



"Terminar el ciclo de cáncer hereditario a través de la investigación, la educación y la involucración"

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

Tabla de contenido

Pautas adicionales y actualizaciones de políticas	2
Actualizaciones al riesgo de cáncer	2
Actualizaciones sobre el tratamiento y riesgo de cáncer.	3
Esfuerzos de investigación sobre el cáncer hereditario ...	3
Foco comunitario	4

Sobre ICARE

ICARE ha seguido creciendo rápidamente, con más de 6800 participantes, incluyendo más de 1700 individuos con mutaciones de *BRCA1/2* y más de 2000 individuos con otras mutaciones de genes de cáncer hereditario. Los participantes de ICARE representan los 50 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia, Puerto Rico, y 26 otros países mundialmente. Si ha sido afectado por cáncer hereditario o es un proveedor que atiende a pacientes afectados por cáncer hereditario, por favor visite nuestro sitio web (InheritedCancer.net) para aprender más sobre ICARE y cómo participar en nuestros esfuerzos puede beneficiarle.



Síguenos @inheritedcancer

Mensaje de bienvenida

A medida que seguimos experimentando un ritmo tremendo de descubrimientos en el campo de los cánceres hereditarios, tenemos muchas actualizaciones interesantes para compartir con usted. Hay varios estudios de investigación publicados recientemente que han incluido datos de participantes de ICARE, como un estudio en el que analizamos portadores específicos del gen *CHEK2* y observamos que aquellos con la variante I157T pueden estar recibiendo más manejo del riesgo de cáncer del que necesitan;¹ un estudio para delinear los riesgos de melanoma en portadores de *BRCA1/2* (como se detalla en la página 2);² y un estudio en portadores de *BRCA1/2* que examina los riesgos de cáncer peritoneal después de la salpingooforectomía preventiva (extirpación de los ovarios y las trompas de Falopio; como se detalla en la página 2).³ Adicionalmente, continuamos reclutando para nuestro estudio IMPACT, enfocado en probar estrategias para mejorar el seguimiento en aquellos con riesgo de cáncer hereditario (*si está interesado en participar, consulte la última página de este boletín para más detalles*). También continuamos realizando nuestro estudio entre portadores de *BRCA1/2*, *PALB2*, *CHEK2* y *ATM* con cáncer de mama, mediante el cual enviamos muestras de tumores para pruebas genómicas adicionales para comprender mejor las vías de desarrollo tumoral y contribuir a tratamientos personalizados para el cáncer. Como siempre, agradecemos sinceramente a nuestros participantes y proveedores colaboradores por su continuo apoyo y colaboración mientras nos esforzamos "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

¹Garmendia, et al. *Genes (Basel)*. 2024; 15(7):881. PMID: 39062660. Social media post Aug 5th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post80524>;
²Narod, et al. *Heredit Cancer Clin Pract*. 2024;22(1):7. PMID: 38741145. Social media post Aug 26th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post82624>;
³Narod, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2024:djoe151. PMID: 38937272. Social media post Aug 25th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post82524>.

Actualizaciones a las pautas de la Red Comprensiva Nacional de Cáncer (NCCN)

Evaluación genética/familiar de alto riesgo: Cáncer de mama, ovario y páncreas – Publicado el 11 de septiembre de 2024 (V1.2025)

Consulte las pautas completas creando una cuenta GRATUITA en www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf

Actualizaciones de Pruebas:

- › Aclarado que es apropiado realizar pruebas a miembros de la familia no afectados si cumplen con los criterios de prueba (incluso si no son los "mejores para probar")
- › Pruebas en pacientes con cáncer de mama femenino: Considerar pruebas para genes de alta penetrancia en aquellas diagnosticadas a los 65 años o menos (antes era menos de 60 años)
- › Se agregó orientación sobre los elementos mínimos recomendados para ser discutidos durante las pruebas en el 'punto de atención' (como se detalla en Eval-A 10 de 11 en la página 17 de las pautas), en aquellos con diagnósticos de cáncer activo y historia previa, cuando las pruebas se realizan fuera de un ambiente de genética especializado.

Actualizaciones de Genes:

- › *ATM*: Se añadió el riesgo de cáncer colorrectal como un riesgo emergente; considerar la detección de cáncer de páncreas a partir de los 50 años (o 10 años antes del diagnóstico más temprano de cáncer exocrino de páncreas en la familia, lo que ocurra primero), independientemente de los antecedentes familiares (es decir, se eliminaron los criterios de antecedentes familiares)
- › *BRCA2*: Se añadió el riesgo de cáncer colorrectal como un riesgo emergente; considerar la detección de cáncer de páncreas a partir de los 50 años (o 10 años antes del diagnóstico más temprano de cáncer exocrino de páncreas en la familia, lo que ocurra primero), independientemente de los antecedentes familiares (es decir, se eliminaron los criterios de antecedentes familiares)
- › *CHEK2*: Se eliminó el riesgo de cáncer colorrectal

Evaluación genética/familiar de alto riesgo: Cáncer colorrectal, endometrial, y gástrico – Publicado el 8 de agosto de 2024 (V1.2024)

Consulte las pautas completas creando una cuenta GRATUITA en https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_ceg.pdf

El nombre de la pauta se amplió de cáncer colorrectal → cáncer colorrectal, endometrial, y gástrico

- › Se incluyeron recomendaciones para el cáncer endometrial
- › Se añadió una sección sobre el Cáncer Gástrico Hereditario Difuso (HGAST-1)
- › Se añadieron consideraciones sobre el riesgo ginecológico y la cirugía preventiva para aquellos con Síndrome de Lynch
- › Se añadió el uso de tratamiento de reemplazo hormonal tras la menopausia quirúrgica prematura debido a la ooforectomía reductora de riesgo
- › *CHEK2*: El riesgo absoluto de cáncer de colon se revisó a "SIN AUMENTO DE RIESGO"; por lo tanto, la detección de la población general es apropiada para estos individuos

Riesgos de cáncer en individuos con DOS mutaciones *CHEK2* (llamadas mutaciones "bi-alélicas")

Un nuevo estudio encontró que los riesgos pueden ser mayores para múltiples tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, en tanto mujeres como hombres que tienen dos mutaciones *CHEK2*:

- › Las mujeres desarrollaron con mayor frecuencia 2 o más cánceres a edades más jóvenes
- › Los hombres desarrollaron con mayor frecuencia más de 1 cáncer

Adicionalmente, los hallazgos mostraron que el tipo de mutación puede ser importante para guiar el nivel de riesgo (por ejemplo, los homocigotos truncados 1100delC tienen un mayor riesgo que los heterocigotos compuestos con una mutación truncante junto con la mutación I157T de menor riesgo establecida).

Hinič, et al. *Genet Med.* 2024;26(5):101101. PMID: 38362852. Social media post May 28th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post52824>.

Cáncer de próstata asociado a *BRCA2*

Un nuevo estudio encontró que los hombres con una mutación *BRCA2* y cáncer de próstata metastásico sensible a hormonas enfrentan peores resultados. También se descubrió que los portadores de *BRCA2* tienen un mayor riesgo de progresión hacia el cáncer de próstata resistente a la castración. Estos hallazgos destacan la importancia de evaluar las mutaciones germinales entre los pacientes con cáncer de próstata.

Custodio-Caballo, et al. *Urol Oncol.* 2024;42(10):331.e13-331.e24. PMID: 38926076. Social media post Sept 30th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post93024>.



Riesgo de melanoma en portadores de *BRCA1/2*

En los últimos años, ha habido información mixta sobre el riesgo de melanoma en portadores de *BRCA1/2*— mientras que estudios anteriores habían sugerido una asociación,^{1,2} otros estudios no mostraron ninguna asociación.^{3,4} Por lo tanto, según la evidencia actual, no está claro si las variantes patogénicas de *BRCA1* y/o *BRCA2* aumentan el riesgo de melanoma.^{5,6} Sin embargo, más recientemente, un estudio **que incluyó a participantes de ICARE** informó que, en comparación con el 1.5% en la población general, el riesgo de melanoma puede ser ligeramente mayor en portadores de *BRCA1* (2.5%) y portadores de *BRCA2* (2.3%).⁷ Al final, dado que es razonable realizar un examen regular de la piel en la población general, esta recomendación ciertamente se aplica también a individuos con una mutación en *BRCA1* o *BRCA2*.

¹Breast Cancer Linkage Consortium. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(15):1310-6. PMID: 10433620; ²Moran, et al. *Fam Cancer.* 2012;11(2):235-42. PMID: 22187320; ³van Asperen, et al. *J Med Genet.* 2005;42(9):711-9. PMID: 16141007; ⁴Kadouri, et al. *Fam Cancer.* 2009;8(1):29-32. PMID: 18679827; ⁵Gumaste, et al. *Br J Dermatol.* 2015;172(6):1498-506. PMID: 25524463; ⁶Johansson, et al. *Melanoma Res.* 2019;29(5):483-490. PMID: 31464824; ⁷Narod, et al. *Hered Cancer Clin Pract.* 2024;22(1):7. PMID: 38741145. Social media post Aug 26th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post82624>.

Portadores de *BRCA1/2* y riesgos relacionados con el embarazo

Un estudio reciente informó que el **embarazo después del cáncer de mama** era seguro tanto para la madre como para el bebé.¹ Específicamente, los investigadores encontraron que el embarazo después del cáncer de mama no estaba asociado con un pronóstico materno adverso ni con resultados fetales negativos. Otro estudio informó que el **cáncer de mama después del embarazo** podría estar asociado con peores resultados. Específicamente, el cáncer de mama diagnosticado dentro de los 10 años posteriores a haber tenido un hijo se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, especialmente en las portadoras de *BRCA1*.² Esta información podría ser importante para el asesoramiento genético, la prevención y las estrategias de tratamiento en portadores de *BRCA1/2*.

¹Newman, et al. *JAMA Surg.* 2024;159(5):482-483. PMID: 38536201. Social media post June 3rd, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post60324>; ²Zhang, et al. *JAMA Netw Open.* 2024;7(4):e247421. PMID: 38639936. Social media post June 6th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post60624>.

Portadores de *BRCA1/2*: Riesgo de cáncer peritoneal después de una ooforectomía bilateral

Un estudio reciente entre portadores de *BRCA1* y *BRCA2*, **que incluyó a participantes de ICARE**, encontró que el riesgo de cáncer peritoneal después de una ooforectomía bilateral preventiva era mayor entre los portadores de *BRCA1* que entre los portadores de *BRCA2*. Específicamente, entre 6310 mujeres, el riesgo anual de cáncer peritoneal fue del 0.14% para las portadoras de *BRCA1* y del 0.06% para las portadoras de *BRCA2*, y el riesgo acumulado de cáncer peritoneal a 20 años desde la fecha de la ooforectomía fue del 2.7% para las portadoras de *BRCA1* y del 0.9% para las portadoras de *BRCA2*. Esta información muestra que la extripación de los ovarios no

solo reduce significativamente los riesgos de cáncer de ovario, sino que también el riesgo restante de desarrollar cáncer peritoneal es muy bajo.



Narod, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2024:djoe151. PMID: 38937272. Social media post Aug 25th, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post82524>.

Cáncer de mama después del cáncer de ovario en portadoras de *BRCA1/2*

Un estudio publicado recientemente informó que **entre las mujeres con cáncer de ovario que recibieron quimioterapia, su riesgo de cáncer de mama fue menor durante los siguientes 5 años**. Específicamente, las tasas de incidencia fueron más bajas a los 2 años (1.18%) y entre 2 a 5 años (1.13%); sin embargo, las tasas de incidencia aumentaron después de ese período para las portadoras de *BRCA1* (>4% anualmente después de 10 años). Este estudio muestra que la probabilidad de desarrollar cáncer de mama después de un diagnóstico de cáncer de ovario es relativamente baja. Sin embargo, ahora parece que las tasas vuelven a aumentar, especialmente después de 10 años.

Evans, et al. *Genet Med.* 2024;26(9):101172. PMID: 38847192.

Actualizaciones de las pautas de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO): Selección de pruebas genéticas en pacientes con varios tipos de cáncer

¿Qué elementos son más importantes en la recopilación de la historia familiar?

- › Detalles del cáncer en familiares de primer y segundo grado, y la etnicidad del paciente.

¿Cuándo y cómo utilizar la prueba de panel multigénico cuando esté indicada?

- › Cuando más de un gen sea relevante según la historia personal y/o familiar, se debe ofrecer la prueba de panel multigénico.

¿Qué genes deben ser probados según el tipo de cáncer?

- › La Tabla 1 describe los genes según el tipo de cáncer, incluyendo aquellos más o menos recomendados.

Para una lista completa de las recomendaciones, el artículo está disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.24.00662>

Tung, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(21):2599-2615. PMID: 38759122. Social media post May 21st, 2024. Disponible en: <https://tinyurl.com/post52124>.

¿Entre pacientes con pruebas de tumor, a quién se les debe ofrecer pruebas de línea germinal?

- › A cualquier paciente que cumpla con los criterios para pruebas genéticas de línea germinal se le debe ofrecer pruebas de línea germinal, independientemente de los resultados de las pruebas de tumor.
- › Incluso aquellos que no cumplan con los criterios basados en la historia personal o familiar, pero que tengan una mutación identificada a través de pruebas de tumor en un gen listado en la Tabla 2 bajo las circunstancias delineadas, deben ser ofrecidos pruebas de línea germinal.

Portadores de BRCA1/2: Avances en el tratamiento

Entre los portadores de BRCA1/2 con cáncer de mama avanzado, los inhibidores de PARP mostraron cierta actividad incluso en pacientes con enfermedad resistente/no respondedora al platino. Sin embargo, no estaba claro cuál era la mejor forma de administrar los agentes de platino y los inhibidores de PARP. En otro estudio de portadores de BRCA1/2 con cáncer de mama (Ensayo OlympiAD), se compararon los inhibidores de PARP con el tratamiento de quimioterapia de elección del médico (TPC), con un seguimiento de 25.7 meses, y se generaron los siguientes resultados:²

	PARP	TPC
Supervivencia General	18.9 meses	15.5 mese
Vivo a los 3 Años	40.8%	12.8%

Cabe destacar que el efecto fue mayor en aquellos que recibieron Olaparib como tratamiento de primera línea (22.6 meses) en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento de primera línea (14.7 meses). Además, se observó un beneficio independientemente del estado del receptor hormonal, el estado de BRCA (BRCA1 versus BRCA2), el sitio de metástasis, la cantidad de tratamiento previo y el estadio de progresión de la enfermedad.³

¹Valenza, et al. *Eur J Cancer.* 2023;190:112944. PMID: 37437366; ²Robson, et al. *Eur J Cancer.* 2023;184:39-47. PMID: 36893711; ³Senkus, et al. *Int J Cancer.* 2023;153(4):803-814. PMID: 36971103.

Nuevo estudio para evaluar la detección del cáncer de páncreas

Un estudio reciente entre pacientes de alto riesgo encontró que la detección del cáncer de páncreas a través de ecografía endoscópica y/o pruebas basadas en resonancia magnética llevó a la detección de cánceres más pequeños y en etapas más tempranas y, en general, pareció resultar en una mayor supervivencia. Se consideró que los pacientes con una mutación genética heredada que predispone al cáncer de páncreas y/o una historia familiar de cáncer de páncreas eran de alto riesgo. Este estudio contribuye al creciente cuerpo de literatura que muestra los posibles beneficios de la detección del cáncer de páncreas para detectarlo temprano, cuando es más tratable.

Blackford, et al. *JAMA Oncol.* 2024;10(8):1087-1096. PMID: 38959011.

Mastectomía doble no relacionada con ventaja en la supervivencia

Un estudio reciente encontró que en mujeres con cáncer de mama unilateral (es decir, cáncer de mama en un solo lado) que decidieron someterse a una mastectomía doble, las tasas de mortalidad fueron similares a las de aquellas tratadas con tumorectomía o mastectomía unilateral (es decir, la mastectomía doble NO condujo a una mayor supervivencia). Los hallazgos mostraron que, si bien la mastectomía bilateral redujo significativamente el riesgo de cáncer de mama en el otro (contralateral) seno, esta cirugía más extensa (mastectomía bilateral) no disminuyó el riesgo de morir por cáncer de mama. Esta es información muy importante para que las mujeres conozcan al tomar decisiones sobre la cirugía de cáncer de mama.

Giannakeas, et al. *JAMA Oncol.* 2024:e242212. PMID: 39052262.

Esfuerzos de investigación de cáncer hereditario (Sólo disponible en inglés)

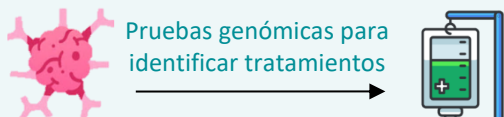
¡Inscríbese en ICARE si está interesado en ser considerado para los estudios a continuación y muchos otros esfuerzos actuales!
La participación es fácil y se puede completar en línea en <https://redcap.link/ICAREconsent> o escaneando el código QR.



Estudio de caracterización genómica de cáncer de mama

Objetivo: Realice análisis genómicos para comprender mejor cómo se desarrollan los tumores de cáncer de mama para identificar opciones de tratamiento adicionales y mejorar los resultados de salud en personas con resultados positivos en BRCA1/2, PALB2, ATM, y/o CHEK2.

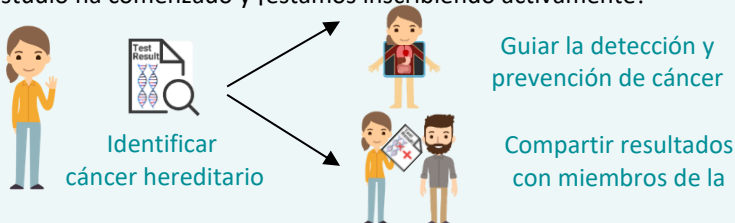
Progreso: Casi 300 tumores de cancer de mama de participantes de ICARE se han enviados análisis tumorales adicionales



Estudio de mejorar la atención después de las pruebas de cáncer hereditario (o IMPACT, por sus siglas en inglés)

Objetivo: Mejorar la atención de seguimiento después de las pruebas de cáncer hereditario para aquellos con resultado positivo en un gen hereditario que predispone al cáncer.

Progreso: Miles de participantes de ICARE han sido invitados a participar, el estudio ha comenzado y ¡estamos inscribiendo activamente!



La paciente y la investigadora comparte su futuro incierto y las lecciones que ha aprendido

Por Marleah Dean Kruzel, PhD, Previamente de BRCA2

Cuando tenía ocho años, mi madre encontró un bulto en su seno, apenas perceptible. Durante algunos años, la observé someterse a quimioterapia, radiación y una mastectomía profiláctica con reconstrucción. Desde entonces, mi tía materna y mi abuela también lucharon contra el cáncer de mama, y aprendimos que mi bisabuela murió de cáncer de mama a los 35 años.



Desde una edad temprana, asumí que tendría cáncer. Eso es lo que les pasaba a las mujeres en mi familia. Pero esas experiencias de la infancia también impulsaron mi deseo de retribuir a la comunidad médica que salvó la vida de mi madre. Obtuve mi doctorado y ahora realizo investigaciones para entender y mejorar la comunicación de la información sobre el cáncer y el riesgo genético entre pacientes, familias y clínicos.

Durante mi trabajo doctoral, pensé en hacerme una prueba genética. Por un año, el kit de prueba estuvo en mi armario porque sabía que si resultaba positivo, cambiaría mi vida, así que quería estar absolutamente segura de que estaba lista para recibir los resultados. Finalmente, después de que mi madre y mi tía salieron positivo por una mutación BRCA2, me hice la prueba.

Después de dar positivo, comencé la vigilancia, alternando entre resonancias magnéticas de mama y mamografías cada seis meses, un régimen que continuó. Pero durante más de una década, he luchado con mi futuro incierto. Un momento particularmente difícil fue mi primera resonancia magnética después de tener a mi hijo. Habían pasado más de un año y medio desde mi última revisión porque estaba embarazada y luego amamantando. El radiólogo encontró algo "sospechoso" y me hicieron una biopsia. Aunque no me diagnosticaron cáncer, en ese momento me di cuenta de que mi incertidumbre *nunca* desaparecería. Ninguna cantidad de información la reduciría. Ninguna cantidad de apoyo social me haría sentir menos sola. Así que hice lo único que podía: la abracé.

Mi camino con el cáncer hereditario me ha hecho darme cuenta de que la vida ES incierta. Sin embargo, no solo aquellos con mutaciones sienten esto, sino otros pacientes también: un primo con diabetes, un padre con enfermedad cardíaca, una abuela que vive con Alzheimer. Todos los seres humanos, en todas las áreas de la vida. Pero es en la incertidumbre de nuestras vidas donde aprendemos y crecemos. Abrazar la incertidumbre significa identificarla y seguir adelante de todos modos, sabiendo que nunca tendremos toda la información para tomar una decisión.

Al reflexionar sobre esta última década, en mis roles como paciente e investigadora, puedo compartir lecciones que he aprendido y que me ayudan en mi camino. Tal vez también te ayuden a ti:

1. La información es poderosa, pero más información no siempre es mejor. Es importante encontrar recursos confiables y creíbles.
2. La información cambia. Vivimos en una era de información sobre el cáncer en constante evolución. Aunque esto es emocionante como investigadora, también significa que como paciente, debo reevaluar continuamente y hablar con mis médicos.
3. Participa activamente en los encuentros médicos. Haz preguntas incluso cuando nos dé vergüenza y lleva información a nuestras citas, incluso cuando las hayamos encontrado en línea.
4. Las emociones son parte del viaje con el cáncer hereditario. No solo debemos manejar nuestras propias emociones, sino que las emociones de nuestros familiares también pueden influirnos. No siempre sabemos por lo que está pasando alguien, así que debemos ser comprensivos con nuestra familia.
5. Compartir información sobre el riesgo genético no es una "conversación única y terminada". La comunicación efectiva con los miembros de la familia requiere múltiples conversaciones a lo largo de los años. Aunque no podemos controlar cómo reaccionan nuestros familiares, podemos compartir la información en etapas para ayudar a reducir la sobrecarga de información y para ayudar a continuar nuestras relaciones.

Espero que estas lecciones sean útiles y alentadoras. Que abracemos nuestra incertidumbre cada día y recordemos lo que siempre dice mi madre: "Tomamos las mejores decisiones que podemos con la información que tenemos... en ese momento".

Sólo disponible en inglés Únete a nosotros e invita a cualquier familiar o amigo interesado a nuestro

Foro de pacientes en línea: cánceres de mama heredados en hombres

29 de Octubre de 2024 (6:30pm-8:00pm CT)



¡Haz preguntas y obtén respuestas de nuestros panelistas expertos!



Harvey Singer
Co-Founder, HIS Breast Cancer Awareness



Vicki Wolf
Co-Founder, HIS Breast Cancer Awareness



Ben Park, MD, PhD
Director, Vanderbilt-Ingram Cancer Center

Regístrese hoy en <https://tinyurl.com/OctoberPatientForum> o escaneando el código QR.