

## MELANOMA FAMILIAR.

**ATOCHA ROMERO**

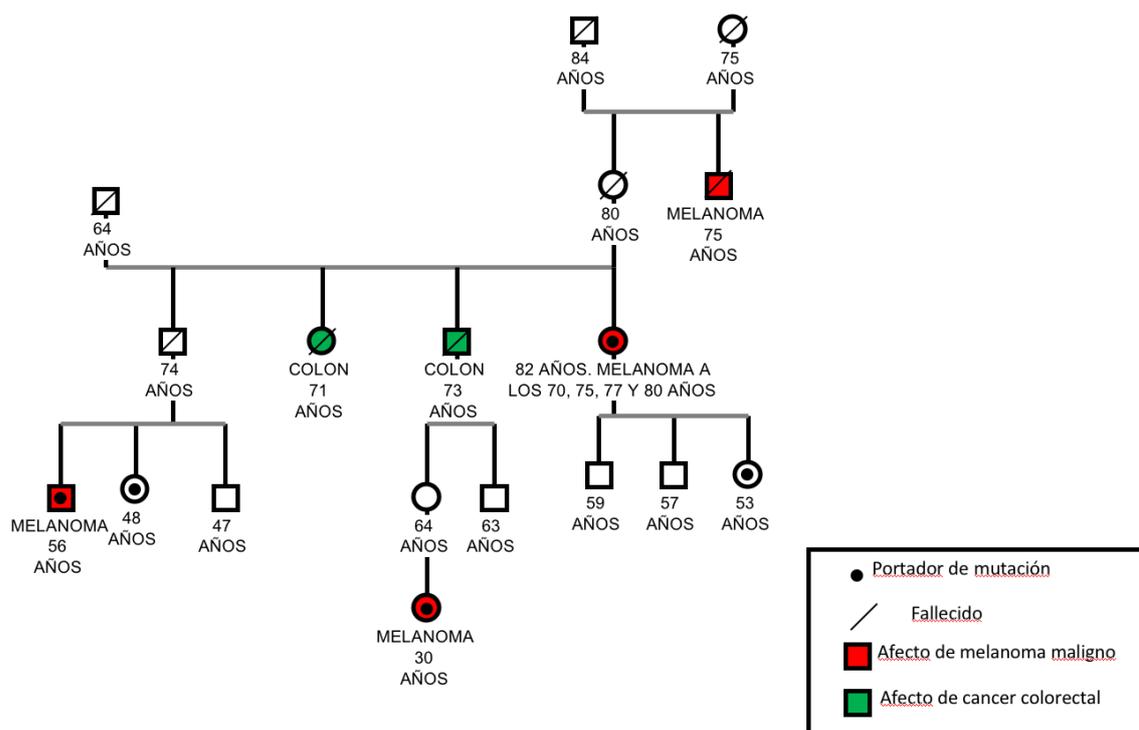
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid).

**ANTONIO CARLOS SÁNCHEZ RUIZ**

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (Madrid).

### 1. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.

Mujer de 82 años remitida a la consulta de Consejo Genético de Cáncer Familiar por haber presentado cuatro melanomas, posteriormente resecaados, a las edades de 70, 75, 77 y 80 años, y que se considera como el caso índice. Como antecedentes familiares, la paciente tenía dos hermanos con cáncer de colon, un sobrino y una sobrina nieta con melanoma. Estas dos ramas familiares vivían en otra provincia. Un tío materno también había desarrollado melanoma, y ya había fallecido (Figura 1).



## MELANOMA FAMILIAR

### 1. INTRODUCCIÓN

La incidencia de los melanomas está aumentando en las últimas décadas en los países desarrollados. En España, la incidencia es de 5,2 por 100.000 habitantes. En nuestro entorno, el melanoma es más común en las mujeres (57,2 %), con una edad media en el momento del diagnóstico de 55 años en las mujeres y 57 años en los hombres

Este tumor afecta preferentemente a la piel (melanoma cutáneo), pero puede también desarrollarse en las mucosas y el ojo (melanoma de coroides).

Se origina a partir de los melanocitos, que derivan de la cresta neural y emigran a la epidermis, úvea, meninges y mucosa ectodérmica. Los melanocitos de la piel se sitúan entre la capa basal de la epidermis en la unión dermis-epidermis, y son los responsables de la producción de melanina.

Los factores de riesgo más relevantes para desarrollar melanoma son los siguientes:

- Exposición solar (radiación ultravioleta, sobre todo UVB).
- Características fenotípicas (como la presencia de nevus atípicos o múltiples, el fototipo cutáneo, el pelo pelirrojo, los ojos claros).
- Historia de quemaduras solares.
- Predisposición genética.
- Albinismo óculo-cutáneo tirosina-positivo.
- Historia de xeroderma pigmentoso.
- Historia de porfiria cutánea tarda.
- Inmunosupresión y trasplantes.
- El factor de mayor riesgo es el antecedente de haber tenido previamente otro melanoma, de hecho el 1-8 % de los pacientes con historia de melanoma desarrollarán múltiples melanomas primarios.

### 2. MELANOMA FAMILIAR

Entre el 6 y el 14 % de los casos de melanoma aparecen en individuos con historia familiar de melanoma, pero no todos se consideran melanomas hereditarios.

El melanoma familiar representa una entidad heterogénea que incluye varias variantes. Se define como la presencia de melanoma en dos o más familiares de primer grado, aunque en una definición más amplia, también podríamos incluir familiares de primer y segundo grado, la presencia de cáncer de páncreas en la familia, o un solo miembro con múltiples melanomas. El 8 % de los pacientes diagnosticados de melanoma tienen un familiar de primer grado con melanoma, y el 1-2 % tienen dos o más familiares.

Los individuos de estas familias presentan tres veces más riesgo de desarrollar melanoma que la población general, y su riesgo de desarrollar un melanoma a lo largo de la vida es del 3 %. Este riesgo se eleva al 14 % cuando en la familia hay dos o más casos diagnosticados antes de los 30 años.

En estas familias se han identificado dos genes de susceptibilidad al melanoma. El oncogén **CDK4** (MIM# 123829) se ha encontrado alterado en un 2 % de ellas (sólo hay unas 20 familias publicadas en la literatura). Las mutaciones germinales en **CDKN2A** (MIM# 600160) son más prevalentes y se encuentran en el 20-40 % de estas familias. Concretamente, el 40 % de las familias con al menos 3 casos de melanoma presentan mutaciones en el gen **CDKN2A** y en global, las mutaciones de **CDKN2A** se identifican en <1 % de todos los melanomas. No obstante, en más del 50 % de las familias consideradas de alto riesgo no se encuentra ninguna mutación patogénica.

Cuando un paciente ya ha tenido un melanoma y se valora el riesgo individual de desarrollar un segundo melanoma, factores como el tipo de piel, la historia familiar, la mutación **CDKN2A**, y la exposición al sol han de ser tenidas en cuenta. La historia familiar aumenta el riesgo de desarrollar un segundo melanoma del 5 al 30 %.

Otros síndromes que se asocian a historia de melanoma familiar son: el Xeroderma pigmentoso, que es un trastorno autosómico recesivo debido a alteraciones en algunos de los genes implicados en el mecanismo de reparación del ADN dañado por la luz ultravioleta, concretamente la reparación por escisión de nucleótido; también el albinismo y el Síndrome de **BAP1** (MIM# 603089). Este último es un síndrome muy infrecuente presente en familias con melanoma cutáneo, ocular (coroides) y otros tumores como mesotelioma y cáncer renal.

### 3. GEN **CDKN2A**

El gen **CDKN2A** es un gen supresor de tumor. Múltiples estudios han establecido su mecanismo de acción como gen supresor, a través de quinasas dependientes de ciclinas. Es el primer gen identificado de susceptibilidad al melanoma, localizado en el cromosoma 9p21 y codifica para dos proteínas, debido a un marco de lectura alternativo en el exón 1: p16INK4a (p16) y p14ARF (p14). Dichas proteínas inhiben la senescencia celular y actúan como supresores de tumores. Las mutaciones que afectan a cualquiera de las dos proteínas causan un aumento de riesgo de melanoma.

p16 actúa como un supresor de tumores inhibiendo las quinasas dependiente de ciclinas 4 y 6 (CDK4, CDK6) y por tanto la fosforilación del retinoblastoma (pRB), controlando la progresión del ciclo celular, y bloqueando la progresión a G1/S para la reparación del daño del ADN cuando esto es requerido por la célula. Por su parte, p14 es un inhibidor de MDM2 (MIM# 164785), que induce la ubiquitinación y destrucción por el proteasoma de la proteína p53, conocida como el "guardián del genoma", que desempeña un papel

fundamental para el mantenimiento de la integridad del ADN. Por tanto, la pérdida de funcionalidad del gen *CDKN2A* contribuye a la aparición de tumores por medio de la alteración de la vía del pRB y del p53.

Las mutaciones en el gen *CDKN2A* se heredan de forma autosómica dominante, siendo raras las mutaciones espontáneas o de novo. Se han identificado una variedad de variantes patógenas, incluyendo entre las más comunes indels, mutaciones que afectan al *splicing*, mutaciones sin sentido y de cambio de sentido. Los grandes reordenamientos se han descrito en el 2-3 % de los casos.

La penetrancia de melanoma en portadores mutaciones en este gen varía según los estudios. En Europa es del 13-58 %, y se estima que hasta la edad de los 80 años es del 67 %, aunque en otros estudios es mucho menor, en torno al 28 % a la edad de 80 años. La penetrancia se relaciona con la incidencia poblacional de melanoma y los factores fenotípicos, siendo más alta en áreas con alta incidencia de melanoma (91% en Australia), y más baja donde su incidencia es menor (59 % en Inglaterra).

Debido a su penetrancia variable, se han investigado otros factores genéticos como modificadores del riesgo de desarrollar melanoma en portadores de mutación en *CDKN2A*. Mutaciones germinales del receptor 1 de la melanocortina (*MC1R*; MIM#155555), aumenta la penetrancia de las mutaciones de *CDKN2A*. El riesgo de melanoma entre individuos con mutaciones en *CDKN2A* es del 50 % y en individuos con en ambos genes, *CDKN2A* y *MC1R*, es del 84 %.

Se ha encontrado relación entre mutaciones en *CDKN2A* y un elevado índice de Breslow (medida en milímetros de la profundidad de la invasión del melanoma, desde la epidermis). En las familias con más de tres casos de melanoma existe un 90 % de posibilidad de encontrar una mutación en *CDKN2A* si presentan un índice de Breslow > 0,4 mm.

Por otro lado, los portadores de mutaciones en *CDKN2A* pueden presentar un riesgo aumentado de cáncer de páncreas, mama, gastrointestinales, pulmón y tumores de Wilms, lo que sugiere la presencia de modificadores genéticos adicionales. Es importante resaltar que en el 28 % de las familias con mutaciones en *CDKN2A* hay individuos con cáncer de páncreas.

Finalmente, mencionar que mutaciones germinales en otros genes como *BRCA2* (MIM#600185), *RB1* (MIM#614041), *MC1R* (MIM#155555), *MITF* (MIM#156845), *TERT* (MIM#187270) y *POT1* (MIM#606478) se han relacionado con casos de melanoma familiar.

#### **4. ESTUDIO GENÉTICO.**

El estudio genético debe de comprender la secuenciación completa de los exones 1-3 del gen *CDKN2A* y de las regiones adyacentes (teniendo en cuenta el marco de lectura alternativo en el exón 1). También, es aconsejable la secuenciación de al menos el exón 2 y

regiones adyacentes de *CDK4*. En el caso de que se descarten mutaciones puntuales o pequeñas indels se recomienda el estudio de los grandes reordenamientos mediante MLPA o arrays de CGH. La identificación de una variante patogénica en el gen *CDKN2A* nos indica un riesgo incrementado de melanoma y de cáncer de páncreas, y el test genético puede ser ofrecido al resto de miembros de la familia para conocer su estado de portador o no portador.

En los individuos portadores se recomiendan medidas de seguimiento de alto riesgo. Pero el hecho de ser no portador, no indica ausencia de riesgo incrementado de melanoma. En caso de los no portadores, se considera que tienen un riesgo moderado (2-3 veces el de la población general) de desarrollar melanoma, ya que comparten características fenotípicas, el mismo medioambiente y estilos de vida y comportamientos como el resto de la familia, pero no tienen elevado riesgo en cáncer de páncreas.

Otro posible resultado del estudio genético es la identificación de variantes de significado incierto, en cuyo caso las recomendaciones se han de basar en la historia familiar y no está indicado rutinariamente ofrecer el estudio genético a otros miembros de la familia o usarlo para predecir el riesgo de melanoma.

## 5. CONSEJO GENÉTICO EN MELANOMA FAMILIAR

Son tres las principales razones para la derivación a consultas de consejo genético de los pacientes con sospecha de melanoma familiar.

- Identificación de una susceptibilidad hereditaria al melanoma maligno
- Desarrollo de un plan de vigilancia clínica para la detección precoz
- Identificación de los miembros de la familia en riesgo

Se recomienda remitir a consultas de Consejo Genético:

- A pacientes con diagnóstico de al menos dos melanomas malignos primarios o con doble diagnóstico de melanoma maligno y cáncer de páncreas o melanoma maligno y astrocitoma.
- Cuando existan al menos 2 casos de melanoma en la misma rama familiar, o un caso de melanoma y cáncer de páncreas en un familiar de primer grado o dos familiares de primer grado con melanoma y astrocitoma.

La historia familiar es la herramienta más importante para la identificación de estas familias de riesgo. Cuando se evalúa el riesgo de un paciente de padecer melanoma hereditario el primer paso consiste en obtener la historia familiar, mediante la realización del árbol familiar, en el que se han de obtener al menos tres generaciones, e incluir todos los diagnósticos de cáncer, la edad de inicio, las características fenotípicas de los individuos, su raza, región geográfica de residencia, y las lesiones premalignas presentes o extirpa-

das. El segundo paso consiste en determinar si la historia familiar cumple los criterios para consejo genético y la posibilidad de llevar a cabo estudios genéticos.

Se considera que existen umbrales diferentes para la realización de los estudios genéticos basados en la incidencia de melanoma en cada población específica. En áreas geográficas o poblaciones con baja incidencia, familias con sólo dos casos de melanoma o melanoma y cáncer de páncreas se consideran sugestivas de un patrón hereditario. En regiones con alta incidencia como Estados Unidos, Europa del Norte y Australia se precisan tres o más casos de melanoma o cáncer de páncreas para considerar la realización de estudios genéticos.

Cuando se decide realizar el estudio genético de *CDKN2A* previamente hay que realizar asesoramiento genético mediante la visita pre-test y post-test, cuyo objetivo es la obtención de una decisión informada y que el individuo conozca las implicaciones de los resultados del estudio genético para él y para su familia. El estudio genético se ha de realizar en un miembro de la familia que haya desarrollado melanoma.

Las características de las familias con mutaciones en *CDKN2A* incluyen la edad precoz de diagnóstico, riesgo incrementado de desarrollar nevus atípicos y múltiples melanomas primarios. Los individuos con mutaciones germinales en *CDKN2A* y *CDK4* a menudo pertenecen al síndrome de melanoma familiar atípico con molas múltiples (Familial Atypical Multiple Mole Melanoma síndrome, FAMMM)(MIM%155600), debido a la presencia de uno o más familiares de primer o segundo grado con melanoma y numerosos nevus atípicos (generalmente > 50).

## RECOMENDACIONES

En la actualidad no existen guías de manejo de estos individuos con mutaciones en *CDKN2A*. Para estos pacientes se aconsejan las recomendaciones generales de los pacientes con melanoma, a saber:

- Evitar la exposición solar directa en las horas de máxima irradiación.
- Utilizar ropas protectoras.
- Utilizar crema solar con alto factor de protección.
- Evitar la exposición solar excesiva en niños.
- No llegar nunca a sufrir quemaduras solares.
- A los familiares de primer grado de los enfermos con melanoma se les debe recomendar que se hagan una revisión dermatológica anual.

Además, las principales recomendaciones en el cribado de los individuos portadores de mutación en *CDKN2A*, para la detección precoz de melanoma, son la exploración de la piel realizada por el dermatólogo, cada 6-12 meses empezando a los 10 años de edad y el autoexamen mensual de la piel realizada por el propio individuo. Se recomienda la biopsia de todas las lesiones sospechosas.

Como cambio en los hábitos de vida se recomienda evitar exposiciones solares prolongadas, usar ropa con mangas largas, mantenerse en la sombra cuando se está en el exterior, evitar las cabinas de bronceado y usar crema de protección solar de factor 50.

Respecto al cribado de cáncer de páncreas, cuyo riesgo está elevado en los individuos con mutaciones en *CDKN2A*, no existen datos de su beneficio. Se ha estudiado la realización de cribado con eco-endoscopia, resonancia magnética, colangiografía, sin llegar a conclusiones definitivas. El *International Cancer of the Pancreas Screening Consortium* recomienda ecoendoscopia y/o resonancia magnética o colangiografía anual desde los 50 años, o 10 años antes del caso más joven de cáncer de páncreas en la familia. Pero dado que el cáncer de páncreas ocurre sólo en una minoría de las pacientes con mutaciones en *CDKN2A*, en general éste seguimiento sólo se plantea en las familias en las que existen casos de cáncer de páncreas. Dado que el tabaquismo, el consumo de alcohol y el aumento del índice de masa corporal son factores de riesgo del cáncer de páncreas, y pese que el evitar estos factores no ha demostrado ser preventivo del cáncer de páncreas, parece razonable concienciar a los individuos para que los eviten.

## RESULTADO DEL CASO CLÍNICO

A la paciente se le realizó el estudio genético con resultado de mutación missense, en el exón 2, del gen *CDKN2A*, consistente en el cambio c.301G>T (p.Gly101Trp). Esta es la mutación missense más frecuente que ocurre hasta en el 50 % de los casos de melanoma familiar de los países de la zona del suroeste de Europa (Italia, Francia y España). Con el resultado obtenido, se ofreció estudio genético de dicha mutación al resto de familiares.

A parte de los otros dos afectados vivos, una de sus hijas y una de sus sobrinas resultaron ser portadores.

Para los portadores, los beneficios potenciales del estudio genético incluyen la información sobre su situación de riesgo, mayor motivación mayor para la adopción de hábitos de salud preventivos tales como la protección del sol y la vigilancia de la piel; y la posibilidad de una mejor supervivencia en caso de una detección precoz.

Por el contrario, los posibles beneficios de las pruebas genéticas para los individuos no portadores incluyen reducción de la ansiedad por melanoma, la vigilancia de la piel a un nivel más adecuado a su situación de riesgo real, y en algunos, la ausencia del sentimiento de culpa por la transmisión de una mutación.

## RESUMEN

El melanoma familiar supone en torno al 10 % de los melanomas. Se considera una familia con alta probabilidad de melanoma familiar, y por tanto en la que se plantea la posibilidad de realización de estudio genético, la que presenta: 2 o más casos de melanoma en

la misma rama familiar (materna o paterna) en parientes de primer-segundo grado, o un caso de melanoma y otro caso más de melanoma o cáncer de páncreas, o un caso con 2 melanomas al mismo tiempo o en distintos momentos de su vida.

La identificación de mutaciones patogénicas en *CDKN2A* es posible mediante un análisis de sangre y para optimizar la probabilidad de detección se estudia primero al miembro de la familia enfermo (diagnosticado de melanoma). Con todo, su utilidad es objeto de debate.

En cualquier caso el riesgo de desarrollar un melanoma es mayor si se es portador de una mutación que si se demuestra su ausencia. Sin embargo, la no identificación de una mutación no garantiza la no aparición del cáncer. Es posible que haya mutaciones que no pueden ser identificadas con las técnicas actualmente disponibles, o que otros genes, conocidos o no, puedan estar implicados en la susceptibilidad al cáncer. También, conviene recordar que persiste el riesgo de desarrollar un cáncer de forma esporádica (no hereditario).

El impacto de la realización de estudios genéticos en melanoma es mucho menor que en otras patologías como el cáncer de mama y de colon hereditario, debido a que probablemente las recomendaciones de manejo y seguimiento no están bien establecidas, no existen las cirugías preventivas, y las recomendaciones no varían tanto como las que se aplican al resto de los pacientes con melanoma no familiar. En los individuos con resultados negativos puede existir el temor de que sean interpretados como una disminución del riesgo y abandonen los seguimientos y las medidas de protección recomendadas, aunque esto no está demostrado que sea así.

## REFERENCIAS

**Begg CB et al.** Lifetime risk of melanoma in CDKN2A mutation carriers in a population-based sample. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Oct 19;97(20):1507-15. (PMID: 16234564)

**Bishop DT et al.** Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jun 19;94(12):894-903. (PMID: 12072543)

**Canto MI et al.** International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut.* 2013 Mar;62(3):339-47. (PMID: 23135763)

**Gabree M et al.** Clinical applications of melanoma genetics. *Curr Treat Options Oncol.* 2014 Jun;15(2):336-50. (PMID: 24652319)

**Puntervoll HE et al.** Melanoma prone families with CDK4 germline mutation: phenotypic profile and associations with MC1R variants. *J Med Genet.* 2013 Apr;50(4):264-70. (PMID: 23384855)

Royal College of Physicians and British Association of Dermatologists. The prevention, diagnosis, referral and management of melanoma of the skin; concise guidelines. Concise guidance to good practice series, No 7. London: RCP, 2007 (URL: <https://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/concise-melanoma-2007.pdf>) [November 2014 accessed]

Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009: Lifetime Risk Tables (URL: <http://surveillance.cancer.gov/devcan>) [October 2014 accessed].

**van der Ree J et al.** Clinical and histologic characteristics of malignant melanoma in families with a germline mutation in CDKN2A. *J Am Acad Dermatol.* 2011 Aug;65(2):281-8. (PMID: 21570156)

---

## GENÉTICA MOLECULAR APLICADA AL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS

Pilar Carrasco Salas (*presidenta*), Ana M<sup>a</sup> Sánchez de Abajo (*coordinadora*), Atocha Romero, Begoña Ezquieta, María Concepción Alonso, Cristina Torreira Banzas, Jesús Molano, María Santamaría González, Orland Diez, Josep Oriola Ambrós, Raquel Rodríguez, Hada Macher, Ana Cuesta.

### ACTIVIDADES FORMATIVAS DEL COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi (*Residente*), R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, A. Peña (*Residente*), N. Rico, M. Rodríguez (*Presidente*), MC. Villà.

ISSN 1887-6463 – Junio 2016 (recibido para publicación Abril 2016).