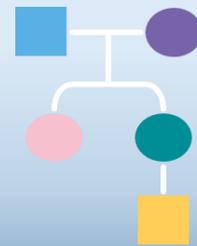


BOLETÍN INFORMATIVO DE ICARE

● INVIERNO DEL 2016 ●



En este número

Mensaje de bienvenida.....	1
La importancia de comunicar los resultados a la familia	1
Noticias sobre las inscripciones y la participación en ICARE.....	1
Actualizaciones clínicas y de investigación	2-3
Consulte con el experto.....	3
La comunidad en primer plano.....	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 enero de 2016 se han inscrito en el registro 1830 participantes, entre los que se cuentan 979 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. Ya que nos hemos propuesto llenar los expedientes de investigación de cada participante, agradecemos el tiempo que cada persona ha dedicado a facilitar la recopilación del cuestionario inicial y el de seguimiento, el árbol genealógico de tres generaciones y los resultados de los análisis genéticos (si es el caso).

La información que usted proporcione al registro nos permitirá 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 por correo electrónico a ICARE@InheritedCancer.net.

Mensaje de bienvenida

En los últimos seis meses ha surgido información nueva de gran importancia para las personas que tienen o corren el riesgo de tener predisposición hereditaria al cáncer. En este boletín se revisan los últimos datos sobre el riesgo de cáncer que conllevan genes reconocidos y de más reciente descubrimiento, se hace énfasis en información nueva que debe tenerse en cuenta al considerar el tratamiento del cáncer hereditario y se habla de algunas de las razones por las que es importante comunicar los resultados de estudios genéticos a la familia. Nos interesan sus opiniones sobre el boletín. Avísenos si hay otros temas que le gustaría ver en entregas futuras. Agradecemos su colaboración en nuestro empeño por cumplir la misión de «romper el ciclo del cáncer hereditario mediante investigación, educación y extensión a la comunidad».

Atentamente,

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

La importancia de comunicar los resultados de los estudios genéticos a la familia

Si una persona se ha hecho estudios genéticos para determinar la predisposición al cáncer hereditario, esta información podría beneficiar a sus familiares cercanos. Por ejemplo, si se descubre una mutación en *BRCA* o en otro gen del cáncer hereditario, es importante que sus familiares cercanos (tengan o no un diagnóstico de cáncer) se enteren para que tomen la iniciativa con opciones de control del riesgo de cáncer y de prevención si también tienen esa mutación. Por lo general, la primera persona de la familia en saber que tiene una mutación tiene en sus manos la decisión de informar a sus parientes de los resultados del estudio genético. Por desgracia, en ensayos realizados en los Estados Unidos se observa un índice bajo de realización de estudios genéticos en familiares vulnerables¹ por razones que no son claras. Sin embargo, se vieron índices más altos de estudios genéticos en familiares en un ensayo realizado en España.²

También es importante que la primera persona de una familia en hacerse estudios genéticos para el cáncer hereditario y recibir resultados negativos los comunique al resto de la familia. Al hacerlo, sería posible aclarar el significado del resultado negativo o prevenir estudios innecesarios en la familia.

Existen recursos para facilitar la tarea de comunicar resultados positivos a los familiares. Entre ellos se cuenta redactar una carta para la familia en la que se describe brevemente la mutación que se encontró, lo que significa y los sitios en que los parientes pueden encontrar más información. En Moffitt Cancer Center, a todos los pacientes que portan una mutación y que han sido atendidos en el servicio de Evaluación del Riesgo Genético se les da una carta para informar a la familia.

¹Barsevick AM et al. *J Fam Psychol*. 2008 Apr;22(2):303-12. PMID: 18410217.

²Sanz J et al. *Fam Cancer*. 2010 Sep;9(3):297-304. PMID: 20091130.

Si como participante de ICARE usted cree que este tipo de carta le servirá para hablar de los resultados de sus estudios genéticos con sus familiares cercanos, comuníquese con nuestro equipo (ICARE@inheritedcancer.net) o llame al (813) 745-6446 y redactaremos la carta en su nombre.

Como usted sabe, comunicar información actualizada acerca de cánceres hereditarios es muy importante. Por eso incluimos unas tarjetas postales pre-pagadas con nuestra dirección para compartir con miembros de su familia, en caso de que deseen recibir información sobre el registro o participar en ICARE.

¿Cuál es el riesgo de cáncer de ovario entre las mujeres que tienen mutaciones en genes recién descubiertos que se asocian con esta enfermedad?

El tipo más común de cáncer hereditario de ovario se debe a mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2*, presentes en un porcentaje de entre un 10 % y un 15 % de mujeres afectadas, y que conllevan un riesgo de sufrir este cáncer de hasta el 44 % y el 27 % respectivamente. Otro grupo de genes que elevan el riesgo de sufrir cáncer de ovario son los genes de reparación de los errores de emparejamiento (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*) que se asocian con el síndrome de Lynch. Las mutaciones en estos genes causan un riesgo de entre un 10 % y un 12 % de sufrir cáncer de ovario en algún momento de la vida.

Los adelantos técnicos que permiten analizar muchos genes del cáncer hereditario al mismo tiempo han llevado a la conclusión que entre un 20 % y un 25 % de las mujeres que tienen cáncer de ovario podrían tener una mutación hereditaria en un gen de predisposición al cáncer.¹ Se han hallado varios genes del cáncer hereditario en mujeres con cáncer de ovario (por ejemplo, *RAD51C*, *RAD51D* y *BRIP1*). Sin embargo, solo desde hace poco se ha logrado reunir suficiente información para determinar qué tan alto puede ser el riesgo de cáncer en el transcurso de la vida en mujeres que tienen mutaciones en algunos de ellos.

«Es importante calcular el riesgo del cáncer de ovario para determinar si la extirpación de los ovarios es adecuada para reducirlo»

Es importante calcular el riesgo del cáncer de ovario para determinar si la extirpación de los ovarios es importante para reducirlo. Por lo general, si el riesgo de presentar cáncer durante la vida es de cerca del 10 %, es razonable considerar la salpingoovariectomía para reducirlo (es decir, la extirpación de los ovarios y de las trompas de Falopio). El riesgo que corren las mujeres de la población en general de presentar cáncer de ovario en algún momento de la vida oscila entre el 1 % y el 2 %.

En datos que acaban de publicarse se aclaran un poco los riesgos causados por mutaciones en los genes que se mencionan en el siguiente cuadro, los cuales se creen tener relación con el cáncer de ovario:

Gen	Riesgo	Riesgo aproximado durante la vida hasta los 80 años
<i>RAD51C</i>	Es entre 5 (o 6) veces ^{2,3,4} y 16 veces mayor ⁵	Cerca del 9 % ³
<i>RAD51D</i>	Es entre 6 veces y 12 veces mayor ^{4,5,6,7}	10 % ⁷
<i>BRIP1</i>	Es entre 3 veces y 9 veces mayor ^{6,8,9}	5,8 % ⁸
<i>PALB2</i>	Los datos actuales no indican un riesgo alto de sufrir cáncer de ovario. ^{6,8,10,11}	

Esta nueva información les ayuda a las personas que tienen mutaciones en estos genes y a sus médicos a determinar un plan individualizado de control del riesgo de cáncer.

¹Walsh T et al. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 1;108(44):18032-7. PMID: 22006311; ²Pelttari LM et al. *Hum Mol Genet*. 2011 Aug 15;20(16):3278-88. PMID: 21616938; ³Loveday C. *Nat Genet*. 2012 Apr 26; 44(5):475-6 PMID: 22538716; ⁴Song H et al. *J Clin Oncol*. 2015 Sep 10;33(26):2901-7. *Epub* 2015 Aug 10. PMID: 26261251; ⁵Pelttari LM et al. *J Med Genet*. 2012 Jul;49(7):429-32. PMID: 22652533; ⁶Norquist BM et al. *JAMA Oncol*. 2015 Dec 30;1-9. PMID: 26720728; ⁷Loveday C. *Nat Genet*. 2011 Aug 7;43(9):879-82. PMID: 21822267; ⁸Ramus SJ et al. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Aug 27;107(11). PMID: 26315354; ⁹Rafnar T et al. *Nat Genet*. 2011 Oct 2;43(11):1104-7. PMID: 21964575; ¹⁰Kanchi KL et al. *Nat Commun*. 2014;5:3156. PMID: 24448499; ¹¹Antoniou AC et al. *N Engl J Med*. 2014 Aug 7;371(6):497-506. PMID: 25099575.

¿Qué tanto efecto tiene la edad a la que se presenta el primer cáncer de mama en el riesgo de presentar cáncer en la mama contralateral en portadoras de mutaciones en *BRCA*?

En un ensayo de pacientes holandesas que se publicó recientemente (en el que participaron 200 portadoras de mutaciones en *BRCA1*, 71 portadoras de mutaciones en *BRCA2* y 6023 mujeres que no portaban mutaciones en estos genes) se observó que el riesgo a 10 años de tener cáncer en la mama contralateral (la mama del lado opuesto) era del 21.1 % en portadoras de mutaciones en *BRCA1*, del 10.8 % en portadoras de mutaciones en *BRCA2* y del 5.1 %

«...es importante proporcionar cálculos de riesgo según la edad a las portadoras de mutaciones en *BRCA* durante el asesoramiento...»

en mujeres que no tenían mutaciones en estos genes.¹ Entre las portadoras de mutaciones en *BRCA*, la edad de diagnóstico del primer cáncer de mama fue importante para determinar con más precisión el riesgo a 10 años de presentar un segundo cáncer de mama. Si el diagnóstico había sido a los 40 años o antes, el riesgo era del 25.5 % entre las que tenían mutaciones en *BRCA1* y del 17.2 % entre las que tenían mutaciones en *BRCA2*; si el diagnóstico había sido entre los 41 y los 49 años, el riesgo era del 15.6 % entre las que tenían mutaciones en *BRCA1* y del 7.2 % entre las que tenían mutaciones en *BRCA2*. Estos resultados muestran que es importante proporcionar cálculos de riesgo según la edad a las portadoras de mutaciones en *BRCA* durante el asesoramiento para que tomen decisiones fundamentadas sobre el control de dicho riesgo.

¹Van den Broek AJ, et al. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 23.PMID: 26700119.

Posible uso de inhibidores del PARP en hombres con cáncer de próstata que portan una mutación en *BRCA* o en otro gen de reparación del ADN

Un ensayo reciente que se publicó en el *New England Journal of Medicine* indica que los inhibidores del PARP podrían utilizarse en hombres que ya no responden al tratamiento habitual del cáncer de próstata y que portan mutaciones somáticas (del tumor) o de la estirpe germinal (hereditarias) en genes de reparación del ADN (como *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, los genes de la anemia de Fanconi y *CHEK2*).¹ De los 49 hombres con cáncer de próstata que se evaluaron en este ensayo, 16 (el 33 %) tenía mutaciones somáticas en genes de reparación del ADN. De estos 16 pacientes, 14 (el 88 %) respondieron a un fármaco inhibidor de la PARP (olaparib), incluidos los 7 que tenían mutaciones en *BRCA2* (3 con mutaciones hereditarias y 4 con mutaciones somáticas solamente) y 4 de los 5 pacientes que portaban mutaciones en *ATM*. Estos resultados demuestran aún más la posible importancia de los inhibidores de la PARP en hombres con cáncer de próstata que tienen mutaciones en genes de reparación del ADN. Sin embargo, se requieren más ensayos clínicos antes de que se considere el uso de estos fármacos en la práctica clínica habitual.

¹Mateo J, et al. *NEJM*. 2015 Oct 29;373(18):1697-708. PMID: 26510020.

En busca de mejores conocimientos sobre los riesgos de cáncer en personas con el síndrome de Li-Fraumeni

En un ensayo clínico reciente que se realizó en Francia participaron más de 400 pacientes afectados por el síndrome de Li-Fraumeni (todos los cuales tenían una mutación en el gen *TP53*). Los adultos y los niños presentaban distintos tipos de cáncer. Entre los niños, los principales tipos eran osteosarcomas, carcinomas corticosuprarrenales, tumores del sistema nervioso central (SNC) y sarcomas de tejidos blandos; en los adultos, por otra parte, los principales tipos eran el cáncer de mama y los sarcomas de tejidos blandos.

En el ensayo también se evaluó si el tipo de mutación se asociaba con un cuadro clínico inicial específico del cáncer. Se descubrió que la edad promedio a la que se presentó el cáncer era mucho menor entre las personas que tenían una mutación «dominante negativa» de aminoácido (o de sentido alterado) (21.3 años) que en las que tenían todo tipo de mutaciones de pérdida de función (28.5 años) o de reordenamientos genómicos (35.8 años). A excepción de los niños que tenían carcinoma corticosuprarrenal, la mayoría de los niños afectados tenían mutaciones dominantes negativas de aminoácido.

En un 6 % de las mujeres de 30 años o menos que tenían cáncer de mama se detectaron mutaciones en *TP53*. La evaluación de los informes de anatomía patológica del cáncer de mama en un grupo de portadoras de mutaciones en *TP53* reveló que el 55 % expresaba el receptor de HER2 y el 37 % era triple positivo (es decir, expresaba receptores de ER, PR y HER2). Entre las mujeres con cáncer de mama que tenían una mutación en *TP53*, el riesgo de aparición de cáncer en la mama contralateral (la mama del lado opuesto) era muy alto (el 31 %), en comparación con el de las mujeres de la población en general, que se calcula en un 10 %.

«...se han detectado de manera inesperada mutaciones en *TP53* en personas sin antecedentes familiares característicos del síndrome de Li-Fraumeni»

Entre las portadoras de mutaciones en *TP53* había una proporción muy alta (del 43 %) de cánceres primarios múltiples, la mayoría de los cuales eran cánceres que se habían presentado después de un diagnóstico inicial de cáncer. En un subconjunto de pacientes que recibieron radioterapia para el primer tumor, los registros de tratamiento mostraron que el 30 % de estas personas presentaron tumores secundarios en el campo de radiación al cabo de entre 2 y 26 años (media: 10.7 años) después del tratamiento inicial del cáncer.

Debido al empleo cada vez más frecuente de estudios multigénicos, se han detectado de manera inesperada mutaciones en *TP53* en personas sin antecedentes familiares característicos del síndrome de Li-Fraumeni.²

Por esta razón, los médicos e investigadores han emprendido iniciativas para entender mejor la ampliación del riesgo de cáncer y la forma en que el cáncer aparece en algunas de estas personas en quienes se detecta de manera inesperada una mutación en *TP53*, lo cual se requiere para personalizar aún más la atención médica que reciben.

¹Bougeard G et al. *J Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2345-52. PMID: 26014290; ²Kamihara J et al. *Hum Mutat*. 2014 Jun;35(6):654-62. PMID: 24706533

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 doctora Christine Laronga de Moffitt Cancer Center respondió a esta pregunta:

P. Soy portadora de una mutación en *BRCA*. ¿Es razonable que yo quiera contemplar la posibilidad de someterme a una mastectomía con preservación del pezón (en lugar de una mastectomía total) para reducir el riesgo futuro de sufrir cáncer de mama?

R. Una estrategia para controlar el alto riesgo de cáncer en el transcurso de la vida de las mujeres que tienen una mutación en *BRCA* (que oscila entre el 60 % y el 70 %) es la mastectomía bilateral total de reducción de riesgo (no la mastectomía subcutánea, en la que se deja intencionalmente un borde de tejido mamario en la parte inferior de la piel de la mama para que la mama reconstruida se sienta más natural). Esta intervención reduce en un 90 % o más el riesgo de presentar cáncer de mama. En el pasado se extirpaba la mama completa con el pezón y el disco areolar en la operación, pero más recientemente se ha visto más interés en la mastectomía «con preservación del pezón». Para muchas mujeres, el pezón es lo que define la mama. En ensayos anteriores se ha observado que algunas pacientes reciben un beneficio psicosocial cuando se preserva el complejo aréola-pezón y que para algunas la incapacidad de preservar el pezón puede representar una barrera que no les permite considerar siquiera la mastectomía.

En un ensayo reciente se midió la cantidad de tejido mamario que permanece cuando se preserva el pezón con un margen retroareolar corriente de 5 milímetros, y se descubrió que esto solo abarca un 1.3 % menos del tejido mamario total vulnerable entre las mujeres con mutaciones en *BRCA*.¹ Además, en dos ensayos recientes se observó que entre las portadoras de mutaciones en *BRCA* que habían tenido una mastectomía con preservación del pezón, menos del 2 % presentó cánceres posteriores y ninguno ocurrió en el complejo aréola-pezón.^{2,3} Es más, la tasa de complicaciones fue baja y no hubo indicios de menoscabo en la seguridad en lo relativo al cáncer. Aunque aún se requieren ensayos que tengan un período de seguimiento más largo, la información con que se cuenta actualmente parece indicar que es razonable que las mujeres con una mutación en *BRCA* consideren la mastectomía con preservación del pezón tanto para la reducción del riesgo de cáncer de mama como para el tratamiento de la enfermedad.

Desde el punto de vista quirúrgico, hay distintas formas de reducir la cantidad de tejido mamario restante al realizar la intervención. Si se elige esta operación, es importante acudir a un cirujano que tenga experiencia en la intervención para aumentar al máximo la reducción del riesgo y disminuir al mínimo las tasas de complicación.



¹Baltzer HL et al. *Ann Surg Oncol*. 2014 May;21(5):1583-8. PMID: 24526546; ²Yao K et al. *Ann Surg Oncol*. 2015 Feb;22(2):370-6. PMID: 25023546; ³Manning AT et al. *Br J Surg*. 2015 Oct;102(11):1354-9. PMID: 26313374

Más información sobre el componente hereditario del cáncer de páncreas...

Aunque el cáncer de páncreas es uno de los tipos de cáncer que se observan en personas que tienen mutaciones en genes del cáncer hereditario (incluidos *BRCA2* y *BRCA1*), no se conoce el porcentaje de personas en que este cáncer tiene causa hereditaria. Para entender mejor el papel de los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA*), se analizaron más de 300 pacientes con cáncer de páncreas para ver si tenían mutaciones en *BRCA*.¹ Se hallaron mutaciones en *BRCA* en el 4.6 % de los pacientes; casi el 80 % se encontraban en *BRCA2* (y el resto en *BRCA1*). Muchos de los pacientes en quienes se hallaron mutaciones en *BRCA* no tenían antecedentes importantes de cáncer de mama ni de ovario. Además, las personas de origen judío asquenazí tenían más probabilidades de tener una mutación en *BRCA* que todos los demás.

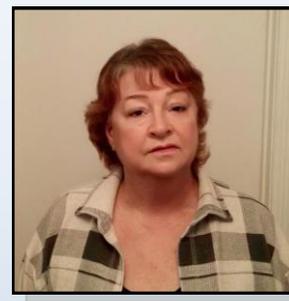
Hace poco, en otro ensayo se hicieron estudios de 96 pacientes con cáncer de páncreas para detectar 22 genes del cáncer hereditario; se hallaron 14 mutaciones en 13 pacientes (el 13.5 %).² En nueve personas (el 9.4 %) se hallaron mutaciones en genes conocidos del cáncer de páncreas hereditario que conllevan distintos riesgos (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *MSH6* y *ATM*). Estos resultados parecen indicar que los genes hereditarios podrían ser un factor que contribuye en un gran porcentaje de personas con cáncer de páncreas. Sin embargo, se requieren más estudios para refinar el grado de riesgo del cáncer de páncreas y poder determinar quiénes necesitan pruebas de detección por alto riesgo (teniendo en cuenta, entretanto, que actualmente no hay estrategias fundamentadas en datos científicos para la detección temprana del cáncer de páncreas y que este asunto sigue siendo un área activa de investigación). Por último, la identificación de la predisposición al cáncer de páncreas hereditario podría contribuir a estrategias de tratamiento selectivo.

¹Holter S et al. *JCO*. 2015 May 4. PMID: 25940717.

²Hu C, et al. *CEBP*. 2015 Oct 19. PMID: 26483394.

La comunidad en primer plano

Cuando me diagnosticaron el cáncer de mama por primera vez, tenía 56 años. Como en mi familia había antecedentes importantes de cáncer de mama, me remitieron a una consulta de asesoramiento genético y me hicieron el estudio del *BRCA* en esa ocasión. Hace poco me diagnosticaron cáncer de mama de nuevo. Cuando fui a ver a la cirujana, me aconsejó hacerme más estudios genéticos del cáncer hereditario con análisis multigénicos, los cuales no estaban disponibles cuando me hice los primeros estudios. En estos estudios descubrieron que tengo una mutación en *PALB2* que explica mis antecedentes personales y familiares de cáncer de mama. Me inscribí recientemente en el Registro de cáncer hereditario (ICARE) porque me interesa participar en investigación en todas las formas que pueda para que aprendamos más acerca de los cánceres hereditarios en personas con mutaciones en *PALB2*.



Mari-Lynn Slayton, participante de ICARE

Iniciativa centrada en portadores de mutaciones en PALB2 a través de ICARE...

En colaboración con el doctor Marc Tischkowitz, autor principal del artículo reciente del *New England Journal of Medicine* sobre *PALB2*, 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), escribanos a (ICARE@inheritedcancer.net) o llámenos al (813-745-6446) si tiene una mutación en *PALB2* o tiene a un paciente con esta mutación y le interesa participar en esta iniciativa.

Nota: A los participantes de ICARE que tienen una mutación en PALB2 queremos decirles que ya obtuvimos gran parte de la información que necesitamos de ustedes para esta iniciativa especial. Les informaremos si se requiere información adicional para efectos del ensayo.

Colaboradoras

Dra. Tuya Pal, genetista
Courtney Lewis, asesora genética
Deborah Cragun, asesora genética
Lucia Camperlengo, coordinadora de investigación
Anne Weidner, coordinadora de investigación
Dra. Christine Laronga, cirujana oncológica

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