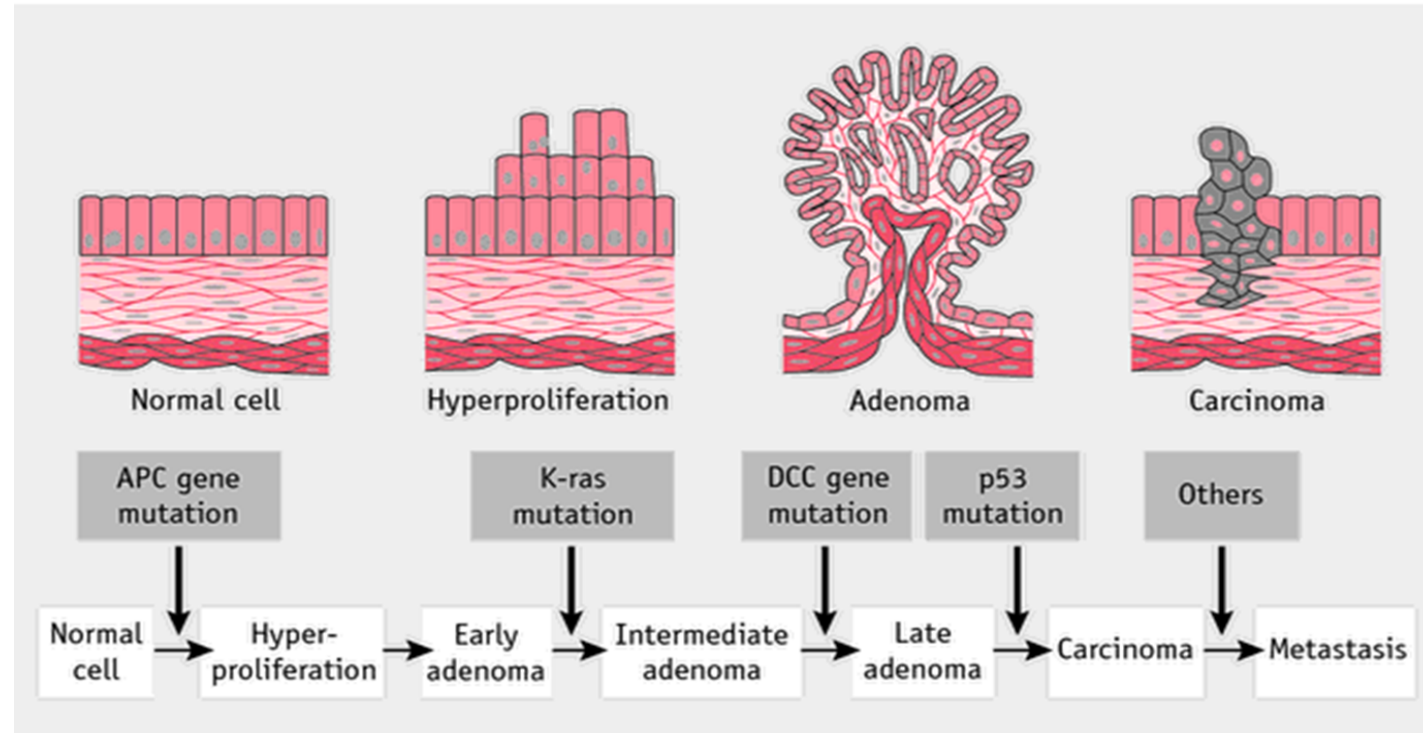


Tipos de mutaciones.

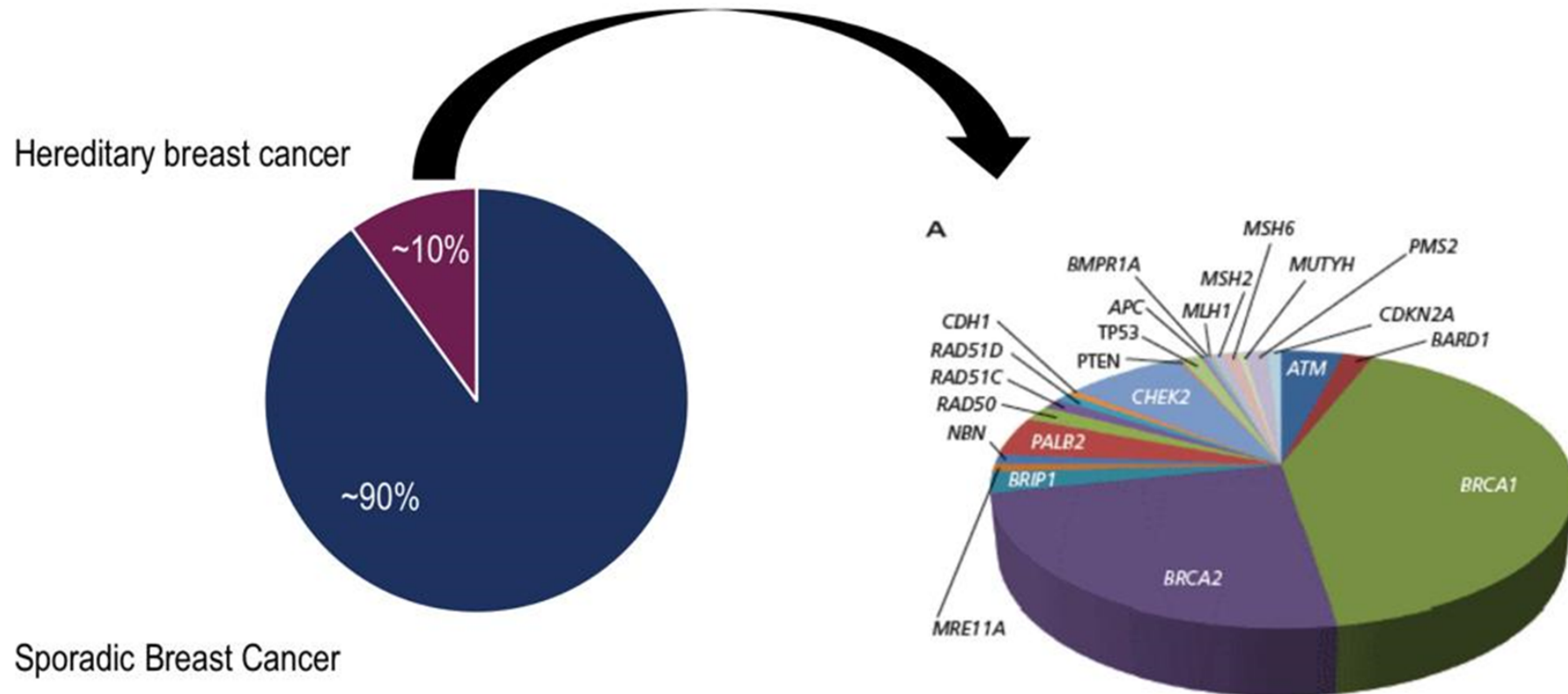
- “Passengers”
 - Neutrales, sin efectos en el crecimiento del tumor.
- “Driver”
 - Da ventajas a las células, si tienen efectos en el crecimiento del tumor.
 - Identificación de mutaciones recurrentes.
- “Mutaciones Somáticas”
 - Adquiridas, se encuentran solo en las células tumorales, NO se heredan, pueden conducir al desarrollo de Cáncer.
- “Mutaciones Germinales”
 - Heredan, se encuentran en TODAS las células, incrementan la susceptibilidad a tener Cáncer.

En el colon

El caso mejor estudiado de herencia es el cancer de colon, donde se ha comprobado que, además del gen predisponente, son necesarias una serie de mutaciones en otros genes que tienen lugar a lo largo de la vida.



Cáncer de mama hereditario y BRCA



Síndrome de Cáncer de mama y ovario hereditario

Tipo de Cáncer	Riesgo en Población general	Riesgo asociado en BRCA1m	Riesgo asociado en BRCA2m
Cáncer de mama Mujeres	12%	46-87%	38-84%
Segundo Cáncer de mama	25 a 5 años	83% a 70 años	62% a 72 años
Cáncer de Ovario	1-2%	39-63%	27%
Cáncer Mama en el hombre	0.1%	1.2%	9%
Cáncer Próstata	6% a 69 años	8.6% a 65 años	20% a lo largo de la vida
Cáncer Páncreas	0.5%	1-3%	2-7%
Melanoma	<1%	--	--

EVALUACION DE RIESGO EN QUIENES??

- Cáncer antes de los 40 años.
- Más de un tipo de tumor.
- Cáncer de mama bilateral.
- Historia familiar de ese tipo de Cáncer o relacionados.
- Población de alto riesgo (Judíos Ashkenazi/Africa)

SCREENING para Cáncer de Mama

Examen Clínico de mama cada 6-12 meses desde los 25 años, o 10 años antes del Cáncer más temprano diagnosticado en la familia.

RNM Mamas anual desde los 25 años.

REDUCIR EL RIESGO:

Mastectomía bilateral reduce el riesgo hasta el 90%.

SCREENING para Cáncer de Ovario

- Ca 25 y Ultrasonido transvaginal cada 6 meses desde los 30 años.

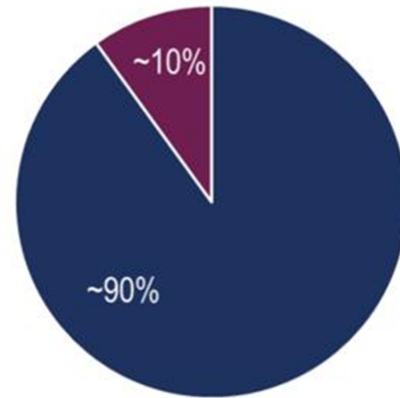
REDUCIR EL RIESGO:

- Salpingo-Ooforectomía reduce el riesgo hasta un 80%.
- BRCA1 mutados: considerar a la edad de 35-40 años.
- BRCA2 mutados: considerar a la edad de 40-45 años.

Cáncer de mama hereditario y BRCA

Implicaciones Clínicas

Hereditary breast cancer
>50% will have a
BRCA mutation



Sporadic Breast Cancer
~3% will have somatic
BRCA mutation



Eligible for PARP inhibitors

A type of enzyme that helps repair DNA damage in cells. PARP inhibitors work by preventing cancer cells from repairing, allowing them to die. These drugs are a type of targeted therapy.

PARP Un tipo de enzima que ayuda a reparar el DNA dañado en las células.

Inhibidores de PARP actúan PREVINIENDO QUE LAS CÉLULAS DEL Cáncer reparen su DNA y estas mueran.

Principales Síndromes Hereditarios de predisposición a Cáncer

Síndrome Lynch	<i>MLH1</i>	Colorectal
	<i>MSH2</i>	Intestino delgado
	<i>PMS2</i>	Estómago
	<i>MSH6</i>	Tracto biliar
	<i>EpCAM</i>	Páncreas
Poliposis adenomatosa familiar	<i>APC</i>	Colorectal
		Duodeno
		Estómago
		Hepatoblastoma
		Tumor desmoide
Poliposis adenomatosa familiar atenuada	<i>APC</i>	Colorectal
		Duodeno
Poliposis asociado a MUTYH	<i>MUTYH</i>	Colorectal
		Duodeno
	<i>SMAD4</i>	Colorectal

Síndrome Peutz-Jeghers	<i>STK11</i>	Colorectal
		Intestino delgado
		Estómago
		Páncreas
Poliposis asociada a la corrección de polimerasa	<i>POLE</i>	Colorectal
	<i>POLD1</i>	
Síndrome Cowden	<i>PTEN</i>	Colorectal
Cáncer gástrico difuso hereditario	<i>CDH1</i>	Estómago (difuso)
		Colorectal
Síndrome Li-Fraumeni	<i>TP53</i>	Colorectal
		Estómago
		Páncreas
Síndrome de melanoma familiar con lunares atípicos múltiples (FAMMM)	<i>CDKN2A</i>	Páncreas

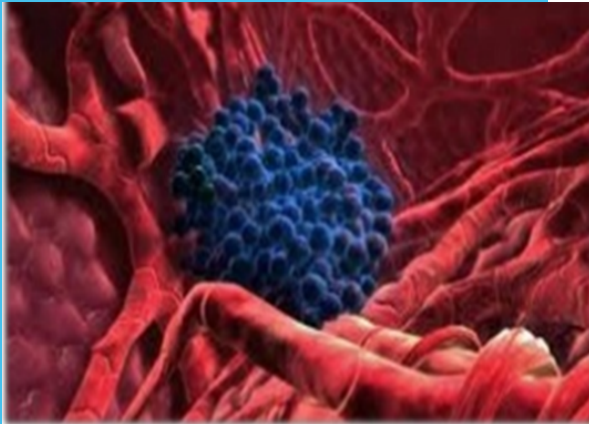
MARCADORES TUMORALES

- **Definición:**

- **Sustancias que pueden ser medidas en tejidos y fluidos (usualmente proteínas) para identificar la presencia de un cáncer y el órgano en donde reside.**
- Los MT por si solos **NO** constituyen una herramienta para el diagnóstico del tumor, ya que la mayoría **NO** son específicos de un tumor, sin embargo se utilizan en diferentes escenarios clínicos:

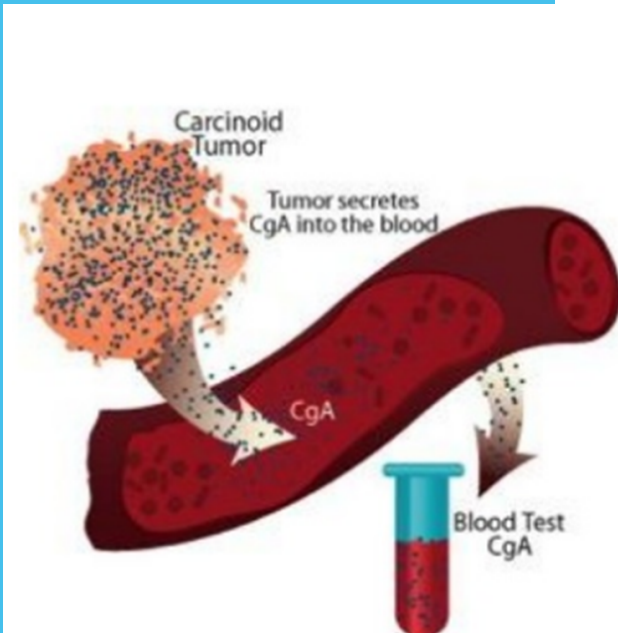
- Como tamizaje.
- Para establecer la extensión de la enfermedad.
- Monitorizar la Respuesta a tratamiento.
- Predecir el pronóstico del proceso tumoral.
- Para detectar recaídas durante el seguimiento.

Características de los Marcadores Tumorales



Un MT por si solo No es Diagnóstico de Cáncer por las siguientes razones:

- 1.- El nivel de un **MT PUEDE ELEVARSE** en personas con condiciones **BENIGNAS**.
- 2.- El nivel de un **MT NO SE ELEVA EN TODAS LAS PERSONAS CON CÁNCER**, especialmente en **ETAPAS TEMPRANAS** de la enfermedad.
- 3.- Muchos **MT NO SON ESPECÍFICOS** a un tipo particular de Cáncer, el nivel de un **MT puede aumentar como consecuencia de mas de un tipo de Cáncer**.



MARCADORES TUMORALES

Un MT idealmente tiene que tener las siguientes características:

- 1.- Debe ser altamente específico para un determinado tumor.
- 2.- Realizar de manera fácil y con costo económico, con valores de referencia claramente definidos.
- 3.- Validez clínica otorgada en estudios prospectivos.
- 4.- Debe permitir la detección del Cáncer aun con enfermedad oculta, antes que se presenten manifestaciones clínicas.

Clasificación de los MT más comunes

TABLA 1 Propiedades bioquímicas y aplicaciones clínicas de los principales marcadores tumorales séricos

Sigla	Nombre	Propiedades bioquímicas	Localización	Principales aplicaciones clínicas
AFP	α -1-fetoproteína	Glucoproteína, 70 kDa, 4% hidrato de carbono	Tumores de células germinales testiculares y de ovario	Diagnóstico, monitorización, pronóstico
			Carcinoma hepatocelular	Diagnóstico, monitorización
CA-125	Antígeno hidrato de carbono 125	Mucina, > 200 kDa	Carcinoma de ovario	Monitorización, pronóstico tras la quimioterapia
CA-15.3	Antígeno hidrato de carbono 15.3	Mucina, > 250 kDa	Carcinoma de mama	Monitorización
CA-19.9	Antígeno hidrato de carbono 19.9	Glucolípido, > 1.000 kDa	Carcinoma de páncreas	Monitorización
CEA	Antígeno carcinoembrionario	Glucoproteína, 45-60% hidratos de carbono, 180 kDa	Adenocarcinoma gastrointestinal, de mama y otros	Monitorización
HCG	Gonadotropina coriónica humana	Glucoproteína, α y β subunidad, 37 kDa	Tumores de células germinales testiculares no seminomatosos, coriocarcinoma, mola hidatídica, seminoma	Diagnóstico, monitorización, pronóstico
PSA	Antígeno prostático específico	Glucoproteína serinproteasa, 36 kDa	Carcinoma de próstata	Cribado, diagnóstico, monitorización

Comportamiento hipotético de un marcador tumoral en relación con niveles séricos y el curso clínico de la neoplasia

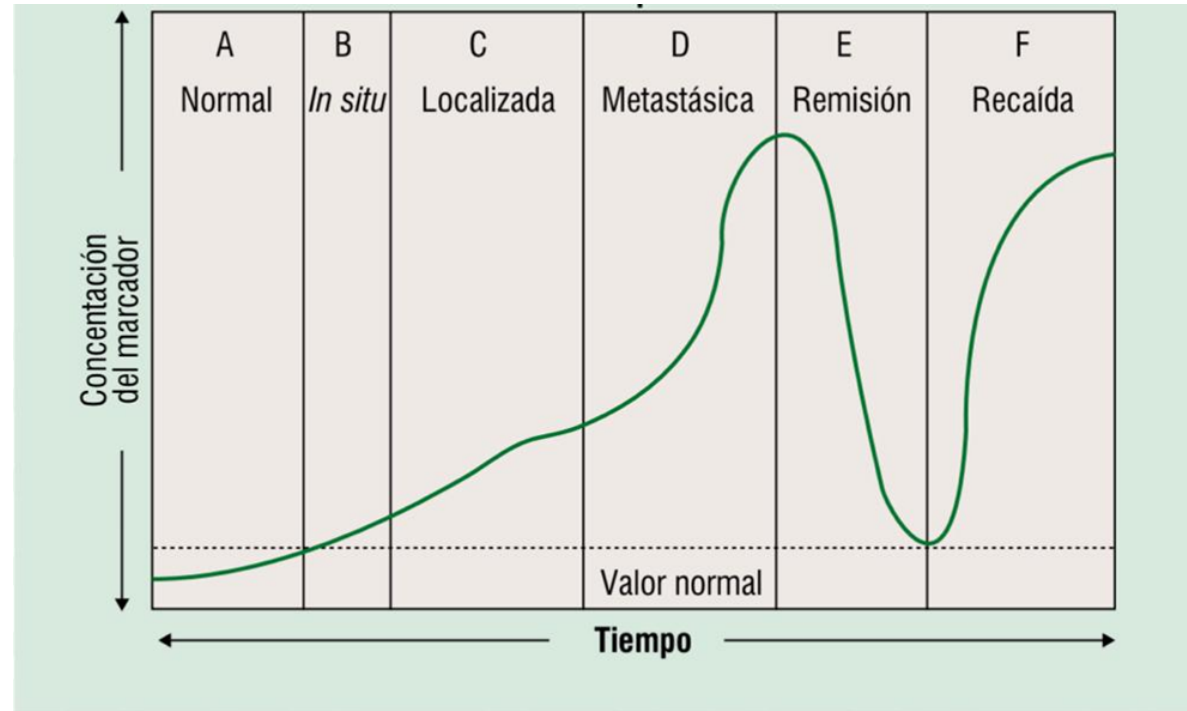
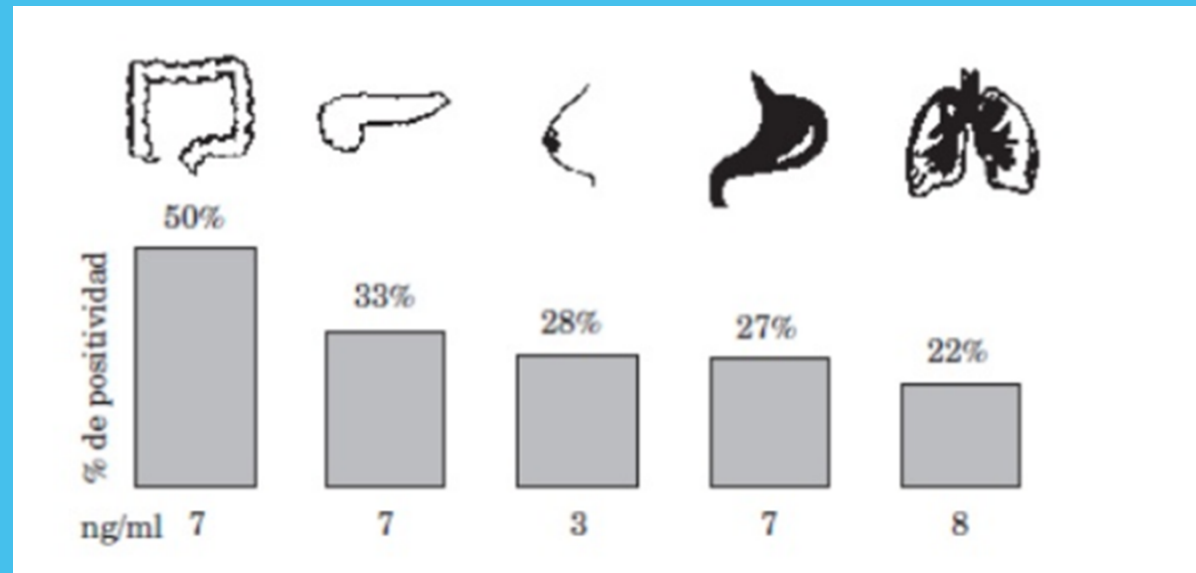


Figura 1. Comportamiento hipotético de un marcador tumoral en relación con los niveles séricos y el curso clínico de la neoplasia. (A) Normal: el

ACE: Antígeno Carcino Embrionario

- Es una Glicoproteína.
- Se relaciona principalmente con Cáncer de Colon.
- **Condiciones Malignas en las que se eleva:** Pulmon, Ca-Cu, Ovario, Mama, páncreas, estómago.
- **Condiciones Benignas en las que se eleva:** Cirrosis, poliposis colónica, Enfermedad inflamatorias intestinales, hábito tabáquico.
- Niveles > 10 ng/ml, raras en enfermedad benigna.
- Valores > 100 mg/ml sugestivo de Metástasis.

Relacion entre el ACE como MT y las diversas patologías neoplásicas



CA 125:

- Es una Glicoproteína, se expresa en el epitelio celómico durante el desarrollo fetal.
- Se relaciona principalmente con **Cáncer Epitelial de Ovario**.
- **Condiciones Malignas en las que se eleva:** páncreas, estómago, Colon y mama.
- **Condiciones Benignas en las que se eleva:** Menstruación, embarazo, quiste ovárico, EPI (enfermedad inflamatoria pélvica), endometriosis, Cirrosis Hepatica.
- Los Niveles de Ca 125 se CORRELACIONAN con la Etapa de la enfermedad y el tamaño del tumor.

Conclusiones

- El consejo Genético es una parte importante del equipo de médico.
- No hay ningún MT único que sea útil para todos los tipos de Cáncer o que tenga una sensibilidad y especificidad del 100%.
- Los MT son detectados con más frecuencia en las etapas avanzadas del Cáncer, cuando podrían ser más útiles en etapas precoces.
- Los MT son importantes en el seguimiento de las respuestas a la terapia y en la detección temprana de las recidivas.



Quito
Av.12 de Octubre 1073 y Roca
Edificio de la Facultad de Comunicación,
Lingüística y Literatura. Primer Piso. Oficina 106.



Teléfono:
(593-2) 299 1592 / (593)09 8 851 2839



Correo:
soportevirtual@puce.edu.ec