

Actualización Bibliográfica

Esta sección está organizada por el Programa de Tumores Familiares y Hereditarios (PROCAFA) y se desarrolla en el contexto de los ateneos mensuales de la Red Argentina de Cáncer Familiar (RACAF), con el objetivo de realizar revisiones de temas de interés para la práctica diaria.

Asimismo, este material se encuentra disponible en los boletines mensuales difundidos por el PROCAFA y en formato de publicación breve en la página web del INC.

Tumores Renales como parte de Síndromes

Alejandra Mampel
Especialista en Genética Médica

Hospital Universitario e Instituto de Genética
Universidad Nacional de Cuyo
Centro de Integración Regional (COIR)

9 de agosto 2019

Conceptos generales

Cáncer Renal → frecuencia incidente 4% (IARC 2018) / 30% agregación familiar / 6% hereditarios
Sospecha CRH → Inicio temprano (Dx. ≤ 45 años) / Bilateralidad / Multicentricidad / Antecedentes familiares
Tipos histológicos (<i>tanto esporádicos como hereditarios</i>) → frecuencias <ul style="list-style-type: none"> ▪ Células claras → 75% ▪ Papilar tipo 1 → 5% ▪ Papilar tipo 2 → 10% ▪ Cromóforo → 5% ▪ Oncocitoma → 5%
Síndromes hereditarios / gen → tipos histológicos más frecuentes / riesgos (penetrancia CRH) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Von Hippel Lindau / VHL → células claras / 40-70% ▪ Papilar renal hereditario tipo 1 / MET → papilar tipo 1 / muy elevado no cuantificado ▪ Papilar renal hereditario tipo 2 (leiomiomatosis hereditaria) / FH → papilar tipo 2 / 15% ▪ Birt-Hogg-Dubé / FLCN → cromóforo y oncocitoma / 25% ▪ Translocaciones cromosoma 3 → células claras / 70% ▪ PTEN Hamartoma / PTEN → células claras y papilar / 10-35% ▪ Feocromocitoma-Paraganglioma / SDHB, SDHD, SDHC, SDHA → tipos diversos / 10-15% ▪ Síndrome de BAP1 / BAP1 → células claras / aumentado no cuantificado
La mayoría de los síndromes de CRH presentan fenotipo característico asociado en otros órganos
Paneles multigenéticos convencionales CRH incluyen → VHL, MET, FLCN, FH, SDHB/C/D, TCS, PTEN y BAP1
Otros genes hallados en pacientes con CR estudiados por paneles multigenéticos → CHEK2, APC, MUTYH, ATM, BRCA2, MSH6, EPCAM y BARD1.
Importante recordar CR como parte del espectro de otros síndromes → Lynch, Esclerosis tuberosa, Li Fraumeni, etc.
Cáncer renal familiar → Edad temprana / >2 casos / sin criterios de síndrome / evaluar con panel multigenético / riesgo elevado empírico / manejo empírico según riesgo
Utilidad estudios moleculares → Pronóstico / vigilancia de alto riesgo / implicancias familiares (portadores y verdaderos negativos) / NO aún tratamientos específicos (<i>futuro</i> → <i>inmunoterapia</i>)

Distribución absoluta y relativa de casos incidentes de cáncer estimados por la IARC para Argentina en 2018 según localizaciones tumorales más frecuentes y sexo

SITIO TUMORAL	AMBOS SEXOS		VARONES		MUJERES	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Mama	21558	17,2	-	-	21538	32,6
Colon-recto	15692	12,6	8527	14,5	7165	10,8
Próstata	11600	9,3	11600	19,7	-	-
Pulmón	11595	9,3	7111	12,1	4484	6,8
Riñón	4889	3,9	3165	5,4	1724	2,6
Pancreas	4878	3,9	2302	3,9	2576	3,9
Cervix	4484	3,6	-	-	4484	6,8
Estómago	3980	3,2	2536	4,3	1444	2,2
Vejiga	3631	2,9	2789	4,7	842	1,3
Tiroides	3482	2,8	467	0,8	3015	4,6
Linfoma No-Hodgkin	3405	2,7	1938	3,3	1467	2,2
Encéfalo y otros SNC	3001	2,4	1587	2,7	1414	2,1
Leucemias	2934	2,3	1569	2,7	1365	2,1
Cuerpo de útero	2412	1,9	-	-	2412	3,6
Higado	2343	1,9	1364	2,3	979	1,5
Ovario	2330	1,9	-	-	2330	3,5
Esófago	2299	1,8	1505	2,6	794	1,2
Otros	12224	9,8	8103	13,8	4121	6,2
Total	125014	100,0	58883	100,0	66131	100,0

<https://www.argentina.gov.ar/salud/inc>

Maher, E. World Journal of Urology (2018) 36:1891–1898

Kelly L. Stratton, Urol Oncol. Authorn2017

available at www.sciencedirect.com
journal homepage: www.europeanurology.com



Platinum Priority – Guidelines

Editorial by Rodolfo Montironi, Liang Cheng, Marina Scarpelli and Antonio Lopez-Beltran on pp. 120–123 of this issue

The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours

Holger Moch^{a,*}, Antonio L. Cubilla^b, Peter A. Humphrey^c,
Victor E. Reuter^d, Thomas M. Ulbright^e

World Journal of Urology (2018) 36:1891–1898
<https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>

INVITED REVIEW



Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management

Eamonn R. Maher¹

Received: 23 February 2018 / Accepted: 31 March 2018 / Published online: 21 April 2018
© The Author(s) 2018

Abstract

Purpose Genetic factors have been implicated in the pathogenesis of renal cell carcinoma (RCC), with around 3% of cases having a family history. A greater knowledge of the genetics of inherited RCC has the potential to translate into novel therapeutic targets for sporadic RCC.

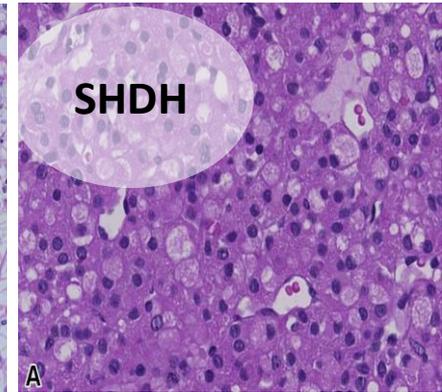
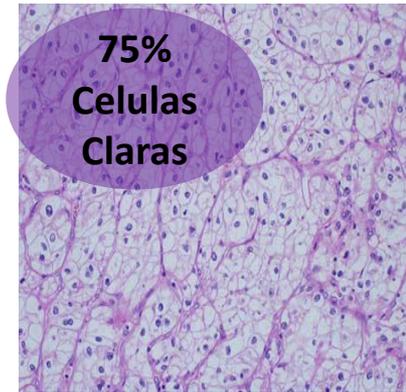
Methods A literature review was performed summarising the current knowledge on hereditary RCC diagnosis, surveillance and management.

Results Familial RCC is usually inherited in an autosomal dominant manner, although inherited RCC may present without a relevant family history. A number of familial RCC syndromes have been identified. Familial non-syndromic RCC is suggested



Carcinoma de células renales:

- Clínica
- Anatómo-patológica
- Molecular
- Epidemiológica



Clasificación 2016 WHO

Subtype	Clinical features	Molecular/biologic
Major subtypes		
Clear cell	75% of RCC—heterogeneous biologic behavior	Loss of <i>vHL</i> in the majority
Papillary type I	Slow growing/less likely to metastasize	<i>MET</i> alterations; chromosomal gains
Papillary type II	Often aggressive course, but some oncocytic; multiple molecular entities	3 molecular entities: <i>CDKN2A</i> silencing; <i>SETD2</i> , <i>BAP1</i> , <i>PBRM1</i> mutations; increased NRF2-antioxidant response pathway; CIMP phenotype—FH mutation—see below; TFE3 fusions—see below
Chromophobe	Indolent; rare metastases, but if so, often liver, often oligometastases	Impairment of gamma-glutamyltransferase 1 activity
Translocation	Pediatric; young adults; 40% lymph node involvement; range of intermediate to poor risk	MIT family translocations; previously t(6;11); Xp11; nuclear TFE3 fusions
Medullary	Sickle trait; aggressive, widely metastatic; chemotherapy	Loss of <i>SMARCB1</i> (chromatin remodeler and tumor suppressor)
Collecting duct	Aggressive; chemotherapy, some targeted therapies	IHC- PAX8 and integrase interactor-1 (INI-1); unique transcriptomic profile—metabolic shift—impaired oxidoreductase activity, pyruvate metabolism, and TCA cycle
2016 New classifications		
HLRCC	Hereditary/poor prognosis	Fumarate hydratase mutation
SDH deficient	Hereditary/young adults	Succinate dehydrogenase deficient—dysfunction of mitochondrial complex II
Tubulocystic	Indolent/oncocytoma-like; very rarely metastatic; present at lower grade and stage	Downregulated non-coding miRNA expressions compared with papillary; ongoing research
Acquired cystic	Often indolent; arise in ESRD; calcium oxalate crystal deposition common	Fewer unfavorable pathological features than other RCCs
Clear cell papillary	Low-grade clear cells arranged in papillae	Coexpression of CA9, HIF-1 α , GLUT-1; absence of <i>vHL</i> gene alterations

Akhtar et al. *Adv Anat Pathol* Volume 00, Number 00, 2018

Esporádico 50-60 años



Heredofamiliares ≥ 45

2-5%

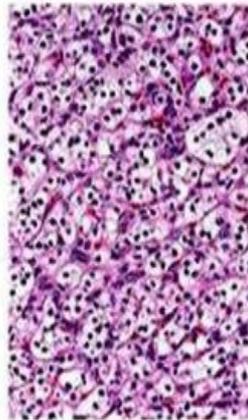
Dutcher JP. *J Investig Med* 2019;67:1–10.

Moch, H et al *European Urology* 70 (2016) 93–105

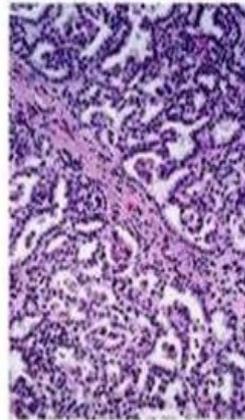
Maher E. *World Journal of Urology*(2018) 36: 1891–1898

Clasificación histológica-molecular del Cáncer Renal

Human Renal Epithelial Neoplasms



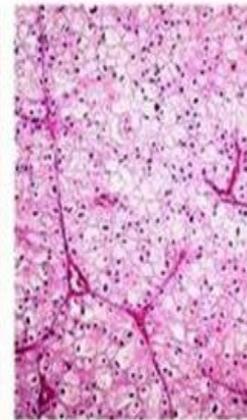
Type: Clear Cell
75%



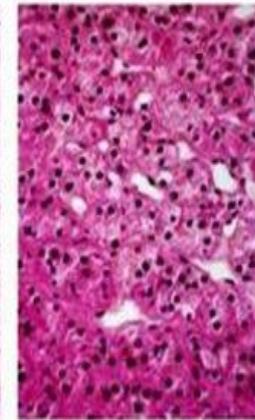
Papillary Type 1
5%



Papillary Type 2
10%



Chromophobe
5%



Oncocytoma
5%

Hereditary Gene: VHL

Met

FH

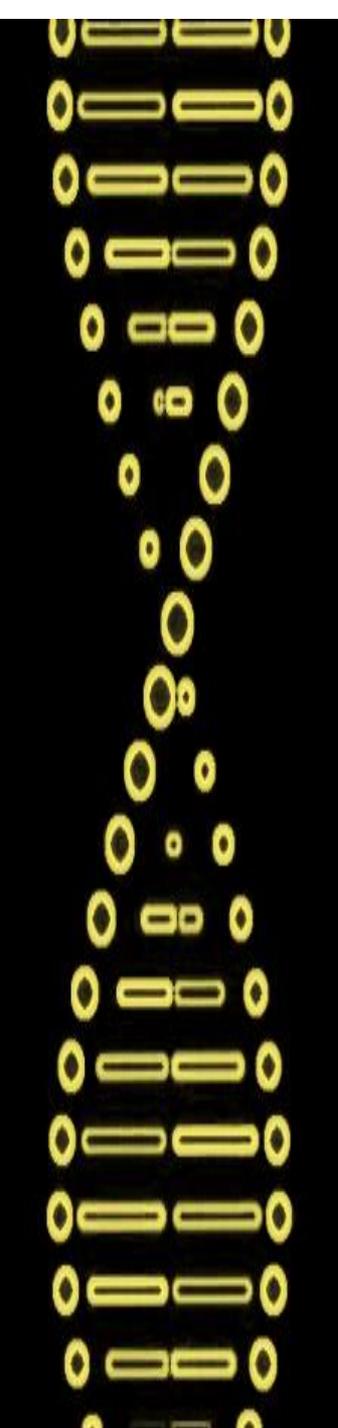
BHD

Sporadic Gene: VHL (92%)

Met (13%)

Unknown

Unknown



¿Cuándo debo Sospechar una forma heredo-familiar?



- Edad
- Bilateralidad
- Multifocalidad
- Antecedentes familiares

Table 1 Overview of major hereditary renal cell cancer syndromes. Adapted from Menko and Maher [1]

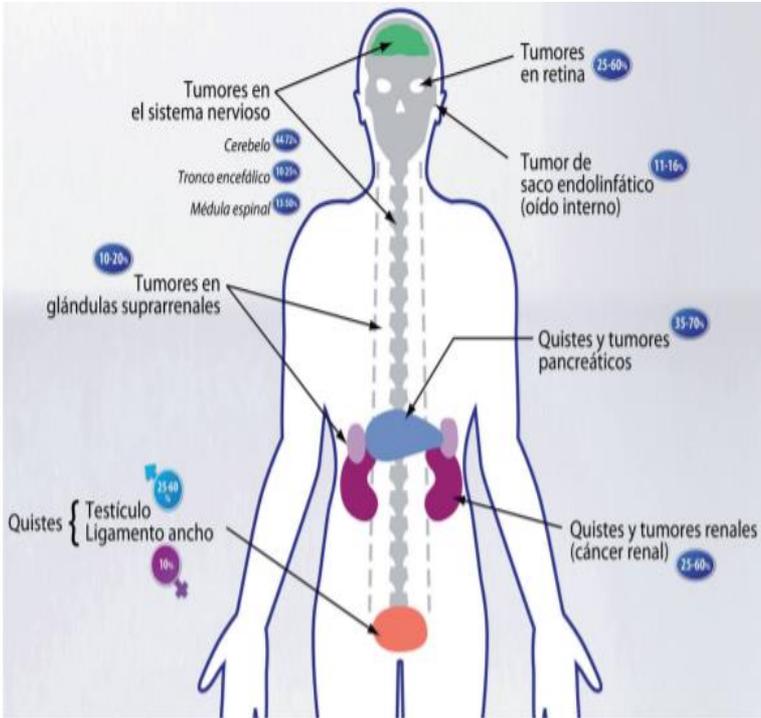
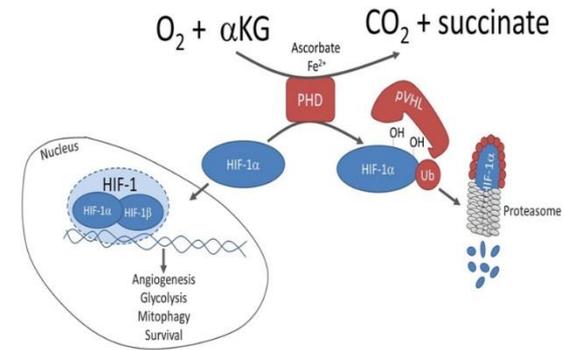
Syndrome	Inheritance	Gene	Estimated RCC risk	Renal tumour histological subtypes	Functional consequences of mutation
Von Hippel–Lindau disease	AD	<i>VHL</i>	70%	Clear cell RCC	Activation of hypoxic response pathways
Birt–Hogg–Dubé syndrome	AD	<i>FLCN</i>	25%	Various, but hybrid chromophobe/oncocytic RCC typical	Activation of the mTOR pathway
Hereditary type 1 papillary RCC	AD	<i>MET</i>	Increased	Papillary type 1 RCC	Activation of MET signalling pathway
Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer	AD	<i>FH</i>	15%	Papillary type 2 RCC	Activation of hypoxic response pathways Epigenetic changes (e.g. DNA methylation)
Succinate dehydrogenase subunit-related RCC	AD	<i>SDHB</i> <i>SDHD</i> ^a <i>SDHC</i> <i>SDHA</i>	Highest risk (up to 10–15% with <i>SDHB</i>)	Various types, but specific features recognised	Activation of hypoxic response pathways Epigenetic changes (e.g. DNA methylation)
Chromosome 3 translocations	Chromosomal	Chromosome 3	Increased (up to 70%)	Clear cell RCC	Loss of translocated chromosome 3p and somatic mutation of <i>VHL</i> leads to activation of hypoxic response pathways
<i>PTEN</i> hamartoma tumour syndrome	AD	<i>PTEN</i>	5–35%	Mostly papillary RCC	Activation of phosphoinositide 3-kinase (PI3K) signalling pathway
Hereditary <i>BAP1</i> tumour syndrome	AD	<i>BAP1</i>	Increased	Clear cell	<i>BAP1</i> inactivation associated with altered chromatin architecture, DNA damage response and cell cycle regulation

Maher E. World Journal of Urology(2018) 36:1891-1898

Von Hippel Lindau

Autosómico Dominante

- Gen VHL
- Locus 3p25.3
- 1/30.000



- Cáncer renal células claras 60% 40-45a
- Relación genotipo-fenotipo
- Involucrado en tumores esporádicos
- TAC y RMN anual
- Regla de los 3 cm
- Drogas blanco: sunitinib, bevacizumab etc.

Multifocal
Bilateral

Nathanson K. Hereditary Renal Cancer, American Society of Nefrology, 2016
Carlo M. European Association of Urology, 2019

Schmidt L. Semm Oncol, 2016

Características clínicas	
Tipo 1	Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas en el Sistema Nervioso Central (SNC) Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
Tipo 2A	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC
Tipo 2B	Feocromocitomas Hemangioblastomas de retina Hemangioblastomas del SNC Cáncer renal Tumores y quistes pancreáticos
Tipo 2C	Sólo feocromocitomas

Carcinoma Renal Papilar tipo 1 HPRC

Autosómico Dominante

Gen: Protooncogen MET

Locus: 7q31 Receptor tirosinquinasa

Edad: 60-70 a.

Mutación: missense

Efecto: Activación vía Met kinasa

Bilateral

Multifocal

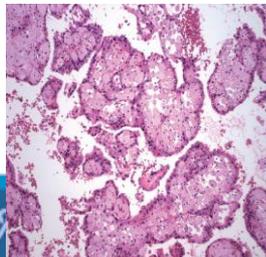
Mutación 15% de los esporádicos

Crecimiento lento

Hipovascolar

Tratamiento: quirúrgico Regla de los 3 cm y terapias blanco cabozantinib

Vigilancia TAC y RMN



Carcinoma Renal Papilar tipo 2 y leiomiomatosis

Autosómico y Dominante

Gen Supresor de tumores Fumarato hidratasa (FH)

Locus: 1q42-44

Edad: 20 a

- Leiomiomas uterinos
- Leiomiomas cutáneos
- Tumores renales 15% unilateral, multifocal y Mixtos
- IMHQ

Alta agresividad

Alta capacidad de metastatizar

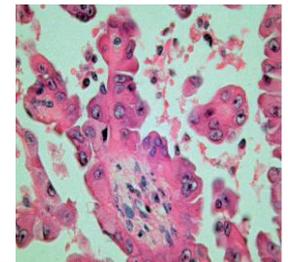
Tratamiento: quirúrgico

Terapia blanco: inmunoterapia

PARP i

Vigilancia desde 11 a

TAC RMN



Enfermedad de Birt Hogg Dubé

Autosómico Dominante
Gen FLCN foliculina
Gen supresor de tumores
Locus 17p
Edad 30 a



Mutaciones: truncadas y missense
Fibrofoliculomas 80%
Quistes pulmonares y Neumotórax espontáneo 30%
Cáncer renal: papilar

células claras
mixtos
cromóforos
oncocitomas

Bilateral
Multifocal

Seguimiento: TAC y RMN a partir de los 20 a
Tratamiento quirúrgico regla 3 cm
Terapia blanco: ejm everolimus

Cáncer Renal asociado a SDHx

Autosómico Dominante
SDHB/C/D
Gen: Succinato deshidrogenasa
Diag: IMHQ
Paraganglioma
Feocromocitoma
Tu Gastrointestinales
Cáncer Renal multifocal y agresivo bilat.
30-40 a
Tratamiento: quirúrgico+ drogas target
Prevalencia 0,1-0,2%
Riesgo CCR 15%

Síndrome asociados a BAP1

Proteína asociada a BRCA1
Gen supresor de tumores 3p21.1
Cáncer renal 14% de células claras
muy agresivo, jóvenes
Multifocal, bilateral
Melanoma uveal y cutáneo, mesotelioma
Control TAC y RMN

Revisando...

Diagnóstico 1º cáncer Renal

Birt Hoog Dubé

Tumor células claras por translocación del cromosoma 3

Cáncer papilar Hereditario tipo 1

Leiomiomatosis y Cáncer renal papilar tipo 2

Von Hippel Lindau

Diagnóstico 2º cáncer Renal

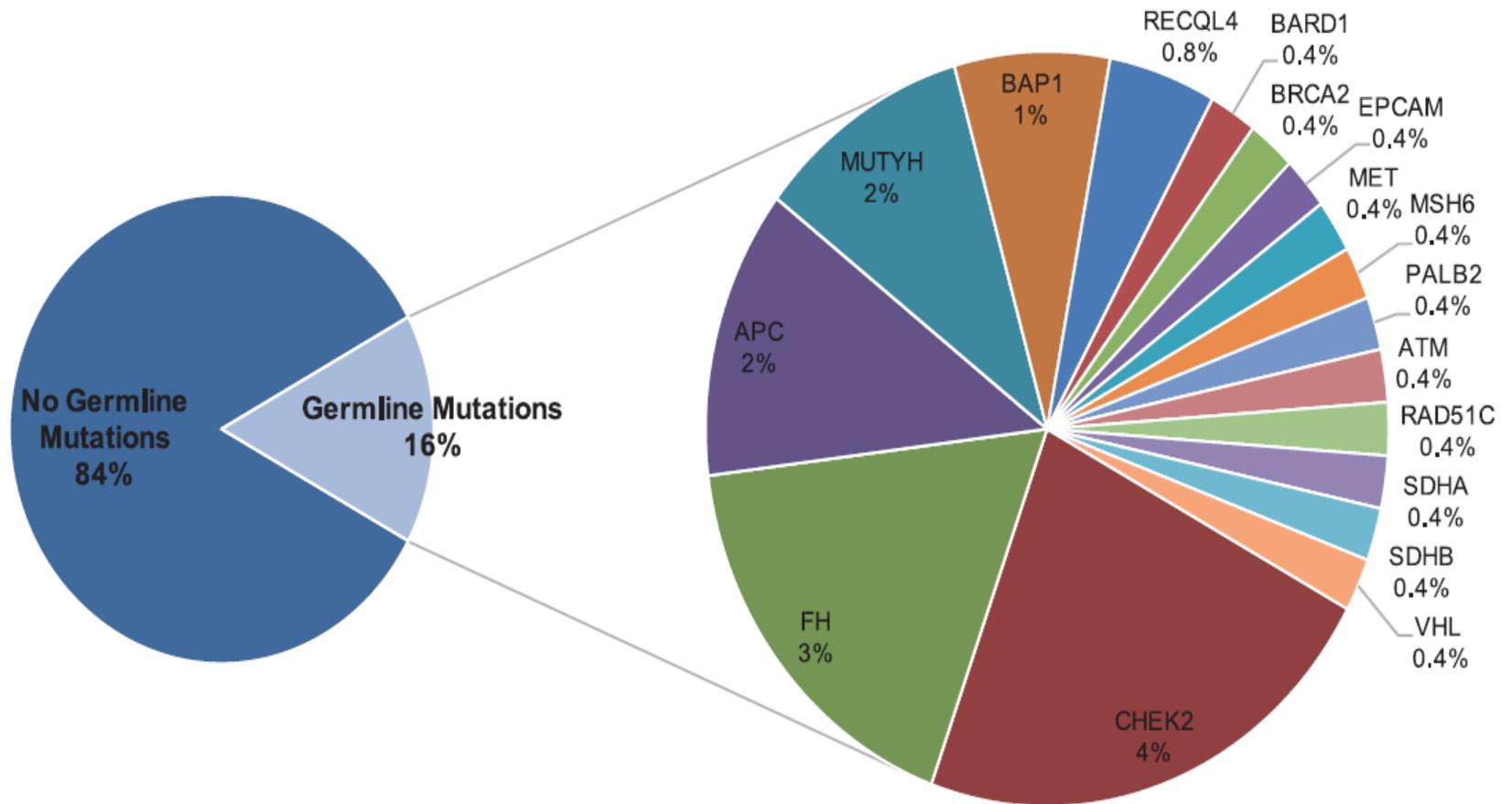
Síndrome de predisposición tumoral relacionada a BAP1

Cáncer renal por deficiencia de succinato
deshidrogenasa

Síndrome de Cowden

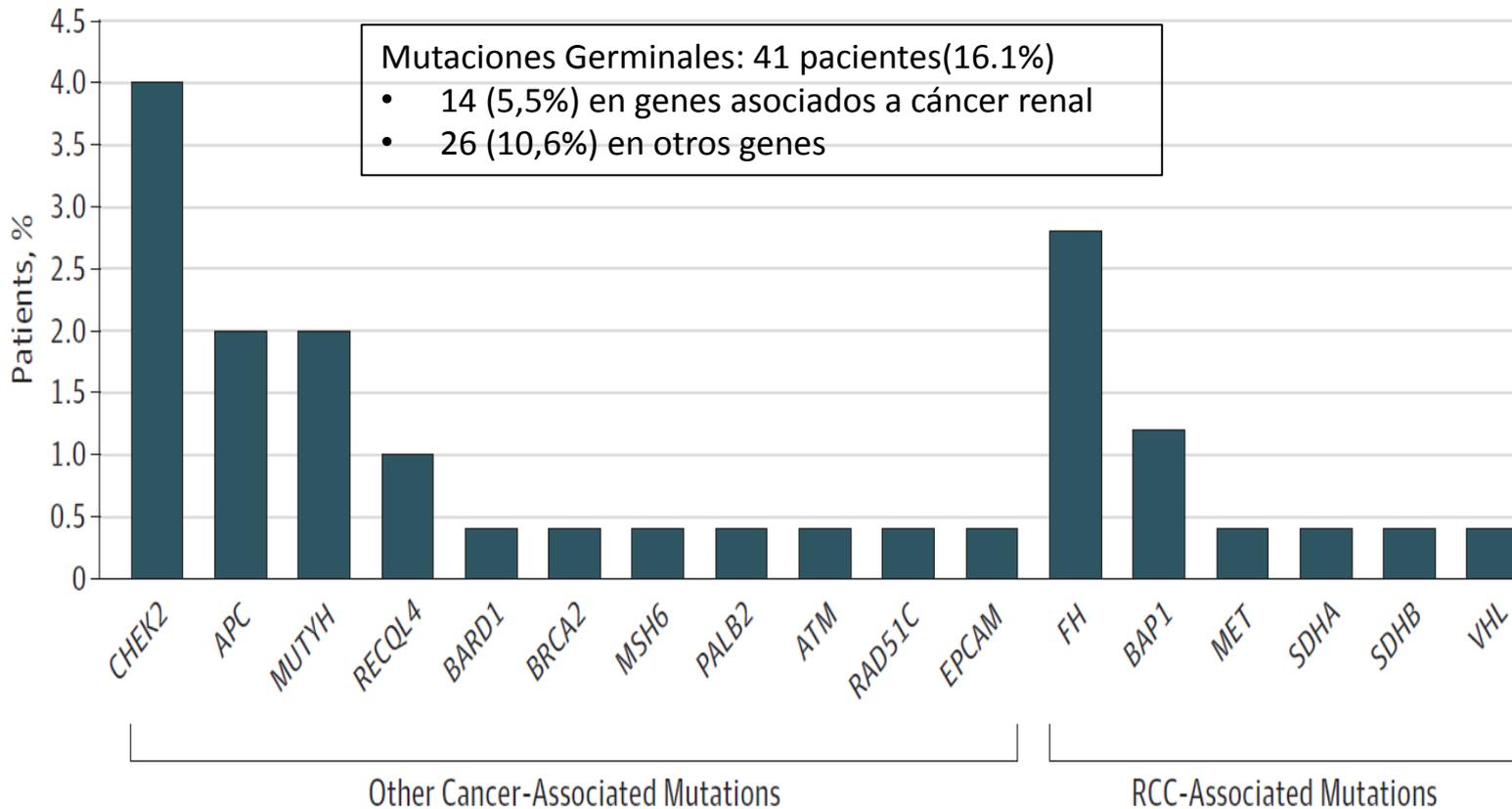
Tuberculosis esclerosa

Síndrome de Lynch



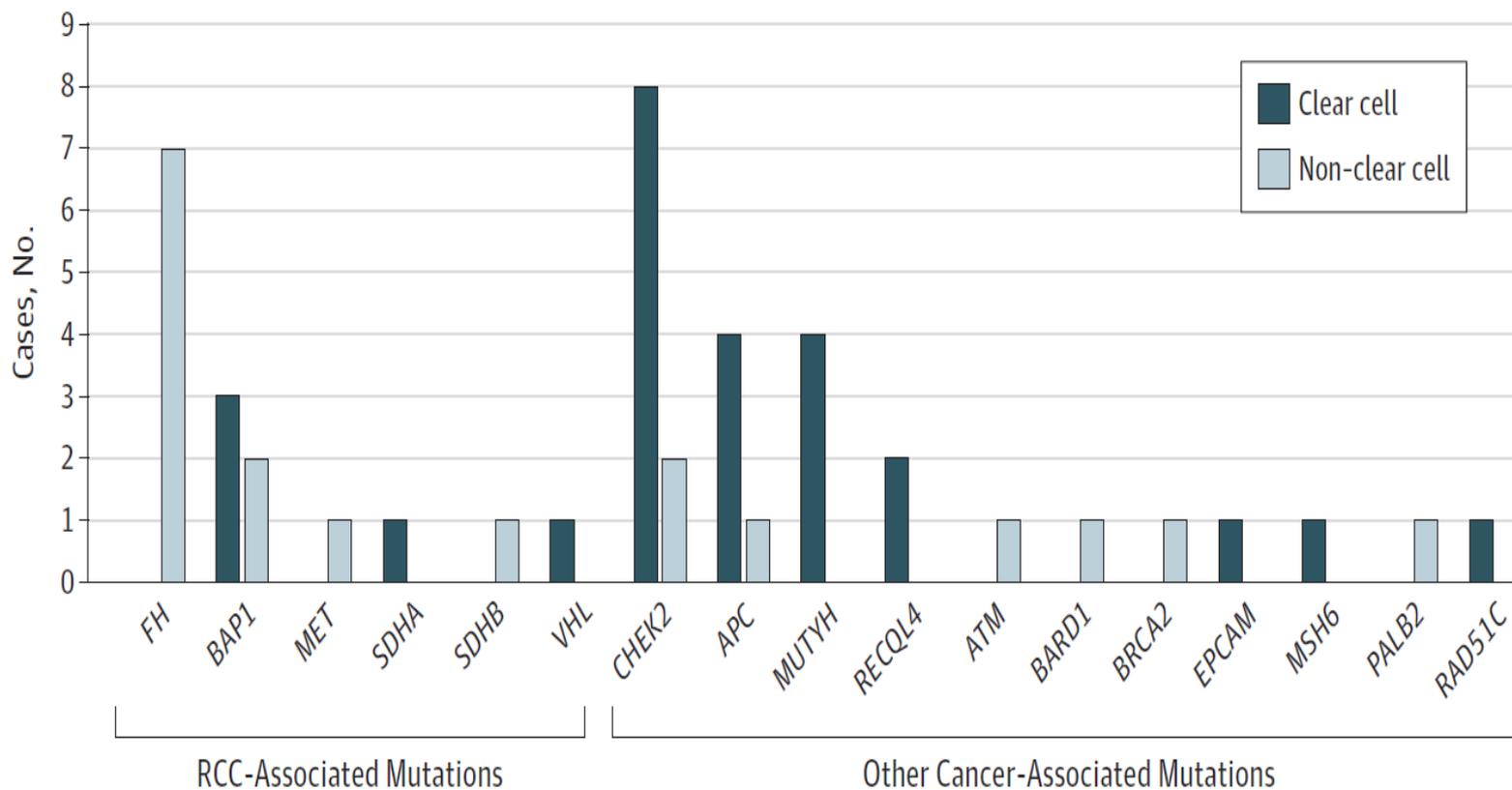
Germline Mutations in Cancer-Susceptibility Genes in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma, Maria I. Carlo 16º Simposio de cancer de riñon, Miami, 2017

267 pacientes
Panel de 76
genes



JAMA Oncology Published online July 5, 2018

Tipo histológico asociado a tipo de cáncer renal



JAMA Oncology Published online July 5, 2018

¿ Qué pedimos?

VHL
MET
FLCN
FH
SDHB/C/D
TCS
BAP1
MitF



CHEK2
APC
MUYTH
BRCA2
ATM
MSH6
EPCAM
BARD1

✓ PANELES

CONCLUSIONES:

- Adecuada selección de pacientes candidatos
- Interpretación de resultados posibles
- Evaluar la importancia del estudio molecular
- Impacto sobre el paciente y la familia
- Asesoramiento genético

Referencias

- Carlo et al., Familial Kidney Cancer: Implications of New Syndromes and Molecular Insights. *Eur Urol* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.06.015>
- Eamonn R. Maher, Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management, *World Journal of Urology* (2018) 36:1891–1898 <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2288-5>
- Thomas J. Mitchell, Sabrina H. Rossi, Tobias Klatt, Grant D. Stewart, Genomics and clinical correlates of renal cell carcinoma, *World Journal of Urology* (2018) 36:1899–1911 <https://doi.org/10.1007/s00345-018-2429-x>
- Emma R Woodward, Steven C Clifford, Dewi Astuti, Nabeel A Affara, Eamonn R Maher, Familial clear cell renal cell carcinoma (FCRC): clinical features and mutation analysis of the *VHL*, *MET*, and *CUL2* candidate genes, *J Med Genet* 2000;37:348–353
- Mohammed Akhtar, Issam A. Al-Bozom, and Turki Al Hussain, Molecular and Metabolic Basis of Clear Cell Carcinoma of the Kidney, *Adv Anat Pathol* 2018;00:000–000
- Martin J. Magers, Aaron M. Udager, Rohit Mehra, MiT Family Translocation-Associated Renal Cell Carcinoma, *Arch Pathol Lab Med—Vol 139*, October 2015
- Aashil A Batavia, Peter Schraml & Holger Moch, Clear cell renal cell carcinoma with wild-type von Hippel-Lindau gene: a non-existent or new tumour entity?, *Histopathology* 2019, 74, 60–67. DOI: 10.1111/his.13749
- Carlo MI et al., Prevalence of Germline Mutations in Cancer Susceptibility Genes in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, *JAMA Oncol*. doi:10.1001/jamaoncol.2018.1986, Published online July 5, 2018.
- Janice P Dutcher, Update on the biology and management of renal cell carcinoma, *J Investig Med* 2019;67:1–10. doi:10.1136/jim-2018-000918
- Mandelker D, et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing, *JAMA*. 2017;318(9):825-835. doi:10.1001/jama.2017.11137
- Stratton et al., Outcome of Genetic Evaluation of Kidney Cancer Patients Referred for Suspected Hereditary Cancer Syndromes, *Urol Oncol*. 2016 May ; 34(5): 238.e1–238.e7. doi:10.1016/j.urolonc.2015.11.021.