

Tabla de contenido

Mensaje de bienvenida.....	1
Actualización de reclutamiento y participación.	1
Actualización de la guía de NCCN	1
Actualizaciones clínicas y de investigación	2
Avances en el tratamiento.....	3
Pregúntele al experto.....	3
Foco comunitario.....	4
Actualización de cáncer de próstata y páncreas.	4

Actualización del reclutamiento y participación

La participación en ICARE sigue ampliándose a través de referencias, eventos y esfuerzos de participación activa. A partir de febrero de 2018, hay 2544 participantes inscritos en el registro, incluyendo 1105 individuos con mutaciones *BRCA* y 455 individuos con otras mutaciones genéticas del cáncer hereditario. Los participantes en ICARE representan 47 estados de los EEUU, el Distrito de Columbia y 15 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

Seguimos enormemente agradecidos a nuestros participantes de ICARE, además de nuestros socios proveedores de servicios de salud, que permiten el crecimiento de nuestro registro. A través de ICARE, hemos podido realizar nuestra propia investigación y colaborar con colegas de otras instituciones. Los datos continuos recopilados a través de esfuerzos como ICARE han sido fundamentales para guiar la gestión de aquellos que están predispuestos a los cánceres hereditarios.

En el boletín actual, hemos resaltado algunos avances clínicos y de investigación que son relevantes para quienes tienen predisposición hereditaria al cáncer, incluyendo el progreso en refinar los riesgos del cáncer, los resultados del cáncer, las proporciones de ciertos cánceres que pueden heredarse y la información que se ha hecho disponible sobre genes nuevos. También hemos revisado datos sobre el cribado del síndrome de Li-Fraumeni, que incluyó datos no identificados de los participantes de ICARE. Seguimos sorprendidos por el paso rápido de lo que podría llegar en el futuro para detectar el cáncer, incluyendo un estudio nuevo que informó sobre el desarrollo de un análisis de sangre que pueda detectar más temprano ocho tipos de cáncer.

Esperamos que le interesa esta información. Si haya temas específicos que le gustaría incluir en futuros boletines, no dude en comunicarse con nosotros y avisarnos.

Le deseo lo mejor al embarcarnos en otro año.

Sinceramente,

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

Actualizaciones de la evaluación de alto riesgo genético/familiar NCCN: Guías de mama y ovario

Versión 1.2018, puesto el 3 de octubre 2017

- El cáncer de próstata metastásico se agregó como una indicación para la evaluación y la prueba de los genes *BRCA1* y *BRCA2*.
- Entre los portadores de *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53* y *PTEN*, mujeres entre las edades de 25 y 29 años pueden considerar realizarse una mamografía anual con consideración de **tomosíntesis** si no se dispone de una IRM de mama.
- Entre las portadoras de *BRCA2*, el lenguaje con respeto a la edad de salpingo-ooforectomía reductora del riesgo (extirpación de uno o ambos ovarios y trompas de Falopio) se actualizó para indicar que puede retrasarse a los 40-45 años de edad.
- La tabla para otros genes del cáncer hereditario de mama y ovario se actualizó según los avances recientes.

Para las versiones completas de las guías del NCCN, por favor visite NCCN.org

¿Acercándose a la detección temprana del cáncer a través de un análisis de sangre?

Un estudio reciente informó sobre un único análisis de sangre, llamado “CancerSEEK”, que puede detectar 8 tipos comunes de cáncer (ovario, hígado, estómago, páncreas, esófago, colorrectal, pulmón y mama) y puede ayudar a identificar la ubicación en que el cáncer comenzó.¹ Este análisis evaluó la sangre de más de 1000 pacientes con cánceres en etapas 1 a 3 que no eran metastásicos. La capacidad de la prueba para detectar estos cánceres fue el 70% en promedio, que va tan alto como 98% para cáncer de ovario y tan bajo como 33% para cáncer de mama. Esta prueba mide el ADN tumoral circulante y 8 proteínas, y los datos se analizan usando el aprendizaje basado en máquinas. Los investigadores están llevando al cabo pruebas adicionales con la esperanza de que esta prueba sea exitosa en detectar el cáncer en su etapa más temprana cuando es más tratable.¹

¹Cohen et al. *Detection and localization of surgically resectable cancers with a multi-analyte blood test. Science.* 2018 Jan 18. [Epub ahead of print] PMID: 29348365.

El papel de mutaciones no truncadoras en RAD51D en el riesgo de cáncer de ovario

A medida que las pruebas se han ampliado para incluir nuevos genes del cáncer hereditario, los estudios han sugerido que mutaciones que acortan la proteína (“mutaciones truncadoras”) en el gen *RAD51D* se asocian con el cáncer de ovario. Sin embargo, un estudio reciente examinó el riesgo de cáncer de ovario para un cambio no truncador (se cambia un solo par de bases dentro del gen, que se denomina una mutación de sentido erróneo) en el gen *RAD51D*.¹ El estudio se enfocó en una población canadiense francesa en que un cambio específico de sentido erróneo (c.620C>T) es más común. Los resultados mostraron que este cambio sustancialmente aumentó el riesgo de cáncer de ovario seroso de alto grado, que se observó en 3.8% de pacientes con cáncer de ovario y 0.2% de los controles. Además, estudios de laboratorio mostraron que este cambio en el gen puede conferir sensibilidad a los inhibidores de PARP. Este es el primer estudio que confirma una mutación de sentido erróneo en *RAD51D* y sugiere que terapias que inhiban PARP pueden ser útiles entre este grupo de pacientes. ¹Rivera et al. *Ca017 Aug 15;77(16):4517-4529. PMID: 28646019.*

Avances en el cribado del cáncer entre pacientes con el síndrome de Li-Fraumeni

Varios grupos investigadores de todo el mundo que han realizado pruebas de detección del cáncer entre pacientes con el síndrome Li-Fraumeni y una mutación en la línea germinal *TP53* informaron recientemente sobre sus observaciones. Específicamente, el Instituto Nacional de Cáncer demostró que el cribado que incluye la IRM rápida total del cuerpo detectó cánceres en una etapa temprana,¹ similar a los resultados publicados por otros estudios recientes más pequeños.^{2,3} En conjunto, estos hallazgos demostraron que el cribado extensivo recomendado para muchos pacientes Li-Fraumeni es viable; sin embargo, algunas de estas pruebas podrían dar lugar a falsos positivos (es decir, un resultado positivo en una prueba de detección de cáncer que no termina siendo cáncer) así como a un sobrediagnóstico del cáncer.⁴ A través de un esfuerzo reciente de observar la IRM del cuerpo entero en pacientes Li-Fraumeni a través de varios estudios previamente publicados, los datos sugirieron que esta prueba de detección puede ser clínicamente útil y un parte importante de la gestión del riesgo del cáncer. Además, recientemente publicamos un artículo enfocado en los **participantes de ICARE** con una mutación en la línea germinal *TP53*, que se identificaron a partir de una prueba de panel de múltiples genes.⁶ Encontramos que muchos de estos individuos no tenían un historial familiar que los identificara con Li-Fraumeni, que sugiere que el riesgo de cáncer en algunos de estas familias ‘no características’ puede no ser tan alto como aquellos con un clásico historial familiar de Li-Fraumeni. Este formula la pregunta sobre qué prueba es lo más adecuada para ellos. En general, estos artículos resaltan la necesidad de generar más evidencia para refinar las prácticas de detección entre las personas con el síndrome Li-Fraumeni. ¹Mai et al. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1640-1645. PMID:28772286. ²Ballinger et al. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1735-1736. PMID:28772290. ³Ruijs et al. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1733-1734. PMID:28772294. ⁴Asdahl PH, Ojha RP, Hasle H. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1645-1646. PMID:28772307. ⁵Ballinger et al. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1634-1639. PMID:28772291. ⁶Pal et al. *South Med J.* 2017 Oct;110(10):643-648. PMID:28973705.

Refinar los riesgos y resultados del cáncer de mama en portadores de BRCA

En un esfuerzo por estudiar más los riesgos del cáncer de mama entre los portadores *BRCA*, un estudio recientemente publicado comparó los riesgos del cáncer de mama entre aquellos con y sin un pariente cercano con cáncer de mama.¹ Los resultados mostraron que el riesgo del cáncer de mama hasta la edad de 80 fue 60.8% en portadores de *BRCA1* y 63.1% entre portadores de *BRCA2*, con niveles de riesgo similares en aquellos con y sin cáncer de mama en un pariente cercano. Estos hallazgos sugieren que los riesgos de cáncer de mama siguen siendo altos entre los portadores de *BRCA*, independientemente de si una mujer tiene un pariente cercano con cáncer de mama, por lo tanto, la gestión del riesgo de cáncer debe ser el mismo para estas mujeres.

Al considerar los resultados del cáncer de mama, estudios previos aún no han proporcionado evidencia para llegar a una conclusión definitiva sobre si los portadores de *BRCA* con cáncer de mama salen mejores, peores o no, en comparación con pacientes con cáncer de mama esporádico (o no hereditario). Un estudio nuevo fue publicado recientemente para contestar esta pregunta.² En este estudio, pacientes con cáncer de mama diagnosticados a los 40 años o menos (dentro de 12 meses del diagnóstico) fueron seguidos a lo largo del tiempo para comparar el resultado entre aquellos con y sin una mutación de *BRCA*. Los hallazgos de este estudio mostraron que portadores de *BRCA* tenían una supervivencia global similar a las que no eran portadores. Además, el estudio mostró que aquellos con una mutación *BRCA* y cáncer de mama triple negativo pueden tener un resultado mejor en los primeros años después del diagnóstico. ¹Metcalfe et al. *Clin Genet.* 2017 Dec 5. PMID:29206279. ²Copson et al. *Lancet Oncol.* 2018 Jan 11. PMID 29337092.

Aprobación por el FDA del inhibidor de PARP (Lynparza) para el tratamiento del cáncer de mama avanzado

En el 12 de enero, 2018, la FDA aprobó el primer inhibidor de PARP (Lynparza) para el tratamiento en pacientes con el cáncer de mama avanzado debido a mutaciones hereditarias de *BRCA*.¹ Este medicamento ya está aprobado para ciertos portadores de *BRCA* para el cáncer de ovario avanzado. Los inhibidores de PARP se desarrollaron originalmente para dirigirse a la vía específica a través de la cual se desarrolla el cáncer entre aquellos con una mutación *BRCA*. Esta última aprobación demuestra que el desarrollo de medicamentos para atacar la causa genética subyacente del cáncer se puede utilizar en todos los tipos del cáncer. La última aprobación de este medicamento se basó en un ensayo publicado recientemente que mostró que el medicamento retrasó la progresión de la enfermedad, lo que puede ayudar a preservar la calidad de vida al retrasar el uso de la quimioterapia.² Queda por determinar si se pueden lograr futuras mejoras en el tratamiento con este medicamento mediante su uso en combinación con otros medicamentos.

“... el medicamento tardó la progresión de la enfermedad lo que puede ayudar preservar la calidad de vida...”

medicamento se basó en un ensayo publicado recientemente que mostró que el medicamento retrasó la progresión de la enfermedad, lo que puede ayudar a preservar la calidad de vida al retrasar el uso de la quimioterapia.² Queda por

¹<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm592347.htm>

²Robson et al. *N Engl J Med.* 2017 Aug 10;377(6):523-533. PMID: 28578601.

Avances en nuevos tratamientos para individuos con Síndrome de Lynch

Un ensayo clínico de fase II recientemente publicado investigó el uso de una clase nueva de medicamentos (llamados inhibidores de PD-1) en tumores colorrectales deficientes en reparación/alta-inestabilidad de microsatelitos de ADN (que son características observadas en la mayoría de tumores colorrectales de individuos con el síndrome de Lynch) entre pacientes con enfermedad metastásica.¹ Los investigadores encontraron que pacientes que recibieron dos inhibidores de PD-1 (en comparación con solo un inhibidor de PD-1, que ya había demostrado ser de beneficio²) tenían mejores tasas de respuesta, que duraban más tiempo y al mismo tiempo mantenían la seguridad del fármaco. En general, 50% de estos pacientes no presentaron progresión de su cáncer colorrectal después de dos años. Esta estrategia de tratamiento representa una opción nueva y prometedora. Ya se están realizando estudios adicionales para evaluar esta combinación de medicamentos como primera línea de tratamiento.

“En general, 50% de estos pacientes no presentaron progresión de su cáncer colorrectal después de 2 años.”

¹Overman et al. *J Clin Oncol.* 2018 Jan 20;JCO2017769901. PMID:29355075.

Pregunta al experto

A través de cada boletín informativo, les damos a nuestros participantes una 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 a ICARE@InheritedCancer.net para que podamos incluir las respuestas en boletines futuros. La siguiente pregunta fue abordada por la Dra. Ingrid Meszoely, que es cirujana mamaria y directora clínica de Vanderbilt Breast Center en One Hundred Oaks. Ella dirige una clínica de riesgo alto, a través de la cual ella y su equipo de enfermeras practicantes manejan pacientes con predisposición a cáncer de mama hereditario. Sus intereses de investigación incluyen investigación clínica y traslacional relacionada al cáncer de mama.



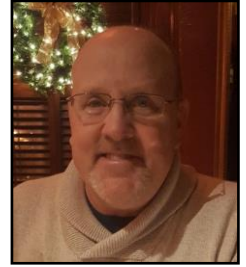
P. ¿Es razonable considerar la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en portadores de BRCA sin cáncer de mama, después de una ooforectomía profiláctica (extirpación quirúrgica de uno o ambos ovarios)?

R. Ha habido preocupaciones previas que la TRH puede aumentar el riesgo del cáncer de mama entre portadores de *BRCA*; sin embargo, datos de múltiples estudios que han evaluado esta cuestión han sido tranquilizadores. Específicamente, tres estudios (estudios observacionales y retrospectivos) se han completado en portadores de *BRCA* sin historial de cáncer de mama, en que TRH no aumentó el riesgo posterior de cáncer de mama, ni pareció reducir el efecto protector de la ooforectomía en el riesgo de cáncer de mama.^{1,2,3} Aunque sería ideal confirmar estos hallazgos por un ensayo clínico de control aleatorizado, actualmente los datos son tranquilizantes que la TRH es una opción que se puede considerar entre portadores de *BRCA*, particularmente aquellos con síntomas severos menopáusicos u otras problemas que comprometen su calidad de vida. De hecho, un estudio reciente con un grupo de 178 mujeres premenopáusicas con alto riesgo de cáncer de ovario informó que casi un tercio (n=57) optó por la salpingo-ooforectomía reductora del riesgo (SORR; extirpación de ambos ovarios y trompas de Falopio).⁴ De aquellos con SORR, 27 usaron la TRH después de la cirugía y 30 no. Los usuarios de TRH tuvieron menos efectos secundarios menopáusicos (es decir, síntomas endocrinos o sexuales) en comparación con aquellos que no usaron TRH, que sugiere los beneficios de este tratamiento en el primer año después de la SORR.

¹Eisen, A. et al. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Oct 1;100(19), 1361-7. PMID:18812548. ²Rebeck, T.R., et al. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 1;23(31), 7804-10. PMID:16219936. ³Kotsopoulos et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jan;155(2):365-73. PMID:26780555. ⁴Vermeulen et al. *Eur J Cancer.* 2017 Oct;84:159-167. PMID: 28818705.

Foco comunitario

Un diagnóstico de cáncer es un evento que cambia la vida de cada paciente y su familia extendida. Sin embargo, cómo respondemos a este diagnóstico es tan individual como nuestra propia existencia, como lo demuestran nuestras miradas y personalidades. Después de mi diagnóstico de cáncer de próstata en etapa 4 en 2014 a la edad de 54 que se había extendido a mis huesos, al principio me sentí abatido, especialmente cuando me enteré de que estaba en un porcentaje muy pequeño para quien realmente no había cura. Luego hice lo que siempre hago, al igual que hice cuando nació mi hijo con el síndrome de Down – intenté obtener todo el conocimiento para tomar las mejores decisiones para seguir adelante. Al igual que mi hijo, que ahora tiene 22 años y tiene una personalidad cariñosa y trabaja, mi objetivo es lograr el mejor resultado posible.



Con un historial de muchos parientes inmediatos y extendidos con el cáncer, la decisión de realizar pruebas genéticas fue fácil, por lo cual descubrí que era positivo para la mutación genética *BRCA2*, lo que no fue muy sorprendente. Ya que mis cuatro hijos son ahora adultos jóvenes entre 21 y 33 años, tuvimos una gran discusión sobre pruebas futuras y lo que esto significa. Que yo sepa, ninguno de ellos ha completado las pruebas todavía, pero todos han sido como su Viejo...feliz de tener el conocimiento para ayudarles tomar buenas decisiones sobre su propio cuidado preventivo en el futuro. También estoy personalmente contento que estén armados con buena información.

En cuanto a mi propio futuro, hasta ahora estoy superando las expectativas. Se esperaba que el primer tratamiento durara entre 18 y 24 meses, ¡pero lo mío duró 40 meses! Ahora avanzando hacia lo que se llama “el cáncer de próstata avanzado”, sigo feliz que mi calidad de vida todavía es buena. También sigo poniendo mi fe y confiando en Dios por cual futuro se quede.

- Ben Williams, coronel, ejército de los EEUU, retirado

Un estudio sugiere que los genes del cáncer hereditario son importantes en el cáncer de páncreas

En un estudio reciente que incluyó más de 800 pacientes con cáncer ductal pancreático, mutaciones del cáncer hereditario se encontraron una proporción mucho más alta a la esperada.¹ Casi 5% de estos pacientes tenían mutaciones en genes del cáncer hereditario, la mayoría de cuales estaban en genes que se cree que son asociados con el cáncer pancreático (incluidos *BRCA2*, *ATM*, *BRCA1*, *PALB2*, *MLH1*, *CDKN2A*, y *TP53*). Los que tenían mutaciones identificadas tendían ser más jóvenes en promedio; sin embargo, la mayoría no tenía antecedentes familiares del cáncer, que sugirieran la presencia de mutaciones hereditarias. Estos hallazgos demuestran que un número significativo de pacientes con riesgo hereditario de cáncer pancreático se perderán si se basan únicamente en los antecedentes familiares. Con el desarrollo de fármacos para atacar cánceres que se desarrollan entre ellos con enfermedades hereditarias, este estudio muestra que confiar demasiado en el historial familiar puede conducir a la pérdida de pacientes que de otra manera serían elegibles para estos tratamientos específicos.

¹Shindo et al. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3382-3390. PMID: 28767289.

Avances en el entendimiento de cáncer de próstata hereditario

Los hallazgos de un estudio reciente informaron que mutaciones de los genes del cáncer hereditario estaban presentes en 8.2% de aquellos con cáncer de próstata metastásico o avanzado, lo que proporciona apoyo adicional para incluir este grupo de hombres en pruebas más amplias, particularmente como los tratamientos dirigidos basados en mutaciones genéticas se vuelven cada vez más disponibles.¹ Otro estudio reciente sugirió que aquellos con un historial más fuerte de cáncer de próstata eran más propensos a presentar con cáncer de próstata más avanzado, lo que sugiere que cáncer de próstata familiar o hereditario puede asociarse con una enfermedad más agresiva.² En vista de esto y otros avances recientes en el entendimiento sobre los cánceres de próstata hereditarios, un grupo de expertos se agregó para desarrollar una declaración de consenso para guiar la identificación, gestión, y cribado de hombres con riesgo de cáncer de próstata hereditario.³ En general, hubo un amplio acuerdo para la discusión del cribado del cáncer de próstata entre portadores *BRCA2*. Además, hubo un consenso moderado que *BRCA2* de ser considerado en decisiones de la gestión desde una etapa temprana en el tratamiento del paciente, con un consenso más fuerte que esto es muy importante considerar entre ellos con enfermedad avanzada o metastásica. Las pruebas genéticas para todos los hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración independientemente del historial familiar también se consideraron importantes para informar el pronóstico y terapia dirigida, particularmente para los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y posiblemente para el gen *ATM*.

¹Thalgott et al. *World J Urol*. 2017 Nov 21. PMID:29164326. ²Giri et al. *JCO Precision Oncology* 2017 May 4;1, 1-17. ³Giri et al. *J Clin Oncol*. 2017 Dec 13. PMID:29236593.

Dra. Tuya Pal, genetista | Anne Weidner, coordinadora de investigación | Ann Tezak, coordinadora de investigación
Cristi Radford, asesora genética | Dra. Ingrid Meszoely, cirujana

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