

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

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

Tabla de Contenido

Actualizaciones de riesgo de cáncer	2
Actualizaciones de tratamiento.....	3
Pregunta al experto.....	3
Foco comunitario.....	4
Ley de reducción de cáncer hereditario.....	4
Foco de recursos.....	4

Sobre ICARE

ICARE sigue creciendo rápidamente y llega a casi 5,000 participantes, incluyendo más de 1,350 personas con mutaciones de *BRCA1/2* y más de 1,300 personas con otras mutaciones de cáncer hereditario. Los participantes de ICARE representan 50 estados de los EEUU, el Distrito de Columbia, y 24 países de todo el mundo. Si ha sido afectado por el cáncer hereditario o es un proveedor de atención de salud que atiende a pacientes afectados por el cáncer hereditario, visite nuestro sitio web (inheritedcancer.net) para aprender más sobre ICARE y cómo puede beneficiarse participar en nuestros esfuerzos.

¡Únase a ICARE para participar en nuevos esfuerzos de investigación!

Tenemos esfuerzos de investigación para:

- Mejorar la prestación de atención de seguimiento para las personas con mutaciones de cáncer hereditario mediante la realización de un ensayo clínico a través del cual proporcionamos recursos en línea gratuitos.
- Comprender mejor el desarrollo de cáncer de mama en aquellas con mutaciones de *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1* y *BRCA2* por realizar más pruebas genómicas en los tumores de cáncer de mama y muestras de saliva

¡Únase a ICARE para ser evaluado para estos esfuerzos enfocados!



Mensaje de Bienvenido

En estos tiempos difíciles, esperamos que a usted y a sus seres queridos les esté yendo bien – aunque lo peor de la pandemia puede haber quedado atrás, seguimos inquietos a medida que surgen conflictos en todo el mundo y esperamos paz y justicia para quienes experimentan una agitación tan injusta. Las disparidades experimentadas por las poblaciones en todo el mundo han seguido siendo un foco consistente de nuestros esfuerzos, y se han vuelto más ampliamente reconocidas entre las poblaciones. De hecho, un estudio reciente informó el desarrollo de un modelo en asiáticos para predecir con mayor precisión la posibilidad de una mutación *BRCA*.¹ Otro estudio informó el desarrollo de un modelo nuevo para predecir el riesgo de cáncer de mama en mujeres negras en los E.E.U.U..² Esto contrasta con modelos anteriores, que se desarrollaron en mujeres blancas, pero se usaron en mujeres negras (que subestimaron los riesgos). A medida que nos esforzamos por lograr la equidad en la salud entre las poblaciones, recientemente escribí un editorial para resaltar la importancia de promover la diversidad en la investigación genómica.³ Este es un problema ético para garantizar que todas las poblaciones pueden beneficiar igualmente de los avances genómicos, como la predicción de riesgos basada en las puntuaciones de riesgo. Además, debemos garantizar la diversidad en la participación de los ensayos clínicos, para garantizar que los resultados de estos ensayos nos beneficien a todos, como lo destaca un editorial dirigido por mi colega, la Dra. Sonya Reid.⁴

ICARE nos ha permitido a realizar investigaciones enfocadas en los cánceres hereditarios (*resaltados en el recuadro de la izquierda*). Uno de nuestros estudios es un ensayo que ofrece recursos en línea gratuitos con el objetivo de mejorar la atención para las personas con cáncer hereditario (detalles adicionales disponibles en <https://inheritedcancer.net/impact-study>). Nosotros y nuestros colegas también continuamos enfocándonos en los esfuerzos de investigación de *PALB2* para comprender mejor los riesgos y los resultados del cáncer de mama. Recientemente hemos ampliado estos esfuerzos para realizar estudios genómicos adicionales sobre tumores de cáncer de mama y el ADN de línea germinal para aprender más sobre el desarrollo del cáncer de mama en portadores de *PALB2*, *ATM*, *CHEK2*, *BRCA1* y *BRCA2*. Esperamos que este tipo de trabajo conduzca a una mejor comprensión del desarrollo tumoral entre aquellos con cáncer hereditario y contribuirá a resultados mejores.

Agradecemos sinceramente a nuestros participantes y proveedores por su continuo apoyo y asociación mientras esforzamos por “Terminar el ciclo de cáncer hereditario a través de la investigación, la educación, y la involucración”. ¡Regularmente publicamos información recién publicada en las redes sociales y hemos incluido enlaces a nuestras publicaciones a lo largo de este boletín (ver referencias), para cualquier persona interesada en consultarlas!

Con nuestro sincero agradecimiento,

Tuya Pal

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

¹Hong Ang et al. *J Clin Oncol*. 2022 Feb. PMID: 35143328. Social media poster t March 25th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post32522>; ²Palmer et al. *J Clin Oncol*. 2021 Dec. PMID: 34623926. Social media post December 23rd, 2021. Available at: <https://tinyurl.com/post122321>; ³Pal. *Genet Med*. 2021 Nov. PMID: 34906472.

ATM y cáncer de páncreas

Un nuevo artículo informó que los riesgos de cáncer de páncreas son más de 6 veces mayores en personas con una mutación ATM. Los riesgos de cáncer de páncreas por edad fueron:

- › 1,1% a los 50 años
- › 6,3% a los 70 años
- › 9,5% a los 80 años



Hsu, et al. *JAMA Oncol.* 2021 Sep. PMID: 34529012. Social media post October 1st, 2021. Available at: <https://tinyurl.com/post100121>.

CDH1 y cáncer del estómago

Un estudio reciente de mujeres con cáncer de mama lobulillar debido a mutaciones en CDH1 encontró altas tasas de cáncer de estómago no detectado (con características de anillo de sello). Los hallazgos sugirieron que entre portadores de CDH1, había riesgos muy altos de cáncer de estómago, incluso cuando no había antecedentes familiares de cáncer de estómago.

Gamble et al. *JAMA Surg.* 2021 Oct. PMID: 34643667. Social media post January 11th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post11122>.

El síndrome Li-Fraumeni y riesgos de cáncer

Un nuevo estudio informó sobre las diferencias en las mutaciones de TP53 entre los pacientes que cumplieron y los que no cumplieron con los criterios de pruebas del síndrome Li-Fraumeni (SLF). Se identificaron varias variantes varias veces en aquellos que cumplieron y no cumplieron con los criterios clínicos de SFL: p.R175, p.G245, p.R248, p.R273, and p.R282. Otras variantes se encontraron exclusivamente en los del grupo SFL: p.M133T, p.P152L, p.C275Y, p.C275*, p.R337C, p.R342*, y p.R342P. Una variante se encontró exclusivamente en pacientes con SFL atenuado (es decir, menos cánceres vistos): p.R110L. Aquellos que cumplieron con los criterios de las pruebas genéticas de SFL tenían mayor probabilidad de tener tumores suprarrenales, cerebrales, de tejido conectivo y óseos en etapas tempranas; por el contrario, aquellos que no cumplieron con los criterios tenían mayor probabilidad de tener cáncer de mama y otros cánceres (incluidos cánceres de pulmón, ovario, riñón páncreas), con casi una mitad de los cánceres presentando después de los en 45 años.

Kratz, et al. *JAMA Oncol.* 2021 Dec. PMID: 34709361. Social media post Decer 21st, 2021. Available at: <https://tinyurl.com/post122121>.



Puntuaciones de riesgo poligénico y genes de cáncer de mama hereditario:

BRCA1/2, PALB2, CHEK2, & ATM

Las resonancias magnéticas de mama se recomiendan en mujeres con un riesgo por vida de >20% de cáncer de mama. Un nuevo estudio mostró que los riesgos de cáncer de mama en portadores de BRCA1, BRCA2 y PALB2 permanecieron más altos de 20%, independientemente de si se realizaron puntuaciones de riesgo poligénico, lo que sugiere que esto es de ayuda limitada para refinar la detección. Por el contrario, las puntuaciones de riesgo poligénico redujeron los riesgos de cáncer de mama a <20% en aproximadamente 1/3 de las portadoras de CHEK2 y casi la mitad de las portadoras de ATM, lo que significa que no se necesiten exámenes de detección. Esta información se puede utilizar en el futuro para prevenir la detección excesiva y refinar el manejo del riesgo.

Gao et al. *J Clin Oncol.* 2021 Aug. PMID: 34101481. Social media post Februarv 8th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post20822>.

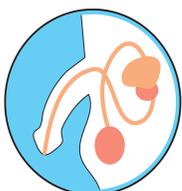
BRCA1/2 y riesgos de cáncer masculino

Un estudio internacional reciente encontró que los hombres portadores de BRCA1 y BRCA2 tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, páncreas y estómago. Además, se descubrió que los hombres portadores de BRCA2 tenían un mayor riesgo de cáncer de próstata. Consulte la siguiente table para conocer los niveles específicos de riesgo:

Tipo de cáncer	BRCA1		BRCA2	
	Riesgo relativo	Riesgo absoluto a los 80 años	Riesgo relativo	Riesgo absoluto a los 80 años
mama	4,3 veces mayor	0,4%	44 veces mayor	3,8%
páncreas	2,4 veces mayor	2,9%	3,3 veces mayor	3,0%
estómago	2,2 veces mayor	1,6%	3,7 veces mayor	3,5%
próstata	~	~	2.2 veces mayor	27%

Li et al. *J Clin Oncol.* 2022 Jan. PMID: 35077220. Social media post January 28th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post12822>.

El síndrome Lynch y cáncer de próstata



Un nuevo estudio sugiere que hombres con ciertas mutaciones de MSH2 y MSH6 tienen un mayor riesgo de cáncer de próstata y pueden ser candidatos para la prueba de PSA.

Bancroft et al. *Lancet Oncol.* 2021 Nov. PMID: 34678156. Social media post December 17th, 2021. Available at: <https://tinyurl.com/post121721>.

BRCA1/2: Anticonceptivos orales y cáncer de mama



Un nuevo estudio encontró que entre portadoras de BRCA1/2, el uso de los anticonceptivos orales redujo el riesgo de cáncer a lo largo de la vida, aunque al principio aumentan los riesgos de cáncer de mama, ovario y de endometrio.

Schrijver et al. *J Natl Cancer Inst.* 2022 Jan. PMID: 35048954. Social media post February 15th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post21522>.

Actualizaciones del tratamiento de cáncer hereditario

Portadoras de síndrome Lynch con cáncer de útero avanzado: tratamiento con Pembrolizumab

Mujeres con síndrome Lynch tienen un alto riesgo de cáncer de útero. El tipo de cáncer de útero que desarrollan tiene las características tumorales de ser 'MSI-H'. Un nuevo estudio indicó que el tratamiento con pembrolizumab (Keytruda) resultó beneficioso en pacientes con cáncer de útero avanzado con MSI-H.¹

Pacientes de Von Hippel-Lindau: Tratamiento de tumores con Belzutifan

El 13 de agosto de 2021, la Administración de Drogas y Alimentos de los E.E.U.U. (FDA) aprobó belzutifan (Welireg), para pacientes adultos con enfermedad von Hippel-Lindau (VHL) que necesitan tratamiento para cáncer de células renales, hemangioblastomas del sistema nervioso central, o tumores neuroendocrinos pancreáticos que no requieren cirugía inmediata. Un estudio reciente informó que belzutifan fue un tratamiento útil en pacientes con carcinoma de células renales que tienen enfermedad de VHL.²

Portadoras de BRCA1/2 con cáncer de mama en etapa temprana: tratamiento con Olaparib

El 30 de noviembre de 2021, la FDA otorgó una revisión prioritaria a olaparib para el tratamiento adyuvante de ciertos pacientes con cáncer de mama de alto riesgo. Esto se aplica al uso del agente por pacientes con cáncer de mama temprana de alto riesgo, mutado en BRCA, HER2 negativo, que recibieron la quimioterapia antes o después de la cirugía.³

Portadoras de BRCA1/2 con cáncer de ovario: mantenimiento con Olaparib

Un nuevo estudio sugiere que olaparib (inhibidor de PARP) para terapia de mantenimiento por 2 años en portadoras de BRCA con cáncer de ovario avanzado recién diagnosticado prolongó la supervivencia de la siguiente manera – la mediana de supervivencia libre de progresión en el grupo de olaparib fue de 56.0 meses en comparación con el grupo de placebo, en lo que fue de 13,8 meses.⁴

¹O'Malley et al. *J Clin Oncol.* 2022 Jan. PMID: 34990208. Social media post March 1st, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post30122>; ²Jonasch, et al. *N Engl J Med.* 2021 Nov. PMID: 34818478. Social media post January 21st, 2022. Available at <https://tinyurl.com/post12122>; ³Social media post December 6th, 2021. Available at: <https://tinyurl.com/post120621>; ⁴Banerjee et al. *Lancet Oncol.* 2021 Dec. PMID: 34715071. Social media post January 4th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post10422>.

Pregunta al experto

La siguiente pregunta fue abordada por la fundadora de ICARE, la Dra. Tuya Pal, y su colega de oncología, la Dra. Sonya Reid. La Dra. Pal es Profesora de la Medicina Genética, Profesor Ingram de la Investigación de Cáncer, y Director Asociado para Disparidades de Salud de Cáncer en Vanderbilt-Ingram Cancer Center. La Dra. Reid es Profesor Asistente de Hematología/Oncología en Vanderbilt University Medical Center. Las Dras. Pal y Reid trabajan en colaboración para comprender mejor el cáncer de mama hereditario y las disparidades de la salud del cáncer.



Tuya Pal, MD, FACMG



Sonya Reid, MD, MPH

¿Qué tipos específicos de cáncer de mama ocurren en cánceres de mama hereditarios? ¿Tener una forma hereditaria de cáncer de mama afecta la supervivencia?

Durante mucho tiempo, sabemos que la mayoría de los cánceres de mama en las portadoras de BRCA1 son triples negativos, que también son más comunes en portadoras de BRCA2 y PALB2, aunque no componen la mayoría de los cánceres de mama en estas mujeres. Un estudio internacional reciente mostró que la patología de cáncer de mama y otras características clínicas difieren según el gen de cáncer de mama hereditario,¹ como se muestra en la tabla.

Gen	Característica de cáncer de mama
RAD51C RAD51D BARD1	Asociado con cáncer de mama triple negativo
CHEK2	Asociado con menor frecuencia con cáncer de mama triple negativo
BRCA1	Riesgos más altos de cáncer de mama triple negativo
BRCA2 PALB2	Se ven todos los subtipos de cáncer de mama, con ligera sobrerrepresentación de cáncer de mama triple negativo
ATM	Asociado con cáncer de mama triple negativo de alto grado
CHEK2	Asociado con enfermedad con receptor hormonal negativo, Her2 positivo
TP53	Asociado con enfermedad HER2 positivo, con o sin positividad del receptor hormonal

También hemos estado analizando esta pregunta en los participantes de ICARE, y hemos encontrado resultados similares, lo que presentamos en la reunión anual del Colegio Americano de la Genética Médica (ACMG).² Más allá de las características tumorales, estamos intentando a comprender mejor la genómica de los tumores en personas con cáncer de mama y un gen de cáncer de mama hereditario y estamos en proceso de realizar un estudio para aprender más sobre estos cánceres. Esta información podría decirnos más sobre cómo estos tumores desarrollan y darnos más pistas sobre cómo tratarlos mejor. **¡Agradecemos a nuestros participantes de ICARE, quienes han hecho posible estos esfuerzos!**

Con respecto a la supervivencia para las formas hereditarias de cáncer de mama, la mayoría de los estudios hasta la fecha han sugerido que los resultados de estas mujeres no difieren de las mujeres con cáncer de mama esporádico. Más recientemente, un estudio encontró que hubo MEJORES resultados a corto plazo entre las mujeres con cáncer de mama triple negativo y mutaciones BRCA1 o BRCA2 (que también se observó en aquellas con cáncer de ovario y mutaciones BRCA2, BRIP1, RAD51C, o ATM mutaciones). Estos hallazgos pueden ser tranquilizadores para las personas con mutaciones genéticas heredadas relacionadas al cáncer de mama y de ovario.³

¹Breast Cancer Association Consortium. *JAMA Oncol.* 2022 Jan. PMID: 35084436. Social media post February 1st, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post20122>; ²Shah et al. *Breast Cancer Characteristics Among Women with Hereditary Breast Cancer.* 2022 ACMG Annual Clinical Genetics Meeting, Nashville, TN. Abstract available at <https://tinyurl.com/ACMGeP059>; ³Kurian et al. *J Natl Cancer Inst.* 2021 Aug. PMID: 34373918. Social media post February 18th, 2022. Available at: <https://tinyurl.com/post21822>.

Foco comunitario

Las pruebas genéticas sonaban como un concepto futurístico cuando nos llamó la atención originalmente. Sonaba algo a los gustos de la clonación. Realmente no comprendíamos qué era y por qué era importante, sino que pensábamos que sonaba como algo salido de la ciencia ficción. Afortunadamente, nuestros proveedores médicos y consejeros genéticos se quedaron con nosotros hasta que comprendimos el beneficio.

Al crecer, nuestra familia fue bendecida y no fue afectada por el cáncer. No tuvimos ningún miembro inmediato de la familia tratado ni diagnosticado con cáncer en nuestra niñez. Estábamos familiarizados con el término cáncer, pero no sabíamos lo que SIGNIFICA. Todo eso cambió cuando teníamos poco más de 20 años cuando nuestra madre fue diagnosticada con cáncer de útero. Ya había pasado por la menopausia y por eso supo cuando sangraba que algo estaba mal. A menudo nos preguntamos qué habría pasado si ella hubiera sido más joven cuando el cáncer ocurrió y no tuvo ese indicador.

Afortunadamente, nuestra madre era empleada en Vanderbilt, donde la remitieron al departamento de genética para recibir asesoramiento genético y pruebas genéticas y le diagnosticaron con el síndrome Lynch debido a una mutación en *MSH6*. Nos reunimos con el consejero genético en ese momento, que hizo un gran trabajo al explicar que significaba si tuviéramos una mutación y nos animó a hacernos la prueba. Esto fue a principios de la década 2000, cuando las pruebas costaban miles de dólares; y también nos preocupaba que, si tuviéramos la mutación, se podría considerar una condición preexistente para las compañías de seguros. Estas preocupaciones y el miedo de escuchar que estábamos potencialmente predisuestos al cáncer nos llevaron a tomar la decisión de no seguir adelante con las pruebas.

Nuestra madre luchó contra su cáncer de útero y se recuperó. Más tarde, le diagnosticaron con cáncer de riñón e incluso más tarde con melanoma. Esto hizo que temporalmente enterráramos nuestras cabezas en la arena aún más. Sin embargo, eventualmente cuando los 20 se convirtieron en los 30 nos dimos cuenta de que esto era algo que no debíamos ignorar. Los seguros cubren las pruebas. La ley establece que no se puede considerar una condición preexistente. Nuestras excusas se nos iban quitando y decidimos que era hora de seguir y ver si teníamos la mutación también. Stefanie fue la primera en reunirse con el asesor genético. La prueba fue tan fácil, usaron saliva, por lo que ni siquiera fue necesario extraer sangre. Poco después, llegaron los resultados que Stefanie había heredado la mutación genética de *MSH6* de nuestra madre. Al ser gemelas idénticas, Meghan sabía que ella también tenía esta mutación, incluso antes de que le hicieron la prueba principalmente como formalidad.

Aunque el diagnóstico inicial de tener una mutación *MSH6* mutación nos daba miedo, nos damos cuenta de que da más miedo no saber. Desde el diagnóstico, ahora somos evaluados todos los años con colonoscopías y exámenes renales debido a nuestros antecedentes familiares. A ambas recientemente nos extirpan el útero y los ovarios de manera preventiva. Tenemos una hermana mayor que recientemente decidió que también quiere hacerse la prueba. Estamos muy agradecidos y no sentimos en paz de que podemos estar preparados para minimizar el impacto que cualquier posible diagnóstico de cáncer tenga en nuestras vidas gracias al seguimiento y atención de nuestro médico. Si aparezca el cáncer, ¡ahora estamos PREPARADAS!

› Stefanie Curtiss y Meghan Durrick

Stefanie ahora tiene dos talleres el año sobre los beneficios de las pruebas genéticas. Meghan ahora actúa como defensora para aquellos que no tienen acceso a atención médica asequible y/o tienen miedo de explorar sus necesidades médicas.



Stefanie Curtiss y Meghan Durrick

Ley de reducción de cáncer hereditario de 2022

El 16 de febrero de 2022, la ley de **Reducción de Cáncer Hereditario** (S.3656) se introdujo al Senado de los E.E.U.U. con el objetivo de garantizar que los beneficiarios de Medicare tengan cobertura para el asesoramiento y las pruebas genéticas del cáncer hereditario que potencialmente pueden salvarles la vida, así como las pruebas de detección recomendadas y procedimientos reductores del riesgo, cuando sean médicamente necesarios y apropiados. Actualmente, Medicare solo cubre las pruebas genéticas para beneficiarios *ya diagnosticados con cáncer* independientemente de si hay cáncer o una mutación genética conocida en la familia. Por lo tanto, si alguien sin cáncer se encuentra tener una mutación heredada que aumenta el riesgo de cáncer (por ejemplo, *BRCA1/2*), es posible que Medicare no cubra las pruebas de detección recomendadas y/o cirugías reductoras del riesgo.

Ayude al garantizar que estos servicios que salvan vidas sean accesibles a los pacientes de Medicare por enviar un correo electrónico a los miembros del Congreso para pedirles que apoyen este importante proyecto de ley a <https://tinyurl.com/RHCACQ>. Para más información sobre este proyecto de ley, visite a <https://tinyurl.com/Bills3656> and <https://tinyurl.com/FORCERHCA>.



RECURSO DESTACADO: PDQ® sobre el Instituto Nacional de Genética de Cáncer

¿Busca un lugar para obtener la información seleccionada más reciente sobre cánceres hereditarios? No busque más...



Proporciona resúmenes basados en evidencia sobre los cánceres hereditarios para profesionales de la salud y pacientes



Resúmenes actualizados cada mes basado en una revisión de la literatura publicada



Escrito y mantenido por un consejo editorial multidisciplinario de expertos de la genética, la oncología, y especialidades relacionadas



Resúmenes actualmente disponibles sobre múltiples tipos de cáncer, con resúmenes adicionales en desarrollo

Visite a <https://tinyurl.com/NCIPDQ> and <https://www.cancer.gov/publications/pdq/editorial-boards/genetics> para más información.