

BOLETÍN INFORMATIVO DE ICARE

● VERANO DE 2015 ●



En este número

Mensaje de bienvenida.....	1
Actualización de las pautas de la NCCN sobre el cáncer de mama y ovario en 2015.....	1
Noticias sobre las inscripciones y la participación en ICARE.....	1
Actualizaciones clínicas y de investigación	2-3
Consulte con el experto.....	3
Otras oportunidades de investigación.....	4

Noticias sobre las inscripciones y la participación en ICARE

La participación en la iniciativa ICARE sigue aumentando a través de remisiones, eventos y labores activas de extensión a la comunidad. Hasta agosto de 2015 se han inscrito en el registro 1738 participantes, entre los que se cuentan 946 personas de familias con mutaciones en *BRCA*. Los participantes de ICARE representan 46 estados, el Distrito de Columbia y 10 países de distintas partes del mundo. Continuamos fomentando relaciones con profesionales de la salud de todo el país y esperamos que se mantenga el ritmo con que crece el registro. Estamos llenando los expedientes de investigación de cada participante con los cuestionarios inicial y de seguimiento, el árbol genealógico de tres generaciones y los resultados de los análisis genéticos (si es el caso). Agradecemos mucho el tiempo que los participantes han dedicado a facilitar la recolección de estos materiales. La información que usted proporcione al registro es fundamental para resolver interrogantes importantes sobre asuntos a los que se enfrentan las personas que podrían tener predisposición hereditaria al cáncer. Mediante esta iniciativa aprenderemos a identificar, evaluar y controlar a las personas que tienen cáncer hereditario. Si usted no ha respondido al cuestionario inicial o al de seguimiento y desea que le enviemos una copia adicional impresa o un enlace electrónico, comuníquese con el equipo del estudio llamando al (813) 745-6446 o escribiendo a ICARE@InheritedCancer.net.

Mensaje de bienvenida

Continúan los adelantos enormes en el campo de la predisposición hereditaria al cáncer a medida que obtenemos más información sobre genes conocidos, como *BRCA1* y *BRCA2*, y de otros recién descubiertos, como *PALB2*. Entre los adelantos importantes de los últimos meses se cuentan: 1) la posible variabilidad del riesgo de cáncer de mama o de ovario según el tipo de mutación y su ubicación en *BRCA*; 2) nuevas investigaciones sobre los desenlaces clínicos del cáncer de mama en mujeres con mutaciones en *PALB2*; y 3) el descubrimiento de otros genes que se asocian con el cáncer hereditario. Además, se están haciendo adelantos importantes en la prevención y el tratamiento del cáncer en personas con predisposición hereditaria, como lo demuestra la información pertinente a las personas con síndrome de Lynch que se publicó recientemente.

Agradecemos de nuevo a todos ustedes por colaborar con nosotros y seguir ayudándonos a cumplir la misión de «romper el ciclo del cáncer hereditario mediante investigación, educación y extensión a la comunidad». Con el apoyo continuo de las personas inscritas en ICARE y de los profesionales de la salud que colaboran con nosotros, participamos en muchas iniciativas regionales, nacionales e internacionales para ampliar los conocimientos sobre la predisposición hereditaria al cáncer.

Atentamente,

Dra. Tuya Pal, genetista, en nombre del equipo de ICARE

Actualización de las pautas de la NCCN sobre el cáncer de mama y ovario en 2015

Control Mamario y Ovárico con Base en los Resultados de los Estudios Genéticos^a

	Recomendar RM de la mama ^c (riesgo de más del 20 % de cáncer de mama en toda la vida ^d)	Recomendar la SOP	Hablar de la opción de someterse a MP
La intervención se justifica por presencia del gen o grado de riesgo	<i>ATM, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, TP53</i>	<i>BRCA1, BRCA2, síndrome de Lynch^e</i>	<i>BRCA1, BRCA2, CDH1, PTEN, TP53</i>
Pruebas insuficientes para justificar la intervención ^b	<i>BARD1, BRIP1</i>	<i>BARD1, BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D</i>	<i>ATM, BARD1, CHEK2, PALB2, STK11</i>

RM: resonancia magnética

SOP: salpingoovariectomía profiláctica (para reducir el riesgo)

MP: mastectomía profiláctica (para reducir el riesgo)

Nota: Si desea consultar el documento completo de las pautas, visite www.nccn.org (en inglés).

^aEs posible que en estudios multigénicos se analicen otros genes. ^bQuizá se justifique la intervención con base en los antecedentes familiares o en otros factores clínicos. ^cVea las «Pautas sobre la detección y el diagnóstico del cáncer de mama y ovario» de la NCCN. ^dSe podría modificar con base en los antecedentes familiares o la mutación genética específica. ^eVea las «Pautas sobre la evaluación del alto riesgo genético y familiar del cáncer colorrectal» de la NCCN.

Continúa a un ritmo veloz el descubrimiento de genes del cáncer hereditario

En los últimos meses se han descubierto varios genes más relacionados con la predisposición hereditaria al cáncer. Entre ellos se cuentan los siguientes: 1) *RECQL*, que parece ser otro gen poco común que interviene en el cáncer hereditario de mama¹; 2) *SMAD9*, que se asocia con la poliposis hamartomatosa y los ganglioneuromas intestinales²; 3) *FOCAD*, que se asocia con la poliposis y el cáncer colorrectal³; y 4) el gen de la inositol-polifosfato multikinasa, que interviene en la aparición de tumores carcinoides intestinales.⁴ Es necesario estudiar más estos genes antes de agregarlos a los estudios que comúnmente se ofrecen a los pacientes.

Entre los genes recién descubiertos que se han comenzado a ofrecer en laboratorios clínicos se cuentan los que se asocian con el cáncer colorrectal (*GREM1*, *POLD1* y *POLE*), con los tumores rabdoideos (*SMARCA4*), y con los melanomas malignos uveales y cutáneos y otros tipos de cáncer (*BAP1*).

Esta no es una lista exhaustiva de los nuevos genes del cáncer hereditario, sino que resalta el ritmo veloz al cual se siguen descubriendo dichos genes. Creemos que las nuevas técnicas de secuenciación y el descubrimiento de nuevos genes seguirán acelerando el surgimiento y uso de nuevas alternativas de análisis. Por lo tanto, es importante que las personas con antecedentes personales o familiares sugerentes de cáncer hereditario en quienes no se haya descubierto una razón genética subyacente se comuniquen periódicamente con el médico para ver si se cuenta con más estudios genéticos o si se justifica realizar otros.

1. Cybulski C et al. Germline *RECQL* mutations are associated with breast cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2015 Jun;47(6):643-6. PMID: 25915596.

2. Ngeow J et al. Exome Sequencing Reveals Germline *SMAD9* Mutation that Reduces *PTEN* Expression and is Associated with Hamartomatous Polyposis and Gastrointestinal Ganglioneuromas. *Gastroenterology.* 2015 Jun 26. PMID: 26122142.

3. Weren RD et al. Germline deletions in the tumour suppressor gene *FOCAD* are associated with polyposis and colorectal cancer development. *J Pathol.* 2015 Jun;236(2):155-164. PMID: 25712196.

4. Sei Y et al. A Hereditary Form of Small Intestinal Carcinoid Associated With a Germline Mutation in Inositol Polyphosphate Multikinase. *Gastroenterology.* 2015 Jul;149(1):67-78. PMID: 25865046.

El riesgo de cáncer de mama y los desenlaces clínicos en mujeres con mutaciones en *PALB2*

En un estudio reciente de más de 12,000 polacas con cáncer de mama se detectó una mutación en *PALB2* en casi el 1 % de las pacientes. Cerca de una tercera parte de las mujeres que tenían una mutación en *PALB2* tenían cáncer de mama triple negativo (sin receptores de estrógeno, progesterona ni HER2) y la edad promedio en el momento del diagnóstico era de 53.3 años. Las mujeres cuyo tumor de mama medía 2 cm o más tuvieron desenlaces clínicos mucho peores (supervivencia a 10 años de un 32.4 %) en comparación con las que tenían tumores de menos de 2 cm (supervivencia a 10 años de un 82.4 %).

En general, los resultados del estudio confirman que las mujeres con una mutación en *PALB2* corren un riesgo bastante elevado (entre el 24 % y el 40 %) de sufrir cáncer de mama hasta los 75 años. La incidencia acumulada de cáncer en la otra mama a cinco años fue del 10 % entre las mujeres que tenían una mutación en *PALB2* en comparación con el 17 % entre quienes tenían una mutación en *BRCA1* y con el 3 % entre las que no tenían mutaciones en ninguno de los dos genes. La supervivencia a 10 años también fue peor (un poco menos del 50 %) en las mujeres que tenían una mutación en *PALB2* en comparación con el 72 % entre las que tenían una mutación en *BRCA1* y el 74.7 % entre quienes no tenían mutaciones en ninguno de los dos genes.

En vista de la posibilidad de que las mujeres con cáncer de mama de más de 2 cm tengan peores desenlaces clínicos, se debe prestar especial atención mediante diversas técnicas a la detección de cánceres pequeños entre las mujeres que tengan una mutación en *PALB2*.

Además, teniendo en cuenta que los datos iniciales parecen indicar que las mujeres con cáncer de mama asociado con el gen *PALB2* podrían presentar una enfermedad más invasiva, es importante realizar estudios más extensos para analizar las características y los desenlaces clínicos de este tipo de cáncer en portadoras de mutaciones en *PALB2*.

A la larga, es posible que estas mujeres requieran tratamientos personalizados. Por eso es fundamental recopilar detalles sobre las características anatomopatológicas (presencia de receptores), el tratamiento (incluida la quimioterapia) y el seguimiento. Solo a través de este tipo de iniciativas de investigación podremos aprender más acerca de este importante gen y descubriremos cómo atender mejor a las personas que tengan mutaciones. Como se explica en la última página de este boletín, estamos inscribiendo a 500 portadoras de mutaciones en *PALB2* para determinar las características y los desenlaces clínicos del cáncer de mama.

“Es importante realizar estudios más extensos para analizar las características y los desenlaces clínicos del cáncer de mama en portadoras de mutaciones en *PALB2*”

Cybulski C, et al. Clinical outcomes in women with breast cancer and a *PALB2* mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):638-44. PMID: 25959805.

La ubicación y el tipo de mutación en BRCA1 o BRCA2 pueden influir en el riesgo de cáncer de mama y de ovario

En un estudio de casi 20,000 portadoras de mutaciones en *BRCA1* y 12,000 portadoras de mutaciones en *BRCA2* se descubrieron diferencias en el riesgo de cáncer de mama y de ovario según el tipo de mutación y su ubicación. Aunque todas las regiones se asocian con más riesgo de cáncer de mama y ovario entre las portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*,

ciertas regiones específicas se asociaron con riesgos mucho mayores. En particular, en *BRCA1* se vio que las mutaciones relacionadas con el cáncer de mama se glomeran en tres regiones: 1) de c.179 a c.505; 2) de c.4328 a c.4945; y 3) de c.5261 a c.5563. También se encontró en este gen una región en la que se agrupan las mutaciones relacionadas con el cáncer de ovario: de c.1380 a c.4062. En *BRCA2* se descubrió que las mutaciones relacionadas con el cáncer de mama se aglomeran en muchas regiones, que abarcan de c.1 a c.596, de c.772 a c.1806, y de c.7394 a c.8904. También se hallaron regiones en las que se aglomeran

mutaciones relacionadas con el cáncer de ovario: 1) de c.3249 a c.5681, cerca de c.5946delT (6174delT); y 2) de c.6645 a c.7471. Además, la presencia tanto en *BRCA1* como en *BRCA2* de mutaciones interruptoras (mutaciones puntuales que dan lugar a una proteína más corta e incompleta) se asoció con el diagnóstico de cáncer de mama a una edad más temprana y con diferencias en los riesgos del cáncer de mama y de ovario. En términos generales, esta iniciativa mundial representa el estudio más grande que se ha realizado hasta el momento para evaluar el riesgo de cáncer de mama o de ovario según el tipo de mutación en *BRCA1* o *BRCA2* y su ubicación. Aunque los resultados parecen indicar variaciones del riesgo, es necesario validar estos datos antes de que las portadoras de mutaciones en estos genes puedan usar la información en decisiones encaminadas a prevenir el cáncer.

Rebbeck TR et al. Association of type and location of BRCA1 and BRCA2 mutations with risk of breast and ovarian cancer. JAMA. 2015 Apr 7;313(13):1347-61. PMID: 25849179.

Consulte con el experto

A través de cada boletín informativo pensamos darles a los participantes la oportunidad de que un experto responda a sus preguntas sobre genética e investigación. Envíe sus preguntas a ICARE@InheritedCancer.net para que podamos incluir las respuestas en números futuros del boletín. La siguiente pregunta se envió al doctor Steven Narod, titular de alto nivel (*Tier I*) de una cátedra de investigación sobre el cáncer de mama en Canadá e investigador científico principal del Women's College Research Institute, de Toronto (Canadá). El doctor Narod es líder a nivel mundial en el campo de la genética del cáncer de mama y ovario. A lo largo de su carrera ha contribuido enormemente al conocimiento actual sobre el riesgo, la prevención y la detección del cáncer entre portadoras de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*.



P. Soy portadora de una mutación en *BRCA*. ¿La salpingectomía (extirpación de las trompas de Falopio con conservación de los ovarios) reduciría mi riesgo de sufrir cáncer de ovario?

R. Puesto que muchos cánceres de ovario se originan en las trompas de Falopio, se ha propuesto que las portadoras de mutaciones en *BRCA* que no están listas para la extirpación de los ovarios contemplen la posibilidad de someterse a una salpingectomía bilateral.¹ En particular, se ha sugerido que esta operación se realice a modo de intervención provisional para reducir el riesgo de cáncer de ovario después de que la mujer haya terminado de tener hijos, seguida más adelante por ovariectomía (extirpación de los ovarios). En este momento no hay datos que demuestren que la salpingectomía reduzca el riesgo de cáncer de ovario entre portadoras de mutaciones en *BRCA*; el beneficio se basa en la teoría. En cambio, se ha demostrado que la salpingoovariectomía bilateral (extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio) reduce de manera drástica el riesgo de cáncer de ovario y de muerte por todas las causas.² La salpingectomía bilateral ha despertado más interés porque conserva la función ovárica, lo cual evita la menopausia prematura y los efectos adversos que esta ocasiona en algunas mujeres, pero todavía no se puede dar por sentado que equivalga a la ovariectomía.

1. Walker JL et al. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. Cancer. 2015 Mar 27. PMID: 25820366.

2. Finch AP et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. J Clin Oncol. 2014 May 20;32(15):1547-53. PMID: 24567435.

Adelantos en las estrategias de prevención y tratamiento para personas con el síndrome de Lynch

Hace poco finalizó una investigación en la que se estudiaron más de 1800 personas que presentaban una mutación en uno de los genes del síndrome de Lynch para ver si la aspirina y el ibuprofeno reducían el riesgo de cáncer de colon.¹ Los resultados demostraron que el riesgo de cáncer de colon era más bajo en las personas que tomaron aspirina o ibuprofeno por un período de entre 1 mes y 4.9 años que en quienes los tomaron por menos de un mes. Este estudio proporciona más pruebas de que tanto la aspirina como el ibuprofeno podrían ser una estrategia eficaz para reducir el riesgo de cáncer colorrectal entre las personas con síndrome de Lynch, quienes actualmente cuentan solo con colonoscopias frecuentes para reducirlo. Invitamos a los pacientes a hablar con su médico acerca de este estudio para ver si les conviene tomar estos medicamentos.

En lo relativo al tratamiento de los cánceres colorrectales, se ha observado que una nueva clase de fármacos dirigidos al sistema inmunitario, llamados inhibidores de PD-1 (proteína 1 de muerte celular programada), podrían ser eficaces en los cánceres colorrectales que tienen el fenotipo MSI-H. Puesto que el fenotipo MSI-H se encuentra en la mayoría de los cánceres colorrectales de personas con síndrome de Lynch, este fármaco podría ser un tratamiento selectivo para estos pacientes. Sin

embargo, se requieren estudios clínicos antes de emplearlo como tratamiento habitual en el entorno clínico. Actualmente se están llevando a cabo estos estudios para evaluar el efecto de los inhibidores de PD-1 en personas afectadas por cáncer colorrectal con fenotipo MSI-H. A medida que los estudios clínicos continúen, estaremos pendientes de este emocionante adelanto para las personas con síndrome de Lynch.

“Puesto que el fenotipo MSI-H, se encuentra en la mayoría de los cánceres colorrectales de personas con síndrome de Lynch, este fármaco podría ser un tratamiento selectivo para estos pacientes”

1. Ait Ouakrim D et al. Aspirin, Ibuprofen, and the Risk of Colorectal Cancer in Lynch Syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2015 Jun 24;107(9). PMID: 26109217.
2. Xiao Y, et al. The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015 Jan;5(1):16-8. PMID:25583798.

Estudio PREVENT: intervención de seguimiento mediante asesoramiento genético

En colaboración con la doctora Kelly Metcalfe, de la University of Toronto, estamos invitando a mujeres con mutaciones en *BRCA1* o *BRCA2* a participar en un estudio clínico que les proporcionará información actualizada de seguimiento para el control del riesgo de cáncer a través de un asesor genético. Quienes reúnan los requisitos para participar responderán a dos cuestionarios y tendrán una conversación telefónica programada con un asesor genético.

Si desea más información, comuníquese con Courtney Lewis (la asesora genética que dirige las inscripciones a través de ICARE) escribiendo a (ICARE@inheritedcancer.net) o llamando al (813) 745-6446.

Están en curso las inscripciones de portadoras de mutaciones en PALB2 para un nuevo estudio

En colaboración con el doctor Marc Tischkowitz, autor principal del artículo del *New England Journal of Medicine* sobre *PALB2* de agosto de 2014, los doctores Steven Narod, Kelly Metcalfe y Tuya Pal están inscribiendo a 500 portadoras de mutaciones en *PALB2* para determinar las características del cáncer de mama y los desenlaces clínicos. Solo a través de este tipo de iniciativas de investigación podremos aprender más acerca de este gen y determinar cómo atender mejor a las personas que tengan mutaciones.

Comuníquese con nosotros a través de nuestro sitio web (inheritedcancer.net), escribiéndonos a ICARE@inheritedcancer.net o llamando al (813) 745-6446 si tiene una paciente (o conoce a alguien) que tenga una mutación en *PALB2* y pueda interesarse en participar en esta iniciativa.

Colaboradores

Tuya Pal, MD, FACMG
Lucia Camperlengo, MPH
Courtney Lewis, MS
Deborah Cragun, Ph.D, CGC
Cristi Radford, MS, CGC
Steven Narod, MD

Comuníquese con nosotros

Teléfono: (813) 745-6446 Fax: (813) 449-8403
Línea para llamadas gratuitas: 1-800-456-3434, extensión 6446
Correo electrónico: ICARE@inheritedcancer.net
Sitio web: InheritedCancer.net
Facebook: www.facebook.com/ICAREatMoffitt