



Tabla de contenidos

Riesgos y disparidades de cáncer.....	2
Actualización de detección y tratamiento.....	3
Pregunta al experto.....	3
Foco comunitario.....	4

SÍGANOS @INHERITEDCANCER



Mensaje de bienvenida

Desde que ICARE lanzó hace más de una década en 2010, avances sin precedentes en las tecnologías, políticas y tratamientos han llevado a muchos cambios de práctica y paradigma para ellos con cáncer hereditario. Para aumentar nuestra capacidad de proporcionar actualizaciones más allá de nuestro boletín semestral, publicamos regularmente en múltiples plataformas de redes sociales. Al reflexionar sobre la última década, estamos agradecidos y en deuda con nuestros participantes de ICARE, socios proveedores, y miembros del equipo que han trabajado en ICARE durante años. Recientemente, preparamos un breve video para mostrar el crecimiento de ICARE en el contexto de los cambios en el panorama nacional, disponible en: <https://tinyurl.com/ICAREdecadeinreview>.

También queríamos compartir algunos de los esfuerzos en los que hemos participado, que se incluyen en los artículos en este boletín.^{1,2} Basado en información que hemos recopilado a través de ICARE,^{3,4,5} recientemente lanzamos el estudio IMPACT para desarrollar y probar estrategias para mejorar tanto la gestión del riesgo de cáncer como las prácticas de compartir información con la familia entre las personas con mutaciones genéticas de cáncer hereditario. Comunicaremos con algunos de nuestros participantes de ICARE para su interés en participar en este esfuerzo, que está completamente basado en la web y se puede realizar en la comodidad de su hogar – hay detalles adicionales disponibles en: <https://inheritedcancer.net/impact-study/>.

Esperamos que usted y sus seres queridos se hayan mantenido a salvo en estos tiempos difíciles e inauditos. ¡Le deseamos lo mejor en 2021!

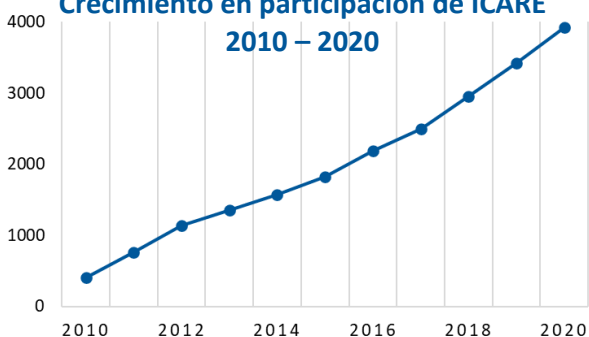
Sinceramente,

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

¹Palmer, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2020 Dec. PMID: 32427313. ²Kotsopoulos, et al. *Gynecol Oncol.* 2020 Dec. PMID: 33010967. ³Dean, et al. *Patient Educ Couns.* 2021 Jan. PMID: 33455826. ⁴Cragun, et al. *J Genet Couns.* 2020 Nov. PMID: 33174380. ⁵Cragun, et al. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jul. PMID: 32445176.

Sobre ICARE

El crecimiento de ICARE continuó sin pausa durante el año pasado, llegando a casi 4,000 participantes, incluyendo más de 1,200 personas con mutaciones de *BRCA1/2* y más de 1,000 personas con otras mutaciones genéticas de cáncer hereditario. Los participantes de ICARE representan 50 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia, y 20 otros países mundialmente. Visite nuestro sitio web (InheritedCancer.net) para obtener más información sobre ICARE y cómo participación en nuestros esfuerzos puede beneficiarle.

Crecimiento en participación de ICARE
2010 – 2020

Actualizaciones a las pautas de National Comprehensive Cancer Network (NCCN)

Evaluación genética/familiar de alto riesgo: Mama, ovario, and páncreas

Publicado el 8 de septiembre de 2020:

Criterios de pruebas genéticas por tipo de cáncer:

Cáncer de mama:

- Ampliado para incluir a familiares con TODOS los grados de cáncer de próstata (no solo de alto grado)
- Tener múltiples diagnósticos de cáncer de mama ya no depende de si los diagnósticos se realizaron en dos senos diferentes

Cáncer de próstata:

- Ahora incluye histología cribiforme y CUALQUIER grupo de riesgo (no solo cáncer de próstata de alto grado)
- Solo a los familiares de primer grado se les debe ofrecer pruebas genéticas

Cáncer pancreático:

- Solo a los parientes de primer grado se les debe ofrecer pruebas genéticas

Publicado el 8 de septiembre de 2020:

Recomendaciones del manejo del riesgo de cáncer de mama por gen:

- **NBN: se eliminó** las pruebas de detección de alto riesgo de cáncer de mama porque no hay evidencia suficiente para respaldar los altos riesgos de cáncer de mama
- **BARD1: se añadió** la consideración para el cribado mamario de alto riesgo a partir de los 40 años
- **RAD51C & RAD51D:** los riesgos de cáncer de mama triple negativo se ampliaron para incluir un aumento potencial en el riesgo de cáncer de mama femenino
- **BRCA1/2:** en hombres con ginecomastia, **añadió** consideración para la mamografía anual a los 50 años (o 10 años antes del diagnóstico de cáncer de mama masculino más temprano en la familia)

Publicado el 20 de noviembre de 2020:

Se ampliaron las tablas de genes de cáncer hereditario para incluir información de riesgo más detallada, nivel de riesgo, y solidez de la evidencia

Genes de cáncer de mama hereditario: Dos nuevos artículos importantes recién publicados

Los resultados de un estudio con sede en los E.E.U.U.¹ y un estudio internacional² se publicaron en enero en el *New England Journal of Medicine* y brindan una imagen mucho más clara sobre el papel de genes de cáncer de mama hereditario en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer, y cuán comunes pueden ser estos genes en la población general. Tanto en el estudio E.E.U.U. (al que contribuyó ICARE) como en el estudio internacional, 8 genes — *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*, *BARD1*, *RAD51C*, *RAD51D*, *ATM*, y *CHEK2* — tuvieron una asociación significativa con el riesgo de cáncer de mama. Además, para las variantes de *MSH6* esta asociación significativa solo se observó en el estudio internacional; y para las variantes de *CDH1* solo en el estudio de E.E.U.U. Como se describe en excelente editorial que adjunto escrito por el Dr. Steven Narod,³ la mayoría de las mutaciones entre ellos con cáncer de mama estaban en *BRCA1*, *BRCA2*, y *PALB2*, mientras que, entre ellos sin cáncer de mama, la mayoría estaban en *CHEK2* y *ATM* (según la Tabla 1 del artículo por Dorling et al.² y la Tabla 2 del artículo por Hu et al.¹). Ésta es una gran diferencia porque muestra claramente que los riesgos son mucho mayores para *BRCA1*, *BRCA2*, y *PALB2*; mientras que con *CHEK2* y *ATM*, los riesgos son menores, pero estas mutaciones son mucho más comunes en la población general. Ultimadamente, estos estudios ayudan a establecer genes que sí confieren o no confieren riesgos de cáncer de mama. ¹Hu, et al. *N Engl J Med*. 2021 Jan. PMID 33471974. ²Dorling, et al. *N Engl J Med*. 2021 Jan. PMID 33471991. ³Narod. *N Engl J Med*. 2021 Jan. DOI: 10.1056/NEJMe2035083.

Evaluación de cómo el embarazo y el amamantamiento pueden afectar los riesgos de cáncer en portadores de *BRCA*

Los resultados de un estudio publicado recientemente sugieren que el embarazo después del cáncer de mama en las portadoras de *BRCA* no conduce a un peor desenlace en las mujeres o sus fetos.¹ Esta información es tranquilizadora para las portadoras de *BRCA* que han tenido un diagnóstico previo de cáncer de mama y están considerando tener hijos. En otro estudio entre mujeres portadoras que incluyó participantes de ICARE, el amamantamiento redujo el riesgo de cáncer de ovario.² La reducción de riesgo fue mayor en aquellas que amamantaron durante 7 meses o más y completaron la maternidad a los 35 años. ¹Lambertini, et al. *J Clin Oncol*. 2020 Sep. PMID: 32673153. ²Kotsopoulos, et al. *Gynecol Oncol*. 2020 Dec. PMID: 33010967.

CHEK2 NO es un gen del síndrome Li-Fraumeni

Un antiguo estudio en 1999 sugirió que *CHEK2* puede ser un gen del síndrome Li-Fraumeni Syndrome.¹ Sin embargo, un informe posterior en 2002 refutó claramente esta afirmación, y basándose en datos y análisis adicionales concluyó que “...es muy poco probable que *CHEK2* sea un gen alternativo de susceptibilidad al síndrome Li-Fraumeni.”² Otro informe posterior en 2008 basado en información adicional concluyó “...ya no es razonable considerar que las mutaciones de *CHEK2* son una causa del síndrome Li-Fraumeni.”³ Basado en esta información, *CHEK2* absolutamente no se considera un gen que cause el síndrome Li-Fraumeni. ¹Bell, et al. *Science*. 1999 Dec. PMID: 10617473. ²Sodha, et al. *Hum Mutat*. 2002 Dec. PMID: 12442270. ³Evans, et al. *J Med Genet*. 2008 Jan. PMID: 18178638.

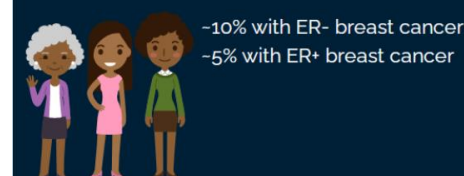
Explorando las disparidades entre aquellos con cánceres hereditarios

Nunca ha sido más urgente garantizar que avances en las tecnologías genómicas no amplíen aún más las disparidades existentes en la salud del cáncer. En el otoño de 2020, la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer (AACR, por sus siglas en inglés) presentó un informe enfocado en las disparidades de la salud de cáncer, en el que destacaron varios problemas.¹ En particular, las disparidades en la atención del cáncer hereditario se incluyeron en todo el informe, incluido representación inadecuada y falta de datos en estudios genómicos de otras minorías raciales y étnicas, como los afroamericanos y los hispanos. Consecuentemente, nuestro conocimiento actual de la genética de cáncer no se puede aplicar a todas las poblaciones, lo que limita nuestra comprensión de los riesgos de cáncer hereditario en las minorías raciales y étnicas.

Otro estudio importante al que contribuyó el esfuerzo de ICARE es el estudio más grande que evaluó mutaciones genéticas heredadas en mujeres Negras con cáncer de mama.² Los resultados mostraron que las mutaciones genéticas heredadas se encontraron en mujeres Negras jóvenes, incluido ~10% con cáncer de mama ER- y ~5% con cáncer de mama ER+. Estos hallazgos refuerzan que es importante realizar pruebas de genes de cáncer hereditario en todas las poblaciones. En otro estudio en el que un grupo de pacientes diversos recibió asesoramiento genético antes de las pruebas, los resultados mostraron que la raza/etnia no influyó en los niveles de angustia e incertidumbre experimentados por los pacientes.³ Si bien estos resultados son tranquilizadores, es importante reconocer que muchos individuos reciben las pruebas genéticas sin asesoramiento, lo que destaca la necesidad de realizar estudios adicionales como éste en diferentes entornos de atención médica. ¹American Association for Cancer Research (AACR). *AACR Cancer Disparities Progress Report 2020*. Available at: tinyurl.com/AACRC DPR. ²Palmer, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2020 Dec. PMID: 32427313. ³Culver, et al. *Cancer*. 2020 Dec. PMID: 33320347.



Data including our participants recently showed inherited gene mutations were found in young Black women with:



Descubrir que tiene una mutación en un gen de cáncer hereditario: ¿Qué sigue?

Los beneficios obtenidos a través de las pruebas genéticas para el cáncer hereditario solo se obtienen actuando sobre los resultados. Esto puede ser guiando el tratamiento de cáncer, recibiendo estrategias adecuadas de manejo del riesgo de cáncer, y compartiendo los resultados con los familiares en riesgo para que ellos también puedan beneficiarse de esta información. Informamos recientemente sobre los resultados de nuestro estudio, **posible gracias a los participantes de ICARE**, de cómo compartir los resultados de las pruebas genéticas con los miembros de la familia.^{1,2} Nuestros resultados mostraron que muchas de las dificultades experimentadas al compartir información de pruebas genéticas son semejantes entre los varios genes de cáncer hereditario. Los participantes pensaron que la información era compleja para compartir y tenían preocupaciones sobre las reacciones de los miembros de la familia, pero también sintieron que los recursos informativos serían útiles. También es importante mantenerse al tanto con el manejo apropiado del riesgo de cáncer, sin embargo, hay muchos que no se mantienen al tanto con las estrategias en curso para detectar temprano los cánceres o prevenirlos.³ Esta es realmente una oportunidad perdida, como un informe reciente mostró que las mujeres identificadas con cáncer hereditario antes de que presenten síntomas tienen mejores resultados.⁴

Recientemente abrimos un estudio para probar estrategias para ayudar aquellos con cánceres hereditarios para asegurar que tengan la información más reciente sobre cómo manejar los riesgos de cáncer y compartir los resultados con la familia. **Si es interesado en aprender más de este estudio**, visite a <https://inheritedcancer.net/impact-study/>.

¹Dean, et al. *Patient Educ Couns*. 2021 Jan. PMID: 33455826. ²Cragun, et al. *J Genet Couns*. 2020 Nov. PMID: 33174380. ³Ter-Minassian, et al. *JCO Oncol Pract*. 2021 Jan. PMID: 33428469. ⁴Hadari, et al. *JAMA Oncol*. 2020 Sep. PMID: 32644100.

Tratamiento del cáncer hereditario: Actualizaciones y políticas relevantes

Durante los últimos meses, la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica publicó una serie de pautas relacionadas con el uso de inhibidores de PARP entre aquellos con cánceres asociados con *BRCA*, incluidas pautas enfocadas en el cáncer de ovario,¹ cáncer pancreático metastásico,² y cáncer de mama.³ Además, los costos de los medicamentos también tienen un gran potencial para influir en las políticas, destacando la importancia de estudios que sugieren la rentabilidad cuando se usan inhibidores de PARP para tratar al cáncer pancreático⁴ y de ovario⁵ asociado con *BRCA*

¹Tew, et al. *J Clin Oncol*. 2020 Oct. PMID: 32790492. ²Sohal, et al. *J Clin Oncol*. 2020 Aug. PMID: 32755482. ³Tung, et al. *J Clin Oncol*. 2020 Jun. PMID: 32243226. ⁴Wu, et al. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020 Nov. PMID: 33152708. ⁵Muston, et al. *Gynecol*

Estudio sugiere rendimiento bajo de vigilancia de IRM después de mastectomía bilateral

Un estudio de 159 mujeres, incluidas las portadoras de *BRCA1/2*, que se sometieron a una mastectomía bilateral con reconstrucción y se sometieron a exámenes de resonancia magnética de mama, mostró que pocas mujeres habían detectado el cáncer de mama mediante IRM después de su mastectomía bilateral. Estos hallazgos apoyan la recomendación de que las portadoras de *BRCA1/2* con o sin cáncer de mama que se someten a una mastectomía bilateral con reconstrucción no necesitan resonancias magnéticas de mama para la detección. Golan, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Apr.

Pregunta al experto

En cada boletín, brindamos a los participantes la oportunidad de tener sus preguntas respondidas por expertos en la materia. Esta pregunta fue respondida por Rebecca Smith, PhD, directora de laboratorio en Genetics Associates, Inc. con más de 20 años de experiencia en la investigación biomédica y 7 años de experiencia en diagnósticos clínicos de laboratorio. Si tiene una pregunta que le gustaría que se respondiera, envíe un correo electrónico a ICARE@inheritedcancer.net para consideración en futuros boletines.



¿Cómo es una variante genética (o cambio del ADN) clasificada como patogénica o benigna?

A. La variación genética, o cambios del ADN entre personas, es una parte normal de ser humano. El ADN de cada persona contiene aproximadamente de 4 a 5 millones variantes genéticas normales (a veces denominadas ‘polimorfismos de un solo nucleótido’). Los seres humanos son iguales en un 99.9%, con solo una variación de ~0.1%. Los laboratorios de pruebas genéticas interpretan el cambio de ADN de un individuo en comparación con una secuencia de referencia, y luego determinan si el cambio es dañino o inocuo. Los genetistas de laboratorio capacitados interpretan cambios del ADN mediante varias fuentes, incluyendo reviso de algunos bases de datos. Esto es como un detective que trabaja para encontrar suficiente evidencia para “argumentar” que la variante es “dañina” o “inocuo”. Todas las fuentes de evidencia no son iguales y se pueden calificar como de apoyo, moderadas, sólidas, muy sólidas, o independientes. Los tipos de información para clasificar variantes incluyen: tipo de cambio (por ejemplo, truncante, con cambio de sentido, de empalme, etc.), predicciones realizadas mediante programas informáticos, si el ADN cambia de pista con la incidencia de cáncer en los miembros de la familia (denominado ‘estudios de segregación familiar’), si la variante se observa en muchos pacientes no relacionados con la misma enfermedad, y qué tan común es en la población (es decir, más común sugiere que puede no ser dañino). Por ejemplo, una variante genética encontrada en más del 5% de la población general se le puede asignar evidencia benigna (inocuo) independiente.

Después de investigar toda la información disponible para una variante, se suman los puntajes de evidencia para determinar la clasificación final de la variante. Se ha desarrollado un sistema de clasificación de cinco niveles, que van desde “patógeno”, “probablemente patógeno”, “significado incierto”, “probablemente benigno”, y “benigno”.¹ Evidencia insuficiente o contradictorio puede dar lugar a la clasificación de un cambio como una variante de significado incierto (VUS).

Aunque la identificación de variantes genéticas se ha simplificado mediante avances tecnológicos y el uso de herramientas automatizadas, la interpretación de cambios sigue siendo un desafío. Sin embargo, compartir la evidencia de clasificación en las bases de datos y hacer que esta información esté disponible públicamente mejora nuestra capacidad para interpretar los cambios, lo que a su vez nos ayuda a asesorar y tratar mejor a los pacientes. ¹Richards, et al. *Genet Med*. 2015 May. PMID: 25741868.

Foco comunitario

Mis genes no me definen. Soy AliveAndKickn. Declaración bastante audaz. AliveAndKickn es más de solo un nombre. Es un modo de vida. Bromeo que el síndrome Lynch es la predisposición genética al cáncer de colon, de endometrio, otros cánceres...y el fútbol. Pero eso soy solo yo. Además de media docena de cirugías desde 1997, he jugado y todavía juego y entreno el juego que amo. Puede encontrar su propio juego, o pasatiempo, o consuelo en algo que pueda ayudarle en su día. El síndrome Lynch, otros cánceres hereditarios, e incluso otros trastornos son difíciles de absorber y superar. Tener su primer cáncer de colon a los 29 años no es fácil. Sobrevivir (hasta ahora) un punto en el que su hijo mayor quien ha heredado su mutación tiene 25 años también es estresante. El hecho de que mi padre, abuelo y hermano han vivido vidas largas y fructíferas después del cáncer es consolador tanto para mí como para mi familia. El conocimiento es poder. Al saber que tiene Lynch, puede adelantarse al cáncer.



Como cofundador de AliveAndKickn, he tenido la buena suerte de poder compartir nuestro mensaje con varios medios, incluyendo Forbes Healthcare Summit y Biden Cancer Initiative, y más. AliveAndKickn ha firmado conjuntamente varias solicitudes de subvenciones para estudios, y ha tenido carteles en ASCO, NSGC, CGA y otras conferencias profesionales. AliveAndKickn está aquí para usted. Buscamos marcar la diferencia para usted y los demás, tanto actuales como futuros con cáncer hereditario. Parte de eso es ayudar a navegar por el sistema, ofrecer información sobre las opciones, compartir una sonrisa, buscar ensayos de investigación, pero lo más importante, agregar datos pertinentes para investigar posibles curas. La genética está avanzando pasos agigantados casi todos los días. La medicina de precisión, inmunoterapia y la secuenciación de genes son el futuro. Le agradecemos por ser una parte de nuestras vidas. Me siento honrado ser parte de la suya. Sea resiliente. ¡Sé AliveAndKickn!

– Dave Dubin, cofundador de AliveAndKickn en Haworth, NJ

Para más información sobre AliveAndKickn, por favor visite: <https://www.aliveandkickn.org/>

Publicaciones destacadas

Desde nuestro último boletín, hemos presentado muchas publicaciones informativas en las redes sociales. Agradecemos nuestros seguidores para su apoyo y le animamos a considerar darle me gusta o seguir ICARE en su plataforma de redes sociales favorita para obtener actualizaciones periódicas sobre los avances del tratamiento, riesgos de cáncer, y pautas de detección de cáncer hereditario.

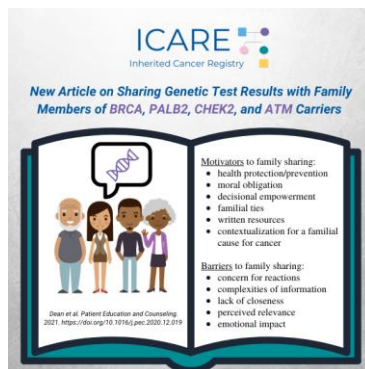
A continuación, hemos destacado unas de nuestras publicaciones recientes en redes sociales:



DÉCADA EN REVISIÓN



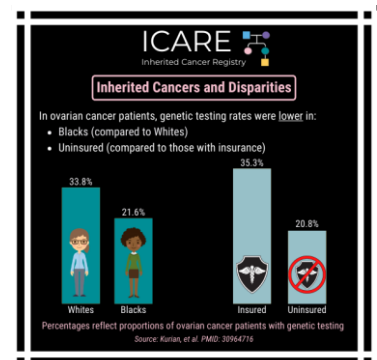
NUEVOS ARTÍCULOS



VACUNA DE COVID



DISPARIDADES DE CÁNCER



Todas las publicaciones de redes sociales y artículos de boletín se pueden buscar en nuestro sitio web de ICARE:

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