# BOLETÍN INFORMATIVO DE ICARE



#### **VERANO DE 2018**

#### **Tabla de Contenidos**

Mensaje de bienvenida	. 1
Actualizaciones de las pautas de NCCN	. 1
Actualización clínica y de investigación	. 2
Avances en el tratamiento	3
Pregunta al experto	. 3
Foco comunitario	4

#### **Sobre ICARE**

ICARE provee a los individuos interesados en participar en estudios de investigación del cáncer hereditario la oportunidad de inscribirse en un registro investigativo. A partir de agosto de 2018, hay 2789 participantes, incluyendo 1142 portadores de *BRCA*, inscritos en ICARE. Estos participantes representan 47 estados de los EEUU, el Distrito de Columbia, y 16 otros países en todo el mundo.

Para aquellos afectados por el cáncer hereditario, por favor visite InheritedCancer.net o llame al 615-875-2444 para obtener más información sobre cómo participar. Para proveedores que tratan o evalúan pacientes con cáncer hereditario, llame al 615-875-2444 para obtener más información sobre cómo hacer referencia a ICARE puede beneficiarlo a usted y a sus pacientes.

## Mensaje de bienvenida

Seguimos enormemente agradecidos a nuestros participantes de ICARE, así como a nuestros socios proveedores de servicios de salud por contribuir al crecimiento continuo de nuestro registro. Los datos en curso recopilados por los participantes de ICARE ha contribuido a varios artículos recientes de la siguiente manera: portadores de BRCA1 pueden considerar la salpingo-ooforectomía reductora de riesgo antes de los 40 años e idealmente a los 35 años, mientras que los portadores de BRCA2 pueden considerar esta cirugía a los 45 años;1 entre los portadores de BRCA1 y BRCA2, el riesgo del cáncer de mama no está influenciado por la edad al primer nacimiento, tamaño físico, o tener un pariente de primer grado con cáncer de mama (versus no),4 mientras que fumar aumenta modestamente los riesgos de cáncer;<sup>5</sup> entre los portadores de BRCA1, el estrógeno después de la ooforectomía no puede aumentar el riesgo de cáncer de mama.<sup>6</sup> Los datos de los portadores de otros genes se están analizando, y serán el sujeto de esfuerzos enfocados adicionales. Además, hemos iniciado un estudio para aprender más sobre el manejo del riesgo de cáncer y el intercambio familiar entre personas con una predisposición al cáncer hereditario y variantes de BRCA de significado incierto, y agradecemos muchos de nuestros participantes de ICARE por su interés en estos esfuerzos. En el boletín actual, hemos resaltado unos de los avances recientes relevantes a aquellos con predisposición al cáncer hereditario, incluso nuevas asociaciones de genes y descubrimientos, así como avances en riesgos y tratamientos de cáncer entre aquellos con mutaciones en genes de mama, colorrectal, leucemia, y otros genes. Le deseamos lo mejor a medida que continuamos expandiendo nuestros esfuerzos y contribuyendo a nuestra misión a: terminar el ciclo del cáncer hereditario a través de la investigación, la educación y la involucración.

Sinceramente,

TuyoPalus

Tuya Pal, MD, FACMG en nombre del equipo de ICARE

<sup>1</sup>Kotsopoulos J, et al. Gynecol Oncol. 2018 Jul. PMID: 29793803. <sup>2</sup>Kotsopoulos J, et al. Breast Cancer Res Treat. 2018 Sep. PMID: 29774471. <sup>3</sup>Kim SJ, et al. Int J Epidemiol. 2018 Mar 13. PMID: 29547931. <sup>4</sup>Metcalfe KA, et al. Clin Genet. 2018 May. PMID: 29206279. <sup>5</sup>Ko KP, et al. Int J Cancer. 2018 Jun 1. PMID: 29330845. <sup>6</sup>Kotsopoulos J, et al. JAMA Oncol. 2018 Aug 1. PMID: 29710224.

## Actualizaciones a las pautas NCCN del asesoramiento genético/riesgo alto familiar:

Pautas para mama y ovario (Versión 1.2019, publicada el 11 de julio de 2018)

- Independientemente de los antecedentes familiares, algunas personas con un cáncer hereditario relacionado a los senos y los ovarios, pueden beneficiarse de las pruebas genéticas para determinar la elegibilidad para el tratamiento específico.
- La tabla de sección de pruebas multigenéticas se actualizó con:
  - Una asociación potencial de ATM con el riesgo de cáncer de ovario
  - Posible aumento del riesgo de BARD1 con cáncer de mama
  - o Riesgo de cáncer de mama en BRIP1 se cambió de no aumento del riesgo a desconocido/evidencia insuficiente

Pautas colorrectales (Versión 1.2018, publicada el 12 de julio de 2018)

Para personas con el síndrome Lynch:

- La vigilancia del cáncer gástrico y del intestino delgado ahora indica que no hay datos claros que respalden esto, pero la vigilancia se puede realizar cada 3-5 años a partir de los 40 años.
- Falta de evidencia para hacer una recomendación para el cribado del cáncer pancreático o de próstata, más allá de los ya recomendados a través de otros paneles de directrices de NCCN
- Se reconoció el riesgo aumentado del cáncer de mama, sin embargo, no hay evidencia suficiente para respaldar el aumento de cribado fuera de lo recomendado para la población general

En la sección de pruebas multigenéticas:

- Los nuevos genes agregados para el riesgo del cáncer colorrectal incluyen NTHL1 y MSH3 (mutaciones "bialélicas")
- Indicó falta de datos para determinar las recomendaciones de detección entre ellos con mutación única (heterocigótica) en
  MUTYH y un pariente de segundo grado con el cáncer colorrectal



# Diferencias en los riesgos de cáncer de mama entre mujeres con el síndrome Lynch

Los riesgos de cáncer de mama se informaron recientemente en una muestra de 423 mujeres con mutaciones en uno de los genes del síndrome Lynch (MLH1, MSH2, MSH6, o PMS2).1 Los resultados indicaron que los riesgos de cáncer de mama fueron sustancialmente más altos entre ellas con mutaciones MSH6 v PMS2, en comparación con las mutaciones MLH1 v MSH2. De hecho, el riesgo de cáncer de mama a los 60 años fue 37.7% para PMS2, 31.1% para MSH6, 16.1% para MSH2, y 15.5% para MHL1. Estos hallazgos son consistentes con otro estudio reciente de 528 pacientes con una mutación del síndrome Lynch (incluso MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, y EPCAM) en el que mutaciones PMS2 y MSH6 fueron mucho más frecuentes entre aquellos con solo cáncer de mama, mientras que las mutaciones MLH1 y MSH2 fueron mucho más frecuentes entre aquellos con solo el cáncer colorrectal.<sup>2</sup> Estos estudios resaltan cómo el perfil de riesgo entre pacientes con el síndrome Lynch continúa desarrollándose como más personas tienen pruebas a través de paneles multigenéticos, con enfoque particular en las complejidades del fenotipo del portador de la mutación PMS2.3 1 Roberts ME, et al. Genet Med. 2018 Jan 18. PMID: 29345684. <sup>2</sup>Espenschied CR, et al. J Clin Oncol. 2017 Aug 1. PMID: 28514183. <sup>3</sup>Blount J, et al. Clin Genet. 2018 Jul. PMID: 29286535.

# El papel de los genes heredados más reconocido en el cáncer pancreático

Varios estudios recientes han sugerido que un número considerable de personas con el cáncer pancreático tienen una mutación en un gen de cáncer hereditario. En un estudio de más de 300 pacientes con el cáncer pancreático (y con uno o dos parientes con el cáncer pancreático), se encontró que 12% tenían una mutación en 1 de 11 genes, más comúnmente BRCA2 y ATM.1 En un estudio publicado subsecuentemente, 274 pacientes con cáncer pancreático (sin seleccionar para antecedentes familiares), casi el 9% tenían una mutación en un gen de cáncer hereditario.<sup>2</sup> A través de otro gran estudio de más de 3000 pacientes con cáncer pancreático, se encontraron mutaciones en 6 genes asociados con el cáncer pancreático en el 5.5% de estos pacientes (incluido el 7.9% y el 5.2% de los pacientes con y sin antecedentes familiares de cáncer pancreático). Más recientemente, ~10% de casi 300 pacientes con cáncer pancreático no seleccionados se encontraron tener una mutación en un gen de cáncer hereditario, la mayoría de los cuales eran genes que se sabe que están asociados con el cáncer pancreático.4 Muchos de estos individuos no cumplían con los criterios clínicos actuales para justificar pruebas genéticas. Tomados en junto, estos hallazgos resaltan la importancia de considerar ampliamente las pruebas de genes de cáncer hereditario entre personas con el cáncer pancreático, lo cual es particularmente importante, dado los avances en la terapéutica

dirigida. ¹Chaffee KG, et al. Genet Med. 2018 Jan. PMID: 28726808. ²Young EL, et al. BMC Cancer. 2018 Jun 27. PMID: 29945567. <sup>3</sup>Hu C, et al. JAMA. 2018 Jun 19. PMID:29922827. <sup>4</sup>Brand R, et al, Cancer.2018 Aug 1. PMID: 30067863.

#### Refinamiento de los riesgos entre individuos con el síndrome Lynch

Durante el año pasado, múltiples estudios han refinado los riesgos y tipos de cáncer entre individuos con el síndrome Lynch. Mediante un estudio escandinavo, se informó que los riesgos de 13 tipos de cáncer (excluyendo los cánceres colorrectales) eran elevados con diferencias relacionadas al sexo, la edad, y el gen en que la mutación estaba presente.1 Las tasas de incidencia de cáncer alcanzaron su punto máximo en la siguiente manera: entre los 30-49 años, cáncer de ovario; entre los 50-69 anos, cánceres de endometrio, mama, células renales, y cerebro; después de los 70 años, cáncer urotelial, de intestino delgado, de estómago, de páncreas, y de piel. Este es otro estudio más que eventualmente se puede usar para individualizar el manejo del riesgo de cáncer entre los pacientes. Therkildsen C, et al. Br J Cancer. 2017 Nov 21. PMID: 29065108.

## NTHL1: Un nuevo gen para los cánceres colorrectales heredados

En un estudio de 51 individuos con múltiples pólipos de colon extraídos de 48 familias, la prueba genética mediante la secuenciación del exoma completo identificó 7 individuos (de 3 familias no relacionadas) con una mutación en ambas copias de su gen NTHL1, y su estructura del pedigrí fue consistente con herencia autosómica recesiva.1 Todos estos individuos tenían el cáncer colorrectal y una gran cantidad de adenomas (que oscilaban entre 8 y 50), y ningunos de los 8 cánceres o adenomas examinados mostraron inestabilidad microsatélites. También hubo individuos desarrollaron el cáncer de endometrio y duodenal. Un estudio subsecuente de más de 2400 familias confirmó la asociación entre este gen y el riesgo de cáncer colorrectal.<sup>2</sup> <sup>1</sup>Weren RD, et al. Nat Genet. 2015 Jun. PMID: 25938944. <sup>2</sup>Broderick P, et al. Gastroenterology. 2017 Jan. PMID: 27713038.

#### Nuevos datos para sugerir genes adicionales asociados con cáncer de mama y de ovario

Un estudio reciente informó sobre los riesgos de cáncer entre más de 10,000 pacientes con el cáncer en los EEUU que se sometieron a pruebas genéticas. Los hallazgos sugieren que los riesgos de cáncer de mama eran asociados con ATM, CHEK2, and PALB2, como se anticipaba; pero también se encontró una asociación con MSH6 (en línea con otros datos publicados recientemente, como se describe en otro artículo en este boletín informativo). Con respeto a los riesgos de cáncer de ovario, se encontraron asociaciones con MSH6 y RAD51C, como se informó anteriormente; sin embargo, también se informaron los riesgos con TP53 y ATM. Estos datos proporcionan una nueva visión de los genes de cáncer de mama y de ovario bien establecidos confirmados previamente, al mismo tiempo implicando genes adicionales no establecidos actualmente para asociarse con estos cánceres. Lu H, et al. JAMA Oncol. 2018 Aug 16. PMID: 30128536.



#### Otro ensayo clínico de los inhibidores de PARP entre portadores de BRCA con cáncer de mama avanzado

En un ensayo clínico de fase 3 entre portadores de BRCA con cáncer de mama, se comparó un inhibidor de PARP oral (talazoparib) con la guimioterapia estándar. Entre aquellos que recibieron el inhibidor de PARP, el riesgo de progresión de la enfermedad o la muerte fue 46% más bajo, y la tasa de respuesta fue el doble. Además, el perfil de efectos secundarios, las medidas de calidad

"...riesgo de progresión de enfermedad o la muerte fue 46% más bajo, y la tasa de respuesta fue doble".

de vida, y los síntomas del cáncer de mama fueron más favorables en el grupo de inhibidor de PARP. Estos hallazgos indican que el talazoparib este grupo

pacientes da como resultado una mayor supervivencia libre de progresión que la quimioterapia estándar, con mejores resultados informados por los pacientes.

Litton JK, et al.. N Engl J Med. 2018 Aug 15. PMID: 30110579.

#### Prevención del cáncer colorrectal entre individuos con poliposis adenomatosa familiar (FAP)

A través de un ensayo clínico aleatorizado, pacientes con FAP se trataron con sulindac y erlotinib versus placebo durante 6 meses. Los resultados del estudio mostraron que aquellos tratados con sulindac y erlotinib tenían un 70% menos de pólipos que los del grupo placeo. Se observó menos cantidad de pólipos en aquellos con el colon y el recto intactos como en aquellos a los que se les había extirpado el colon y que solo tenían una bolsa rectal o recto. Sin embargo, hubo una tasa alta de efectos secundarios, con mayor

"...aquellos tratados con sulindac y erlotinib tenían un 70% menos de pólipos que los en el grupo placebo."

frecuencia los hallazgos de la piel o de la mucosa oral, que pueden limitar el uso de estos medicamentos a las dosis utilizados en el estudio actual. necesita investigación adicional para seguir a los

pacientes durante un período de tiempo más largo para determinar el efecto de estos medicamentos en los resultados del paciente.

Samadder NJ, et al. JAMA Oncol. 2018 May 1. PMID: 29423501.

# Pregunta al experto

A través de cada boletín informativo, les damos a nuestros participantes la oportunidad de que sus preguntas de genética e investigación sean respondidas por expertos. Si tiene alguna pregunta que le gustaría abordar, envíe un correo electrónico al equipo de estudio de ICARE a ICARE@InheritedCancer.net para que podamos incluir las respuestas en futuros boletines. La siguiente pregunta fue dirigida por el Dr. Ronald D. Alvarez, MD, MBA, que es profesor, presidente y jefe de servicio clínico del Departamento de Obstetricia y Ginecología en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. El Dr. Alvarez ha sido el recipiente de una subvención del Instituto Nacional de Cáncer (o NCI, por sus siglas en inglés) y otras subvenciones financiadas por la industria en apoyo de su investigación en las terapias genéticas para el cáncer de ovario. Ha sido miembro de la conseja editorial de Oncología Ginecológica y actualmente se desempeña como el Director de la División de Oncología Ginecológica para la Junta Estadounidense de Obstetricia y Ginecología.



#### Q. Después de un diagnóstico de cáncer de ovario, ¿las mujeres con una mutación BRCA deben considerar una mastectomía reductora del riesgo?

A. Entre las mujeres con cáncer de ovario que se encuentran tener una mutación de BRCA1 o BRCA2, hay una falta de orientación clara sobre cuándo y en quién considerar la mastectomía reductora del riesgo. En un estudio basado en portadores de BRCA (que incluyeron participantes de ICARE), el 4% de estas mujeres desarrollaron el cáncer de mama durante los 10 años después del diagnóstico de cáncer de ovario. Sin embargo, los beneficios de la mastectomía (así como la IRM mamaria para la detección de cáncer de mama de etapa temprana) se observaron principalmente entre las mujeres que habían sobrevivido 10 años después de su diagnóstico de cáncer de ovario (sin ninguna recurrencia de la enfermedad) o tuvieron cáncer de ovario en una etapa temprana (etapa I o II). Consecuentemente, la mastectomía reductora del riesgo o la resonancia magnética mamaria se pueden considerar entre los portadores de BRCA con cáncer de ovario sin antecedentes personales de cáncer de mama y sin evidencia de recurrencia durante 10 años, así como entre aquellos con enfermedad en etapa temprana. McGee J, et al. Gynecol Oncol. 2017 May. PMID: 28314588.

#### Leucemias heredadas:

#### La importancia de TP53/el síndrome Li-Fraumeni y otros genes

Durante mucho tiempo se ha establecido que el riesgo de desarrollar la leucemia en la infancia es alto entre las personas con el síndrome Li-Fraumeni; sin embargo, comprender mejor las características de leucemia entre estas personas es importante para guiar los enfoques del tratamiento. En un estudio de niños con leucemia linfocítica aguda (LLA), aquellos con una mutación de línea germinal de *TP53* (comparado con aquellos sin una mutación) eran mayores (edad mediana de 15.5 años, comparado con 7.3 años), llevaban un riesgo mucho más alto de cánceres segundos (25.1% versus 0.7%), y tenían más probabilidad de tener LLA hipodiploide (65.4% versus 1.2%), con resultados peores.¹ Esta información puede ser importante para guiar el tratamiento entre estas personas, incluso el tipo y el momento del tratamiento.

Además del síndrome Li-Fraumeni, hay varias otras condiciones asociadas con la susceptibilidad heredada a leucemia en individuos de todas las edades, incluidos los asociados con síndromes de insuficiencia de la médula ósea, aquellos en los que se observa síndrome mielodisplásico antes del comienzo de la leucemia, y aquellos con un riesgo principalmente de leucemia.<sup>2</sup> Los pacientes con síndromes heredados de malignidad hematológica pueden presentar sin los signos clínicos clásicos de un síndrome familiar particular o incluso una historia familiar.<sup>3</sup> Como más pacientes con formas heredadas se diagnostican, persiste la necesidad de desarrollar recomendaciones basadas en evidencia porque las recomendaciones actuales se basan principalmente en el consenso de expertos.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Qian M, et al. J Clin Oncol. 2018 Feb 20. PMID: 29300620. <sup>2</sup>McReynolds LJ, et al. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2017 Dec 8. PMID:29222262. <sup>3</sup>Fuconsensusrutani et al. J Clin Oncol. 2017 Mar 20. PMID: 28297620. <sup>4</sup>Godley LA, et al. Blood. 2017 Jul 27. PMID: 28600339.

#### **Foco Comunitario**

Desde muy joven sabía que el cáncer de mama era parte de nuestra familia. Sabía que mi bisabuela (a quién nunca conocí) tenía cáncer de mama y mi abuela fue diagnosticada en sus 50 años. Si bien no crecí temiendo la enfermedad, era mucho más consciente de eso que cualquiera de mis amigos. Mi mamá fue diagnosticada con un sarcoma uterino de unos 40 años y cáncer de mama a los 48 años, y otra vez a los 54. Se sometió a algunas cirugías extenuantes, pero se salvó de la quimioterapia y la radiación. También le extirparon sus ovarios profilácticamente, años antes de que se consideraba una opción "viable". Mi abuela se murió en sus 70 años de complicaciones de cáncer de ovario, y mi mamá vivió hasta los 81 años cuando sucumbió a la enfermedad de Alzheimer.

Cuando aprendí de las pruebas genéticas para los genes *BRCA* en la primavera de 2000, mi mamá y yo realizamos pruebas a través del programa de asesoramiento genético de Vanderbilt y descubrimos que ambos éramos positivos a *BRCA2*; mis dos hermanas dieron negativo. Después de mucha investigación, me reuní con numerosos oncólogos, cirujanos y cirujanos plásticos, y aprendí todo lo que pude sobre ramificaciones posibles de seguros para



cualquier decisión que pudiera tomar – decidí realizarme una histerectomía completa y una mastectomía bilateral profiláctica con reconstrucción.

Durante este tiempo, recurrí a FORCE (Enfrentando nuestro riesgo de cáncer empoderado) para gran parte de mi investigación y apoyo emocional crítico. Mi familia fue extremamente solidaria; mi esposo estaba "involucrado" a pesar de no tener ninguna experiencia previa con el cáncer. Me sentí afortunada de tener tres niños sanos (de 3, 6, y 9 años a la vez) y estaba listo para someterme a estas cirugías para reducir mis riesgos de cáncer. Las cirugías no me daban miedo porque había visto a mi madre someterse con éxito a cirugías difíciles. Principalmente, tenía miedo de lo desconocido.

Han pasado 17 años desde entonces, y no me arrepiento. Estoy eternamente agradecido por la investigación dedicada a los cánceres hereditarios, el apoyo familiar que recibí, y la tranquilidad que trajeron mis cirugías. Participo en ICARE y otras actividades relacionadas con la esperanza de que la investigación continuara a impactarnos positivamente a todos nosotros con cánceres hereditarios, y especialmente a mis tres hijos que ahora son adultos jóvenes. De mi madre, recolecté dos pensamientos que espero haber transmitido a mis hijos: vivir todos los días al máximo; y el conocimiento es poder. Debido al legado de mi mamá y su disposición a abordar este tema tan difícil, mis hijos están armados con información que pueden usar mientras lidian con decisiones difíciles en los próximos años.

- Participante de ICARE, Patricia Blumenthal (en la foto de arriba con su esposo y tres hijos)

