



### Tabla de contenidos

Mensaje de bienvenida.....	1
Actualizaciones clínicas y de investigación.....	1-2
Avances en el tratamiento.....	2-4
Pregunta al experto.....	3
Foco comunitario.....	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 enero de 2019, hay ~3000 participantes inscritos en ICARE, incluyendo más de 1100 individuos de familias con mutaciones de *BRCA1/2*. Los participantes de ICARE representan 48 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia y 16 otros países del mundo.

Para aquellos afectados por el cáncer hereditario, por favor visite [InheritedCancer.net](http://InheritedCancer.net) o llame al 615-875-2444 para aprender más sobre participar. Para los proveedores que tratan y prueban pacientes con cáncer hereditario, llame al 615-875-2444 para aprender más sobre cómo recomendar a ICARE puede beneficiar a usted y a sus pacientes.

### Mensaje de bienvenida

Al entrar en 2019, continuamos experimentando un ritmo increíble de descubrimiento tanto en el refinamiento del riesgo como en los avances en el tratamiento para aquellos con el cáncer hereditario. Estos tipos de esfuerzos solo se logran a través de la participación de aquellos interesados en la investigación del cáncer hereditario; por lo tanto, seguimos tremendamente agradecidos a nuestros participantes de ICARE, así como nuestros socios proveedores de atención médica, que continúan a participar en nuestro registro y esfuerzos de involucración.

En el boletín actual, resaltamos los nuevos avances en el tratamiento entre los portadores de *BRCA* con cáncer de ovario, de mama y de próstata, así como los avances en el tratamiento de otras condiciones heredadas. También resumimos los hallazgos de algunos estudios recientes que refinan los riesgos y amplían las indicaciones de pruebas entre varios grupos de pacientes de cáncer, que puede ayudar a identificar a los miembros de la familia en riesgo.

Como nos embarcamos en otro año, le deseamos lo mejor. Gracias por apoyar nuestros esfuerzos, mientras continuamos esforzándonos a *terminar el ciclo del cáncer hereditario a través de la investigación, la educación y la involucración*.

Sinceramente,

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

### Nueva investigación y aprobación de inhibidores de PARP para tratar cáncer en portadores de *BRCA*

El ritmo de los descubrimientos y aprobaciones para los nuevos tratamientos contra el cáncer se ha acelerado en los últimos 6 meses con la expansión de las indicaciones y aprobaciones para los medicamentos inhibidores de PARP entre los portadores de *BRCA* de la siguiente manera:

- 1) El tratamiento entre pacientes con cáncer de mama avanzado o metastásico: el 16 de octubre de 2018, la FDA aprobó un inhibidor de PARP (talazoparib) para portadores de *BRCA* con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico negativo para HER2, basado en los resultados del ensayo clínico de EMBRACA descrito en el último boletín informativo.<sup>1</sup>
- 2) El tratamiento de mantenimiento de primera línea entre pacientes recién diagnosticados con cáncer de ovario avanzado: los resultados de un ensayo clínico usando un inhibidor de PARP (olaparib) como tratamiento de mantenimiento entre pacientes con cáncer de ovario con enfermedad avanzada, una mutación de *BRCA* y respuesta completa o parcial a la quimioterapia basado en platino demostró que la supervivencia a los 3 años fue el 60% entre los que recibieron el medicamento en comparación con el 27% que no.<sup>2</sup> Los investigadores concluyeron que entre los que tuvieron éxito con la quimioterapia de primera línea, "El uso de la terapia de mantenimiento con olaparib proporcionó un beneficio sustancial entre las mujeres con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado y una mutación de *BRCA*, con un riesgo 70% menor de progresión o la muerte con olaparib que con un placebo." Poco después de la publicación de estos resultados, en el 19 de diciembre de 2018, la FDA aprobó olaparib para el tratamiento de mantenimiento del cáncer de ovario avanzado con mutación de *BRCA*.
- 3) El tratamiento entre pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración: un inhibidor de PARP (rucaparib) recibió una designación de terapia innovadora en octubre de 2018 para la monoterapia (es decir, el tratamiento exclusivo) entre hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (con una mutación *BRCA1/2*) que han recibido por lo menos un tratamiento dirigido al receptor de andrógenos y quimioterapia basado en los taxanos. Esta designación fue dado basado en los resultados del estudio de fase II TRITON2, algunos resultados de que han sido presentados en una conferencia nacional, pero todavía no publicados.

## Alta proporción de genes heredados detectados entre pacientes con cáncer renal avanzado

En un estudio de pacientes con cáncer renal avanzado, se identificaron mutaciones en genes de cáncer hereditario en un 16%, 5,5% de los cuales tenían mutaciones en genes relacionados al cáncer de células renales. Entre el subgrupo con cáncer renal de células no claras, aproximadamente una quinta parte tenía una mutación de gen de cáncer hereditario, la mitad de los cuales tenía una mutación genética que podía guiar el tratamiento. Estos hallazgos sugieren que los cánceres de células renales más avanzados pueden surgir en personas con predisposición del cáncer hereditario y es importante identificarlas, dado su importancia potencial para guiar el tratamiento, informar los riesgos futuros de cáncer, y brindar a los pacientes la posibilidad de compartir los resultados de las pruebas con sus familiares. Carlo MI, et al. *JAMA Oncol.* 2018 Sept 1. PMID: 29978187.

## Refinar el tratamiento de cáncer de próstata agresivo en hombres con *BRCA2*

Un estudio reciente informó que una gran proporción de hombres con cáncer de próstata agresivo tienen mutaciones genéticas de cáncer hereditario. Específicamente, entre 400 pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, un 16,2% tenían una mutación en la línea germinal en un gen de reparación de daño de ADN, incluyendo 3% con una mutación de *BRCA2*. Entre los portadores de *BRCA2*, la supervivencia fue 17,4 meses, que era mucho menos que los 33,2 meses observado entre no portadores. Además, el subconjunto de los portadores de *BRCA2* que recibieron el tratamiento de primera línea con abiraterone o enzalutamide tuvieron resultados mejores en comparación con aquellos que recibieron los taxanos. Consecuentemente, **estos hallazgos sugieren que la determinación de estatus de *BRCA2* pueda ayudar a guiar el tratamiento inicial de cáncer de próstata metastásico entre los portadores de *BRCA2***, aunque se necesitan estudios adicionales para confirmar estos resultados. Castro E, et al. *J Clin Oncol.* 2019 Jan 9. PMID: 30625039.

## Otros avances en el tratamiento de cáncer entre pacientes de cáncer con enfermedad heredada

Con relación al cáncer de próstata metastásico, los datos publicados recientemente informaron que el 8,1% de hombres con cáncer de próstata avanzado tenían evidencia de mutaciones de reparación de malos apareamientos en sus tumores.<sup>1</sup> Estos tipos de mutaciones se observan frecuentemente en tumores entre pacientes con el **síndrome Lynch**. Además, los hombres con este tipo de tumor tenían una supervivencia mucho peor. Se cree que los tumores con defectos de reparación de malos apareamientos generan más antígenos y responden mejor a una nueva clase de medicamentos que se llaman la inmunoterapia. Los investigadores ahora planean llevar a cabo un nuevo ensayo clínico para probar la efectividad de la inmunoterapia (a través de los inhibidores de los puntos de control) en este grupo de pacientes con cáncer de próstata particularmente agresivo.

Adicionales avances emocionantes incluyen los resultados de un nuevo medicamento (pazopanib) para tratar una condición de cáncer hereditario llamada **Enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL)**,<sup>2</sup> en la cual los pacientes están predispuestos a cánceres de riñón, tumores pancreáticos, y hemanangioblastomas (es decir, tumores que envuelven los vasos sanguíneos). Los resultados mostraron que entre 31 pacientes con VHL, la tasa global de respuesta con el fármaco fue 42%, con respuestas de 52% para carcinomas de las células renales, 53% para lesiones pancreáticas y 4% para hemanangioblastomas del SNC. Los resultados son alentadores, y esto puede ser una opción del tratamiento para las personas con VHL y lesiones crecientes o no resecables, aunque la seguridad y actividad de estas indicaciones merecen investigaciones adicionales.

Finalmente, un nuevo medicamento (sorafenib) demostró resultados prometedores entre pacientes con tumores desmoides,<sup>3</sup> que son un tipo de tumor para los cuales los pacientes con la **poliposis adenomatosa familiar (PAF)** debido a mutaciones del gen *APC* están en riesgo. Estos tumores frecuentemente crecen y abarcan los órganos internos y pueden ser difíciles a extirpar con cirugía. La investigación recientemente publicada mostró que el tratamiento con el sorafenib duplicó la tasa de la supervivencia libre de progresión a los 2 años entre los pacientes con tumores desmoides avanzados o refractarios. El medicamento también redujo el riesgo de la muerte por 87% en comparación con el placebo, sin preocupaciones de la seguridad.

Estos avances sirven para resaltar algunos de las innovaciones recientes en el tratamiento de tumores entre las personas con predisposición al cáncer hereditario. <sup>1</sup>Nava Rodrigues D, et al. *J Clin Invest.* 2019 oct 1. PMID: 30179225. <sup>2</sup>Jonasch E, et al. *Lancet Oncol.* 2018 sept 17. doi 10.1016/S1470-2045(18)30487-X. <sup>3</sup>Gounder MM, et al. *N Engl J Med.* 2018 dic 20. doi: 10.1056/NEJMoa1805052.

## Expansión del espectro de tumores del síndrome Lynch puede tener implicaciones para el tratamiento

Aunque se cree que el espectro tumoral del síndrome Lynch está limitado a los cánceres colorrectales, endometriales, de ovario, estómago, y varios otros tipos de cáncer, un artículo reciente sugirió que podría haber un espectro tumoral más amplio que lo que se consideraba previamente. Además, los cánceres colorrectales y endometriales que se desarrollan entre pacientes con el síndrome Lynch frecuentemente se determinan en las pruebas de tumores que tienen una alta inestabilidad de microsatélites (IMS-A) o deficiencia de reparación de malos apareamientos (D-RMA). El estudio publicado recientemente probó tumores en más de 15.000 pacientes con más 50 tipos de cáncer y encontró que entre los pacientes identificados tener el síndrome Lynch (basado en las pruebas de ADN de la línea germinal), un 50% tuvo tumores en sitios aparte que el colorrecto o endometrio, incluyendo el urotelial, próstata, páncreas, adrenocortical, intestino delgado, sarcoma, mesotelioma, melanoma, gástrico, y tumores de células germinales. Los investigadores concluyeron que IMS-A/D-RMA predice la presencia del síndrome Lynch en un espectro tumoral más amplio de lo que se aprecia actualmente y sugirieron que **cualquier paciente con este característico tumoral debe recibir una evaluación genética de la línea germinal para el síndrome Lynch, independientemente del historial familiar**. Esto es particularmente importante dado que los tumores del síndrome Lynch a menudo responden a esta nueva clase de medicamento (inmunoterapia); entonces, esta información puede ayudar a guiar el tratamiento de cáncer. Latham A, et al. *J Clin Oncol.* 2018 Oct 30. PMID: 30376427.

## Los cánceres de células basales pueden ser un factor de riesgo para predecir la predisposición del cáncer hereditario

Un área interesante del progreso en la identificación de personas con riesgos heredados incluyó un estudio de más de 13.000 personas con seis o más cánceres de células basales (CCB) evaluados a través de una base de datos de reclamaciones. Los resultados indicaron que ~20% de estas personas tenían una mutación de línea germinal en un gen de reparación de ADN, incluyendo *BRCA1/2*, *PALB2*, y los genes del síndrome Lynch, entre otros. Además, estas personas tenían un riesgo más de 3 veces mayor que otras malignidades. Estos hallazgos sugieren que el frecuente CCB puede representar un marcador para identificar el riesgo potencial del cáncer hereditario. Cho HG, et al. *JCI Insight*. 2018 Aug 9. PMID: 30089731.

**“...estas personas tenían un riesgo más de 3 veces mayor que otras malignidades”**

## Nueva calculadora en línea para predecir con mayor precisión el riesgo de cáncer de mama

La predicción del riesgo de cáncer de mama es importante para identificar a las personas con los riesgos más altos y más bajos, para ayudar a guiar la detección. Un algoritmo de riesgo previamente desarrollado llamado el Análisis de incidencia de enfermedad de mama y ovario y algoritmo de estimación de portadores (BOADICEA) fue extendido recientemente para incluir mutaciones que truncan en los genes de *BRCA*, *PALB2*, *CHEK2*, y *ATM*. Esta calculadora de riesgo en línea podría ayudar a los proveedores de atención médica a predecir con más precisión los riesgos de cáncer de mama en sus pacientes. Para acceder a la calculadora de riesgo, por favor visite a: <https://ccge.medschl.cam.ac.uk/boadicea/>. Lee A, et al. *Genet Med*. 2019 Jan 15. PMID: 30643217.

## Avances en biomarcadores para detectar el cáncer pancreático temprano

La detección temprana del cáncer pancreático es tremendamente importante, dado que la mayoría de los pacientes que desarrollan la enfermedad se diagnostican en una etapa avanzada cuando generalmente es incurable. Aunque se ha propuesto la detección mediante los estudios de imagen (es decir, la colangiopancreatografía por la resonancia magnética (CPRM) y/o la ecografía endoscópica),<sup>1</sup> se siguen recopilando datos para apoyar este tipo de detección como una recomendación basada en la evidencia. En consecuencia, ha habido un interés prolongado en desarrollar pruebas de sangre para la detección temprana del cáncer pancreático. Un esfuerzo de este tipo está representado en un estudio reciente en que se demostró que un panel de metabolitos en combinación con CA19-9, TIMP1, y LRG1 tienen un uso potencial en la detección temprana del cáncer pancreático en comparación con un panel de proteínas solo.<sup>2</sup> Se espera que estos tipos de esfuerzos culminen en el desarrollo de una prueba de sangre que sea confiable en detectar temprano el cáncer pancreático, en una etapa en que puede ser curable. <sup>1</sup>Canto MI, et al. *Gut*. 2012 Nov. PMID: 23135763. <sup>2</sup>Fahrmann JF, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2018 Aug 18. PMID: 30137376.

## Nuevos genes: GALNT12

Un gen llamado *GALNT12* puede ser otro gen del cáncer colorrectal hereditario,<sup>1</sup> como lo sugirieron los estudios previos.<sup>2</sup> El estudio actual examinó casi 500 pacientes con el cáncer colorrectal e identificó 8 variantes raras que pueden causar enfermedades. La frecuencia de variantes entre pacientes con cáncer colorrectal fue mucho mayor que la observada entre los controles sanos de la misma población, lo que ofrece evidencia adicional para sugerir que este gen predispone al cáncer colorrectal hereditario. Sigue la necesidad de recopilar más datos para confirmar estos hallazgos. <sup>1</sup>Evans DR, et al. *Hum Mutat*. 2018 Aug. PMID: 29749045. <sup>2</sup>Clarke E, et al. *Hum Mutat*. 2012 Jul. PMID: 22461326.

## 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](mailto:ICARE@InheritedCancer.net) para su consideración en boletines futuros. La siguiente pregunta fue abordada por Georgia Wiesner, MD, MS, una genetista clínica de cáncer reconocido al nivel nacional, que es Profesor Ingram de Investigación de Cáncer, Profesor de Medicina en la División de Medicina Genética, y la directora del Programa de Cáncer Hereditario Clínico y Traslacional para el Centro de Cáncer Vanderbilt-Ingram en Nashville, Tennessee.

**Q. ¿Cuáles son las opciones reproductivas para personas con una mutación de *BRCA* que no quieren transmitir su mutación a sus futuros hijos?**

**A.** Es importante darse cuenta de que el embarazo se puede lograr sin preocuparse por transmitir una mutación genética a las generaciones futuras. Hay varias opciones para parejas, incluyendo la adopción, la donación de gametos (óvulos o espermatozoides) y el diagnóstico genético preimplantacional (DGP) con fertilización in vitro (FIV). La DGP comienza con el proceso normal de FIV, incluyendo la recuperación de óvulos y la fertilización del óvulo en un laboratorio. Cuando el óvulo fertilizado (o “embrión”) alcanza la etapa de 8 células, se quita una célula para analizarla para la mutación familiar. Luego, los embriones sin la mutación se pueden implantar usando procedimientos estándar de FIV. Sin embargo, el proceso de DGP con FIV requiere confirmación antes de cualquier procedimiento para que el laboratorio pueda detectar sin ambigüedad la mutación familiar. También puede ser costoso y puede no estar cubierto por el seguro y envuelve procedimientos invasivos. Por eso, las parejas que consideran DGP deben ser asesoradas por un proveedor con experiencia antes de cualquier intento de lograr un embarazo. Este proceso también puede ser relevante a las personas con otras mutaciones genéticas hereditarias.



## La interpretación de pruebas y reclasificación de variantes

Los resultados de las pruebas genéticas de la línea germinal generalmente arrojan tres tipos de resultados: deletéreo (positivo), negativo (no mutación detectado), y variante de significado incierto (VUS). A medida que se analizan más genes, se aumenta la probabilidad de obtener un resultado positivo, al igual que la probabilidad de obtener un resultado de variante de significado incierto.<sup>1</sup> Las variantes de significado incierto nos dicen que sigue sin estar claro si el resultado es positivo o negativo. Un estudio publicado recientemente demostró que las variantes de significado incierto se bajan a negativo con el tiempo.<sup>2</sup> Específicamente, de los más de 25.000 resultados de VUS reportados a través de un solo laboratorio de pruebas, aproximadamente un cuarto se reclasificó con el tiempo, de los cuales más de 90% se redujeron a negativos (benignos o probablemente benignos). La información de este estudio es importante cuando se aconseja pacientes con resultados de VUS, informándolos que una mayoría de los resultados de VUS que son reclasificados son degradados y explicando que los resultados de VUS generalmente no se usan para dirigir a la atención médica.

Sobre el tema de interpretación de los resultados de las pruebas genéticas, otro artículo informó sobre un nuevo método para clasificar mejor las mutaciones de *BRCA1* como positivas o negativas, mediante el seguimiento de cómo las células con cambios específicos de *BRCA1*, que crecen en placas de laboratorio, responden.<sup>3</sup> Estos tipos de esfuerzos son importantes para clasificar mejor los cambios genéticos identificados a través de pruebas genéticas, y se espera que sirvan para reducir la cantidad de resultados de VUS recibidos por pacientes en el futuro.

**Resultados de VUS: “...más de 90% fueron degradados a negativo (benigno o probablemente benigno).”**

Finalmente, a medida que se expande nuestro conocimiento, será más importante que la interpretación de la información de las pruebas genéticas esté ampliamente disponible para que se utilice al máximo para mejorar la atención del paciente. A tal efecto, un informe reciente describió un recurso global que incluye datos sobre más de 20.000 variantes únicas de *BRCA1* y *BRCA2*, llamo “*BRCA Exchange*”.<sup>4</sup> Más de 6.100 variantes en esta base de datos han sido clasificados por un panel de expertos, y aproximadamente 3.700 son establecidos para ser positivos (es decir, aumentan el riesgo de cáncer). Este conjunto de datos se configuró para extraer información de los bases de datos clínicos existentes, incluido el Núcleo de información del cáncer de mama (BIC), ClinVar, y el Base de datos de variación abierta Leiden, así como otras bases de datos y datos de todo el mundo. Tiene un sitio de web de un solo punto de acceso (<https://brcaexchange.org/>) y sirve para demostrar que este tipo de intercambio de datos generalizado entre múltiples entidades es posible para otros genes del cáncer hereditario y genes asociados con otras enfermedades.

<sup>1</sup>Kurian AW, et al. *JAMA*. 2018 Aug 1. PMID: 29801090. <sup>2</sup>Mersch J, et al. *JAMA*. 2018 Sept 25. PMID: 30264118. <sup>3</sup>Findlay GM, et al. *Nature*. 2018 Oct. PMID: 30209399. <sup>4</sup>Cline MS, et al. *PLoS Genet*. 2018 Dec 26. PMID: 30586411.

### Foco comunitario

Cuando tenía 50 años estaba en muy buena forma física y pensé que finalmente estaba obteniendo el paquete de seis abdominales. Me equivoque – esos abdominales eran un tumor grande del tamaño de una pelota de fútbol, junto con una variedad de otros tumores más pequeños. Me diagnosticaron con el cáncer de ovario de etapa 4. Me hicieron una histerectomía y extirpación de fibromas cuando tenía 40 años, pero dejamos los ovarios debido a mi edad – si solo supiera en ese tiempo lo que sé ahora.

Mi madre murió de adenocarcinoma (cáncer de pulmón común en los no fumadores) a los 62 años de edad. ¡Mi hermana mediana tenía leucemia linfoblástica aguda en sus 20 (dos veces)! Mi padre (unos años después de donar médula ósea a mi hermana, es un héroe) fue diagnosticado con el síndrome post-polio y la esclerosis múltiple, ¡y eso es solo el historial médico de mi familia inmediata! Basado en esto y en mi historial personal, las pruebas genéticas fueron una decisión fácil para mí. Resulta que llevo el gen *BRIP1*. Mi hermana menor decidió tener una histerectomía con sus ovarios extirpados a los 47 años después de enterarse de mis resultados de las pruebas genéticas – si tuviera que hacerlo de nuevo, podría haberse sometido a pruebas genéticas propias y exámenes de detección regulares (porque la menopausia no es divertida).

Estoy agradecido de poder compartir esta información, especialmente si puede ayudar a proteger generaciones futuras. Me costó muy poco realizar las pruebas genéticas si puedo ayudar a un miembro de la familia (o cualquiera persona) por compartir mi composición genética, es lo menos que puedo hacer para contribuir a la prevención y detección temprana de cáncer. Para mí, las pruebas genéticas son una forma de ayudar a alguien más. Si existe una posibilidad de tratar, prevenir, o curar el cáncer, estoy completamente en apoyo – ¡toma la sangre, los genes, y partes del cuerpo que quiera!

No estoy seguro cómo o por qué, pero soy una de los pocas afortunadas. Conozco muchas mujeres están en una batalla constante, intentando a llegar donde estoy – 4 años sin evidencia de enfermedad. Haré cualquiera cosa para ayudar, y estoy agradecido a los científicos y médicos que trabajan tan arduamente para encontrar una cura o mejores maneras de detectar el cáncer temprano.

– Participante de ICARE, Kelly Frank, de Montana

