

## Un estudio analiza la relación entre la lactancia materna y el riesgo de menopausia precoz

**Langton CR, Whitcomb BW, Purdue-Smithe SC, et al. Association of parity and breastfeeding with risk of early natural menopause. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1919615**

### Resumen

Los investigadores llevaron a cabo un estudio de cohorte basado en la población dentro de la cohorte del Nurses' Health Study II (1989-2015) que incluyó participantes premenopáusicas de entre 25 y 42 años al inicio del estudio. Las tasas de respuesta fueron del 85 al 90% para cada ciclo, y el seguimiento continuó hasta la menopausia, los 45 años de edad, la histerectomía, la ooforectomía, el diagnóstico de cáncer, las pérdidas durante el seguimiento, la muerte o el final del seguimiento en mayo de 2015. Fueron formuladas hipótesis después de la recolección de datos. La paridad (el número de embarazos que duraron 6 meses o más) se midió al inicio del estudio y cada 2 años. La historia y la duración de la lactancia materna total y exclusiva se evaluaron tres veces durante el seguimiento. El estado de la menopausia y la edad se evaluaron cada 2 años. Al inicio del estudio, se incluyeron en la investigación 108.887 mujeres premenopáusicas de 25 a 42 años (edad media, 34,1 años; 102.246 [93,9%] blancas no hispanas). En modelos multivariados, una mayor paridad se asoció con un menor riesgo de menopausia precoz. Los cocientes de riesgo (HR) se atenuaron con el ajuste para la lactancia materna, pero siguieron siendo significativos. En comparación con las mujeres nulíparas, las que informaron 1, 2, 3 y 4 o más embarazos que duraron al menos 6 meses tuvieron HR para la menopausia precoz de 0,92 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,79-1,06), 0,84 (IC del 95%, 0,73-0,96), 0,78 (IC del 95%, 0,67-0,92) y 0,81 (IC del 95%, 0,66-1,01), respectivamente ( $p$  para la tendencia = 0,006). En modelos multivariados también ajustados por paridad, los HR para la duración de la lactancia materna exclusiva de 1 a 6, 7 a 12, 13 a 18 y 19 o más meses fueron 0,95

(IC del 95%, 0,85-1,07), 0,72 (IC del 95%, 0,62-0,83), 0,80 (IC del 95%, 0,66-0,97) y 0,89 (IC del 95%, 0,69-1,16), respectivamente, en comparación con menos de un mes de lactancia materna exclusiva ( $p$  para la tendencia = 0,001). En un análisis estratificado de mujeres con hijos, el riesgo de menopausia precoz fue más bajo entre las que informaron haber amamantado exclusivamente durante 7 a 12 meses en cada nivel de paridad.

En este estudio, se observó una asociación inversa de paridad con riesgo de menopausia precoz. La lactancia materna se asoció significativamente con menor riesgo, incluso después de considerar la paridad. La lactancia materna a niveles consistentes con las recomendaciones actuales puede conferir un beneficio adicional de menor riesgo de menopausia precoz.

### Comentario

El Estudio de salud de las enfermeras II (NHS2) es una cohorte de observación basada en la población que ha contribuido enormemente a mejorar nuestra comprensión de las consecuencias generales para la salud del envejecimiento reproductivo. En esta publicación reciente basada en análisis retrospectivos de datos de la cohorte NHS2, Langton y colaboradores examinaron la relación entre la paridad y la lactancia materna con la probabilidad de una menopausia natural temprana. Los autores proporcionan evidencia que respalda la relación de una mayor paridad y una mayor duración de la lactancia materna con una probabilidad reducida de menopausia precoz. Concluyen que la lactancia materna a niveles consistentes con las recomendaciones actuales puede conferir un beneficio adicional de menor riesgo de

menopausia precoz. El fundamento de los análisis realizados se basó en el supuesto de que la supresión de la ovulación que se logra durante el curso del embarazo y la lactancia materna subsiguiente debería traducirse en una reducción del desgaste de los folículos ováricos y, por lo tanto, conferir protección contra la insuficiencia ovárica temprana. Se debe elogiar a los autores por su importante compromiso de examinar la relación entre los aspectos de la historia reproductiva y el riesgo de menopausia precoz. Sin embargo, a pesar de la solidez de la población estudiada y la concordancia de sus hallazgos con un informe anterior de Mishra y asociados, son evidentes ciertas advertencias que limitan la extrapolación de los hallazgos observados más allá de lo «asociativo».<sup>1</sup> A pesar de la solidez estadística de este trabajo, es difícil separar la «gallina del huevo». Una mayor paridad y una mayor duración de la lactancia materna se entrelazan intuitivamente, como se refleja en la magnitud de la relación entre la paridad y la menopausia temprana cuando la lactancia materna se incluyó en el modelo estadístico. Se carece de información sobre los factores que podrían relacionarse con la paridad baja que pueden tener un efecto directo sobre la relevancia para la biología ovárica (como endometriosis, reserva ovárica, bienestar psicológico)<sup>2-6</sup>. ¿Podría la relación entre la paridad baja y la menopausia precoz residir en la causa de la paridad baja o nula? La interpretación de los fundamentos biológicos de la edad en la menopausia es limitada en ausencia de información sobre los antecedentes familiares de menopausia precoz.<sup>3,4,7</sup> La historia de tabaquismo por sí sola no captura la amplitud de exposiciones ocupacionales por las que las enfermeras están en riesgo<sup>8</sup>. La ingesta de proteínas por sí sola no capta los matices nutricionales que se reconoce que se relacionan con la función ovárica y la reserva ovárica.<sup>9</sup> La premisa de que la supresión de la ovulación, como ocurre en el embarazo y la lactancia, se traduce en la eliminación o mitigación de la atrición en los folículos ováricos, aunque intrigante, es especulativa. Con base en los datos de usuarias de anticonceptivos hormonales, la evidencia ecográfica de crecimiento folicular ovárico en curso se detecta comúnmente a pesar de la supresión exitosa de la ovulación.<sup>10</sup>

Las principales fortalezas de este trabajo incluyen el gran tamaño de muestra del NHS2 y una población de estudio bien caracterizada. Otra fortaleza es la información detallada sobre la lactancia materna que permitió a los autores examinar una dosis-respuesta en la relación entre la lactancia materna y la menopausia precoz. Dadas las características únicas de la población de estudio, cualquier interpretación de las asociaciones observadas es limitada en ausencia de los desafíos únicos que enfrentan las enfermeras. Por tanto, las conclusiones de este esfuerzo deben interpretarse en el contexto del enfoque analítico retrospectivo. Cualquier cohorte de observación que carece de información sobre algunas variables de gran relevancia puede alterar una conclusión debido a una o más de las muchas consideraciones que faltan. No obstante, este trabajo de Langton y sus colegas representa un esfuerzo loable en nuestra búsqueda colectiva para mejorar nuestra comprensión del cómo y el porqué de la menopausia temprana.

## Referencias

1. Mishra GD, Pandeya N, Dobson AJ, et al. Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. *Hum Reprod.* 2017;32(3):679-86.
2. Ottolina J, Bartiromo L, Viganò P, Makieva S, Schimberni M, Candiani M. Does endometriosis influence the age of menopause? *Minerva Ginecol.* 2018;70(2):171-7.
3. Moreau J, Gatimel N, Cohade C, Parinaud J, Léandri R. Mother's age at menopause but not own age at menarche has an impact on ovarian reserve. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(8):664-5.
4. Depmann M, Broer SL, van der Schouw YT, et al. Can we predict age at natural menopause using ovarian reserve tests or mother's age at menopause? A systematic literature review. *Menopause.* 2016;23(2):224-32.
5. Choi BO, Lee YJ, Choi JH, Cho SW, Im HJ, An JE. The association between stress level in daily life and age at natural menopause in Korean women: outcomes of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey in 2010-2012. *Korean J Fam Med.* 2015;36(6): 305-9.

6. Reding KM, Schmidt PJ, Rubinow DR. Perimenopausal depression and early menopause: cause or consequence? Menopause. 2017;24(12):1333-5.
7. Brown S. How a mother's age at menopause predicts her daughter's ovarian reserve. Menopause Int. 2013;19(2):57-8.
8. Institute of Medicine (US) Committee on Enhancing Environmental Health Content in Nursing Practice. Health Nursing, Health, & Environment. Ed, Pope AM, Snyder MA, Mood LH. Washington DC: National Academies Press (US); 1995.
9. Moslehi N, Mirmiran P, Tehrani FR, Azizi F. Current evidence on associations of nutritional factors with ovarian reserve and timing of menopause: a systematic review. Adv Nutr. 2017;8(4):597-612.
10. Baerwald AR, Pierson RA. Ovarian follicular development during the use of oral contraception: a review. J Obstet Gynaecol Can. 2004;26(1):19-24.

Lubna Pal, MBBS, FRCOG, MS,  
 FACOG Professor, Division of Reproductive  
 Endocrinology and Infertility  
 Director Program for Menopause  
 Department of Obstetrics, Gynecology and  
 Reproductive  
 Sciences Yale School of Medicine  
 Disclosures: Dr. Pal reports Consultant, FLO  
 Health; Advisory Panel, Jazz Pharmaceutical.

### **Conflicto de intereses**

Dr. Pal informa ser consultor de FLO Health;  
 panelista asesor de Jazz Pharmaceutical.

## La cirugía para la incontinencia urinaria de esfuerzo mejora la función sexual en las mujeres

**Glass Clark SM, Huang Q, Sima AP, Siff LN. Effect of surgery for stress incontinence on female sexual function. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):352-60.**

### Resumen

Los investigadores realizaron un análisis secundario que combina datos de dos grandes ensayos quirúrgicos que evaluaron los resultados en mujeres que se sometieron a cirugía por incontinencia de esfuerzo. Se utilizaron los datos del Stress Incontinence Surgical Treatment Efficacy Trial (SISTEr) y el Trial of Mid-Urethral Slings (TOMUS). En el ensayo SISTEr, las pacientes se sometieron a un cabestrillo fascial autólogo o cirugía de colposuspensión de Burch para la incontinencia de esfuerzo. En el ensayo TOMUS, las pacientes se sometieron a un cabestrillo retropúbico o transobturador para la incontinencia de esfuerzo. Los datos del Cuestionario Sexual de Prolapso de Órganos Pélvicos/Incontinencia Urinaria (PISQ-12) se recopilaron antes de la cirugía y luego a los 12 y 24 meses después de la cirugía. Incluyeron a 924 mujeres en su análisis y encontraron que las puntuaciones de PISQ aumentaron después de cualquier intervención quirúrgica para la incontinencia de esfuerzo, sin diferencias entre procedimientos específicos.

### Comentario

La incontinencia urinaria (IU) es común y afecta a más del 41% de las mujeres.<sup>1</sup> Minassian y sus colegas estudiaron a las mujeres encuestadas sobre su salud y síntomas de incontinencia y encontraron que el 73% informó haber tenido incontinencia durante más de 2 años, y el 72% informó síntomas de moderados a graves. La incontinencia se define como el estrés, que ocurre con un aumento de la presión en el piso pélvico, como al toser o estornudar, o el impulso, que ocurre con un impulso o en el camino al baño. La incontinencia coital, o la pérdida de orina durante la actividad sexual, también es común y puede ocurrir en 24 a 66% de las mujeres.<sup>2</sup> La incontinencia coital puede ser una combinación de incontinencia de esfuerzo y de urgencia que ocurre con la penetración o el orgasmo, respectivamente.

Aunque la incontinencia es común, muchas mujeres no buscan tratamiento ni lo mencionan a sus proveedores de atención médica. Un gran estudio de población noruega encontró que de las mujeres con incontinencia, solo el 25% discutió sus síntomas con un proveedor de atención médica. En promedio, las mujeres que hablaron sobre sus síntomas con sus proveedores de atención médica tendían a ser mayores y a presentar síntomas más graves.<sup>3</sup> La disfunción sexual femenina también es una causa común, con tasas informadas de por vida del 38 al 70%, y aún menos (12%) informan esto a sus proveedores de atención médica. Stadnicka y sus colegas estudiaron los efectos psicosociales de la incontinencia y encontraron que la incontinencia de esfuerzo afectaba significativamente los sentimientos de comodidad emocional, actividades sociales y profesionales, frecuencia sexual y deseo.<sup>4</sup> También encontraron que las limitaciones sociales autoimpuestas eran mayores a medida que la gravedad de su incontinencia aumentaba. Las pacientes sintieron que la vergüenza por tener incontinencia y el uso de productos para la incontinencia, el miedo a oler a orina, la angustia psicológica, la incontinencia coital y una menor autoestima en general contribuyeron a la insatisfacción sexual.

En los últimos años, se han realizado más estudios que analizan los cambios en la función sexual después del tratamiento de la incontinencia. Los tratamientos para la incontinencia de esfuerzo pueden incluir ejercicios del suelo pélvico, fisioterapia del suelo pélvico, un pesario para la incontinencia o cirugía. Serati y sus colegas evaluaron las mejoras en la función sexual antes y después de 3 meses de fisioterapia del piso pélvico para la incontinencia de esfuerzo y encontraron una mejora significativa en la función sexual, incluso en mujeres con trastornos sexuales conocidos.<sup>5</sup> Handa y sus colegas asignaron al azar a mujeres con incontinencia de esfuerzo a un tratamiento con un pesario, fisioterapia del piso pélvico y una combinación de pesario y fisioterapia. Eva-

luaron los cambios en la función sexual 3 meses después del tratamiento y encontraron que cuando las mujeres tenían una mejoría en su incontinencia, tenían una mayor mejora en la función sexual en general, menos incontinencia coital y menos restricciones en la actividad sexual debido al miedo a la incontinencia.<sup>6</sup> Al comparar un pesario con la fisioterapia del suelo pélvico o una combinación de pesario y fisioterapia del suelo pélvico, encontraron que cualquier tratamiento con fisioterapia tenía una mejoría mayor que el grupo de pesario para mejorar tanto la incontinencia como la función sexual. Hay muchos tipos de cirugía para la incontinencia de esfuerzo, que incluyen más comúnmente un cabestrillo mediouretral (transobturador o retropúbico), un cabestrillo fascial o una colposuspensión de Burch. No obstante, existe la preocupación de que la intervención quirúrgica, incluida la colocación de una malla permanente o un cuerpo extraño, pueda empeorar la función sexual. Pero muchos de los estudios demuestran que la mejora de los síntomas de incontinencia mejora la función sexual.

En 2017, Szell y sus colegas realizaron un metaanálisis para observar los cambios en la función sexual después de los procedimientos de cabestrillo para la incontinencia de esfuerzo. Descubrieron que no hubo cambios en la función sexual después del 67% de los procedimientos de cabestrillo, pero hubo una mejora del 33% en el orgasmo.<sup>7</sup>

En 2018, Bicudo-Furst y sus colegas realizaron una revisión sistemática que analizó la función sexual después del tratamiento quirúrgico de la incontinencia de esfuerzo y hallaron resultados mixtos.<sup>8</sup> Encontraron que algunos estudios mostraban un aumento en la función sexual, mientras que otros no. El presente estudio se suma significativamente a la literatura y ayuda a responder la pregunta: ¿mejorar la incontinencia de esfuerzo con cirugía mejora la función sexual? Utilizaron los resultados de dos grandes ensayos controlados aleatorios para demostrar que la función sexual mejora después del tratamiento quirúrgico para la incontinencia de esfuerzo, independientemente del tipo de cirugía. Su estudio demuestra que cuando tratamos la incontinencia de esfuerzo, mejoramos la función sexual femenina. Este creciente cuerpo de literatura puede motivar a todos los proveedores a preguntar a sus pacientes sobre

la incontinencia y la función sexual y tratar la incontinencia con terapia conductual o cirugía. El tratamiento mejora tanto la incontinencia como la función sexual, con mejoras dramáticas en la calidad de vida y la autoestima.

## Referencias

1. Minassian VA, Yan X, Lichtenfeld MJ, Sun H, Stewart WF. The iceberg of health care utilization in women with urinary incontinence. *Int Urogynecol J*. 2012;23(8):1087-93.
2. Duralde ER, Rowan TS. Urinary incontinence and associated female sexual dysfunction. *Sex Med Rev*. 2017;5(4):470-85.
3. Hannestad YS, Rortveit G, Hunskaar S. Help-seeking and associated factors in female urinary incontinence. The Norwegian EPINCONT Study. Epidemiology of incontinence in the county of Nord-Trøndelag. *Scand J Prim Health Care*. 2002;20(2):102-7.
4. Stadnicka G, Łepecka-Klusek C, Pilewska-Kozask A, Jakiel G. Psychosocial problems of women with stress urinary incontinence. *Ann Agric Environ Med*. 2015;22(3):499-503.
5. Serati M, Braga A, Di Dedda MC, et al. Benefit of pelvic floor muscle therapy in improving sexual function in women with stress urinary incontinence: a pretest-posttest intervention study. *J Sex Marital Ther*. 2015;41(3):254-61.
6. Handa VL, Whitcomb E, Weidner AC, et al. Sexual function before and after non-surgical treatment for stress urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2011; 17(1):30-5.
7. Szell N, Komisaruk B, Goldstein SW, Qu XH, Shaw M, Goldstein I. A meta-analysis detailing overall sexual function and orgasmic function in women undergoing midurethral sling surgery for stress incontinence. *Sex Med*. 2017;5(2):e84-e93.
8. Bicudo-Furst MC, Borba Keite PH, Araújo Glna FP, et al. Female sexual function following surgical treatment of stress urinary incontinence: a systematic review and meta-analysis. *Sex Med Rev*. 2018;6(2):224-33.

Shilpa Iyer, MD, MPH

Assistant Professor of Female

Pelvic Medicine and Reconstructive Surgery

Department of Obstetrics and Gynecology

University of Chicago, Illinois

Disclosures: Dr. Iyer reports no relevant financial relationships

## PALB2 surge como un importante gen asociado al cáncer de mama altamente penetrante

Yang X, Leslie G, Doroszuk A, et al. Cancer risks associated with germline PALB2 pathogenic variants: an international study of 524 families. *J Clin Oncol.* 2020;38(7):674-85.

### Resumen

Para estimar los riesgos de cáncer de mama relativos y absolutos específicos por edad y para estimar los riesgos de cáncer de ovario, páncreas, mama masculino, próstata y colorrectal asociados con variantes patógenas (PV) de la línea germinal PALB2, porque estos riesgos no se han caracterizado ampliamente, los investigadores analizaron datos de 524 familias con PV PALB2 de 21 países. Se utilizó un análisis de segregación complejo para estimar los riesgos relativos (RR; en relación con las incidencias poblacionales específicas del país) y los riesgos absolutos de cáncer. Los modelos permitieron la agregación familiar residual de cáncer de mama y ovario y se ajustaron para los esquemas de verificación específicos de la familia. Encontraron asociaciones entre las VP de PALB2 y el riesgo de cáncer de mama femenino (RR, 7,18; intervalo de confianza [IC] del 95%, 5,82-8,85;  $p = 6,5 \times 10^{-76}$ ), cáncer de ovario (RR, 2,91; IC del 95%, 1,40 -6,04;  $p = 4,1 \times 10^{-3}$ ), cáncer de páncreas (RR, 2,37; IC del 95%, 1,24-4,50;  $p = 8,7 \times 10^{-3}$ ) y cáncer de mama masculino (RR, 7,34; IC del 95%, 1,28 -42,18;  $p = 2,6 \times 10^{-2}$ ). No hubo evidencia de un mayor riesgo de cáncer de próstata o colorrectal. Los RR de cáncer de mama disminuyeron con la edad ( $p$  para la tendencia =  $2,0 \times 10^{-3}$ ). Después de ajustar por verificación familiar, las estimaciones de riesgo de cáncer de mama sobre la base de familias de casos múltiples fueron similares a las estimaciones de familias determinadas a través de estudios basados en la población ( $p$  para la diferencia = .41). Según los datos combinados, los riesgos estimados para la edad de 80 años fueron del 53% (IC del 95%, 44-63%) para el cáncer de mama femenino; 5% (IC 95%, 2-10%) para cáncer de ovario; 2 a 3% (95% CI mujeres, 1-4%; 95% CI hombres, 2-5%) para el cáncer de páncreas; y 1% (IC 95%, 0,2-5%) para el cáncer de mama masculino. Los investigadores dicen que estos resultados confirman a PALB2 como

un gen importante de susceptibilidad al cáncer de mama y establecen asociaciones sustanciales entre los PV de PALB2 de la línea germinal y los cánceres de mama, de ovario, páncreas y hombres. Estos hallazgos facilitarán la incorporación de PALB2 en modelos de predicción de riesgo y optimizarán la gestión clínica del riesgo de cáncer de los portadores de PV PALB2, dicen.

### Comentario

El Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF), la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), la Sociedad Estadounidense de Oncología Clínica (ASCO) y otras organizaciones recomiendan la evaluación y el asesoramiento del riesgo de cáncer para los pacientes con alto riesgo de tener PV en un gen asociado con el cáncer hereditario.<sup>1-3</sup> La introducción de la tecnología de secuenciación de próxima generación para las pruebas de panel de cáncer multigénico ha cambiado el enfoque clínico de las pruebas genéticas para los pacientes y sus familias. Es fundamental que las estimaciones precisas del riesgo de cáncer de estos «genes de panel» más allá de BRCA1 y BRCA2 se cuantifiquen para optimizar la gestión de riesgos, teniendo en cuenta la influencia de las interacciones gen-gen o gen-ambiente. PALB2 es socio y localizador de BRCA2 y un gen de anemia de Fanconi (en pacientes con herencia bialélica). Se han observado variantes patogénicas en PALB2 en 0,6 a 3% de familias con antecedentes de cáncer de mama. La incidencia de esta mutación varía según la población, y las estimaciones de riesgo han sido variables debido a la relativa rareza de la mutación y al pequeño tamaño de muestra de los estudios descritos hasta la fecha. Sin embargo, PALB2 ha surgido como un gen asociado al cáncer de mama importante y altamente penetrante. Un metaanálisis de tres estudios estimó un riesgo relativo (RR; en comparación con las

poblaciones del Reino Unido) de 5,3 (intervalo de confianza [IC] del 90%, 3,0-9,4) para el cáncer de mama en portadoras de una mutación PALB2. Un hallazgo consistente confirmado en el presente estudio es que el riesgo de cáncer de mama en las portadoras de la mutación PALB2 es significativamente mayor para las mujeres de cohortes de nacimiento más recientes,<sup>5</sup> y hay alguna evidencia que sugiere una posible asociación de cáncer de mama triple negativo en pacientes que portan mutaciones PALB2.<sup>5-7</sup> El único estudio prospectivo de pacientes con PALB2 con cáncer de mama publicado por Cybulski y colegas mostró un 10% de riesgo de cáncer de mama contralateral y una supervivencia a 10 años del 48% en comparación con el 72% en las portadoras de la mutación BRCA1 y el 75% en las no portadoras ( $P < 0,001$ ).<sup>8</sup>

Estudios previos que involucraron a un pequeño número de pacientes han sugerido un mayor riesgo de cáncer de ovario,<sup>5,9,10</sup> cáncer de mama masculino,<sup>5</sup> y cáncer de páncreas, pero la evidencia ha sido inconsistente e insuficiente para informar las decisiones clínicas. El presente estudio realizado por Yang y asociados, que examinó a 17.906 personas de 524 familias en 21 países, proporcionó el número de pacientes necesarios para caracterizar los riesgos relativos y absolutos específicos de la edad de cáncer de mama y para estimar los riesgos de cáncer de mama de ovario, páncreas, varones, próstata, y cáncer colorrectal con significación estadística en este grupo. Sin embargo, se debe tener precaución al interpretar los datos porque la población puede representar familias de muy alto riesgo que están siendo seguidas por varias instituciones académicas en lugar de aquellas generalmente identificadas clínicamente por pruebas de panel. Además, no se proporciona una población de control para las tasas de PALB2 y las tasas de cáncer asociadas en la población general. Para el cáncer de mama y de ovario, se agregó un componente familiar poligénico residual (estimación de la puntuación de riesgo poligénico) a las estimaciones de un solo gen para el modelado de riesgo. Los autores encontraron asociaciones entre PALB2 PV y el riesgo de cáncer de mama femenino, cáncer de ovario, cáncer de páncreas y cáncer de mama masculino. No hubo evidencia de un mayor riesgo de

cáncer de próstata o colorrectal. Los riesgos estimados hasta los 80 años fueron del 53% para el cáncer de mama femenino, del 5% para el cáncer de ovario, del 2 al 3% para el cáncer de páncreas y del 1% para el cáncer de mama masculino. Las estimaciones del riesgo relativo de cáncer de mama disminuyeron con la edad. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de mama hasta los 50 años fue del 16,9% y hasta los 80 años, del 52,8%. Sin embargo, los riesgos de cáncer de mama variaron según la cohorte de nacimiento, como se ha visto anteriormente.<sup>5</sup> Se informó que el riesgo hasta los 50 años de edad era del 34,3% para los nacidos después de 1969. Esto podría reflejar un subregistro de cánceres en décadas anteriores; cambios en el estilo de vida, factores reproductivos u otros factores ambientales; o vigilancia del cáncer más intensiva en las últimas décadas. Este nivel de riesgo hasta los 50 años es similar al de las pacientes con mutaciones BRCA (seguidas prospectivamente)<sup>11</sup> en las que se recomienda una discusión sobre la opción de mastectomía reductora de riesgo.<sup>2</sup> El cáncer de ovario es la neoplasia maligna ginecológica más letal, responsable de 13.000 muertes por año en los Estados Unidos. Se estima que hasta el 20% de las mujeres con cáncer de ovario (incluido el cáncer de las trompas de Falopio o el cáncer peritoneal primario) albergan una mutación en los genes de reparación del ADN, de los cuales las mutaciones en BRCA1 y BRCA2 son más frecuentes. La identificación de mujeres con un riesgo elevado debido a una mutación BRCA heredada ofrece una oportunidad para la salpingooforectomía bilateral (RRSO) para reducir el riesgo, que se ha asociado con reducciones significativas en el riesgo de cáncer de ovario y la mortalidad por todas las causas.<sup>12</sup> Es importante evaluar el efecto de otros genes sobre el riesgo de cáncer de ovario con el objetivo final de ofrecer una reducción del riesgo quirúrgico a todas las mujeres conocidas con alto riesgo. Antes de la publicación de este informe, las guías no recomendaban la salpingooforectomía para pacientes con PALB2 PV en ausencia de antecedentes familiares sólidos porque las estimaciones de riesgo no han sido consistentes entre los estudios. Estos datos estadísticamente significativos que involucran 173 casos de cáncer

de ovario en portadoras de variantes patógenas de PALB2 pueden informar las pautas que fomentan la reducción del riesgo quirúrgico y la edad en el momento de la cirugía recomendada. El riesgo absoluto de desarrollar cáncer de ovario para las mujeres nacidas entre 1950 y 1959 fue del 0,6% (IC del 95%, 0,3-1,3%) hasta los 50 años y del 4,8% (IC del 95%, 2,4-9,7%) hasta los 80 años. Estos datos están en línea con una revisión de una gran serie de pacientes con cáncer de ovario secuenciadas de manera integral no seleccionadas que muestran un RR de 6 a 8 veces mayor de cáncer de ovario similar a los portadores de mutaciones BRIP1, RAD51C y RAD51D.<sup>10</sup>

Estos hallazgos confirman a PALB2 como un gen de cáncer de mama importante y altamente penetrante (aunque probablemente en familias de alto riesgo) y con una cuantificación más precisa de los riesgos relacionados con la edad facilitarán las discusiones sobre PALB2 y los riesgos de cáncer de mama (femenino y masculino), cáncer de ovario y cáncer de páncreas. Las pautas actuales de la NCCN recomiendan la detección con una mamografía anual (teniendo en cuenta la tomosíntesis y la resonancia magnética mamaria con contraste) a partir de los 30 años (o 5-10 años antes que el diagnóstico más joven de la familia) y la discusión de la opción de mastectomía de reducción de riesgo.<sup>2</sup> Esta última discusión (incluido el grado de protección, las opciones de reconstrucción y los riesgos) puede realizarse con mayor frecuencia en mujeres más jóvenes, dados los datos presentados, pero debe equilibrarse con las discusiones sobre los antecedentes personales y familiares de la paciente. Actualmente, según la NCCN, la evidencia se considera insuficiente para la recomendación de RRSO («manejo basado en antecedentes familiares»), pero los datos actuales pueden informar la consideración de la cirugía en este entorno. Según las pautas actuales de la NCCN, la detección del cáncer de páncreas se puede ofrecer a pacientes con mutaciones de PALB2 y antecedentes familiares de cáncer de páncreas en un pariente de primer o segundo grado (del mismo lado de la familia que la variante patógena de la línea germinal).<sup>2</sup> Finalmente, dado el espectro de cáncer similar y el papel subyacente en la

reparación del ADN, la presencia de variantes patógenas de PALB2 de la línea germinal puede tener implicaciones terapéuticas similares a las de BRCA (p. ej., Inhibidores de PARP y regímenes de quimioterapia basados en platino). Estos hallazgos ayudarán a promover recomendaciones más precisas para los pacientes con mutaciones de la línea germinal PALB2, y los estudios continuarán para definir más los riesgos.

## Referencias

1. US Preventive Services Task Force, Owens DK, Davidson KW, et al. Risk assessment, genetic counseling, and genetic testing for BRCA-related cancer; US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(7):652-65.
2. National Comprehensive Cancer Network Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic. Version 1.2020-December 4, 2019. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/genetics\\_bop.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_bop.pdf). Accessed February 24, 2020.
3. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660-7.
4. Easton DF, Pharoah PD, Antoniou AC, et al. Gene-panel sequencing and the prediction of breast-cancer risk. *N Engl J Med*. 2015; 372(23):2243-57.
5. Antoniou AC, Casadei S, Heikkinen T, et al. Breast-cancer risk in families with mutations in PALB2. *N Engl J Med*. 2014;371(6):497-506.
6. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple-negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(4):304-11.
7. Couch FJ, Hu C, Hart SN, et al. Age-related breast cancer risk estimates for the general population based on sequencing of cancer predisposition genes in 19,228 breast cancer patients and 20,211 matched unaffected controls from US based cohorts in the CARRIERS study [abstract]. Presented at the 2018 San Antonio Breast Cancer Symposium; December 4-8, 2018; San Antonio, Texas. Abstract GS2-01.

8. Cybulski C, Kluźniak W, Huzarski T, et al; Polish Hereditary Breast Cancer Consortium. Clinical outcomes in women with breast cancer and a PALB2 mutation: a prospective cohort analysis. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):638-44.
  9. Kotsopoulos J, Sopik V, Rosen B, et al. Frequency of germline PALB2 mutations among women with epithelial ovarian cancer. *Fam Cancer.* 2017;16(1):29-34.
  10. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(4):482-90.
  11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DL, et al. Risks of breast, ovarian and contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *JAMA.* 2017;17(23):2402-16.
  12. Finch AP, Lubinski J, Møller P, et al. Impact of oophorectomy on cancer incidence and mortality in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol.* 2014;32(15):1547-53.
- Holly J Pederson, MD, NCMP  
Director, Medical Breast Services  
Associate Professor, Cleveland Clinic Lerner  
College of Medicine  
Cleveland Clinic
- Conflicto de intereses**
- Dr. Pederson reporta Consultoría: Myriad Genetics.