



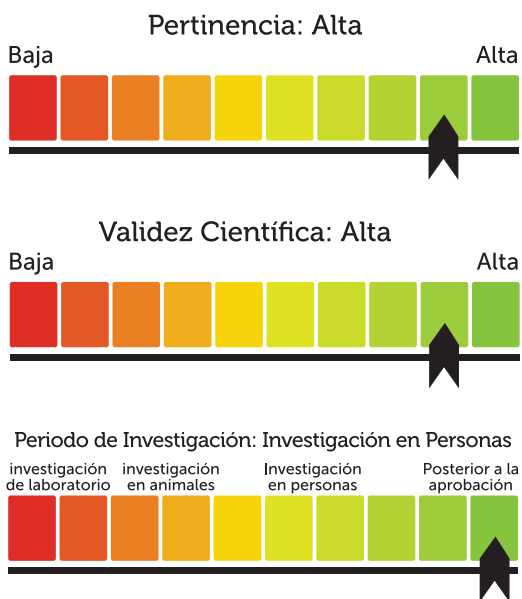
Facing Hereditary Cancer EMPOWERED

XRAY—BEHIND THE HEADLINES



Estudio: Riesgos de padecer cáncer en personas con mutaciones hereditarias en el gen PALB2

En el estudio de mayor tamaño realizado hasta la fecha en personas con mutaciones hereditarias en el PALB2, este gen se relacionó con un mayor riesgo de por vida de padecer cáncer de mama (hombres y mujeres), cáncer de ovario y de páncreas, pero no se relacionó con el cáncer de próstata o colorrectal. (publicado el 7/1/21)



Esta investigación es de mayor interés para:

- Personas con mutaciones hereditarias en el PALB2

Esta investigación también es de interés para:

- Mujeres con cáncer de mama
- Hombres con cáncer de mama
- Personas con cáncer de ovario
- Personas con cáncer de próstata
- Personas con antecedentes familiares de cáncer
- Personas con una mutación genética relacionada con el riesgo de padecer cáncer
- Previamente (personas con predisposición genética a un cáncer)
- Personas recién diagnosticadas con cáncer

RESUMEN SOBRE EL ESTUDIO

¿De qué se trata el estudio?

En este estudio, el objetivo de los investigadores era calcular los riesgos de padecer cáncer de mama (mujeres y hombres), ovario, páncreas, próstata y colorrectal en personas con mutaciones hereditarias en el gen PALB2.

¿Por qué es importante este estudio?

Las personas con una mutación hereditaria en el PALB2 necesitan saber el nivel de riesgo

que tienen de padecer cáncer con el objetivo de tomar decisiones médicas informadas. El conocimiento del nivel de riesgo individual propicia que las personas tomen decisiones informadas sobre la vigilancia del cáncer, medicamentos o cirugías preventivas y posiblemente sobre cuestiones relacionadas con la planificación familiar. El diagnóstico de cáncer puede modificar las opciones de tratamiento.

Resultados del estudio:

El riesgo en 17,906 personas con una mutación hereditaria en el PALB2 de padecer cáncer de mama, ovario y páncreas fue mayor que el riesgo de sus familiares sin una mutación en el PALB2. Los altos niveles de riesgo en las personas con una mutación en el PALB2 incluyeron:

- Riesgo siete veces mayor de padecer cáncer de mama en mujeres
- Riesgo siete veces mayor de padecer cáncer de mama en hombres
- Riesgo tres veces mayor de padecer cáncer de ovario
- Riesgo 2.4 veces mayor de padecer cáncer de páncreas (hombres y mujeres)
- Los altos niveles de riesgo se basan en un modelo donde el riesgo es una presencia constante en la vida de la persona. Los investigadores también analizaron si se ajustan mejor los modelos en los que se presentan variantes en el riesgo según la edad. El modelo que consideró la variante del riesgo según la edad mostró que el riesgo de las mujeres de padecer cáncer de mama disminuyó con la edad. Este modelo sugiere que el riesgo de padecer cáncer de ovario puede aumentar con la edad, pero un modelo de edad constante describió que los datos tenían la misma efectividad.

El estudio identificó los riesgos de padecer cáncer en personas de 80 años de edad con mutaciones en el PALB2:

- Cáncer de mama
 - o 53 % de riesgo en mujeres sin antecedentes familiares
 - o Hasta 76 % de riesgo en mujeres con dos familiares mujeres cercanas con cáncer de mama a la edad de 50 años
 - o 1 % de riesgo en hombres
- Cáncer de ovario
 - o 5 % de riesgo en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de ovario
 - o Hasta 16 % de riesgo en mujeres con dos familiares mujeres cercanas con cáncer de ovario a la edad de 50 años
- Cáncer de páncreas
 - o 2.2 % de riesgo en mujeres

o 2.8 % de riesgo en hombres

- **Los riesgos de padecer cáncer de próstata o colorrectal no fueron mayores en las personas con mutaciones en el PALB2.**

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas:

- Este es el grupo más grande de personas con mutaciones en el PALB2 que se va a estudiar. El tamaño del grupo brinda una mayor confianza en la precisión de los resultados.
- Al analizar únicamente mutaciones en el PALB2 notablemente dañinas (deletéreas), los resultados son más robustos e interpretables que los de estudios anteriores que incluyeron mutaciones de aminoácidos (de sentido erróneo).

Limitaciones:

- Este estudio depende de los autoinformes de información retrospectiva (eventos del pasado). Los estudios retrospectivos pueden presentar un sesgo por retención de información por parte de las personas participantes.
- No se determinó el riesgo de padecer cáncer en las personas con mutaciones de aminoácidos en el PALB2.
- No se determinó el riesgo de padecer cáncer en las personas que tenían una mutación en los genes PALB2 y BRCA. Dado que las proteínas de los genes BRCA y PALB2 trabajan en conjunto para reparar el ADN, el efecto combinado de las mutaciones en estos genes es difícil de predecir.
- No se proporciona información sobre la raza y origen étnico de las personas participantes o si las diferencias en el riesgo varían con base en la raza y origen étnico.

¿Qué significa esto para mí?

- Si usted es una mujer con una mutación hereditaria en el PALB2, usted tiene mayor riesgo de padecer cáncer de mama, ovario y páncreas. Además, el riesgo que tiene de padecer cáncer de mama es más alto si además tiene familiares mujeres cercanas que hayan padecido cáncer de mama a la edad de 50 años.
- Si usted es un hombre con una mutación hereditaria en el PALB2, tiene un mayor riesgo de padecer cáncer de mama y páncreas. Este estudio sugiere que usted puede no tener un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, pero los resultados de otros estudios sugieren que ciertos niveles de riesgo pueden ser mayores.
- Usted puede considerar la opción de consultar a un asesor genético y a su médico sobre la vigilancia o las estrategias preventivas relacionadas con estos

tipos de cáncer.

- Si usted ya recibió un diagnóstico de cáncer y tiene una mutación en el PALB2, consulte con su médico sobre si el estado de la mutación modifica sus opciones o recomendaciones de tratamiento.

ANÁLISIS DETALLADO DE LA INVESTIGACIÓN

Antecedentes del estudio:

En 2007, las mutaciones hereditarias en el gen PALB2 fueron las primeras relacionadas con un mayor riesgo de padecer cáncer de mama. La proteína producida por el gen PALB2 interactúa con las proteínas del BRCA para ayudar a las células en la reparación del ADN. Su nombre se deriva de Partner And Localizer of BRCA2 (Socio y localizador del BRCA2). Un amplio grupo de investigación internacional calculó que el riesgo de las mujeres con una mutación en el PALB2 de padecer cáncer de mama era de 14 por ciento a la edad de 50 años y de 44 por ciento a la edad de 80 años, con base en un estudio que comprendió a 154 familias. En la actualidad, el gen PALB2 se incluye en el grupo de pruebas genéticas para las mutaciones hereditarias que aumentan el riesgo de padecer cáncer de mama.

Las mutaciones en el PALB2 se relacionan con un mayor riesgo de padecer cáncer de páncreas y estómago y, de igual forma, con padecer cáncer de ovario y colorrectal. Sin embargo, estos estudios anteriores fueron de menor tamaño y poco convincentes estadísticamente.

Este estudio es la investigación más extensa que se ha realizado a la fecha en personas con mutaciones hereditarias en el gen PALB. Gracias a la gran cantidad de participantes, los investigadores pudieron calcular con mayor exactitud el riesgo de padecer distintos tipos de cáncer en las personas que tienen estas mutaciones.

Los investigadores que participaron en este estudio querían saber:

Los investigadores deseaban calcular los riesgos de padecer cáncer de mama (hombres y mujeres), ovario, páncreas, próstata y colorrectal en personas con mutaciones hereditarias en el PALB2.

Poblaciones que se analizaron en este estudio:

Este estudio analizó la información del cáncer de un amplio grupo de personas con mutaciones en el PALB2 en el Grupo de interés del PALB2. Los participantes incluyeron 524 familias con mutaciones hereditarias y dañinas en el PALB2 de 44 centros de estudio en 21 países. En las familias había al menos un familiar vivo con una mutación dañina. Para este estudio, se excluyó a las familias con mutaciones en el BRCA1 o BRCA2 y únicamente se incluyó a las familias con mutaciones dañinas que causan que las proteínas del PALB2 sean más cortas o estén ausentes. Se excluyó a las familias con mutaciones de aminoácidos (debido a un impacto menor de estas mutaciones en la función de la proteína del PALB2).

Los familiares incluyeron 8,830 mujeres y 9,076 hombres. En este grupo, 852 mujeres y 124 hombres tenían la mutación en el PALB2. Los familiares restantes no tenían mutaciones en el PALB2. La composición de este grupo permitió a los investigadores hacer una comparación entre las personas con o sin mutaciones en el PALB2 quienes tenían antecedentes ambientales y genéticos similares.

Diseño del estudio:

Se utilizó un modelo de prueba llamado “análisis de segregación compleja” para calcular el riesgo relativo. A los familiares se les dio seguimiento desde el nacimiento hasta el momento que recibieron el primer diagnóstico de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanomatoso), edad del deceso, edad de la última consulta de seguimiento, edad de mastectomía preventiva (según los cálculos para el cáncer de mama), edad de ovariectomía bilateral preventiva (RRBSO, por sus siglas en inglés) (según los cálculos para el cáncer de ovario) o al cumplir 80 años de edad, lo que sucediera primero.

Resultados del estudio:

Modelos

Se consideraron varios modelos genéticos. Los cálculos de riesgo se reportaron para el modelo que mejor se ajustara, en este caso fue el modelo para PALB2 más cierto impacto variable de antecedentes familiares adicionales para el riesgo de padecer cáncer de mama y de ovario. Esto quiere decir que los cálculos de riesgo pueden variar dependiendo de si hay o no hay una carga importante de antecedentes familiares de ese tipo de cáncer.

Para la mayoría de los tipos de cáncer, el modelo demostró un riesgo constante de por vida. Sin embargo, para el cáncer de mama y ovario, funcionó mejor un modelo basado en variantes por décadas o un modelo de riesgo constante.

Riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres

Las mujeres con una mutación hereditaria en el PALB2 presentaron un **riesgo siete veces mayor de padecer cáncer de mama** en comparación con las mujeres sin mutación en el PALB2. Este cálculo supone que el riesgo de una mujer de padecer cáncer es constante durante su vida.

Un modelo más adecuado se basó en las variantes de riesgo por década de vida. En estos cálculos, las mujeres con una mutación en el PALB2 corrían mayor riesgo de padecer cáncer de mama a la edad de 25 años —un riesgo 13 veces mayor de padecer cáncer de mama en comparación con las mujeres sin mutación en el PALB2 a la misma edad—. El riesgo disminuyó a la edad de 75 años, edad a la que las mujeres con una mutación en el PALB2 presentaron un riesgo 4.7 veces mayor de padecer cáncer de mama en comparación con mujeres sin mutación en el PALB2 a la misma edad.

El riesgo de por vida de padecer cáncer de mama en mujeres con una mutación en el

PALB2 fue de:

- 17 % a la edad de 50 años
- 53 % a la edad de 80 años (en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama)
 - o El riesgo de padecer cáncer de mama para una mujer con una mutación en el PALB2 y quien tiene dos familiares mujeres cercanas, por ejemplo, madre o hermanas con cáncer de mama a la edad de 50 años, es de hasta 76 %.

Riesgo de padecer cáncer de mama en hombres

Los hombres con una mutación hereditaria en el PALB2 presentaron un **riesgo siete veces mayor de padecer cáncer de mama** en comparación con los hombres sin mutación en el PALB2. Este cálculo supone que el riesgo de las personas de padecer cáncer es constante durante su vida.

El riesgo de por vida de padecer cáncer de mama en hombres con una mutación en el PALB2 fue de:

- 1 % a la edad de 80 años

Riesgo de padecer cáncer de ovario

Las mujeres con una mutación hereditaria en el PALB2 presentaron un **riesgo tres veces mayor de padecer cáncer de ovario** en comparación con las mujeres sin mutación en el PALB2. Este cálculo sugiere que el riesgo de una mujer de padecer cáncer es constante durante su vida.

En el modelo basado en las variantes de riesgo por década de vida, una mujer con una mutación en el PALB2 tenía menor riesgo de padecer cáncer de ovario a la edad de 50 años, riesgo dos veces mayor que las mujeres sin mutación en el PALB2. El riesgo aumentó 4.7 veces a la edad de 75 años en comparación con las mujeres sin una mutación en el PALB2. El modelo constante basado en rangos de edad específicos presentó resultados estadísticamente iguales.

El riesgo de por vida de padecer cáncer de ovario en mujeres con una mutación en el PALB2 fue de:

- 0.6 % a la edad de 50 años
- 5 % a la edad de 80 años (en mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de ovario)
 - o El riesgo de padecer cáncer de ovario para una mujer con una mutación en el PALB2 y quien tiene dos familiares mujeres cercanas, por ejemplo, madre o hermanas con cáncer de mama a la edad de 50 años, es de hasta 16 %.

Riesgo de padecer cáncer de páncreas

Las personas con una mutación en el PALB2 presentaron un **riesgo 2.4 veces mayor de**

padecer cáncer de páncreas en comparación con los familiares sin una mutación en el PALB2. Este cálculo supone que el riesgo de las personas de padecer cáncer es constante durante su vida.

El riesgo de por vida de padecer cáncer de páncreas para las personas con una mutación en el PALB2 fue de:

- 2.2 % a la edad de 80 años para las mujeres
- 2.8% a la edad de 80 años para los hombres

En este estudio no se observó un aumento en el riesgo de padecer cáncer de próstata o colorrectal.

Fortalezas y limitaciones

Fortalezas:

- Este es el grupo más grande de personas con mutaciones en el PALB2 que va a considerarse hasta la fecha. El tamaño del grupo brinda una mayor confianza en la precisión de los resultados.
- Los modelos considerados y el rango resultante de los cálculos de riesgo se presentan de forma clara.
- Al analizar únicamente mutaciones en el PALB2 notablemente dañinas (deletéreas), los resultados son más robustos e interpretables que los de estudios anteriores que incluyeron mutaciones de aminoácidos (de sentido erróneo).

Limitaciones:

- Este estudio depende de los autoinformes de información retrospectiva (eventos del pasado). Los estudios retrospectivos pueden presentar un sesgo por retención de información por parte de las personas participantes.
- No pudo determinarse el riesgo de padecer un segundo cáncer de mama primario en mujeres con mutaciones en el PALB2.
- Únicamente se consideraron personas con mutaciones dañinas conocidas. No se determinó el riesgo de padecer cáncer en las personas con mutaciones de aminoácidos en el PALB2.
- No se determinó el riesgo de padecer cáncer en las personas que tenían una mutación en los genes PALB2 y BRCA. Dado que las proteínas de los genes BRCA y PALB2 trabajan en conjunto para reparar el ADN, el efecto combinado de las mutaciones en estos genes es difícil de predecir.
- No se proporciona información sobre la raza y origen étnico de las personas participantes o si las diferencias en el riesgo varían con base en la raza y origen étnico.

Contexto

Estudios anteriores donde participaron 154 familias presentaron que el cálculo de riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres con una mutación en el PALB2 era de 14 por ciento a la edad de 50 años y de 44 por ciento a la edad de 80 años. Como resultado, los grupos de pruebas genéticas incluyen el gen PALB2 en los análisis de los genes del cáncer de mama hereditario. Los resultados de este estudio coinciden con estudios anteriores de menor tamaño y de menor nivel de seguridad realizados en mujeres y hombres con cáncer de mama.

Se ha reportado una relación con el cáncer de páncreas y estómago y un menor nivel de relación con cáncer de ovario y colorrectal. En general, no existe mucha información disponible sobre estos tipos de cáncer en las personas con mutaciones en el PALB2 conocidas. Los estudios anteriores sobre los riesgos de padecer cáncer de ovario relacionados con el PALB2 arrojaron resultados inconsistentes. Algunos estudios no mostraron aumento alguno, en tanto que en otros se presentaron riesgos considerables pero que fueron menores o no fueron estadísticamente significativos. Considerado como el estudio más extenso realizado a la fecha, contó con la participación de 524 familias, casi 18,000 personas, y proporcionó resultados más definitivos.

Aunque en estudios anteriores se sugería que las mutaciones del PALB2 podían estar relacionadas con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata, este estudio concluyó que no había un mayor riesgo.

Conclusiones

Las mutaciones en el PALB2 aumentan de manera importante el riesgo en mujeres y hombres de padecer cáncer de mama. De igual forma, también existe un alto riesgo de padecer cáncer de ovario y páncreas (mujeres y hombres). Determinar el riesgo de por vida de padecer cáncer para personas con mutaciones hereditarias en el PALB2 permite que esta información se incorpore a los modelos de riesgo para tomar decisiones sobre la atención médica.

Preguntas que debe plantear a su médico:

- Yo tengo una mutación hereditaria en el PALB2. ¿Qué riesgo tengo de padecer cáncer?
- Por la mutación hereditaria en el PALB2, ¿qué opciones preventivas tengo que considerar?
- Si ya fui diagnosticado(a) con cáncer, ¿el estado de la mutación modifica las recomendaciones de tratamiento?
- Tengo antecedentes familiares de cáncer pero no me he hecho una prueba genética, ¿debo considerar hacerme la prueba?
- ¿Cómo me pongo en contacto con un asesor genético?

Estudios clínicos:

NCT02478892 [Preliminary Evaluation of Screening for Pancreatic Cancer in Patients With Inherited Genetic Risk](#). Este estudio analiza la utilidad del ultrasonido endoscópico o de la resonancia magnética (MRI, por sus siglas en inglés) para identificar la presencia de precánceres o cánceres de páncreas en pacientes con alto riesgo, en específico en pacientes con mutaciones en el BRCA1/2, ATM o PALB2.

NCT03568630 [Blood Markers of Early Pancreas Cancer](#). Este estudio analiza los posibles biomarcadores del cáncer de páncreas en fase inicial en personas que tienen un riesgo mayor al promedio de ser diagnosticadas de manera temprana con el objetivo de mejorar la tasa de supervivencia a la enfermedad.

NCT03805919 [Men at High Genetic Risk for Prostate Cancer](#). Este estudio analiza a hombres con mutaciones hereditarias para comprender el nivel de riesgo que tienen de padecer cáncer de próstata y para medir la eficacia de la resonancia magnética como método de detección temprana del cáncer de próstata.

NCT02665195: [Prospective Registry Of MultiPlex Testing \(PROMPT\)](#). PROMPT es un registro de investigación en línea de personas que se han realizado pruebas genéticas. El objetivo del Registro PROMPT es dar seguimiento a las personas que tienen mutaciones o variantes en genes analizados en estos grupos de pruebas, con la finalidad de que los(as) pacientes, médicos e investigadores puedan comprender de manera más clara estos riesgos que no son tan conocidos.

[The Risk Factor Analysis of Hereditary Breast and Ovarian Cancer In Women with BRCA1, BRCA2 or PALB2 Mutations](#) Este estudio busca mejorar la comprensión de los investigadores de cómo los factores hormonales, reproductores y de estilo de vida pueden estar asociados con el cáncer en la población de alto riesgo.

Bibliografía

Yang X, Leslie G, End M, et al., Cancer Risks Associated with Germline PALB2 Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *Journal of Clinical Oncology*; 2021: 38:673-685.

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01907>

Directrices

La NCCN emite recomendaciones preventivas o de vigilancia para las personas con mutaciones hereditarias en el PALB2.

Para cáncer de mama:

- Realizarse al año una prueba de diagnóstico de cáncer de mama mediante estudios de mamografía. Por lo general, iniciar las pruebas de diagnóstico de 5

a 10 años antes de la edad en la que la persona más joven de la familia recibió el diagnóstico, pero nunca después de los 30 años de edad.

- A la edad de 30 años se debe considerar la opción de realizarse una tomosíntesis y una resonancia magnética de los senos con contraste.
- Consulte con su médico sobre la opción de la mastectomía preventiva.
- Las mujeres con mutaciones hereditarias patógenas o posiblemente patógenas que reciben tratamiento contra el cáncer de mama y que no se han sometido a una mastectomía bilateral deben continuar realizándose las pruebas de diagnóstico pertinentes.

Para cáncer de ovario:

- Consulte con su médico sobre la opción de la ovariectomía (RRSO) dependiendo de sus antecedentes familiares.

Para cáncer de páncreas:

Se sigue evaluando la evidencia sobre la utilidad de las pruebas de diagnóstico de cáncer de páncreas en las personas con mutaciones en el PALB2.

- Para las personas con una mutación hereditaria en el PALB2 y familiares con cáncer de páncreas, se debe considerar realizar las primeras pruebas de diagnóstico a la edad de 50 años (o 10 años antes de la edad en la que la persona más joven de la familia presentó cáncer de páncreas).
- Para las personas con una mutación hereditaria en el PALB2 que no tienen antecedentes familiares de cáncer de páncreas, la NCCN no les recomienda que se realicen las pruebas de diagnóstico del cáncer de páncreas.
- La NCCN recomienda que las pruebas de diagnóstico de cáncer de páncreas se realicen en centros de alto volumen, de preferencia en el marco de estudios de investigación.
- Las pruebas de diagnóstico deben realizarse después de tener un debate a fondo en torno a las posibles limitaciones para llevar a cabo la evaluación, incluyendo temas como el costo, alta incidencia de anomalías pancreáticas y dudas acerca de los posibles beneficios de realizarse las pruebas de diagnóstico del cáncer de páncreas.
- Para las personas que presentan anomalías preocupantes en las pruebas de diagnóstico, se considera evaluarlas por medio de una resonancia magnética o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) o ultrasonido endoscópico (EUS, por sus siglas en inglés). Además, considerar intervalos más cortos entre las pruebas de diagnóstico de acuerdo con la opinión del médico. La NCCN destaca que para la mayoría de las lesiones quísticas menores que

se detectan en las pruebas de diagnóstico no es necesario realizar biopsia, extirpación quirúrgica o cualquier otro tipo de intervención.

Para otros tipos de cáncer:

- No hay suficientes investigaciones que muestren los beneficios de la evaluación y prevención para otros tipos de cáncer en las personas que tienen una mutación en el PALB2. Por este motivo, los especialistas recomiendan manejar estos riesgos con base en los antecedentes familiares de cáncer. Los estudios de investigación sobre la evaluación y prevención del cáncer pueden estar disponibles para las personas que tienen mutaciones en el PALB2.

Además, la NCCN recomienda que los pacientes conserven una copia de sus resultados. (Los portales en línea para pacientes son un excelente recurso para tener acceso a resultados de pruebas). Contar con esta información es útil, en especial cuando es necesaria una segunda opinión.

Este estudio/artículo se calificó de la siguiente manera:

Pertinencia: alta

- Este estudio es de mayor interés para las personas con una mutación en el PALB2, pero no es de interés para las personas que no tienen una mutación hereditaria en el PALB2.
- También puede ser de interés para personas con cáncer de mama, ovario o páncreas que no se han realizado una prueba genética, en particular si tienen antecedentes familiares de cualquiera de estos tipos de cáncer.

Validez científica: alta

- Este es el estudio de mayor tamaño realizado hasta la fecha en familias con mutaciones en el PALB2 y es un análisis integral sobre los riesgos del cáncer que abarca distintos tipos de cáncer.
- Este es un estudio retrospectivo bien diseñado. Dado que es un estudio retrospectivo, se pueden presentar posibles limitaciones y sesgos.
- Las consideraciones de estadística y modelos están bien definidas y las conclusiones concuerdan con la información reportada.
- Las conclusiones realizadas se fundamentan en los datos presentados.

Periodo de investigación: posterior a la aprobación