



Tabla de contenido

Mensaje de bienvenida.....	1
Actualización de reclutamiento y participación.....	1
Actualizaciones clínicas y de investigación	2-3
Pregunta al experto	3
Foco comunitario	4
Esfuerzo PALB2.....	4

Actualización de reclutamiento y participación

La participación en ICARE sigue ampliándose a través de referencias, eventos y esfuerzos de participación activa. A partir de Agosto de 2017, hay 2333 participantes inscritos en el registro, incluyendo 1062 individuos con mutaciones *BRCA* y 352 individuos con otras mutaciones genéticas del cáncer hereditario. Los participantes en ICARE representan 46 estados de los EEUU, el Distrito de Columbia y 13 países en todo el mundo. Las personas interesadas en unirse a ICARE pueden inscribirse en el registro a través del sitio web de ICARE (InheritedCancer.net) o solicitar un paquete de inscripción en papel comunicándose con el equipo de estudio por teléfono (615-875-2444) o por correo electrónico (ICARE@InheritedCancer.net).

Mensaje de bienvenida

A medida que le enviamos nuestro primer boletín de ICARE desde nuestra reubicación más temprano este año del Moffitt Cancer Center al Vanderbilt-Ingram Cancer Center, nos complace volver estar en pleno funcionamiento en nuestro hogar nuevo en Nashville, donde nos han juntado miembros anteriores y nuevos del equipo. Al configurar nuestro registro en Vanderbilt, hemos agregado características que ha solicitado, incluyendo la opción de completar todo en línea. Como siempre, apreciamos sus comentarios y queremos que el proceso de inscribirse y participar sea lo más fácil posible.

Al aclimatarnos a la cultura de Vanderbilt y aprovechar de la sabiduría de nuestros nuevos colegas, hemos llegado a reconocer que “la involucración” en lugar de “extensión a la comunidad” refleja con mayor precisión la naturaleza bidireccional de nuestros esfuerzos. En consecuencia, hemos actualizado nuestra declaración de misión de la siguiente manera: “Poner fin al ciclo de cáncer hereditario con la investigación, la educación y la involucración”.

Dentro del boletín actual, hemos resaltado algunos de los recientes avances clínicos y de investigación que demuestran la tasa rápida de los desarrollos científicos en el campo de la predisposición al cáncer hereditario. Estos incluyen estudios adicionales sobre los riesgos de cáncer entre personas con mutaciones en genes de cáncer hereditario (incluyendo *BRCA* y otros genes), así como los datos publicados recientemente sobre la optimización de la gestión del riesgo de cáncer entre varios grupos de portadores de *BRCA*. Además, con los tremendos avances en los tratamientos oncológicos, queremos compartir algunos estudios recientes que han demostrado los beneficios de tratamientos selectivos específicos entre los portadores de *BRCA* y aquellos con el Síndrome Lynch.

Esperamos que este año lo haya tratado bien, y le seguimos agradecidos por asociarse con nosotros para poner fin al ciclo del cáncer hereditario con la investigación, la educación, y la involucración.

Sinceramente,

Tuya Pal, MD, FACMG de parte del equipo de ICARE

Riesgos de cáncer de mama y ovario entre los portadores de *BRCA* seguidos en el tiempo

Se publicaron recientemente hallazgos de un estudio internacional de más de 6000 mujeres con una mutación de *BRCA1* y casi 4000 mujeres con una mutación de *BRCA2* seguidas durante un promedio de 5 años.¹ Los resultados mostraron que el riesgo del cáncer de mama a los 80 años fue ~70% para ambos portadores de *BRCA1* y *BRCA2*. Las tasas de cáncer de mama aumentaron hasta los 30-40 años en los portadores de *BRCA1* y 40-50 años en los portadores de *BRCA2*, después de lo cual se mantuvieron constantes hasta los 80 años. El riesgo del cáncer de ovario a los 80 años fue 44% entre los portadores de *BRCA1* y 17% entre los portadores de *BRCA2*. Entre las mujeres con un diagnóstico anterior de cáncer de mama, el riesgo de desarrollar otro cáncer de mama nuevo en la otra mama (llamado “cáncer de mama contralateral”) después de 20 años fue 40% para los portadores de *BRCA1* y 26% para los portadores de *BRCA2*. En general, el riesgo de cáncer de mama fue mayor en las personas que tenían más familiares con el cáncer de mama. De acuerdo con los hallazgos publicados por Rebbeck et al. en 2015 en *JAMA*, hubo ciertas ubicaciones de la mutación genéticas que presentaba un mayor riesgo de cáncer de mama² – específicamente, los riesgos de cáncer de mama fueron mayores para: 1) *BRCA1* si la mutación estaba fuera de la región entre c.2282-c.4071 y 2) *BRCA2* si la mutación estaba fuera de la región entre c.2831-c.6401. A la larga, los hallazgos del estudio actual proveen información para predecir mejor los riesgos de cáncer según el historial familiar y la ubicación de las mutaciones, lo que puede contribuir al desarrollo y la mejora de la gestión personalizada del riesgo de cáncer de mama para mujeres con mutaciones en estos genes.

¹Kuchenbaecker et al. *JAMA*. 2017 Jun 20;317(23):2402-2416. PMID: 28632866. ²Rebbeck et al. *JAMA* 2015 Apr 7;313(13):1347-61. PMID: 25849179.

Asociaciones de cáncer de mama y ovario para genes probados a través de paneles de múltiples genes

Como la prueba de múltiples genes al mismo tiempo (“prueba de panel multigénica”) se ha vuelto cada vez más disponible con los tremendos avances en la tecnología de prueba genéticas, se ha hecho crítico evaluar y refinar asociaciones de cáncer y los niveles de riesgo para muchos de aquellos genes probados ahora. A través de una base de datos de laboratorio comercial de casi 100,000 resultados de pruebas de panel multigénica, se evaluaron las asociaciones entre mutaciones en genes específicos con cáncer de mama y de ovario.¹ Los hallazgos indicaron que 8 genes eran asociados con el cáncer de mama y 11 genes eran asociados con cáncer de ovario. Una mayoría de los genes asociados con el cáncer de mama se han

“Los hallazgos indicaron que 8 genes eran asociados con el cáncer de mama y 11 genes eran asociados con cáncer de ovario.”

confirmado previamente en asociación con el cáncer de mama, incluyendo *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *PTEN*, y *TP53*. Un gen adicional más nuevo, *BARD1*, también se encontró ser asociado con el cáncer de mama en este conjunto de datos, pero sigue siendo un

gen para el cual los datos continúan apareciendo para ayudar a determinar si existe una asociación verdadera con el cáncer de mama. Del mismo modo, para el cáncer de ovario, una mayoría de los genes identificados tener una asociación estuvieron de acuerdo con los datos de estudios previos, incluyendo *BRCA1*, *BRCA2*, *BRIPI*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *STK11*, *RAD51C*, y *RAD51D*. Los genes adicionales que se mostraron tener una asociación con el cáncer de ovario en este conjunto de datos incluyeron

ATM y *NBN*; sin embargo, se necesita investigación adicional para determinar si realmente existe una asociación con el cáncer de ovario. En última instancia, sigue habiendo una gran necesidad de continuar

“Genes adicionales que se mostraron tener una asociación con el cáncer de ovario en este conjunto de datos incluyeron *ATM* y *NBN*...”

evaluando los riesgos de cáncer para genes heredados para los cuales tenemos información limitada sobre el nivel de riesgo y los tipos de cánceres asociados.

¿Cuáles son los riesgos nuevos y subsecuentes entre pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni?

Aunque las personas con síndrome de Li-Fraumeni (SLF), debido a mutaciones en el gen *TP53*, llevan un alto riesgo de cáncer a lo largo de la vida, los riesgos de cánceres iniciales y subsecuentes no están bien definidos. A través de un grupo de pacientes con la forma clásica de SLF, los investigadores del Instituto Nacional de Cáncer calcularon sus riesgos de cáncer.¹ Evaluaron un total de 286 individuos con mutaciones de *TP53* de 107 familias, y encontraron que de las mujeres, 50% había desarrollado el cáncer por edad 31 y de los hombres, 50% había desarrollado el cáncer por edad 46. Esto sugiere que, en promedio, las mujeres con SLF tienden a desarrollar el cáncer más temprano que sus homólogos masculinos. Para las mujeres, el riesgo de cáncer era lo más alto después de la

“Esto sugiere que, en promedio, mujeres con SLF tienden a desarrollar el cáncer más temprano que sus homólogos masculinos.”

edad de 20 años, principalmente debido a los riesgos altos del cáncer de mama. Esto difirió en los hombres, para quienes el riesgo era lo más alto en la niñez y la adultez tarde. Entre ambos sexos, casi el 100% de las personas habían desarrollado cáncer a los 70 años. Los riesgos de cáncer descritos por el tipo de cáncer desarrollado a los 70 años entre las mujeres y los hombres con SLF se muestran en la tabla más abajo.

Tipo de cáncer	Riesgo de cáncer a los 70	
	Mujeres	Hombres
Cáncer de mama	54%	~
Sarcoma de tejido blando	15%	22%
Cáncer cerebral	6%	19%
Osteosarcoma	5%	11%

De las personas que desarrollaron el cáncer, aproximadamente la mitad pasó a desarrollar al menos un cáncer más después de un plazo promedio de 10 años. Además, haber sido diagnosticado con un cáncer no disminuyó el riesgo de desarrollar un cáncer subsecuente. La nueva información de este estudio ayuda a refinar las estimaciones del riesgo de cáncer entre aquellos con SLF, que es necesaria para guiar sus estrategias de gestión del riesgo de cáncer.

¹Kurian et al. *JCO Precision Oncology*. 2017 ;1, 1-12

¹Mai et al. *Cancer*. 2016 Dec 1;122(23):3673-3681. PMID: 27496084.

Nuevos resultados de un estudio de inhibidores de PARP entre portadores de BRCA con cáncer de mama metastásico

En la última década, se ha evaluado una nueva clase de medicamentos llamados “inhibidores de PARP” como una forma de tratamiento selectivo entre los portadores de *BRCA*. Los resultados recientemente se informaron de un ensayo clínico de fase 3 entre portadores de *BRCA* con cáncer de mama metastásico HER2 negativo que recibieron dos o menos regímenes de quimioterapia previa para su enfermedad metastásica.¹ Los participantes del estudio recibieron el inhibidor de PARP (olaparib) o el tratamiento estándar, y el resultado principal medido fue la supervivencia libre de progresión (es decir, el tiempo durante y después del tratamiento en que el cáncer no empeora). De las 302 mujeres que participaron en este estudio, la supervivencia libre de progresión fue ~3 meses más en duración entre las que recibieron olaparib en comparación que el tratamiento estándar. Los efectos secundarios del tratamiento y la interrupción del tratamiento también fueron menores en el grupo olaparib. Además, la progresión de la enfermedad o la muerte fue un 42% menor entre los que recibieron olaparib. Aunque ningún inhibidor de PARP aún se ha aprobado por la FDA para el cáncer de mama, estos resultados demuestran que el tipo de evidencia necesaria para trasladar un medicamento del entorno de ensayos clínicos a un tratamiento aprobado por la FDA y resaltan la expansión de tratamientos personalizados entre los portadores de *BRCA*.

¹Robson et al. *Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation*. *N Engl J Med*. 2017 Jun 4. PMID: 28578601.

Aprobaciones emergentes de la FDA de inmunoterapia entre pacientes con cánceres metastásicos de MSI-H

En los últimos años, la inmunoterapia ha surgido como una nueva y apasionante clase de medicamentos. Ya en 2015, la inmunoterapia a través de los inhibidores de PD-1 entre pacientes con el cáncer colorrectal MSI-H demostró ser un beneficio potencial.¹ Como muchas personas con el Síndrome de Lynch tienen cánceres que son MSI-H y reparación deficiente de errores del emparejamiento, esta clase de medicamentos se pensó representar una clase de “tratamientos selectivos” para las personas con este síndrome.

Más recientemente, la FDA otorgó aprobación acelerada para el uso de un inhibidor de PD-1 (nivolumab) para el tratamiento de pacientes con el cáncer colorrectal metastásico MSI-H o deficiente de reparación de errores del emparejamiento que ha empeorado después del tratamiento estándar a través de fluoropyrimidine, oxaliplatin, y irinotecan.² La aprobación se basó en los resultados del ensayo CheckMate-142 de Fase II, en que casi un tercio de los pacientes que recibieron nivolumab experimentaron algún beneficio de este.³ Estos avances emocionantes ilustran las opciones expandidas de tratamiento que están siendo evaluadas y aprobadas para aquellos con formas hereditarias del cáncer colorrectal.

¹Le et al. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26): 2509-20. PMID:26028255.

²<https://news.bms.com/press-release/corporatefinancial-news/bristol-myers-squibb-receives-fda-approval-opdivo-nivolumab-ms>.

³Overman et al. *Lancet Oncol*. 2017 Jun 19. [Epub ahead of print] PMID: 28734759.

Pregunta al experto

A través de cada boletín informativo, les damos a nuestros participantes la oportunidad de que sus preguntas de la genética e investigación sean respondidas por expertos. Por favor envíe sus preguntas a ICARE@InheritedCancer.net para que podamos incluir las respuestas en las ediciones futuras del boletín informativo. La siguiente pregunta fue abordada por el Dr. Steven Narod, que es un Cátedra de Investigación de Nivel I de Canadá en el cáncer de mama y un científico senior en el Instituto de Investigación Universitaria Femenina en Toronto, Canadá. El Dr. Narod es un líder mundial en el campo de la genética del cáncer de mama y ovario.

P. En mujeres con una mutación de BRCA y el cáncer de ovario, ¿quién puede beneficiarse más del cribado de la resonancia magnética o la mastectomía?

R. Aunque la mastectomía reductora del riesgo (MRR) y el cribado de la resonancia magnética (RM) se ofrecen rutinariamente a los portadores de *BRCA* no afectados, existen estudios limitados para guiar si aquellos con antecedentes del cáncer de ovario también se beneficiarían de MRR o el cribado de la RM. Recientemente investigamos esta cuestión entre 509 portadores de *BRCA* con cáncer de ovario a través de nuestra base de datos del registro.¹ Encontramos que veinte (3.9%) pacientes desarrollaron el cáncer de mama dentro de los 10 años después de su diagnóstico del cáncer de ovario. A través de los resultados de la simulación, pudimos mostrar un beneficio limitado del cribado de RM o MRR entre una mayoría de los pacientes. Sin embargo, nuestros datos sugieren que las mujeres que ya habían sobrevivido 10 años o más después del cáncer de ovario o aquellas con el cáncer de ovario en una etapa temprana (etapa I o II) podrían beneficiarse de RM o MRR. Basado en estos hallazgos, sugerimos que los portadores de *BRCA* con un diagnóstico del cáncer de ovario y sin antecedentes del cáncer de mama podrían beneficiar de RM o MRR cuando están a 10 años del diagnóstico de cáncer de ovario sin recurrencia, o si fueron diagnosticados con el cáncer de ovario en una etapa temprana.



Foco Comunitario

Después de un verano largo y lluvioso lleno de visitas al médico, finalmente me diagnosticaron con el cáncer de mama inflamatorio triple negativo a la edad de 49. Completé el tratamiento en junio de 2008 y estaba agradecida tener una frase nueva en mi vocabulario – “no hay evidencia de enfermedad.” Ya que no había antecedentes del cáncer en mi árbol genealógico, no se me ofrecieron pruebas genéticas. Un avance rápido hasta 2013, con una base de conocimiento más sólida de las pruebas del gen *BRCA*, mi equipo médico sugirió que me hicieran la prueba y me acepté. Mis resultados revelaron que llevaba una mutación de *BRCA1*, lo que significaba que mis hijos también podrían tener el gen. Creo firmemente que cualquier herramienta que pueda ser de ayuda para que mi familia sea educada es importante, además de ayudar en el avance médico. Esta prueba podría informar a mis hijos y nietos si corren el riesgo de cáncer de mama y de ovario. Mis tres hijas subsecuentemente se sometieron a pruebas y se descubrió que mi hija mayor, Natalie, también tenía esta mutación. Como Natalie declaró tan elocuentemente después de enterarse, “Me alegra que esté armado con este conocimiento para que pueda hacer decisiones informadas.”

[<https://www.theibcnetwork.org/moms-daughters/>]



Después de mi diagnóstico del cáncer de mama, me sorprendió la poca información disponible sobre este tipo de cáncer de mama, y aún más sorprendido por la falta de investigación y educación, ya que se escribió por primera vez en el siglo XIX. Formé la Fundación Red de IBC, para fomentar la educación y financiar la investigación para esta forma huérfana de cáncer de mama. Me complace haber logrado invertir casi un millón de dólares en la investigación en cinco años. Nuestro impacto ahora es global, ya que también tenemos una organización benéfica hermana financiando la investigación en el Reino Unido.

Vanderbilt es un centro líder de cáncer, pero me familiaricé con algún interés en el IBC en Tennessee a través de una reunión casual con algunos investigadores en una conferencia. Me alegró ver su pasión y, por lo tanto, vi la necesidad del financiamiento. Nuestra fundación se ha comprometido a financiar la investigación en Tennessee en Vanderbilt.

Al enterarme sobre el Registro de Cáncer Hereditario (ICARE) con sede en Vanderbilt, me emocionó unirme para contribuir a la misión de la investigación, así como para recibir actualizaciones periódicas clínicas y de investigación. Por mucho que pueda parecer aterrador para algunos inscribirse con un registro como éste, agradezco la oportunidad de ayudar a devolver el favor apoyando estudios del cáncer hereditario con la esperanza que todos podamos vivir bien y tener vidas largas y saludables. –Terry Arnold, participante de ICARE

¿Cuáles son los beneficios de agregar una mamografía a la resonancia magnética para la detección de cáncer de mama entre mujeres con mutaciones *BRCA*?

Recientemente, los investigadores evaluaron el beneficio de agregar una mamografía a la resonancia magnética (RM) para el cribado del cáncer de mama entre ~2000 mujeres con una mutación de *BRCA1* o *BRCA2*.¹ Los resultados indicaron que la adición de la mamografía a la RM no sustancialmente aumentó la probabilidad de detectar el cáncer de mama en el grupo en general. Sin embargo, un tercio de los casos del cáncer de mama diagnosticados entre mujeres de 40 años o menos con una mutación de *BRCA2* se detectaron solo mediante mamografías. Consecuentemente, este estudio sugiere un beneficio limitado de la mamografía en lugar de la RM entre los portadores de *BRCA1*, pero un beneficio potencial entre los portadores de *BRCA2*, particularmente aquellos a los 40 años o menos. Este tipo de información eventualmente podría ayudar a adaptar los métodos del cribado entre los portadores de *BRCA*.

¹Phi et al. *Br J Cancer*. 2016 Mar 15;114(6):631-7. PMID: 26908327.

Esfuerzo *PALB2* a través de ICARE

El Dr. Metcalfe, junto con los Dres. Pal, Narod, y Tischkowitz, están reclutando mujeres con mutaciones de *PALB2* para ayudar a determinar las características y los resultados del cáncer de mama. Solo a través de este tipo de esfuerzo de investigación podremos aprender más sobre este gen y determinar cómo ayudar a aquellos con mutaciones. Si usted es portador de *PALB2*, tiene un pariente con una mutación de *PALB2*, o es un proveedor de atención médica con un paciente positivo para *PALB2*, por favor comuníquese con el equipo de ICARE por teléfono a 615-875-2444 o envíe un correo electrónico a ICARE@InheritedCancer.net.

Por favor tenga en cuenta los portadores de la mutación *PALB2* que ya están inscritos en ICARE, hemos recopilado gran parte de la información que necesita de usted para contribuir a este esfuerzo centrado, y le informaremos si se necesita información adicional.

Dra. Tuya Pal, genetista | Anne Weidner, coordinadora de investigación | Ann Tezak, coordinadora de investigación
Cristi Radford, asesora genética | Dr. Steven Narod, científico senior | Dra. Georgia Wiesner, genetista

Teléfono: 615-875-2444 | Correo electrónico: ICARE@InheritedCancer.net | Sitio web: InheritedCancer.net