



"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

Actualizaciones adicionales de políticas y guías	2
Actualizaciones de riesgo de cáncer.....	2
Avances en el tratamiento.....	3
Pregunte al experto.....	3
Actualizaciones de tratamiento y riesgo de cáncer.....	4
Esfuerzos de investigación sobre el cáncer hereditario....	4

Sobre ICARE

ICARE ha seguido creciendo rápidamente, llegando a casi 6500 participantes, incluyendo más de 1600 portadores de *BRCA1/2* y más de 1500 otros portadores de gen de cáncer hereditario. Los participantes de ICARE representan los 50 estados de los E.E.U.U., el Distrito de Columbia, las Islas Vírgenes, y 25 otros países mundialmente. Si ha sido afectado por cáncer hereditario o es un proveedor que atiende a pacientes afectados por cáncer hereditario, visite nuestro sitio web (InheritedCancer.net) para aprender más sobre ICARE y ver como participando en nuestros esfuerzos le puede beneficiar.

Síganos @inheritedcancer



Mensaje de bienvenida

El ritmo de descubrimiento en el campo de los cánceres heredados continúa progresando rápidamente, por lo que tenemos muchas actualizaciones interesantes para compartir con usted. Varios estudios de investigación recientemente publicados han **incluido participantes de ICARE**, como un estudio que encontró resultados prometedores de una intervención telefónica de comportamiento entregada por consejeros genéticos que puede aumentar la adopción de cirugía de reducción de riesgo de los ovarios y las trompas de Falopio en portadores de *BRCA1* y *BRCA2*.¹ Este estudio destaca el valor de las estrategias de prueba para mejorar la atención de seguimiento en aquellos con riesgo de cáncer heredado, y está en línea con el ensayo IMPACT que estamos llevando a cabo actualmente entre aquellos con mutaciones genéticas de cáncer heredado (si está interesado en participar, consulte la última página de este boletín para obtener detalles). Otros estudios entre portadores de *BRCA* que incluyeron información de participantes de ICARE muestran los bajos riesgos tanto de desarrollar como de morir de cáncer de mama después de una mastectomía preventiva,² menor riesgo de muerte por cualquier causa después de quitar ambos ovarios y trompas de Falopio,³ y menor riesgo de muerte específica por cáncer de mama con detección por MRI.⁴ Queremos aprovechar de nuevo la oportunidad para agradecer sinceramente a nuestros participantes y proveedores por su apoyo y colaboración en nuestra lucha "Para poner fin al ciclo del cáncer heredado a través de la investigación, la educación y el compromiso".

Con nuestra gratitud sincera,

Tuya Pal, MD, FACMG on behalf of the ICARE Team

¹Metcalfe, et al. *Cancer Med.* 2023;12(17):18246-18257. PMID:37602539. Social media post Oct 12th, 2023. Available at <https://tinyurl.com/post101223>; ²Metcalfe, et al. *Br J Cancer.* 2024;130(2):269-274. PMID:38030749. Social media post Feb 27th, 2024. Available at <https://tinyurl.com/post22724>; ³Kotsopoulos, et al. *JAMA Oncol.* 2024;Online ahead of print. PMID:38421677. Social media post March 5th, 2024. Available at <https://tinyurl.com/post3524>; ⁴Lubinski, et al. *JAMA Oncol.* 2024;Online ahead of print. PMID: 38421676. Social media post March 5th, 2024. Available at <https://tinyurl.com/post3524>.

Actualizaciones a las pautas de la Red Comprensiva Nacional de Cáncer (o NCCN, por sus siglas en inglés)

Evaluación de alto riesgo genética/familiar: Cáncer de mama, ovario y páncreas – Publicado el 12 de febrero del 2024 (V3.2024)

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

Riesgos de cáncer de mama contralateral en pautas actualizadas: Guía ampliada sobre cánceres ginecológicos en portadores de *BRCA1/2*:

Gen	Riesgo acumulativo de cáncer de mama contralateral	Fuerza de evidencia
<i>ATM</i>	Riesgo de 10 años: 4%	Limitado
<i>BRCA1</i>	Riesgo de 20 años: 30-40% Riesgo de 15 años en mujeres premenopáusicas: >20%	Fuerte
<i>BRCA2</i>	Riesgo de 20 años: 25% Riesgo de 15 años en mujeres premenopáusicas: >20%	Fuerte
<i>CHEK2</i>	10-year risk: 6-8%	Limitado
<i>PALB2</i>	10-year risk: 5-8%	Limitado
<i>RAD51C</i>	10-year risk: <2% ^a	Limitado
<i>RAD51D</i>	10-year risk: <2% ^a	Limitado
<i>TP53</i>	10-year risk: 18-49%	Fuerte

^a Igual que el cáncer de mama esporádico

Guía ampliada sobre cánceres ginecológicos en portadores de *BRCA1/2*:

- › Consideraciones reproductivas
- › Reducción de riesgos quirúrgicos y no quirúrgicos
- › Salpingectomía
- › Consideraciones para histerectomía
- › Terapia de reemplazo hormonal (TRH) después de la extirpación de los ovarios para reducir el riesgo

Algunos aspectos destacados relacionados con la TRH incluyen:

- › La menopausia prematura debido a la extirpación reductora del riesgo de los ovarios y las trompas de Falopio puede causar detrimentos en la calidad de vida, así como problemas de salud ósea, cardiovascular, psicosocial, neurológico y sexual.
- › La TRH puede reducir estos riesgos y generalmente **no** está contraindicada.
- › Por lo tanto, se debe discutir la TRH con pacientes premenopáusicas que **no** tienen historia personal de cáncer de mama.

Evaluación de alto riesgo genética/familiar: Cáncer colorrectal – Publicado el 30 de octubre del 2023 (V2.2023)

Consulte las pautas completas de NCCN creando una cuenta gratuita en www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf

- › Selección de pruebas modificada: Las pruebas de panel germinal deben incluir como mínimo los siguientes genes asociados con riesgo de cáncer colorrectal: *APC*, *MUTYH*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*, *BMP1A*, *SMAD4*, *PTEN*, *STK11*, *TP53*.
- › Variante patogénica monoalélica/heterocigoto de *MUTYH* (portador): revisado para indicar "sin aumento de riesgo".
- › Los criterios para la evaluación del síndrome Lynch basados en la historia personal o familiar de cáncer se expandieron desde la historia personal de cáncer colorrectal y/o endometrial a cualquier cáncer relacionado con el síndrome de Lynch.
- › Por favor, consulte las pautas para muchas revisiones adicionales basadas en los resultados de la detección de tumores; y para la refinación en la atención basada en tener un gen predisponente heredado para el cáncer colorrectal.

Nuevas pautas publicadas por ASCO-Sociedad de Oncología Quirúrgica: Pruebas de la línea germinal en pacientes con cáncer de mama

En enero de 2024, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) en conjunto con la Sociedad de Oncología Quirúrgica publicaron nuevas pautas para las pruebas de la línea germinal en pacientes con cáncer de mama, que incluyen lo siguiente:

- › Ofrecer pruebas *BRCA1/2* a todos los pacientes diagnosticados con cáncer de mama a los 65 años o menos.
- › Para aquellos que se someten a pruebas *BRCA1/2*, también se debe ofrecer pruebas para otros genes de cáncer hereditario según su historia personal o familiar.
- › Se debe ofrecer pruebas para otros genes de **ALTA** penetrancia, como *PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11* y *CDH1*, a pacientes apropiados, ya que las mutaciones en estos genes podrían informar el tratamiento médico, influir en la toma de decisiones quirúrgicas, refinar las estimaciones de riesgos de cáncer secundario e informar la evaluación del riesgo familiar.
- › Se puede ofrecer pruebas para genes de penetrancia **MODERADA**, como *ATM*, *CHEK2*, *RAD51C*, *RAD51D* y *BARD1*, a pacientes apropiados que se someten a pruebas de *BRCA1/2*. Mientras las mutaciones en estos genes pueden informar sobre los riesgos de un segundo cáncer primario o la evaluación del riesgo familiar, actualmente no ofrecen beneficios de tratamiento para pacientes con cáncer de mama.
- › Al decidir cuáles pruebas de panel multigénicas específicos pedir, los proveedores deben tomar en cuenta la historia personal y familiar del paciente. Por lo tanto, un proveedor con experiencia en genética clínica del cáncer puede ser útil para seleccionar un panel específico o interpretar los resultados. Además, se debe proporcionar suficiente información al paciente antes de que se pide la prueba, para que puedan dar su **CONSENTIMIENTO INFORMADO** para realizarla.



“...Cuando decidiendo cuáles pruebas de panel multigénicas específicas pedir, los proveedores deben tomar en cuenta la historia personal y familiar del paciente...”

- › **+** Las personas con resultados **POSITIVOS** de la prueba deben recibir asesoramiento genético individualizado posterior a la prueba y se les debe ofrecer una remisión a un proveedor con experiencia en genética clínica de cáncer.
- › **?** Las personas con un resultado de prueba de Variante de Significado Incierto (**o VUS, para sus siglas in inglés**) deben ser informados que el resultado no debería alterar el tratamiento. Además, se debe hacer saber a los pacientes que los resultados de VUS se pueden reclasificar en el futuro y que se necesita un seguimiento periódico.
- › **—** Las personas con resultados **NEGATIVOS** de la prueba aún pueden beneficiarse del asesoramiento genético si hay antecedentes familiares significativos de cáncer. En este caso, se recomienda la remisión a un proveedor con experiencia en genética clínica del cáncer.

Para una lista completa de recomendaciones en esta pauta, el artículo está disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.02225>

Bedrosian, et al. *J Clin Oncol*. 2024;42(5):584-604. PMID: 38175972. Social media post Jan 5th, 2024. Available at <https://tinyurl.com/post1524>.

El ejercicio aeróbico puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con síndrome Lynch



Un nuevo estudio de investigación entre individuos con síndrome Lynch informó que el ejercicio aeróbico regular e intenso puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal por mejorar la capacidad del sistema inmunológico para detectar y eliminar células potencialmente dañinas. Específicamente, los investigadores inscribieron a 21 pacientes con síndrome Lynch en un grupo de 1) ejercicio (clases de ciclismo de 45 minutos tres veces por semana) o 2) cuidado usual (una sesión de asesoramiento sobre el ejercicio). Los biomarcadores medidos en ambos grupos mostraron que el grupo de ejercicio tenía niveles reducidos de marcadores inflamatorios en su colon y sangre, en comparación con el grupo de cuidado usual. Estos datos sugieren que el ejercicio puede ser una estrategia para interceptar los cánceres en aquellos con síndrome Lynch, y por primera vez, muestran los posibles efectos biológicos del ejercicio en el sistema inmunológico del colon en pacientes con riesgo de cáncer de colon. Por lo tanto, este estudio sugiere que el ejercicio aeróbico regular e intenso puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con síndrome Lynch, aunque se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para confirmar y ampliar estos hallazgos.

Deng, et al. *Clin Cancer Res*. 2023;29(21):4361-4372. PMID: 37724990. Social media post Nov 15th, 2023. Disponible en <https://tinyurl.com/post111523>.

¿Qué tan bien funcionan las estrategias de manejo de riesgo de cáncer entre los portadores de *BRCA*?

Recientemente se publicaron varios estudios importantes sobre la efectividad de las estrategias de manejo de riesgos en portadores de *BRCA*. Específicamente, un estudio publicado recientemente en el que **se incluyeron participantes de ICARE** sugirió que la mastectomía bilateral preventiva para los portadores de *BRCA* redujo en gran medida el riesgo de desarrollar cáncer de mama por un 80%.¹ Adicionalmente, los hallazgos del estudio mostraron que después de la mastectomía preventiva, la probabilidad de morir de cáncer de mama fue inferior al 1%. Otro estudio muy reciente publicado en portadores de *BRCA1* en el que **también se incluyeron participantes de ICARE** es el PRIMERO en mostrar que la detección a través de la resonancia magnética (MRI) redujo en gran medida el riesgo de muerte por cáncer de mama (cociente de riesgo de 0,23) con una reducción 'estadísticamente significativa' vista para portadores de *BRCA1* (pero no *BRCA2*).²

Al mirar estudios sobre la extirpación preventiva de los ovarios y las trompas de Falopio (llamada salpingo-ooforectomía bilateral o BSO) en portadores de *BRCA*, un estudio publicado recientemente **que también incluyó participantes de ICARE**, mostró que la extirpación de ambos ovarios y trompas de Falopio redujo el riesgo de muerte por cualquier causa ('mortalidad por todas las causas').³ El cociente de riesgo ajustado por edad para *BRCA1* fue 0,28 y para *BRCA2* fue 0,43. Otro estudio mostró que la BSO después de cirugía de cáncer de mama en portadores de *BRCA* redujo el riesgo de muerte.⁴ Específicamente, entre casi 500 portadores de *BRCA* tratados en un solo centro en Italia, la BSO redujo significativamente el riesgo de muerte (cociente de riesgo [HR], 0,40; IC del 95%, 0,25-0,64; $P < 0,001$), con el efecto más fuerte en portadores de *BRCA1* (HR, 0,35; IC del 95%, 0,20-0,63; $P = 0,001$), aquellos con enfermedad triple negativa (HR, 0,21; IC del 95%, 0,09-0,46; $P = 0,002$) y aquellos con carcinoma ductal invasivo (HR, 0,51; IC del 95%, 0,31-0,84; $P = 0,008$). Estos hallazgos destacan la importancia potencial de considerar la BSO, específicamente en portadores de *BRCA* con un diagnóstico de cáncer de mama.

“...en portadores de *BRCA*
...extirpar ambos ovarios y
trompas de Falopio redujeron
el riesgo de muerte por
cualquier causa...”

Como se destaca en la sección ginecológica recientemente actualizada de las Pautas de Cáncer Familiar/Genético de Mama, Ovario y Páncreas de NCCN, es importante considerar la BSO en portadores de *BRCA*, pero la BSO lleva a la menopausia quirúrgica en aquellos que están premenopáusicas. Un nuevo estudio mostró una disminución en la preocupación por el cáncer con el tiempo en la mayoría de los portadores de *BRCA* que se sometieron a la extirpación preventiva de sus ovarios y trompas de Falopio.⁵ Sin embargo, hubo un subconjunto de pacientes que tenían preocupaciones, y es importante identificar a estos pacientes y tratar de ofrecerles apoyo adicional. Además, como hemos destacado en la actualización de las pautas y en nuestra sección 'Pregunte al experto' (ver a continuación), el tratamiento de reemplazo hormonal puede ser una consideración para reducir los síntomas de la menopausia después de la extirpación de los ovarios en portadores de *BRCA* premenopáusicas sin antecedentes de cáncer de mama o cualquier otra contraindicación.

Pregunta al experto

Esta pregunta fue abordada por Ronald D. Alvarez, MD, MBA, profesor y presidente del Departamento de Obstetricia y Ginecología del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt en Nashville, Tennessee. También es el actual vicepresidente de las Pautas de Tratamiento del Cáncer de Ovario de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, por sus siglas en inglés) y ha desempeñado múltiples roles de liderazgo en organizaciones nacionales e internacionales en diversas capacidades. Si tiene una pregunta que le gustaría que se aborde, envíe un correo electrónico a ICARE@vumc.org para su consideración en futuros boletines informativos.



Ronald D. Alvarez, MD, MBA

Q: Tengo 40 años, una mutación de *BRCA1* y no tengo antecedentes de cáncer. Me extirparon preventivamente los ovarios el año pasado por recomendación de mi médico, pero ahora estoy teniendo síntomas severos de la menopausia. ¿El tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) es una opción para mí y esto aumentaría aún más mi riesgo de cáncer de mama?

A: El TRH debe considerarse en mujeres sin antecedentes de cáncer de mama que entran en la menopausia prematuramente debido a la extirpación preventiva de sus ovarios y no tienen ninguna otra razón por la cual no deban tomar TRH. De hecho, la menopausia prematura puede ser perjudicial para la salud ósea, cardiovascular, psicosocial, neurológica y sexual, así como para la calidad de vida en general, y el TRH puede reducir estos efectos secundarios. Es importante discutir la gestión de la menopausia con un ginecólogo u otro profesional de la salud calificado con experiencia en esta área, como se describe recientemente en las Pautas de Cáncer Familiar/Genético de Mama, Ovario y Páncreas de NCCN, Versión 3.2024.

Aunque históricamente ha habido preocupación de que el TRH pueda aumentar el riesgo de cáncer de mama entre aquellos que ya tienen un mayor riesgo de cáncer de mama (por ejemplo, portadores de *BRCA1* y *BRCA2*), los hallazgos a través de estudios observacionales y retrospectivos son tranquilizadores. Específicamente, los estudios de investigación no han mostrado que los portadores de *BRCA* sin antecedentes de cáncer de mama que recibieron TRH tuvieron un mayor riesgo de cáncer de mama.¹⁻³ Además, los estudios han demostrado que el uso de TRH en portadores de *BRCA* puede reducir los efectos secundarios de la menopausia,⁴ similar a lo observado en la población general.⁵ Por lo tanto, aunque sería ideal confirmar estos hallazgos mediante un ensayo clínico aleatorizado, la información actual es tranquilizadora en el sentido de que el TRH no aumenta el riesgo de cáncer de mama en portadores de *BRCA*.⁶

¹Rebeck, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7804-10. PMID: 16219936; ²Eisen, et al. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1361-7. PMID: 18812548; ³Kotsopoulos, et al. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;155(2):365-73. PMID: 26780555; ⁴Vermeulen et al. *Eur J Cancer*. 2017;84:159-167. PMID: 28818705; ⁵Mielke, et al. *Menopause*. 2023;30(11):1090-1097. PMID: 37699239; ⁶Chlebowski RT, Prentice RL. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(19):1341-3. PMID: 18812547.

Actualizaciones en el tratamiento del cáncer de próstata asociado a *BRCA*

Recientemente se publicaron nuevos estudios para guiar las estrategias de tratamiento en hombres con cáncer de próstata y una mutación de *BRCA*. Específicamente, un estudio reciente sugirió que la quimioterapia basada en platino puede ser tan efectiva como los inhibidores de PARP para individuos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y con *BRCA* positivo.¹ El estudio arroja luz sobre las opciones

“...la quimioterapia basada en platino puede ser tan efectiva como los inhibidores de PARP para individuos con cáncer de próstata resistente metastásico a la castración y con *BRCA* positivo ...”

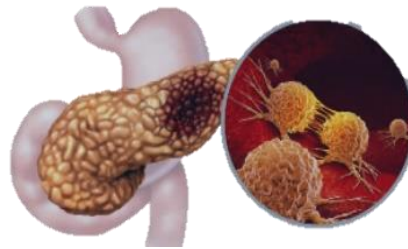
de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata avanzado. Más recientemente, otro estudio de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente

a la castración asociado con *BRCA* tratados con un inhibidor de PARP (Olaparib) tuvo una mejor supervivencia independientemente de si la mutación era germinal o somática.² Esto destaca la importancia de las pruebas de tumores para ayudar a guiar el tratamiento del cáncer.

¹Fazekas, et al. *Eur Urol Oncol.* 2023;5:2588-9311(23)00174-8. PMID: 37722977. Social media post Jan 3rd, 2024. Available at <https://tinyurl.com/post1324>; ²Mateo, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(5):571-583. PMID: 37963304. Social media post Feb 20th, 2024. Available at <https://tinyurl.com/post22024>.

Riesgo heredado en pacientes con cáncer de células acinares pancreáticas

En un estudio sobre un tipo raro de cáncer de páncreas, llamado cáncer de células acinares pancreáticas (PACC), más de un tercio (36,7%) de un total de 49 pacientes con PACC tuvo una mutación en un gen heredado de cáncer. El gen más comúnmente mutado fue *BRCA2* (12), y otros genes incluyeron *BRCA1* (1), *PALB2* (2), *ATM* (2) y *CHEK2* (1). Cabe destacar que los pacientes con PACC generalmente



tienen un mejor pronóstico que los pacientes con el carcinoma de células ductales pancreáticas más común. Estos hallazgos sugieren que todos los pacientes con PACC deben someterse a pruebas

genéticas, las cuales pueden guiar el tratamiento y la detección temprana. Además, Los autores del estudio sugirieron que el PACC debería considerarse uno de los tipos de cáncer relacionados con las mutaciones de *BRCA*.

Mandelker, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5151-5162. PMID: 37607324. Social media post Oct 29th, 2023. Available at <https://tinyurl.com/post102923>.

Esfuerzos de investigación de cáncer hereditario

¡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.



Caracterización genómica de cáncer de mama: *BRCA1/2, PALB2, ATM, y CHEK2*

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.

Elegibilidad: Cáncer de mama invasivo y resultado positivo confirmado en Invasivo *BRCA1/2, PALB2, ATM, y/o CHEK2*.

Progreso: Se han enviado más de 150 tumores de cáncer de mama de participantes de ICARE para análisis tumorales adicionales.



Pruebas genómicas para identificar tratamientos

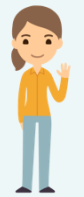


Estudio de mejorar la atención después de las pruebas de cáncer hereditario (o IMPACT, por sus siglas en inglés)

Objetivo: Mejorar la atención de seguimiento después de las pruebas de cáncer hereditario para aquellos con resultado positivo.

Elegibilidad: Mutación en un gen hereditario que predispone al cáncer.

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



Identificar cáncer hereditario



Guiar la detección y prevención de cáncer



Compartir resultados con miembros de la familia

Inscríbese en TIPS para recibir educación y evaluación GRATUITA sobre el riesgo de cáncer hereditario por escanear el código QR o visitar <https://redcap.link/TIPS>

Already had genetic testing for inherited cancer and want more information about your results?
OR
Want information and guidance BEFORE testing?

Scan the QR Code

Learn more →

We provide free education about inherited cancer risk through our TIPS study.

How to participate →

Once you complete our questionnaire, we provide:

• An automatically generated drawing of your family tree

Based on the information you provide, you will also receive:

• An assessment to interpret your results or tell you if you are at high risk for having inherited cancer

Join today to receive free education and assessment about inherited cancer risk!

Scan the QR Code