



Tabla de contenido

Avances del tratamiento de cáncer hereditario.....	2
Cuidado concordante con las pautas.....	2
Identificando a las personas en riesgo.....	3
Puntuaciones de riesgo poligénico y el cáncer de colon.....	3
Pregunta al experto	3
Foco comunitario	4

Sobre ICARE

ICARE proporciona a las personas interesadas en participar en estudios de investigación del cáncer hereditario la oportunidad de inscribirse en un registro de investigación. La participación en ICARE continúa ampliándose a través de las remisiones, los eventos y los esfuerzos activos de involucración. A partir de agosto de 2020, hay más de 3,700 participantes inscritos en ICARE, incluyendo más de 1,200 personas con mutaciones de *BRCA1/2* y más de 900 personas con otras mutaciones en genes del cáncer hereditario. Los participantes de ICARE representan los 50 estados, el Distrito de Columbia, y 17 otros países mundialmente.

Si usted ha sido afectado por el cáncer hereditario o es proveedor que maneja pacientes con el cáncer hereditario, por favor visite nuestro sitio web (InheritedCancer.net) para aprender más sobre ICARE y cómo participando en nuestros esfuerzos puede beneficiarse.

SÍGANOS @INHERITEDCANCER



Mensaje de bienvenida

Durante estos tiempos sin precedentes, nos sentimos increíblemente honrados de informar que las actividades de ICARE se han continuado sin demoras, a medida que continuamos aumentando nuestro registro. Durante el año de nuestro décimo aniversario, hemos aumentado exponencialmente nuestras asociaciones con proveedores en American del Norte y más allá, con más de 150 proveedores que han remitido a sus pacientes a nuestro registro hasta la fecha. Nuestros crecientes esfuerzos de compartir más información por las redes sociales (incluyendo Instagram, Facebook, Twitter, y LinkedIn) continúan expandiéndose, y le animamos a que nos siga en su plataforma preferida. A medida que hemos crecido, también nos ha brindado muchas oportunidades para ampliar la información sobre las personas con el cáncer hereditario, tanto a través de nuestra propia investigación (para la cual se incluye una descripción general en el artículo “Cuidado concordante con las pautas entre las mujeres con mutaciones de gen de cáncer hereditario” en este boletín) y contribuyendo datos a los esfuerzos dirigidos por otros.²⁻⁴ Debido a ICARE, también abriremos una nueva prueba para estudiar las maneras de mejorar el manejo de riesgo de cáncer y el intercambio familiar de los resultados de pruebas genéticas, que fue aprobado recientemente para financiamiento por el Instituto Nacional de Cáncer. También se nos ha invitado a participar en pruebas de prevención y tratamiento para personas con cáncer hereditario. Una vez que se abran estos ensayos, nos comunicaremos con los participantes de ICARE que sean elegibles para determinar su interés en participar.

Esperamos que usted y su familia se mantengan seguros en estos tiempos difíciles y le agradecemos su apoyo continuo de nuestro registro. Estos tipos de esfuerzos siguen siendo críticos a medida que nos esforzamos a lograr nuestra misión de terminar el ciclo de cáncer hereditario a través de la investigación, la educación y la involucración.

Con nuestra sincera gratitud,

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

¹Cragun, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jul. PMID: 32445176; ²Kotsopoulos, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Sep. PMID: 29774471; ³Yang, et al. *J Clin Oncol.* 2020 Mar. PMID: 31841383; ⁴Metcalfe, et al. *Br J Cancer.* 2019 julio PMID: 30971774.

Actualizaciones a las pautas colorrectales de alto riesgo del asesoramiento genético/familiar de la Red Nacional Integral de Cáncer (Versión 1.2020, publicada el 21 de julio, 2020)

Para las personas con el **síndrome Lynch**:

- Los riesgos de cáncer se actualizaron basado en información de estudios recientes:
 - Actualizaciones principales incluyen los riesgos de cáncer en *PMS2* (cáncer del útero, ovario, y la próstata), *MSH2* y *EPCAM* (cáncer de próstata y cerebro), y *MSH6* (cáncer de próstata)
- Manejo de riesgo de cáncer se actualizó para incluir:
 - Recomendaciones que difieren entre los genes del síndrome Lynch, basado en su nivel y tipo de riesgo de cáncer
 - Dosis específica de uso de aspirina para *MLH1*, *MSH2*, *EPCAM*, y *MSH6* (es decir, 600 mg/día)
 - Edad de colonoscopia para *MSH6* y *PMS2* se cambió para empezar un poco más tarde, a los 30 años

Para las personas con la **poliposis adenomatosa familiar (PAF)**:

- La detección del cáncer de tiroides mediante la ecografía se espació a cada 2 a 5 años (de cada año)

Boletín de NCCN disponible en: <https://www.nccn.org/about/news/ebulletin/ebulletindetail.aspx?ebulletinid=294>

Pautas actualizadas de NCCN disponibles gratis en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf

Avances al tratamiento para las personas con predisposición al cáncer hereditario

Continúan ocurriendo avances en estudios del tratamiento en aquellos con mutaciones en genes de cáncer hereditario, que están siendo seguidos rápidamente por la aprobación de la FDA para tratamientos específicos contra el cáncer. Algunos estudios y avances se resumen a continuación:

Portadores de BRCA1/2

Cáncer de mama: Para aquellas con cáncer de mama en *estadio avanzado* o *metastásico*, la FDA actualmente tiene aprobaciones para el uso de inhibidores de PARP, pero el impacto de la terapia de combinación aún está bajo investigación. Un estudio reciente sugirió que el veliparib (un inhibidor de PARP) en combinación con quimioterapia mostró beneficios.¹ Para aquellas con cáncer de mama en etapa *temprana*, un estudio reciente sugirió beneficio de talazoparib (otro inhibidor de PARP).² Investigaciones nuevas sugieren que los agentes a base de platino, que se han sugerido ser especialmente beneficiosos para tratar el cáncer de mama relacionado con *BRCA1/2*, son menos eficaces que lo que se pensaba anteriormente en el entorno neoadyuvante (tratamiento administrado antes de la cirugía),³ y entre aquellas con cáncer de mama triple negativo en *etapa temprana* en el entorno neoadyuvante.⁴

Cáncer de ovario: Para aquellas con cáncer de ovario *avanzado*, la FDA recientemente aprobó niraparib (un inhibidor de PARP) como tratamiento de mantenimiento de primera línea. Entre aquellas con cáncer de ovario recaído sensible al platino que habían recibido al menos dos líneas anteriores de quimioterapia basado en platino, olaparib (otro inhibidor de PARP) mostró beneficios potenciales.⁵ Subsecuentemente, la FDA aprobó olaparib como tratamiento de mantenimiento de primera línea en aquellas con respuesta completa o parcial a la quimioterapia basada en platino de primera línea.

Cáncer de próstata: Entre aquellos con cáncer de próstata *metastásico* resistente a la castración, un estudio reciente sugirió que rucaparib (un inhibidor de PARP) puede tener actividad antitumoral,⁶ lo que luego proporcionó datos para apoyar aprobación por la FDA de rucaparib entre los tratados con anti-andrógenos y/u otros tratamientos. Olaparib (otro inhibidor de PARP) también recibió aprobación de la FDA recientemente para un medicamento similar.

Cáncer pancreático: Entre los portadores de *BRCA1/2* o *PALB2* con cáncer pancreático en etapa 3 o 4, la adición de veliparib (un inhibidor de PARP) no proporcionó beneficios adicionales sobre el cisplatino y gemcitabina solo.⁷

El síndrome Lynch

Cáncer colorrectal: Entre pacientes con cánceres colorrectales deficientes en MSI-H o MMR (frecuentemente vistos entre aquellos con el síndrome Lynch), el pembrolizumab (un medicamento de inmunoterapia) mejoró la supervivencia,⁸ lo que luego resultó en la aprobación subsecuente por la FDA de su uso como un tratamiento de primera línea en cáncer colorrectal deficiente de MSI-H o MMR *no extirpable o metastásico*.

Cáncer del útero: Entre mujeres con cáncer del útero deficiente de MMR, un estudio reciente mostró beneficios potenciales en avelumab (un medicamento de inmunoterapia).⁹

Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)

La FDA le otorgó al selumetinib (un inhibidor de MEK) una designación de terapia innovadora para el tratamiento de las neurofibromas plexiformes inoperables.

Enfermedad de Von-Hippel Lindau (VHL)

Entre los pacientes con carcinoma de células renales (CCR) de células claras asociado con VHL, un estudio reciente sugirió beneficios potenciales de MK-6482,¹⁰ lo que resultó subsecuentemente en la designación de terapia innovadora por la FDA para aquellos con tumores de CCR no metastásico <3 cm de tamaño.

¹Dieras, et al. ESMO 2019 Congress. 2019 septiembre. Disponible en: <https://tinyurl.com/dieras2019>; ²Litton, et al. J Clin Oncol. 2020 febrero. PMID: 31461380; ³Tung, et al. J Clin Oncol. 2020 mayo. PMID: 32097092; ⁴Pohl-Rescigno, et al. JAMA Oncol. 2020 marzo. PMID: 32163106; ⁵Penson, et al. J Clin Oncol. 2020 feb. PMID: 32073956; ⁶Abida, et al. J Clin Oncol. 2020 agosto. PMID: 32795228; ⁷O'Reilly, et al. J Clin Oncol. 2020 mayo. PMID: 31976786; ⁸Andre, et al. ASCO Meeting. 2020 mayo. Disponible en: <https://meetinglibrary.asco.org/record/186928/abstract>; ⁹Konstantinopoulos, et al. J Clin Oncol. 2019 agosto. PMID: 31461377; ¹⁰Jonasch, et al. J Clin Oncol. 2020 mayo. Disponible en: <https://tinyurl.com/jonasch2020>

Cuidado concordante con las pautas entre mujeres con mutaciones de genes hereditarios

Las pruebas de cáncer hereditario entre pacientes de cáncer de mama tienen enorme potencial para guiar la atención adecuada después de las pruebas. Todavía, varios esfuerzos sugieren que las mujeres no reciben atención constantemente según las pautas actuales nacionales basado en el resultado de sus pruebas genéticas. De hecho, los resultados de los estudios sugieren que muchas mujeres para quienes no se recomendaría la mastectomía reductora de riesgo basado únicamente en el resultado de su prueba genética, pueden estar recibiendo este procedimiento. Específicamente, las altas tasas de la mastectomía bilateral se han reportado entre aquellas con una variante de significado desconocido de *BRCA1/2*¹ así como aquellas con genes de penetrancia moderada no *BRCA1/2*,^{2,3} lo que sugiere un posible sobretratamiento. Además, un estudio basado en un registro de cáncer recientemente publicado sugirió que aquellas con una mutación en *BRCA1/2* pueden ser más probables a recibir una mastectomía bilateral para un tumor unilateral, menos probables a recibir la radioterapia después de la tumorectomía, y más probables a recibir la quimioterapia para enfermedad ER/PR+ en etapa temprana.² De manera similar, hemos informado anteriormente sobre ooforectomías reductoras de riesgo realizadas entre portadores de *BRCA1/2*, que mostraron tasas más bajas entre mujeres Negras en comparación con las blancas no hispanas.⁴ Más recientemente, nuestro estudio **basado directamente en participantes de ICARE**, así como otro estudio de registro, sugirieron que puede ser sobretratamiento potencial con ooforectomía entre las mujeres con genes de cáncer de mama hereditarios no *BRCA1/2* en las que generalmente no se recomienda la ooforectomía para reducir el riesgo según las estimaciones actuales del riesgo de cáncer de ovario.^{3,5} Estos hallazgos resaltan la importancia de promover una atención que se adhiera a las pautas y evitar el sobretratamiento.⁶ ¹Kurian, et al. J Clin Oncol. 2017 abril. PMID: 28402748; ²Kurian, et al. JAMA Oncol. 2020 febrero. PMID: 32027353; ³Cragun, et al. Breast Cancer Res Treat. 2020 Jul. PMID: 32445176; ⁴Cragun, et al. Cancer. 2017 Jul. PMID: 28182268; ⁵Domchek, et al. J Clin Oncol. 2020 mayo. Disponible en: <https://tinyurl.com/domchek2020>; ⁶MyGeneCounsel. 2019 octubre. Disponible en: <https://tinyurl.com/MyGeneCounselWhitePaper>

Identificando a las personas de riesgo de cáncer hereditario

Sabemos desde hace un tiempo que muchas personas con mutaciones en *BRCA1/2* y otros genes de riesgo de cáncer hereditario son inconscientes de su mutación porque aún no se han sometidos a pruebas genéticas. Un estudio reciente entre mujeres de 20 años o más que viven en California y Georgia, que incluyó casi 80,000 pacientes de cáncer y 6,000 pacientes de cáncer de ovario, encontró que aproximadamente una cuarta de aquellas con cáncer de mama y un tercio de aquellas con cáncer de ovario se sometieron a pruebas genéticas.¹ De las personas que se sometieron a pruebas genéticas, 7.8% de aquellas con cáncer de mama y 14.5% con cáncer de ovario tenían una mutación en un gen de cáncer hereditario.¹ Las pruebas entre pacientes de cáncer de mama fueron más bajas a medida que aumentaba la edad y nivel de pobreza, pero fueron similares entre grupos raciales/étnicos (tal como blancos, negros, indios americanos, asiáticos e hispanos).¹ Por el contrario, para pacientes con cáncer de ovario, las pruebas fueron más bajas entre pacientes Negras en comparación con las blancas (21.6%, comparado a 33.8%) y entre aquellas sin seguro médico en comparación con aquellas con seguro médico (20.8%, comparado a 35.3%).¹ Estos resultados continúan identificando brechas sustanciales en las pruebas en pacientes de cáncer, y resaltan las disparidades existentes en la atención de cáncer que deben ser abordadas y mejoradas.

Los hallazgos de otro estudio basado en un sistema de salud donde las pacientes estaban aseguradas y tenían acceso a servicios genéticos fueron publicados recientemente.² Los resultados mostraron que las tasas anuales de las pruebas genéticas aumentaron entre 2005 y 2015 entre mujeres con cáncer de mama y de ovario en general; sin embargo, las tasas de las pruebas genéticas entre mujeres con cánceres de mama y ovario recién diagnosticados cayeron de 71,5/1000 años en 2005 a 44,4/1000 años en 2015.² Este estudio resalta que muchas mujeres que son elegibles para someterse a la prueba de *BRCA1/2* y están cubiertas por sus seguros de salud no la tuvieron, lo que sugiere que hay **mucho trabajo por hacer para que más personas se beneficien de las pruebas** y las opciones de atención médica que las pruebas pueden brindar. ¹Kurian, et al. *J Clin Oncol*. 2019 mayo. PMID 30964716. ²Kner, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2019 febrero. PMID 30753636.

Pregunta al experto

En cada boletín, brindamos a los participantes la oportunidad de tener sus preguntas respondidas por expertos. Esta pregunta fue respondida por Georgia Wiesner, MD, MS, una genetista clínica de cáncer de renombre al nivel nacional, quien es Profesora Ingram de Investigación de Cáncer, Profesora de Medicina en la División de la Medicina Genética, y Directora del Programa Clínico y Traslacional de Investigación de Cáncer para el Centro Oncológico Vanderbilt-Ingram en Nashville, Tennessee. Si tiene una pregunta que le gustaría que se abordara, por favor contacte al equipo de estudio de ICARE a ICARE@inheritedcancer.net para consideración en boletines futuros.



Q. ¿Qué tan común es que un resultado de una prueba genética sea degradado de un resultado positivo a un resultado desconocido?

A. Un resultado de prueba patógeno (o 'positivo') significa que un individuo se ha identificado con una mutación de gen de cáncer hereditario que lo coloca en mayor riesgo de cáncer. Sin embargo, la cuestión de la degradación de un resultado recientemente se destacó en un artículo en *The Wall Street Journal* sobre una familia que se sometió a pruebas en el 2015 y se encontró tener una mutación positiva en *BRCA2* que luego se interpretó en 2019 como un resultado desconocido. Desafortunadamente, el conocimiento de la mutación había llevado a varios miembros de la familia a someterse a cirugías preventivas que pueden no haber sido necesarias. La degradación de un resultado positivo a una variante de significado desconocido (VUS; riesgo desconocido de cáncer) o un resultado benigno (no riesgo aumentado de cáncer) es muy poco común. De hecho, un estudio reciente por nuestro grupo de 338 pacientes que tuvieron un resultado positivo en las pruebas de susceptibilidad a cáncer mostró que sólo 2% fueron degradados a un VUS.² La mayoría de las reclasificaciones de variante son para resultados desconocidos que se degradan a benignos. Ultimadamente, estos hallazgos resaltan la necesidad de que los laboratorios compartan datos de clasificación de variantes, para que sean fácilmente accesible para todos, incluyendo otros laboratorios. Hay varios sitios web con bases de datos de búsqueda de variantes de clasificación (ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/ y clinicalgenome.org); sin embargo, esto sigue siendo un problema ya que algunos laboratorios no comparten estos datos con el público. El American College of Medical Genetics (ACMG) sigue pidiendo a estos laboratorios que pongan fin a la práctica de mantener bases de datos patentados y que comiencen a compartir estos datos públicamente.³ Cuando se reinterpreta un resultado, el laboratorio emite un nuevo informe y se notifica al proveedor que realiza el pedido. Si le han dicho que tiene un resultado positivo (patógeno) en la prueba, es muy poco probable que esta interpretación cambie en el futuro. ¹Marcus. *WSJ*. 2019 diciembre. Disponible en: <https://tinyurl.com/wksxknr>; ²Turner, et al. *Genet Med*. 2018 junio. PMID: 29875428; ³Marcus. *WSJ*. 2020 enero. Disponible en: <https://tinyurl.com/rpvq692>

Puntuaciones de riesgo poligénico y cáncer de colon

Un estudio reciente se enfocó en cómo las puntuaciones de riesgo poligénico (PRS) pueden estar relacionadas con los cánceres colorrectales. Es de destacar que se calculan la PRS utilizando diferencias genéticas por todas partes en el ADN, en combinación con su historial clínico y familiar de cáncer. La PRS, junto con los factores de riesgo ambientales y de estilo de vida, puede ayudar a identificar a las personas que pueden beneficiarse de la detección a una edad más temprana.

Los datos importantes sobre la PRS incluyen: (1) NO busca cambios en genes específicos de predisposición al cáncer, sino que analiza cambios en muchos genes; y (2) NO debe utilizarse para diagnosticar la predisposición al cáncer hereditario.

Este estudio se basó en más de 12,000 personas menores de 50 años que se compararon con casi 96,000 personas de 50 años o más. Los hallazgos mostraron que la PRS fue más alta entre las personas menores, así como aquellos con un historial familiar del cáncer colorrectal. Aunque este tipo de información aún no está lista para utilizar en la práctica clínica, algún día podría ayudar a identificar a quienes podrían beneficiarse de una detección o cirugía más temprana.

Archambault, et al. *Gastroenterology*. 2020 abril. PMID: 31866242.

Foco comunitario

PTEN es uno de los genes supresores de tumores, lo que controla la proliferación de células. Cuando hay una mutación en *PTEN*, las células pueden crecer de manera incontrolable, causando tumores que pueden hacerse cancerosos. Un paciente nacido con una mutación en *PTEN* está en alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, tiroides, riñón, colon, y útero. Mi camino con *PTEN* comenzó después de que me diagnosticaron con cáncer de tiroides en el 2009. Este diagnóstico, junto con problemas de salud de los senos y un historial familiar de cáncer de mama, planteó problemas de salud que me llevaron a consultar a un asesor genético capacitado donde aprendí que tengo una enfermedad rara y poco diagnosticada que se llama el síndrome Cowden o síndrome de tumor de hamartoma *PTEN* (PHTS).

Me sentí aligerada a tener un diagnóstico, pero abrumada por lo que vendría después. Desde el diagnóstico, me sometí a dos cirugías de extirpación de melanoma, una histerectomía y mastectomías preventivas. También me hago colonoscopias anuales debido al poliposis (una consecuencia de *PTEN*) y exámenes preventivos de los riñones. Con los síndromes de cáncer hereditarios, es fundamental estar un paso adelante; el conocimiento es poder. Descubrí que muchos médicos en mi comunidad tenían muy poco conocimiento del síndrome Cowden y que obtener un diagnóstico es difícil. Esto, junto con la falta de información educacional sobre PHTS, me motivó a comenzar la Fundación de PHTS en diciembre de 2013. Quiero que la gente sepa que si tiene una cabeza de grande tamaño y antecedentes familiares de cáncer o autismo, eso es suficiente para consultar a su médico sobre las pruebas de *PTEN*. Los pacientes son sus propios mejores defensores.

Como superviviente de cáncer en tres ocasiones y Presidente de la Fundación de PHTS, trabajo para recaudar fondos para la investigación de PHTS y para educar al público sobre PHTS. En mi papel, soy un Campeón de Esperanza de Genes Globales nominado dos veces, uno de los 10 principales héroes líderes de pacientes de Wego, y un miembro inaugural del Consejo Asesor de Enfermedades Raras de Alabama designado por la gobernadora Ivy. Fui invitada por el grupo Orphanet de Europa para brindar experiencia en PHTS para su proyecto de discapacidad, y trabajo consistentemente para defender a las familias *PTEN* y todos en la comunidad de enfermedades raras y de cáncer hereditario a través de hablando sobre la importancia de la experiencia del paciente y a través de cabildeando por pólizas que beneficien pacientes y familias afectados por los síndromes de cáncer hereditario. Soy afortunada por haber recibido una atención de primer nivel hasta el momento, incluyendo la atención actual por el Dr. Galen Perdakis y el equipo del Centro de Seno de VUMC para la extirpación de implantes mamarios para la reconstrucción mamaria DIEP.

– Kristin Anthony, presidenta y fundadora de la Fundación de Síndrome de Tumor Hamartoma *PTEN*, de Huntsville, AL



Aspectos Destacados

Desde nuestro último boletín, hemos destacado más de 50 publicaciones informativas en las redes sociales. Agradecemos a nuestros seguidores por su apoyo y lo alentamos a considerar dar me gusta o seguir a ICARE en su plataforma de redes sociales favorita para obtener actualizaciones periódicas sobre los avances del tratamiento, los riesgos de cáncer, y las pautas de la detección del cáncer hereditario.

Debajo hemos resaltado unas de nuestras publicaciones recientes en redes sociales:



SABÍAS QUE?

AVANCES DEL TRATAMIENTO

RIESGOS DE CANCER

DESIGUALDADES RACIALES

ACTUALIZACIONES A LAS PAUTAS

Todas de las publicaciones y artículos del boletín pueden buscarse en nuestro sitio web de ICARE:

<https://inheritedcancer.net/category/newsletter-articles/>

VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER

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