

Medición de riesgos poblacionales complementarios de los criterios de Amsterdam

Dr. Carlos Sarroca, Bres. Adriana Della Valle, Nora Alfano, Gladys Tedesco, Alejandra Dominguez, Dres. Fernando Simonet, Olga Caracha

Resumen

Con el propósito de disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de las poblaciones de riesgo incrementado (PRI) a través de la búsqueda temprana y dirigida del cáncer, demostraremos la validez de nuevos criterios clínicos para las PRI.

Mediante el estudio del patrón genealógico se establecieron las pautas de clasificación de 52 familias que tienen "definidamente más riesgo de enfermar de cáncer que la población general". Se partió del concepto del criterio de Amsterdam (criterio A), es decir, "aquellas familias con cáncer de colon, un afectado antes de los 50 años y con por lo menos tres afectados en dos generaciones consecutivas"; se adoptó como criterio B "la presentación con otros cánceres" y como C aceptando "toda edad de presentación".

19 familias cumplieron con los criterios A (37%), 23 con los B (44%) y 10 con los C (19%), con un promedio de 41 integrantes en cada familia y un porcentaje de afectados de 21,5% en las tres series. Se analizaron cuatro generaciones en promedio por familia. No hubo variación en la distribución por sexos.

Se demostró alta incidencia de cáncer a partir de la segunda década para los criterios A y B, y de la quinta década para los C. Resaltando que el promedio de edad de enfermar, para el

criterio A fue de 48 años, 64 para el B y de 65 años para el C. Quienes cumplen con los criterios A tienen una prevalencia de cáncer de colon de 53%, endometrio 8% y mama 7%; mientras que en los criterios B prevalecen mayormente mama 22%, colon 19%, estómago 8% y endometrio 6%; por último los criterios C tienen un riesgo de cáncer colónico de 33%, estómago 12% y mama 11%.

Palabras clave: Estudios de cohorte
Neoplasmas colorrectales
Enfermedades hereditarias

Summary

With the aim of lowering morbimortality and improving the quality of life of the increased risk population by early diagnosis of the cancer, we will demonstrate the validity of new clinical criteria.

By means of the study of genealogical patterns, the rules of classification will be established for the 52 families with "a significantly higher risk of contracting cancer than the overall population". The study assumes the Amsterdam criteria (criterion A), that is to say, "a family member who contracted cancer of the colon before the age of 50, with a family history of cancer spanning two consecutive generations"; the second criterion (criterion B) is "the presence of other cancers"; the third criterion (criterion C) is "the presence of cancer at any age".

Ninety families met criterion A (37%), 23 criterion B (44%), and 10 criterion C (19%), with

an average of 41 patients in each family and a rate of 21.5% in the three series. An average of four generations per family were analyzed, with no variation in the distribution of sexes. A high incidence of cancer was recorded in the second decade for criteria A and B, and in the fifth decade for criterion C. The mean age in which the cancer appeared was 48 years (criterion A), 64 years (criterion B), and 65 years (criterion C). In group A, i.e. those who met criterion A, the prevalence of cancer of the colon was 53%, cancer of the endometrium 8%, and breast cancer 7%. With criterion B, breast cancer was the most prevalent with 22%, whilst the figure for cancer of the colon was 19%, stomach cancer 8%, and cancer of the endometrium 6%. Finally, of those who met with criterion C, 33% carried a risk of contracting cancer of the colon, 12% stomach cancer, and 11% breast cancer.

Introducción

El ser humano tiene probabilidad de enfermar de cáncer, relacionado con la edad, antecedentes personales, familiares y factores exógenos.

La población general, con una expectativa de vida de 70 años, que carece de familiares directos afectados, tiene un riesgo de enfermar de cáncer de colon de 5% ^(1,2), mientras que el riesgo estimado para la población general (PG) uruguaya es de 5,8% ⁽³⁾.

Quienes tienen dos familiares directos afectados, su riesgo es de 8%, mientras si hay un afectado menor de 45 años, se incrementa a 10% y a 17% si hay un afectado por dos cánceres primarios ^(1,2). Los portadores del cáncer colónico familiar hereditario no polipótico (CCFHNP) o síndrome de Lynch tienen un riesgo de 50% de enfermar de cáncer antes de los 45 años de edad ⁽⁴⁾; en los portadores de poliposis adenomatosa familiar (PAF) es de 100% a partir de la segunda-cuarta década de vida ⁽⁵⁾.

Por lo antes expuesto consideramos trascendente definir la población de riesgo incrementado (PRI) para las neoplasias, basados en las apreciaciones de Lovett y Lynch, como "aquellos individuos que tienen claramente más riesgo de enfermar de cáncer que la población general, riesgo que supera el porcentaje de incidencia en su país y para su expectativa de vida y que además

estas situaciones se desarrollan en sucesivas generaciones de una misma familia".

A modo de ejemplo, en nuestro país el cáncer de colon tiene una incidencia a los 70 años de 5,8%, en los síndromes de Lynch el riesgo es de 50%.

En las PRI se involucran frecuentes afecciones cancerosas (colon, mama, aparato genital, piel, estómago, entre otras), en sus antecedentes familiares y personales y que es importante detectar a efectos de poder controlar la aparición de las neoplasias conduciendo la profilaxis, el seguimiento y buscando identificar los patrones de comportamiento que caracterizan a cada grupo.

En este trabajo estudiamos nuevos criterios de clasificación según edad de aparición del cáncer, topografía lesional y frecuencia de afectación familiar de cáncer.

Estos criterios de clasificación permiten construir tres grupos con diferente riesgo incremental.

El motivo de establecer criterios complementarios se apoya en que los de Amsterdam (Vasen) son demasiado estrictos, delimitando un grupo pequeño característico que representa sólo 5-10% de la población (Lynch). Flexibilizar dichos criterios nos permite ampliar significativamente nuestro espectro de búsqueda.

Diversas situaciones pueden ser corroboradas por estudios de biología molecular para precisar quiénes serán los afectados. Pero lo primero de todo es registrar por la historia clínica quiénes tienen más riesgo de enfermar, porque estos grupos merecen un control diferente y más riguroso que la población general.

Dirigidos por estos hechos y por la experiencia, se llega a la conclusión de la necesidad de seguir criterios de selección porque el espectro de posibles afectados es amplio e implica numerosas y frecuentes enfermedades neoplásicas.

Propósito

Disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida de las poblaciones de riesgo incrementado a través de la búsqueda temprana y dirigida del cáncer.

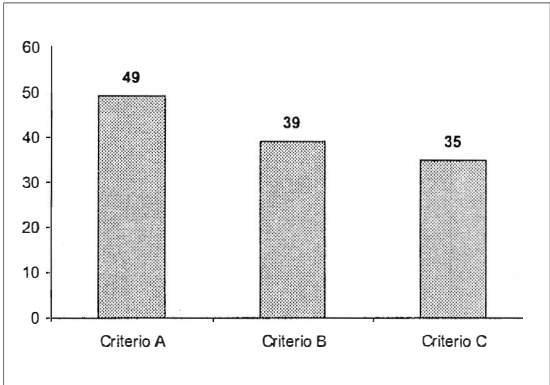


Figura 1. Promedio de integrantes por familia

Objetivo

Demostrar la validez de nuevos criterios clínicos para definir las poblaciones con riesgos incrementados de cáncer (PRI).

Material y método

Población de estudio: toda persona que concurrió voluntariamente a la policlínica del Grupo Colaborativo Uruguayo: Investigación de Afecciones Oncológicas Hereditarias, para valorar la probabilidad de un riesgo aumentado personal o familiar de padecer cáncer, en virtud de tener en sus antecedentes diferentes enfermedades neoplásicas. A las personas que consultaban se les solicitó que concurrieran con toda la información personal y familiar posible acerca de la evolución de la enfermedad en sus familias, entre todas las personas se logró conformar un grupo de 90 familias. Aplicando los criterios de exclusión, falta de datos filiatorios y patológicos de los integrantes de las familias, el estudio se redujo a 52 familias, un total de 2.007 personas.

La población se clasificó según tres métodos, como método utilizamos primero los criterios de Amsterdam ⁽⁷⁾ que tienen la virtud de establecer con claridad una población definida con un riesgo clínico de enfermar de 50%.

Quienes cumplen estos criterios se incluyen dentro de los síndromes de Lynch, que a su vez tienen en su gran mayoría alteraciones a nivel de los microsatélites ^(4,6) y además alteraciones génicas características.

Como segundo método de selección utilizamos los criterios de aquellos que no desarrollan

Tabla 1

	Edad	A	B	C
1	Superan los 80 años de edad	37%	37%	34%
2	Entre 50 y 70 años	51%	58%	49%
3	Entre 30 y 50 años	20%	28%	22%
4	Entre 20 y 30 años	7%	5%	0%
5	Menores de 20 años	0,3%	0%	0%

cánceres de colon pero cumplen con los criterios de edad y de afectación por cáncer en dos o más generaciones seguidas, y como en el tercer método de selección se redujo a aquellos grupos con una presentación de la afección más allá de los 50 años en dos o más generaciones, y no tienen en forma preponderante cánceres de colon, como se ve aquí también existe modificación de los criterios de Amsterdam en el área topografía y edad.

Usando estos tres métodos de clasificación se estudió la población a efectos de conformar grupos según su patrón de comportamiento y con riesgo incrementado diferente.

Como test de significación para determinar las probabilidades se utilizó el test de Mantel

Criterios de inclusión
Sarroca et al. Grupo Colaborativo Uruguayo

Criterio de Amsterdam. Grupo A

Deben haber por lo menos tres parientes con cáncer colorrectal. Todos los criterios siguientes deben estar presentes:

1. Un afectado debe estar en relación de primer grado con otros dos afectados.
2. Por lo menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
3. Por lo menos un afectado de cáncer colorrectal debe ser diagnosticado antes de los 50 años.
4. Debe ser excluida la PAF en caso de carcinoma colorrectal.
5. Los tumores deben ser verificados por anatomía patológica.

Tabla 2

	<i>Criterios A</i>	<i>Criterios B</i>	<i>Criterios C</i>	<i>Población general</i>
Colorrecto	111 (53,4%)	32 (19%)	28 (38%)	735/4.026 (18,3%)
Endometrio	16 (8%)	10 (6%)	3 (4%)	43/274 (16%)
Mama	15 (7%)	38 (22%)	8 (11%)	415/3.040 (13,6%)
Páncreas	6 (3%)	4 (2%)	0	264/1.578 (16,7%)
Estómago	6 (3%)	14 (8%)	9 (12%)	462/2.574 (17,9%)
Yeyuno	4 (2%)	0	0	
Piel	4 (2%)	1 (0,6%)	0	
Leucemia	4 (2%)	6 (4%)	2 (3%)	
Laringe	4 (2%)	3 (2%)	2 (3%)	
Ovario	3 (1%)	4 (2%)	1 (1%)	
Hodgkin	1 (0,5%)	3 (2%)	0	
Riñón	2 (1%)	1 (0,6%)	1 (1%)	
Sistema nervioso central	3 (1%)	4 (2%)	2 (3%)	
Pulmón	4 (2%)	8 (5%)	4 (6%)	
Hígado	2 (1%)	5 (3%)	3 (4%)	
Próstata	4 (2%)	7 (4%)	5 (7%)	509/2.436 (20,8%)
Esófago	1 (0,5%)	1 (0,6%)	2 (3%)	
Primero desconocido	18 (9%)	13 (8%)	0	
Vejiga	0	2 (1%)	0	
Cuello del útero	0	2 (1%)	0	
Duodeno	0	3 (2%)	0	
Sarcoma	0	2 (1%)	0	
Tráquea	0	1 (0,6%)	0	
Óseo	0	3 (2%)	2 (3%)	
Sublingual	0	1 (0,6%)	0	
Mieloma	0	1 (0,6%)	0	
Vía biliar	0	1 (0,6%)	1 (1%)	
No Hodgkin	0	2 (1%)	0	
Total	208	172	73	13.928

Grupo B

Deben haber por lo menos tres parientes con cánceres; todos los criterios siguientes deben estar presentes:

1. Un afectado debe estar en relación de primer grado con otros dos afectados.
2. Por lo menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
3. Por lo menos un afectado de cáncer no colorrectal debe ser diagnosticado antes de los 50 años
4. Debe ser excluida la PAF en caso de carcinoma colorrectal (en caso de estar presente).

5. Los tumores deben ser verificados por anatomía patológica.

Grupo C

Deben haber por lo menos tres pacientes con cánceres; todos los criterios siguientes deben estar presentes:

1. Un afectado debe estar en relación de primer grado con otros dos afectados.
2. Por lo menos dos generaciones sucesivas deben estar afectadas.
3. No hay límite de edad para el afectado de cáncer.
4. Debe ser excluida la PAF en caso de carcinoma colorrectal (en caso de estar presente)

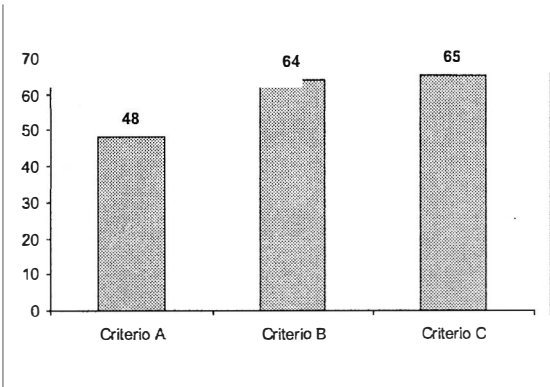


Figura 2. Distribución por edades

5. Los tumores deben ser verificados por anatomía patológica.

En base a estos tres métodos de clasificación de PRI para el cáncer se clasifican las familias.

Resultados

Las familias estudiadas se distribuyen en: el grupo A contamos con 19 familias (37%), el grupo B 23 familias (44%), y el grupo C 10 familias (19%). Se promedian 41 integrantes por familia (figura 1).

Tanto para los grupos A, B o C, el porcentaje de afectados fue de 20, 23 y 20% respectivamente. Contamos con un promedio de cuatro generaciones analizadas por familia, y el porcentaje de afectados por edad se ve en la tabla 1.

Se debe considerar que en el primer grupo la cantidad de pacientes no es suficiente para considerar significativos sus resultados. En el cuarto grupo, A y B, que tienen una edad promedio entre 20 y 30 años comprenden una incidencia de enfermedad similar o superior que la supuesta para la población general mayor de 70 años (de 5,8% en nuestro país). En el grupo C por definición esta condición no se analiza.

Con respecto al número de cánceres por familia, considerando un promedio de 41 personas en cada una de ellas, hallamos 11 cánceres en las familias del grupo A, nueve en los B y siete en los C.

Las localizaciones neoplásicas por cada uno de los grupos se ve en la tabla 2.

De la tabla 2 se obtiene el predominio del cáncer colorrectal en los criterios A y C (A=53,4% p=0,0000002, B=19% p=0,8, C=38% p=0,001,

Tabla 3			
	Mujeres (%)	Hombres (%)	N
A	60	40	928
B	55,5	44,4	732
C	42,8	57,2	347
PG	42	58	35.555

PG=18,2%). También hay un incremento del cáncer mamario en los criterios B comparando con la PG (22% versus 13%, p=0,1).

La información presentada representa para los criterios la incidencia en la población hallada, mientras que para la PG es una estimación de la incidencia porque la misma fue calculada en base a mortalidad por cáncer a nivel nacional.

Edad promedio de cada grupo poblacional identificado por criterio (figura 2):

- Criterio A: 48 años.
- Criterio B: 64 años.
- Criterio C: 65 años.

Para la PG en nuestro país ⁽³⁾, el promedio de máxima incidencia de cáncer fue entre los 70 y 74 años.

La distribución según sexos fue pareja en todos los grupos definidos según A, B o C, habiendo una leve inclinación por el sexo femenino sobre todo en los criterios A y B, y un ligero predominio para el sexo masculino en el criterio C y la PG. Los promedios se presentan en la tabla 3.

Discusión

El análisis de estas propuestas de ninguna manera niega la vigencia de los criterios de Amsterdam, sino que amplía el espectro a otros importantes grupos de riesgo. El promedio de integrantes de cada familia (figura 1) y la frecuencia de afectados es similar en las tres situaciones lo que autoriza a considerar que esta propuesta tiene valor práctico para la detección de PRI y comprueba su validez.

Resaltamos que la clasificación B es la situación clínica más frecuente, 23/52 (44%) de las familias estudiadas, con un comportamiento en el número de afectados por generación similar a los

criterios de Amsterdam (grupo A) en los cuatro grupos etarios (tabla 1).

Por otro lado las localizaciones más frecuentes en ambas contingencias muestran la presencia del carcinoma colorrectal (A = 53% y B = 19%) y un incremento notorio del cáncer mamario (A = 7% y B = 22% $p=0,002$) y del cáncer gástrico en los B (A = 3% y B = 8% $p=0,1$), con prácticamente igual incidencia del de endometrio (A = 8% y B = 6% $p=0,5$).

En los criterios C se evidencia el incremento del cáncer colorrectal y de estómago (38 y 12% respectivamente).

En los criterios B se esperaba una edad media de afectación menor por definición, no obstante la misma (64 años) se presenta similar a los criterios C (65 años), mientras que para la población general fue superior (70-74 años) ⁽³⁾.

Por otro lado la observación de la figura 2 y la tabla 2 muestra el claro predominio del cáncer colorrectal en los criterios A y el incremento del mismo en los C, que relacionamos al aumento de la franja etaria (53 y 38% respectivamente), ya que en nuestro país, la población general tiene una mayor incidencia de esta neoplasia de los 70-74 años en el hombre y de los 85 en adelante en la mujer ⁽³⁾. Otro hecho a destacar es el aumento del carcinoma mamario en la serie B, más que en la C (22 y 11% respectivamente, $p=0,03$).

Otra observación de valor es que con estos criterios, con alta incidencia de ciertas enfermedades, permiten discernir hacia dónde se debe dirigir la búsqueda y desde qué edad iniciarla.

En quienes cumplen con los criterios de Amsterdam (Criterio A), su riesgo se incrementa a partir de los 20 años de edad, con un pico de incidencia máximo a los 48 años que concuerda con otras publicaciones ⁽⁴⁾, con un riesgo de cáncer de colon de 53%, endometrio 8% y mama 7%. Mientras que en los que excluimos el carcinoma colorrectal (Criterio B) el riesgo mayor es mama (22%), colon (19%), estómago (8%), endometrio (6%), mientras que si excluimos los menores de 50 años (Criterio C), tienen un riesgo de cáncer colorrectal de 38%, estómago 12%, mama 11%, mientras que disminuye ampliamente por la edad la localización en el endometrio.

Consideramos por lo tanto que teniendo en cuenta estos criterios, es posible:

1) captar una población importante en forma muy sencilla;

- 2) conocer los lugares con mayor riesgo de posibilidad de enfermar;
- 3) conocer la edad en que aumenta la incidencia de la enfermedad;
- 4) en los síndromes de Lynch es posible la búsqueda de alteraciones moleculares en los genes reparadores y de esta manera saber quiénes en esa población de riesgo van a enfermar;
- 5) búsqueda de afecciones preneoplásicas;
- 6) posibilidad de búsqueda de modificaciones a nivel molecular.

Estimamos siguiendo esta clasificación que para los criterios A nuestras directivas de estudio se inician a partir de la segunda década de vida (donde comienza a incrementarse el riesgo de enfermar de cáncer) y dirigidos primordialmente al cáncer colorrectal y sobre todo en sus sectores proximales (por fibrocolonoscopia), así como en las mujeres el estudio mamográfico, del endometrio y ovario mediante biopsia por aspiración y ecografía transvaginal, a partir de los 25 años por ser estos los sectores más afectados.

En los criterios B se inician los controles en la tercera década y en los cuales es fundamental en el sexo femenino el estudio mamario y de endometrio, en ambos sexos del colorrecto, y además se agrega la necesidad el estudio endoscópico del tubo digestivo superior para descartar lesión gástrica.

En los criterios C como en la PG de esa edad aumenta el riesgo del cáncer colorrectal y por ende la necesidad de la endoscopia, es a partir de esta edad que se hace más frecuente la aparición del síndrome del adenoma plano que obliga a su búsqueda; por otro lado persiste el riesgo aunque con menor frecuencia que en el criterio anterior de cáncer mamario y la necesidad de su estudio anual, a partir de los 55 años. Además, con este criterio se incrementa el riesgo de cáncer gástrico y por ende la necesidad de su endoscopia, así como el cáncer prostático y su detección mediante determinación del antígeno prostático específico y en caso de ser patológico ecografía y punción.

Conclusiones

La secuencia de comportamiento de los tres criterios reafirma en primer lugar, el valor de la clasificación de Amsterdam que además de la clíni-

ca conocida se ve fortalecida con la posibilidad de detección de la alteración génica, cercana a 90%, por el uso de la biología molecular y nos permiten seleccionar la denominada PRI de cáncer partiendo de dos elementos clínicos de valor: edad y topografía lesional. Mientras que con los nuevos criterios se incrementa la población y se amplía el *pool* de patologías que hasta el momento quedaban fuera de las búsquedas poblacionales. Estas nuevas situaciones nos autorizan a la búsqueda, en cierta medida, de las alteraciones moleculares conocidas cuando las mismas sugieren un comportamiento parecido a los criterios de Amsterdam, así como introducimos en el conocimiento de nuevas modificaciones génicas.

A su vez el conocimiento de la distribución de las enfermedades neoplásicas y preneoplásicas tanto en topografía como en edades, nos permite dirigir los estudios necesarios para la detección temprana, prevención o profilaxis del cáncer, o su tratamiento temprano, en cada caso preciso,

enfocando en la población que realmente lo necesita.

Bibliografía

1. **Lovett E.** Family studies in cancer of the colon and rectum. *Br J Surg* 1976; 63:13-8.
2. **Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA et al.** Lifetime risk of different cancers in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995; 64:430-3.
3. **Vassallo JA, Barrios E.** Comunicación personal. Programa de Vigilancia Epidemiológica. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Montevideo, Uruguay. Febrero 1999.
4. **Lynch HT, Smyrk T, Lynch J.** Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma (Lynch Syndrome). *Oncology* 1998; 55: 103-8.
5. **Bussey HJR.** Familial Polyposis Coli: Familial studies, Histopathology, Differential diagnosis, and results of treatment. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1975.
6. **Volgestein B, Kinzler KW.** The genetic basis of human cancer. New York: Mc Graw-Hill, 1998.
7. **Vasen H, Mecklin JP, Khan M, Lynch T.** The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1991; 34: 424-5.