



SÍGANOS EN



VERANO DE 2019

Tabla de contenidos

Avances del tratamiento de <i>BRCA1/2</i> y otros....	2
Actualización de las pautas de USPSTF para <i>BRCA1/2</i>	2
Actualización de riesgo: <i>BRCA1/2</i> , <i>CHEK2</i> y otros.....	3
Pregunta al experto: Pruebas 'en casa'	3
Riesgo de cáncer con <i>TP53</i>	4
Foco comunitario: portador de <i>TP53</i>	4

Sobre ICARE

ICARE ofrece a los individuos interesados en participar en estudios de investigación del cáncer hereditario la oportunidad de inscribirse en un registro de investigación. La participación en ICARE continúa expandirse a través de las referencias, los eventos, y los esfuerzos activos de involucración. A partir de julio de 2019, hay más de 3.200 participantes inscritos en ICARE, incluyendo más de 1100 individuos de familias con mutaciones de *BRCA1/2*. Los participantes de ICARE representan 49 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia y 16 otros países del mundo.

Si ha sido afectado por un cáncer hereditario o es un proveedor que trata a pacientes con el cáncer hereditario, visite nuestro sitio web para aprender más sobre ICARE y cómo ser participante puede beneficiarlo.

Mensaje de bienvenida

Gracias a nuestros participantes de ICARE y socios proveedores, nuestros esfuerzos han continuado creciendo. Recientemente hemos revitalizado nuestras redes sociales para compartir información y estamos haciendo esfuerzos adicionales para resaltar los recursos que hemos desarrollado en el sitio web de ICARE. Por ejemplo, hemos creado un video interactivo para explicar brevemente la importancia de compartir los resultados de pruebas genéticas con miembros de la familia. Este esfuerzo fue el resultado de comentarios recibidos por muchos participantes de ICARE que expresaron que sería útil tener otros recursos y maneras de explicar cómo compartir información con la familia. Estos recursos están disponibles en GeneSHARE.net. Siéntase libre de compartirlos ampliamente con quien que puede usarlos.

Con la velocidad a la que hay nueva información disponible, estamos ampliando activamente las maneras de distribuir información, incluyendo el sitio web de ICARE (InheritedCancer.net), Facebook ([@inheritedcancer](https://www.facebook.com/inheritedcancer)), Twitter ([@inheritedcancer](https://twitter.com/inheritedcancer)), Instagram ([@inheritedcancer](https://www.instagram.com/inheritedcancer)), y LinkedIn ([linkedin.com/company/inherited-cancer-registry/](https://www.linkedin.com/company/inherited-cancer-registry/)). Síganos en su red social favorita para obtener regularmente actualizaciones clínicas y de investigación sobre la predisposición al cáncer hereditario.

En el boletín actual, resaltamos algunos avances recientes clínicos y de investigación relevantes a aquellos con riesgo de cáncer hereditario. Estos incluyen nueva información sobre los riesgos de cáncer, avances en el tratamiento del cáncer, y actualizaciones a las pautas nacionales, incluyendo pautas de NCCN sobre el cáncer colorrectal hereditario, así como las pautas del equipo de tareas de servicios preventivos de los EE.UU. para pruebas y cuidado de *BRCA1/2*.

Le deseamos lo mejor mientras continuamos esforzándonos para *terminar el ciclo del cáncer hereditario a través de la investigación, la educación, y la involucración.*

Sinceramente,

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

Actualizaciones al Red Comprensivo Nacional de Cáncer evaluación genética/familiar de alto riesgo: Pautas colorrectales (Versión 1.2019, puesto el 3 de julio 2019)

Para personas con el **síndrome Lynch**:

- La tabla de riesgo de cáncer fue actualizada:
 - Incorporación de nuevos riesgos de cáncer por genes específicos: cáncer de mama y de vejiga
 - Actualizaciones de riesgos de cáncer por genes específicos: cáncer de los ovarios, próstata, gástrico, pancreático, urotelial, del intestino pequeño y del cerebro/sistema nervioso central
 - Eliminación de referencia de neoplasia sebácea
- Las recomendaciones para el manejo del riesgo de cáncer fueron actualizadas para el cáncer de colon, gástrico, del intestino pequeño, urotelial y de próstata:
 - Para portadores de *MSH6*: consideración de la colonoscopia a los 30 años o 10 años más joven de la edad de un pariente con el cáncer colorrectal
 - Iniciación de vigilancia del cáncer gástrico y del intestino pequeño fue actualizado a los 40 años
 - Vigilancia para el cáncer urotelial se puede considerar en individuos con una historia familiar del cáncer urotelial o mutaciones de *MSH2* (especialmente los hombres)

Para individuos con la poliposis adenomatosa **familiar atenuada (AFAP)** y **poliposis asociada con *MUTYH***:

- Frecuencia de colonoscopia fue aumentado a los 1-2 años

Para ver las versiones completas y actualizadas de las pautas NCCN, visite NCCN.org

Avances en el tratamiento del cáncer para portadores de *BRCA1/2*

En los últimos seis meses, el tratamiento del cáncer hereditario ha continuado creciendo, se resume a continuación:

Cáncer de próstata: Ahora hay información que sugiere que la identificación de mutaciones hereditarias en los genes de reparación del ADN, como *BRCA1/2* y otros genes, en hombres con cáncer de próstata metastásico puede abrir puertas hacia otras opciones de tratamiento. Resultados de un ensayo clínico entre hombres con el cáncer de próstata metastásico y fuertemente pretratado fueron presentados en la reunión de 2019 de la Sociedad Americana de oncología clínica.¹ Mateo y sus colegas encontraron que el tratamiento con un inhibidor de PARP (olaparib) fue prometedor entre ellos con mutaciones de *BRCA1/2* (24 de 30 pacientes) y mutaciones de *PALB2* (4 de 7 pacientes), mientras que los pacientes con otros genes hereditarios también mostraron una respuesta.¹ Otro estudio reciente sugiere que los hombres con cáncer de próstata metastásico y una mutación de *BRCA2* que recibieron bloqueadores andrógenos para su tratamiento inicial tuvieron resultados mejores en comparación con aquellos que recibieron los taxanos.² Esto sugiere que el estatus de *BRCA2* puede guiar tratamientos iniciales entre los pacientes con el cáncer de próstata metastásico.²

Cáncer pancreático: Resultados de un ensayo clínico de individuos con una mutación de *BRCA1/2* y cáncer pancreático mostraron que los pacientes que recibieron un inhibidor de PARP (olaparib) para tratamiento de mantenimiento tenían casi la mitad del riesgo de la progresión de la enfermedad comparado con el placebo.³ De hecho, después de 2 años, 22.1% de los pacientes que recibieron olaparib no tuvieron progresión de la enfermedad en comparación con 9.6% de aquellos que recibieron un placebo.³ En octubre de 2018, Lynparza (olaparib) recibió designación de medicamento huérfano para el cáncer pancreático por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EEUU. Otro estudio de un inhibidor PARP llamado rucaparib, presentado en la reunión de la AACR, mostró que los portadores de *BRCA1/2* o *PALB2* con cáncer pancreático avanzado y sensible a la terapia de platino parecieron beneficiar de este tratamiento de mantenimiento.⁴ De hecho, entre los 19 pacientes evaluados hasta ahora, uno tuvo una respuesta completa y seis tuvieron una respuesta parcial al tratamiento.⁴ Estos resultados permanecen preliminares y requieren más evidencia para comprobar que son verídicos, pero representan otra posibilidad de un avance del tratamiento para aquellos con cáncer pancreático y mutaciones de *BRCA1/2* o *PALB2*. Estos resultados también destacan la importancia de las pruebas genéticas en la línea germinal (hereditario) y los tumores (somático) en pacientes con cáncer pancreático.

Cáncer de ovario: Un estudio recién reportado de mujeres con cáncer de ovario y una deficiencia de recombinación homóloga (DRH) que recibieron un inhibidor PARP (niraparib) como tratamiento de cuarta línea o más tarde mostraron beneficios clínicos potenciales.⁵ Específicamente, la supervivencia general mediana después del tratamiento fue 19 meses en el grupo DRH-positivo (incluyendo aquellos con mutaciones de *BRCA1/2*) en comparación con 15.5 meses en el grupo DRH-negativo.⁵ De hecho, el subgrupo con mutaciones de *BRCA1/2* tuvo una supervivencia general mediana de 26 meses. Estos resultados sugieren una posible expansión para usar esta clase de medicamentos más allá de las personas con mutaciones de *BRCA1/2* incluyendo una población de pacientes con el cáncer de ovario DRH-positivo.

¹Mateo, et al. *J Clin Oncol*. 2019 May. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5005. ²Castro, et al. *J Clin Oncol*. 2019 Feb. PMID 30625039. ³Golan, et al. *N Engl J Med*. 2019 July. PMID 31157963. ⁴Reiss Binder, et al. Abstract CT234. AACR Annual Meeting, presented 2019 April. ⁵Moore, et al. *Lancet Oncol*. 2019 May. PMID 30948273.

Expansión de criterio para pruebas de *BRCA1/2* a través de USPSTF

El equipo de fuerza especial de servicios preventivos (USPSTF) presentó nuevas pautas de pruebas genéticas para los genes *BRCA1/2*, lo que ha atraído atención sustancial de los medios.¹ Este equipo de fuerza especial en un grupo de expertos médicos de cuidado primario y la medicina preventiva para reducir la posibilidad de un conflicto de interés (lo cual es la razón por lo que proveedores de subespecialidad que trabajan en el área del cáncer clínico genético fueron excluidos de este grupo, pero quienes pueden ser consultados para una aportación). Un proceso de tres pasos fue incluido en las pautas actuales: 1) una evaluación breve del riesgo de *BRCA1/2* por proveedores de cuidado primario con una herramienta verificada; 2) referencia al asesoramiento genético si es que es positivo; y 3) prueba de *BRCA1/2* si es indicado.

Una **actualización sustancial** a las pautas es que ahora cubren más mujeres en riesgo de tener una mutación de *BRCA1/2*. Específicamente, las pautas ahora incluyen mujeres con un historial de cáncer de mama, de ovario, de las trompas de Falopio y peritoneal que no tienen enfermedad, además de aquellas con un linaje propenso a mutaciones de *BRCA1/2*, como mujeres judías asquenazi. Algunas de las **cosas no abordadas** incluyen: 1) otros cánceres asociados con los genes de *BRCA1/2*, incluyendo el cáncer de mama de hombre, el cáncer de próstata y cáncer pancreático; 2) otros genes hereditarios de cáncer de mama y de ovario (esto es especialmente relevante porque la mayoría de proveedores hacen pruebas genéticas no sólo para los genes *BRCA1/2*, sino para otros genes a través de pruebas múltigenéticas); 3) disparidades existentes en las pruebas genéticas transversalmente entre grupos raciales/étnicos, y cómo estas nuevas pautas pueden afectar a las disparidades existentes; y 4) la falta de contabilidad de algunos matices imperceptibles sobre el tratamiento de aquellos con una mutación de *BRCA1* o *BRCA2* para resumir las diferencias en el tipo de cáncer de mama a lo que cada mutación principalmente predispone a alguien (i.e., cáncer de mama triple negativo) y proporcionar evidencia para apoyar los bloqueadores de los receptores hormonales para la prevención.

“Una actualización sustancial para las pautas es que ahora cubren más mujeres en riesgo con una mutación de *BRCA1/2*.”

¹US Preventive Services Task Force, Owens et al. *Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement*. *JAMA*. 2019 Aug. PMID: 31429903. Available at: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2748515>

Nueva información sobre los riesgos de cáncer para genes de cáncer hereditario

Entre portadores de BRCA1/2: Examinando la historia de embarazo y el riesgo de cáncer de mama, un estudio reciente con casi 8,000 mujeres con mutaciones en *BRCA1/2* evaluó los riesgos de cáncer de mama en relación con el embarazo.¹ Los resultados sugirieron que el número de embarazos en total no fue asociado con el riesgo de cáncer de mama en portadores de *BRCA1*; sin embargo, los portadores de *BRCA1* con un embarazo tuvieron un riesgo más alto del cáncer de mama en comparación con mujeres sin embarazos o con más de un embarazo. Al contrario, entre portadores de *BRCA2*, los resultados demostraron que entre más embarazos, menos fue el riesgo del cáncer de mama. Además, una duración del amamantamiento más largo en portadores de *BRCA1/2* bajó el riesgo de cáncer de mama. *Mirando a los riesgos de cáncer de mama después de extirpar los ovarios*, en un estudio de más de 2.000 mujeres con una mutación de *BRCA1* o *BRCA2* y casi 10 años de seguimiento, los resultados sugirieron que extirpar los ovarios no redujo la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama segundo.² Este hallazgo no cambió con el tipo de mutación de *BRCA1/2* ni con la edad del diagnóstico del cáncer de mama primario. En general, estos hallazgos sugieren que extirpar los ovarios en portadores de *BRCA1/2* y con el cáncer de mama puede no reducir el riesgo de desarrollar otro cáncer de mama. *Examinando los riesgos de linfoma no Hodgkin* en un estudio con sobrevivientes del cáncer pediátrico, los resultados sugirieron que los niños y los adolescentes con una mutación de *BRCA2* pueden tener un riesgo más alto de linfoma no Hodgkin, con una asociación significativa (proporción de probabilidades de 5; 95% intervalo de confianza: 2,1-10,2).³ Estos hallazgos contribuyen al refinamiento de los riesgos de cáncer en personas con una mutación de *BRCA1/2* y requieren verificación a través de otros estudios.

Refinando los riesgos de cáncer en otros genes de cáncer hereditario, como se resume a continuación:

Entre portadores de CHEK2: En un estudio de mutaciones heredadas en el gen *CHEK2*, los hallazgos sugieren que había dos mutaciones específicas que pudieran predisponer a los hombres a tumores de células germinales testiculares (TCGT).⁴ Específicamente, 205 hombres con estos tumores fueron sometidos a una prueba de 48 genes de reparación del ADN y los hallazgos fueron analizados en otras poblaciones de pacientes. Estos hallazgos sugieren que mutaciones de *CHEK2* puedan predisponer a los hombres a TCGT y también identificar nuevas maneras de explorar tratamientos.

Entre portadores de DICER1: En un estudio de 100 participantes con una mutación de *DICER1*, los hallazgos sugieren que 5.3% de individuos habían desarrollado el cáncer a los 10 años, y 19.3% a los 50 años.⁵ Después de los 10 años, los riesgos de cáncer para mujeres fueron más altos en comparación con los hombres. Los cánceres específicos en los cuales los riesgos fueron altos incluyeron los cánceres ginecológicos y de las tiroides. Estos hallazgos son importantes para caracterizar los cánceres y la historia natural de la condición juntos con las mutaciones de *DICER1*, que es tremendamente importante para el asesoramiento genético, el asesoramiento de riesgo y el seguimiento de cuidado médico.

Nuevos genes del cáncer de ovario: A través de un estudio de más de 13,000 pacientes con cánceres de ovario serosos y casi 41,000 personas de control, se identificaron 34 genes que aumentan el riesgo para el cáncer de ovario.⁶ Se realizaron estudios adicionales de laboratorio para poder caracterizar algunos de estos genes y sugieren que tres de estos nuevos genes pueden ser esenciales (*HAUS6*, *KANLS1* y *PRC1*). Este estudio ha expandido la lista de genes que aumentan el riesgo de cáncer de ovario y esta información eventualmente puede ser usada para identificar a las personas que tienen el riesgo más alto para la enfermedad.

¹Terry, et al. *JNCI Cancer Spectr.* 2018 Dec. PMID: 30873510. ²Kotsopoulos, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2019 Jun. PMID: 30756284. ³Wang, et al. *JAMA Oncol.* 2019 Jul. PMID: 31343663.

⁴AIDubayan, et al. *JAMA Oncol.* 2019 Apr. PMID: 30676620. ⁵Stewart, et al. *J Clin Oncol.* 2019 March. PMID: 30715996. ⁶Gusev, et al. *Nat Genet* 2019 May. PMID: 31043753

Pregunta al experto

A través de cada boletín, damos a nuestros participantes una oportunidad de tener sus preguntas respondidas por expertos. Si tiene una pregunta que desea abordar, envíe un correo electrónico al equipo de estudio a ICARE@InheritedCancer.net para su consideración en boletines futuros. La siguiente pregunta fue abordada por Gillian Hooker, PhD, ScM, LCGC, quien es la presidenta electa para la Sociedad Nacional de Asesores Genéticos, Profesora en la División de Medicina Genética en el Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt y la vicepresidente de Desarrollo Clínico para Concert Genetics en Nashville, TN.



P. ¿Por qué fue detectada la mutación de BRCA1/2 a través de las pruebas genéticas pedidas por mi proveedor, pero no fue encontrada en la prueba genética de 23andMe®?

R. Esto no es inesperado. Hay miles de mutaciones diferentes en los genes *BRCA1* y *BRCA2* (*BRCA1/2*) encontradas en familias con cánceres hereditarios. Cuando las pruebas se piden por un proveedor de atención médica, la gran mayoría de las mutaciones en estos genes pueden ser detectadas si están allí. Sin embargo, las pruebas genéticas ‘en casa’ de *BRCA1/2* hecho por 23andMe® solo buscan tres mutaciones específicas en los genes *BRCA1/2* que se encuentran generalmente en personas de ascendencia judía asquenazi. Estas pruebas no buscan las miles de otras mutaciones que se han encontrado en los genes *BRCA1/2*. De hecho, un estudio publicado en el año pasado examinó 49 pacientes que se enteraron de que tenían mutaciones a través de las pruebas genéticas ‘en casa’.¹ Cuando estas muestras se analizaron de nuevo después de que un proveedor ordenó las pruebas, 40% de las mutaciones no fueron identificadas (i.e., fueron ‘positivos falsos’). Otras “mutaciones” estaban presentes, pero esas resultaron ser benignas, cambios genéticos no dañinos, después de más inspección. Estos hallazgos resaltan las deficiencias de las pruebas genéticas ‘en casa’ y la posibilidad de mala comunicación, desinformación y aflicción como fue elocuentemente articulado en un artículo reciente de Dorothy Pomerantz.² Recomendamos que hable con su médico o un asesor genético si tiene preguntas sobre estas pruebas. ¹Tandy-Connors, et al. *Genet Med.* 2018 Dec. PMID: 29565420. ²Pomerantz D. “23andMe had devastating news about my health. I wish a person had delivered it.” *Stat News*, available at: <https://www.statnews.com/2019/08/08/23andme-genetic-test-revealed-high-cancer-risk/>

Expandiendo nuestros pensamientos sobre riesgos de cáncer en mutaciones de *TP53* y en el síndrome Li-Fraumeni

Desde que las pruebas genéticas expandidas se han hecho disponibles a través de las pruebas múltigenéticas, los estudios han sugerido que muchas personas identificadas con mutaciones de *TP53* no tienen una historia típica personal ni familiar, lo cual típicamente se ve con el síndrome Li-Fraumeni (SLF). Un estudio reciente que examinó más de 300 individuos con mutaciones de *TP53* (identificados a través de las pruebas múltigenéticas) sugirió que el nivel de riesgo de cáncer era dependiente del tipo de mutación en el gen *TP53*.¹ Específicamente, aquellos con una mutación de pérdida de función (i.e., que causa la proteína producida por el gen *TP53* perder su función) tendieron a tener una historia familiar más fuerte y típica de SLF, en comparación con aquellos con otros tipos de mutaciones (i.e., sin sentido dominante-negativo, otro sin sentido, en sitio de empalme o de marco de lectura). Aunque estos hallazgos requieren verificación a través de otros estudios, este tipo de información eventualmente puede ser muy útil para el asesoramiento genético para refinar los riesgos de cáncer y guiar el cuidado de seguimiento entre individuos con mutaciones de *TP53*.

¹Rana, et al. *Genet Med*. 2019 May. PMID: 31105275.

Foco comunitario

La vida era maravillosa a los 45 años. No tenía nada más que unos dolores de cabeza y un poco sobrepeso. Después de que una amiga fuera diagnosticada con el cáncer de mama, me di cuenta de que no había tenido una mamografía desde hace un par de años, así que hice una cita. Se encontró una masa, pero era benigna y no causa de preocupación. La masa continuó creciendo, y otra vez, una biopsia confirmó que era benigna. Me la extirparon y continúe con mi vida. Unos meses después, regresé para una cita de seguimiento. Sentí un golpe en el pecho cuando el médico confirmó que tenía un tumor filoide maligno en un seno. Porque este tipo de cáncer es poco común, me ofrecieron las pruebas genéticas. Unos meses después, me diagnosticaron con el síndrome Li-Fraumeni (debido a una mutación de *TP53*), una condición poco común que aumenta mucho el riesgo de muchos tipos de cáncer.

Tengo tres hijos de edades 11, 22 y 27. Mi hijo de once años fue diagnosticado con autismo a los tres años, lo cual me ha preparado para propugnar como ningún otro. Aunque hay mucho más de mi historia, cuando me enfrento con un desafío, prefiero compartir las respuestas que he juntado a través de mi camino. Solo estoy empezando, pero aquí son unos consejos que he usado para aguantar:

1. Haga una lluvia de ideas en un diario. He aprendido que hay tantas cosas que no puedo controlar, pero muchas más que sí puedo.
2. Ponga su vida en orden y motive a su familia y a sus amigos a hacer lo mismo. Sin o con el síndrome Li-Fraumeni, estamos todos garantizados una muerte que puede ocurrir en cualquier momento. Como loco que suena, mientras que escribía en el diario, me di cuenta de que la muerte no fue mi verdadero miedo. Mi verdadero miedo fue dejar a mi hijo y cómo su vida sería si no estuviera aquí para cuidarle. Las pólizas de seguro, los testamentos, los fondos fiduciarios y las expectativas escritas para mi hijo ya no están en una lista de quehaceres.
3. Organícese. Todavía lo estoy resolviendo, pero las citas y los resultados de las pruebas pueden tomar el poder de su vida literalmente. Es imprescindible que consiga un calendario y establezca rutinas que funcionen para usted.
4. Haga investigaciones sobre soluciones y tome un papel activo en su cuidado médico. Haga preguntas sin importar que tan tontas parecen. Siempre pregunte, “¿Es eso lo mejor que podemos hacer y cuáles son mis otras opciones?”
5. Tome tiempo en tomar decisiones. Nunca permita que alguien le presione para tomar una decisión. A veces tienes que tomar un paso atrás y buscar consejo sabio.
6. Cree una sección en su diario para sus preocupaciones. Mientras que las cosas surgen en mi mente, las escribo en la sección de preocupación de mi diario y digo a esos pensamientos que podemos hablarlos más tarde durante el tiempo de preocupación. “Tiempo de preocupación” es tiempo dejado para preocuparme para que mi día no sea consumido con la preocupación, que me ayuda a seguir concentrado en las cosas positivas. ¡Típicamente, cuando llega “el tiempo de preocupación”, ya he encontrado una solución o ya no me importa!
7. Esto probablemente debería ser el número uno en la lista, pero busque la terapia. Unas semanas después del diagnóstico me di cuenta de que los pensamientos de “¿qué pasa si...?” me estaban consumiendo. La depresión es verdadera. Encuentre un buen terapeuta. Puede tomar algunas sesiones con varios terapeutas, pero hablar con alguien puede ayudar mucho.



Espero que esto ayude porque ya no tengo espacio. ¡Le envío buenas vibras y amor!

—Participante de ICARE, Angela Watson, de Memphis, Tennessee