



Tabla de contenidos

Avances en el tratamiento de cáncer hereditario.....2
 Actualizaciones en detección de cáncer pancreático...2
 Riesgos de cánceres del Síndrome Lynch2
 Riesgos de cánceres de *PALB2*3
 Estudio de *ATM & CHEK2* por ICARE.....3
 Pregunta al experto3
 Foco comunitario4
 Puntos Destacados 4

SÍGUENOS EN



Mensaje de bienvenida

En el año 2020, ICARE celebra su décimo aniversario durante el cual nos hemos convertido en uno de los registros más grandes enfocados en los cánceres hereditarios. Muchos eventos de cambio de práctica y paradigma han ocurrido en los últimos 10 años. Cuando comenzamos en el 2010, las pruebas de *BRCA1* y *BRCA2* costaban más de \$4,000 y solo se realizaban en los E.E.U.U. por un solo laboratorio que poseía la patente de estos genes. Sin embargo, en una decisión histórica de la Corte Suprema en junio del 2013, la capacidad de patentar genes fue invalidada. Este evento, junto con avances tecnológicos enormes, condujo al uso creciente de las pruebas de panel multigen y pruebas de más genes en solo una prueba.

El amplio enfoque de ICARE en el cáncer hereditario nos ha permitido seguir aumentando nuestros esfuerzos, a cómo van expandiendo las pruebas genéticas para los cánceres hereditarios. Hemos contribuido a varios esfuerzos nacionales e internacionales para ampliar nuestro conocimiento, incluyendo algunos de los esfuerzos destacados en este boletín. Estos avances han sido posibles solo porque los individuos con cáncer hereditario, como los participantes de ICARE, han elegido a inscribirse en registros para ampliar nuestro conocimiento. Es sólo a través de estos esfuerzos que podamos realizar nuestra misión a *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

Sobre ICARE

ICARE brinda a las personas interesadas en participar en investigaciones del cáncer hereditario la oportunidad de inscribirse en un registro de investigación. Participación en ICARE continúa expandiéndose a través de referencias, eventos, y esfuerzos activos de involucración. A partir de enero de 2020, hay más de 3,400 participantes inscritos en ICARE, incluyendo más 1,200 individuos con mutaciones de *BRCA1/2* y más de 800 individuos con otras mutaciones de cáncer hereditario. Los participantes de ICARE representan a 50 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia, y 17 otros países mundialmente.

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

Actualizaciones a la Evaluación Genética/Familiar de Alto Riesgo de la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN): Mama, ovario, y pancreático (Versión 1.2020, publicado el 4 de diciembre de 2019)

Hubieron actualizaciones significativas y hubo una reestructuración de las pautas, con algunos puntos destacados que se incluyen a continuación:

- Reorganización sustancial de las pautas de la siguiente manera:
 - Ahora son organizados por sitio de órgano, en lugar de por ciertos genes de alta penetrancia
 - Esfuerzos enfocados a simplificar los criterios de las pruebas genéticas
 - Solo se incluye un diagrama de flujo, para delinear el 'proceso de las pruebas genéticas'
- Los guiones siguientes ahora son delineados:
 - Situaciones en las que las pruebas genéticas dan bajos resultados
 - Situaciones en las que se recomienda una referencia a un experto en genética
- *PALB2*: Reconocido como un gen de alta penetrancia, para lo cual una discusión de mastectomía reductora de riesgo es apropiada
- *BRCA1/2*: Las pruebas de cribado del cáncer de próstata se iniciará a los 40 años
- Las pruebas de cribado del cáncer pancreático incluyen:
 - *STK11* a partir de los 30-35 años
 - *CDKN2A* a partir de los 40 años
 - *BRCA1/2, ATM, MLH1, MSH2, MSH6, EPCAM, PALB2, o TP53*: solo si hay un miembro de la familia cercano con el cáncer pancreático

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

Sigue este enlace para ver nuestra publicación de redes sociales: <https://tinyurl.com/ICARE2019124>

El comunicado de prensa completo está disponible en: <https://www.nccn.org/about/news/newsinfo.aspx?NewsID=1790>

Avances en el tratamiento entre ellos con predisposición al cáncer hereditario

En los últimos meses, los tratamientos han seguido evolucionando rápidamente para proporcionar tratamientos más específicos a las personas con cánceres hereditarios, incluyendo los que se destacan a continuación:

Tratamientos entre los individuos con el cáncer pancreático: Los resultados de un estudio reciente mostraron que olaparib (un inhibidor de PARP) casi duplicó la supervivencia sin progresión en portadores de *BRCA1/2* con el cáncer pancreático metastásico.¹ Basado en estos datos, la FDA aprobó el uso de olaparib como un tratamiento de mantenimiento de primera línea en portadores de *BRCA1/2* con el cáncer pancreático metastásico y sensible al platino. Esto representa otro avance en el tratamiento del cáncer pancreático y destaca la importancia de las pruebas genéticas para todos los pacientes con el cáncer pancreático.

Otro estudio reciente entre pacientes con el cáncer pancreático con una mutación de *BRCA1/2* o *PALB2* mostró que la tasa de respuesta después del tratamiento de primera línea con solamente cisplatín/gemcitabina fue del 65.2%, y con la adición de veliparib (un inhibidor de PARP), fue del 74.1%.² El estudio evaluó cada brazo por separado y no los comparó. La supervivencia a los 2 y 3 años también fue alentadora al 31% y el 18%, respectivamente. Estos datos resaltan la importancia de realizar las pruebas del cáncer hereditario entre todos los pacientes con el cáncer pancreático, ya que esta información puede guiar el tratamiento de cáncer entre los que son identificados como portadores de mutaciones de *BRCA1/2* o *PALB2*.

¹Golan, et al. *N Engl J Med.* 2019 Jul. PMID: 31157963; ²Helwick, C. *The ASCO Post.* 2020 Jan. Disponible en: <https://www.ascopost.com/>

Publicación de redes sociales: <https://tinyurl.com/ICARE202013>

Tratamientos entre los hombres con el cáncer de próstata metastásico asociado con *BRCA*: Un estudio reciente informó que hubo una tasa alta de respuesta completa entre hombres con una mutación de *BRCA1/2* con el cáncer de próstata metastásico y resistente a la castración que fueron tratados con niraparib (un inhibidor de PARP) del 63% comparado al 17% en el grupo no-*BRCA1/2*.¹ Basado en estos datos, la FDA concedió una designación de terapia pionera a niraparib el 3 de octubre de 2019 para ampliar las opciones del tratamiento para los hombres con el cáncer de próstata positivo de *BRCA1/2*, metastásico, resistente a la castración.²

¹Smith, et al. Presented at 2019 ESMO Congress. 2019 Sept-Oct. Barcelona, Spain. Abstract LBA50. ²Augenstein S. FDA Grants Breakthrough Therapy Designation to Niraparib for mCRPC. 2019 Oct. Disponible en: <https://tinyurl.com/BRCAassociatedprostatecancer>.

Publicación de redes sociales: <https://tinyurl.com/ICARE20191220>

Pautas actualizadas de detección del cáncer pancreático a través del consorcio CAPS

El Consorcio Internacional de la detección del cáncer del páncreas (CAPS) recientemente publicó recomendaciones actualizadas sobre la detección del cáncer pancreático a través de la colangiopancreatografía retrógrada de resonancia magnética (MRCP) y/o un ultrasonido endoscópico (EUS).¹ Específicamente, estas pautas ahora recomiendan que los individuos con una mutación de *CDKN2A* o *STK11* empiecen las pruebas de cribado a los 40 años. Las pruebas de cribado para los individuos con una mutación de *BRCA1/2*, *ATM*, *PALB2*, *MLH1*, o *MSH2* sólo se recomienda si tienen al menos un familiar de primer grado con el cáncer pancreático, comenzando a los 45-50 años o 10 años más joven que el pariente más joven diagnosticado con el cáncer pancreático. Estas pautas se desarrollaron a través de un consenso de expertos basado en investigaciones existentes; sin embargo, permanece la necesidad de obtener más información para comprender los beneficios y los riesgos de la detección del cáncer pancreático. Ambos los pacientes y sus proveedores de tratamiento deben ser conscientes de que estas pautas tienen algunas diferencias de las pautas de NCCN recién publicadas de los cánceres genéticos/familiares de mama, ovario, y pancreático, como se delinea en la tabla a continuación.²

Edad de empezar detección de cáncer pancreático según NCCN y CAPS

Gen	NCCN (V.1.2020)	CAPS (2019)
<i>STK11</i>	Empezar a los 30-35	Empezar a los 40
<i>CDKN2A</i>	Empezar a los 40	Empezar a los 40
<i>BRCA1/2, PALB2, ATM, MLH1, MSH2, MSH6</i>	Empezar a los 50	Empezar a los 45-50
<i>EPCAM, TP53</i>	Empezar a los 50	No incluido

¹Goggins, et al. *Gut.* 2020 Jan. PMID: 31672839; ²NCCN Practice Guidelines. V.1.2020. 2019 Dec. Disponible en: [NCCN.org](https://www.nccn.org)

Publicación de redes sociales: <https://tinyurl.com/ICARE202026>

Riesgos de cánceres del síndrome Lynch a través de genes

Un estudio mundial que informa sobre los riesgos de cáncer entre individuos con mutaciones en genes del síndrome Lynch mostró que hay diferencias sustanciales en los riesgos de cáncer entre los varios genes.¹ Específicamente, el riesgo del cáncer colorrectal en aquellos con mutaciones de *MLH1*, *MSH2*, y *MSH6* fue sustancialmente más alto de lo que se vio para aquellos con mutaciones de *PMS2*. Adicionalmente, el riesgo del cáncer de próstata entre los hombres con una mutación de *MSH2* fue elevado al ~30% riesgo de por vida, con riesgos más altos entre los hombres mayores de 50 años. Además, los riesgos de cánceres del tracto urinario y del intestino delgado fueron más altos entre aquellos con mutaciones de *MLH1* o *MSH2*. Los portadores de *MLH1* o *MSH2* mayores de 50 años tuvieron los riesgos más altos de los cánceres del tracto urinario y del intestino delgado. Otro estudio enfocado en los portadores de *PMS2* y *MSH6* encontró que los riesgos del cáncer colorrectal a los 70 años fueron el 8.7% y 11.8%, respectivamente.² El riesgo del cáncer colorrectal para los hombres con mutaciones en *PMS2* fue 9.9%, mientras el riesgo para las mujeres fue más bajo a 5.9%. Para *MSH6*, los riesgos fueron similares entre los hombres y las mujeres a 10% y 11.7%, respectivamente. Permanece importante refinar los riesgos de cáncer a través de los varios genes del síndrome Lynch, ya que esta información se necesita para desarrollar pautas específicas de gen del manejo de riesgo de cáncer.

¹Dominguez-Valentin, et al. *Genet Med.* 2020 Jan. PMID: 31337882; ²Suerink et al. *Genet Med.* 2019 Dec. PMID: 31204389

Mutaciones de PALB2 y riesgo de cáncer

Un estudio recién publicado de 524 familias alrededor del mundo con mutaciones patogénicas de *PALB2*, incluyendo casi 50 participantes de ICARE, representa el esfuerzo más grande y comprensivo para evaluar los riesgos de cáncer.¹ Los resultados mostraron riesgos aumentados para el cáncer de mama femenino (53%), cáncer de ovario (5%), cáncer pancreático (2-3%), y cáncer de mama masculino (1%). Los hallazgos no sugirieron riesgos más altos de cáncer de próstata o cáncer colorrectal. Adicionalmente, los riesgos de cáncer de mama fueron más altos para las mujeres más jóvenes y se disminuyeron con la edad. Los resultados de este estudio confirman que *PALB2* es un gen importante en el cáncer de mama, con riesgos que se superponen con *BRCA1/2*, y destacan la importancia del manejo de riesgo de cáncer de mama entre individuos con mutaciones de *PALB2*.

¹Yang, et al. *J Clin Oncol*. 2019 Dec. DOI: 10.1200/JCO.19.01907.
Publicación de redes sociales:

Estudio nuevo basado en participantes de ICARE con mutaciones de ATM y CHEK2

Estamos emocionados en contarle sobre nuestros resultados recién publicados basados solamente en datos de participantes de ICARE con mutaciones de *ATM* y *CHEK2*. Nuestros hallazgos sugieren que la mayoría de los miembros femeninos de la familia de los portadores de mutaciones de *ATM* y *CHEK2* no califican para el examen de resonancia magnética de mama basado solamente en el historial familiar de cáncer. Esto enfatiza la necesidad de compartir los resultados positivos de *ATM* y *CHEK2* con los miembros de la familia para que puedan considerar someterse a pruebas genéticas ellos mismos, lo que podría afectar su elegibilidad para el examen de IRM de mama. Específicamente, las mujeres con mutaciones de *ATM* y *CHEK2* tienen un riesgo de por vida de cáncer de mama superior al 20%, que es el umbral en el que se recomienda la detección a través de una IRM de mama. Los resultados de nuestro estudio mostraron:

- Entre 56 portadores de *ATM* en ICARE, menos del 25% de sus parientes femeninos cercanos tuvieron un riesgo de cáncer de mama de por vida >20% basado solamente en el historial familiar.
- Entre 69 portadores de *CHEK2* en ICARE, menos del 15% de sus parientes femeninos tuvieron un riesgo de cáncer de mama por vida >20% basado solo en el historial familiar.

En consecuencia, las pruebas en estos miembros femeninos de la familia identificarían a aquellos que sean positivos para la misma mutación de *ATM* o *CHEK2* y por lo tanto tienen un riesgo de por vida de cáncer de mama >20%, lo que los hace elegibles para el examen de IRM de mama.

¹Weidner, et al. *Cancer*. 2020 Jan. PMID: 31967672.

Para ayudar a compartir los resultados de pruebas con los miembros de la familiar, mire nuestro recurso **gratis** en línea a : www.GeneSHARE.net

Pregunta al experto

A través de cada boletín, les damos a nuestros participantes la oportunidad de obtener sus respuestas a sus preguntas por expertos. Si tiene una pregunta que le gustaría respondida, por favor contacte al equipo de estudio por correo electrónico a ICARE@InheritedCancer.net para consideración en boletines futuros. La siguiente pregunta fue respondida por Ben Ho Park, MD, PhD, quien es el Presidente Donna S. Hall en el Cáncer de Mama, colíder del Programa de Investigación del Cáncer de Mama, Director Asociado de la Investigación Traslacional, y Director de Oncología de Precisión en el Centro de Cáncer Vanderbilt Ingram. El Dr. Park también es Profesor de Medicina y Director Asociado para la Investigación Básica y Traslacional en la División de Hematología y Oncología del Departamento de Medicina.

Q. ¿Cómo se diferencian las pruebas de ADN hechas en el tumor de alguien y las pruebas hechas en el ADN normal de alguien en la muestra de sangre o saliva?

A. Cuando extraemos el ADN de una biopsia o una muestra quirúrgica de un tumor, usualmente es una mezcla de células normales y células tumorales. Esto se debe a que las células normales, como los vasos y las células sanguíneas, se encuentran dentro del tumor. Sin embargo, todos los tumores surgen debido a cambios en nuestro ADN normal. A veces tenemos cambios heredados del ADN como *BRCA1/2*, pero todos los tumores, incluyendo tumores asociados con *BRCA1/2*, tienen cambios adicionales del ADN que están presentes solamente en las células tumorales. Por lo general, se requieren de 3 a 8 cambios del ADN para que una célula normal se haga cancerosa. Por eso, cuando analizamos estos cambios usando una biopsia o una muestra quirúrgica, no podemos saber si los cambios ocurren solo en las células tumorales o si están presentes en ambos las células tumorales y las normales, ya que es una mezcla de estas células. El ADN que tiene cambios en las células normales, como mutaciones de *BRCA1/2*, se llama "línea germinal". Éstos son cambios de ADN con los que una persona nació y están presentes en casi todas las células en su cuerpo. Estos cambios del ADN se pueden heredar a sus hijos.

La razón por la que es importante analizar el ADN del tumor es porque puede ayudar a guiar el tratamiento, basado en mutaciones que se encuentran en las células tumorales. Sin embargo, ahora podemos identificar si un cambio del ADN está en la línea germinal o solo en el tumor solo al analizando el ADN normal por separado, típicamente usando una muestra de sangre o saliva y comparando los cambios en la línea germinal versus el tumor. Analizar el ADN normal de alguien ahora puede ayudar a guiar el tratamiento, ya que tenemos nuevas terapias contra los cambios del ADN en la línea germinal. También puede informarnos sobre los riesgos futuros de cáncer y cómo mejor manejar esos riesgos, así como sobre los riesgos potenciales de cáncer para los parientes consanguíneos de alguien. También es importante recordar que cuando se realizan pruebas en un tumor y/o el ADN de la línea germinal, se puede descubrir también posibles mutaciones de la línea germinal encontradas en las células normales que son inesperadas y no están relacionadas al cáncer de alguien. Sin embargo, esta información todavía puede tener importancia para guiar los riesgos futuros y el manejo de cáncer y para informar los riesgos posibles del cáncer hereditario para los miembros de la familia.



Foco comunitario

Me diagnosticaron con el cáncer de mama en diciembre de 2018 y me descubrieron que era *PALB2* positiva. El gen *PALB2* no se había probado cuando mi hermana mayor le diagnosticaron con cáncer de mama y tuvo las pruebas genéticas hechas 4 años más temprano. ¡Esto fue nuevo! Mi cáncer fue muy similar al cáncer de mi hermana, pero ser *PALB2+* cambió mi plan de tratamiento y me informó de mis riesgos posibles más altos de recurrencia y otros cánceres. Al igual que mi hermana, yo tuve un tumor pequeño en un seno. Podría haber tenido una tumorectomía con radiación y quimioterapia (dependiendo del resultado de ONCA) seguido por medicamento oral y luego vivir con un riesgo de recurrencia. La otra opción de tratamiento fue una mastectomía bilateral con preservación de la piel y preservación del pezón con reconstrucción FLAP seguido por 5-10 años de medicación oral. Esto hubiera reducido mi riesgo de recurrencia a menos de 10%. Fue una obviedad para mí – elegí lo último. Después de mi cirugía de senos, me dijeron que *PALB2* estaba relacionado con el cáncer de ovario, así que comencé a ver a un ginecólogo de alto riesgo. Después de meses de discusiones con mi ginecólogo y mi oncólogo, decidí hacerme una ooforectomía. Esto fue provocado por mi riesgo de *PALB2* y mi reacción adversa al tamoxifeno. La única manera de dejar el tamoxifeno era ponerme en la menopausia por extirparme mis ovarios, lo que al mismo tiempo reduciría mis riesgos de cáncer de ovario. Otra vez, esto fue una obviedad. Han pasado dos años desde mi diagnóstico y estoy en un lugar realmente bueno. Mi cáncer está casi detrás de mí, ya que no lo pienso a diario. Me siento muy bien y me veo aún mejor ;) Mis niveles de energía han vuelto a la normalidad, estoy jugando tenis competitivo, y estoy pasando tiempo con mi familia, viajando y disfrutando de la vida. Miramos hacia el futuro con positividad. Sabemos que existe la posibilidad de que haya heredado la mutación a mis tres hijos, pero nos sentimos empoderados por el conocimiento de saber de eso, y



se harán la prueba genética cuando crezcan. Mi familia está empoderada también. Recientemente descubrimos que mi madre también es *PALB2* positiva. ¡Buenas noticias, ella tiene 75 años y nunca ha tenido el cáncer de mama! ¡Entonces *PALB2* no significa necesariamente una sentencia de cáncer! Yo personalmente he conocido muchos parientes y amigos diagnosticados con el cáncer de mama; mi mejor amiga siendo una quien fue diagnosticada hace 8 años con el cáncer de mama metastásico, inflamatorio, triple positivo de etapa 4. Ha recibido la radiación, la quimioterapia, le han reconstruido la columna, tuvo su espina reconstruida, y ha participado en muchos estudios clínicos. Está aquí hoy, y su tumor se ha reducido por un 67%. Lo que he aprendido de ella: “*Siempre ten una persona contigo para tomar apuntes en cada cita porque siempre hay demasiada información para absorber. Nunca te rindas y nunca lo dejes que te defina. Lucha tu batalla en tu manera. Y cuando la necesitas, pide ayuda.*”

- Participante de ICARE, Jennifer Clarke de New Orleans, LA

Puntos Destacados

Desde nuestro último boletín, hemos destacado más de 40 publicaciones informacionales en las redes sociales. Agradecemos a nuestros seguidores por su apoyo. Si no lo ha hecho, por favor considere darle like o seguir a ICARE en su plataforma favorita de redes sociales para obtener actualizaciones sobre nuevos genes del cáncer hereditario, avances de tratamiento, riesgos de cáncer y actualizaciones de las pautas de detección de cáncer hereditario.

A continuación, hemos destacado unas publicaciones de redes sociales que contienen información más allá de lo que se incluye en nuestros boletines:



¿SABÍAS QUE?



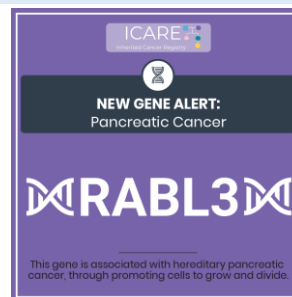
AVANCES DEL TRATAMIENTO



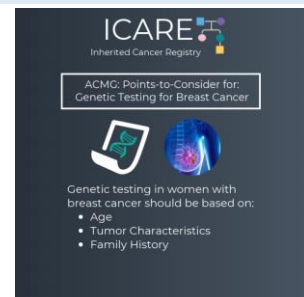
RIESGOS DE CÁNCER



NUEVOS GENES



ACTUALIZACIONES DE LAS PAUTAS



Todas las publicaciones en redes sociales y los artículos del boletín se pueden buscar 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