

Factor de protección para el cáncer gástrico en familiares de pacientes con úlcera duodenal

Estudio de casos y controles

Oscar Gutiérrez, Martín Gómez, Luis Alberto Ángel · Bogotá, D.C.

Se piensa con frecuencia y existen varios estudios que confirman que la presencia de una úlcera duodenal (UD) se asocia con un menor riesgo de cáncer gástrico que la población general.

Objetivo: investigar si la protección conferida por la UD cubre a los familiares de estos pacientes.

Métodos: durante los últimos tres años, pacientes con el diagnóstico de UD fueron interrogados respecto a la historia confirmada de cáncer gástrico en los familiares de primer grado y en los familiares más distantes. Igual procedimiento se practicó en pacientes con diagnóstico definido de adenocarcinoma gástrico (CG) y en un grupo de pacientes con dispepsia no ulcerosa (DNU). La proporción de familiares con cáncer gástrico fue comparada en los tres grupos.

Resultados: mil trescientos un pacientes fueron estudiados, incluyendo 532 pacientes con UD, 659 casos con DNU y 110 pacientes con CG. La edad promedio respectiva de los tres grupos fue 41,41 y 57 años. La proporción con CG en cualquier familiar fue 13%, 12% y 22% para UD, DNU y CG respectivamente ($p=0.022$). El riesgo en los familiares de CG fue unas 2.5-3 veces mayor que el de los otros grupos ($p=0.003$) y entre los de primer grado del mismo grupo, de unas cinco veces mayor que en los familiares más lejanos.

Conclusión: mientras la presencia de una úlcera duodenal puede producir una disminución en el riesgo de cáncer gástrico para un individuo, esta protección no se extiende a sus familiares. Estos resultados están de acuerdo con la hipótesis que la virulencia de la cepa infectante de *H. pylori*, el hospedero y el medio ambiente, todos contribuyen al resultado final de la infección en un individuo (*Acta Med Colomb* 2002; 27: 158-161)

Palabras clave: *cáncer gástrico, úlcera duodenal, dispepsia no ulcerosa, factores de riesgo.*

Introducción

La relación entre factores genéticos y la presencia de enfermedades, especialmente tumorales, existe prácticamente en todos los órganos del cuerpo humano. En el aparato digestivo el ejemplo más claro y de mayor evolución en su conocimiento se encuentra en el cáncer del colon, pero aplicando las mismas técnicas se ha avanzado en el estudio de las enfermedades malignas del estómago, cuya importancia es mayor entre nosotros dada la frecuencia y la alta mortalidad ocasionada por el cáncer gástrico (1). La asociación entre la úlcera péptica, factores genéticos y este tumor ha sido igualmente investigada durante el

siglo anterior y algunos de los aspectos más importantes se describen a continuación.

Desde hace varias décadas se ha reconocido la tendencia familiar de la úlcera péptica, encontrándose un patrón de herencia que se ha considerado relacionado con varios genes. Del 20 al 50% de los pacientes con úlcera duodenal (UD) tienen una historia familiar de úlcera, comparado con el 5 al 15% de la población general (2, 3). La agregación

Dres. Oscar Gutiérrez, Martín Gómez y Luis Alberto Ángel: Unidad de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C.

para la UD parece ser distinta a la de la úlcera gástrica, con un aumento de tres veces en los familiares de primer grado de consanguinidad del mismo tipo de úlcera (4).

La concordancia de la úlcera péptica es de diferente frecuencia en los gemelos monocigotos que en los dicigóticos, lo cual sugiere que participa un elemento genético (2, 3), pero como la concordancia es incompleta, indica que también intervendrían factores no hereditarios.

Existen además ciertos marcadores genéticos "indirectos": las personas con grupo sanguíneo O tienen 1.3 más veces de incidencia de UD, comparados con sujetos de los otros grupos (5); igualmente las personas que no secretan los antígenos del grupo sanguíneo ABO en líquidos corporales, tienen un riesgo aumentado en 1.5 veces de desarrollar este tipo de úlcera. En aquellos que reúnen las dos condiciones previas (grupo O, no secretor ABO), el riesgo se aumenta en 2.5 veces (6).

También se han descrito subtipos de antígenos del HLA, como el HLA-B5, HLA-B12, HLA-Bw35, que han sido identificados como marcadores para la enfermedad ulcerosa duodenal, en quienes son más frecuentes al compararlos con grupos controles (7).

En el cáncer gástrico se han descrito muchas de las alteraciones genéticas informadas en otras neoplasias como en el gen APC, oncogen ras, proteína ERBB-2, proteína p-53 y a diferencia del cáncer de colon, no se han determinado claramente mecanismos genéticos familiares (8).

En la historia es conocido el caso de Napoleón Bonaparte, cuyas dos hermanas, su padre y probablemente un tío, murieron de cáncer gástrico (9). En algunas regiones se ha descrito más recientemente que una historia familiar de cáncer gástrico puede ser un factor de riesgo para la enfermedad (10), pero también es probable que ello sea simplemente el resultado de factores ambientales compartidos por los miembros de la familia.

Una investigación reciente encontró que la presencia de metaplasia intestinal fue menor en los pacientes con UD que con UG y cáncer gástrico; en estos últimos la atrofia y la inflamación fueron similares en el cuerpo y en el antro (11).

Se ha encontrado una mayor prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el grupo de familiares en primer grado de pacientes con cáncer gástrico (97%) que en un grupo de dispépticos (85%); una tercera parte de los primeros presentaba cambios relacionados con el cáncer como atrofia o metaplasia intestinal (12).

En forma similar, otro trabajo demostró que en este grupo de familiares se observa con más frecuencia hipoclorhidria y mayor prevalencia de atrofia que en el grupo control (34% vs 5%), ambos cambios en relación con la infección por *Helicobacter pylori* (13).

Este hallazgo estaría sustentado por un descubrimiento más reciente que indica que el gen regulador de la secreción de interleukina 1 (IL-1), un factor proinflamatorio con una actividad antisecretora de ácido potente, está alterado en los

pacientes con cáncer gástrico (14) y en sus familiares (15); se sugiere una susceptibilidad en estos grupos para presentar una mayor respuesta inflamatoria e incrementos exagerados en los niveles de IL-1 genéticamente determinados y por consiguiente a una mayor probabilidad de presentar hipoclorhidria crónica secundaria a la infección por *Helicobacter pylori*, con las consecuencias ya conocidas.

Se ha encontrado que la infección por *H. pylori* es más común entre los familiares de pacientes con cáncer (16). En un grupo de pacientes familiares entre sí con lesiones gástricas malignas o premalignas, se han encontrado cepas genéticamente similares de *H. pylori* con marcadores de virulencia aumentada (presencia de genes *cagA* y *vacA s1/m1*) (17).

Los estudios anteriores sugerirían que la tendencia familiar del cáncer gástrico podría explicarse, al menos en parte, por el agrupamiento entre los miembros de la infección por *H. pylori*, que bajo condiciones genéticas similares determinaría el resultado final de la misma.

Otras alteraciones que podrían participar en los familiares de pacientes con cáncer gástrico son la sobreexpresión de metaloproteinasas (18) y la menor actividad de E-cadherina (19), elementos que están alterados en los enfermos con cáncer y probablemente comprometidos en la fisiopatología de la enfermedad.

De otra parte se ha mencionado que los pacientes con úlcera duodenal (UD) están "protegidos" de la evolución de la gastritis a un cáncer gástrico (20) por preservación en los valores de secreción ácida, los cuales impedirían el avance de la infección hacia la región corporal, paso inicial necesario para el desarrollo de lesiones premalignas como la metaplasia intestinal (21).

Un estudio realizado por Hansson y cols en 29.287 pacientes con úlcera gástrica seguidos por tres años encontró una incidencia de cáncer gástrico del 1.8% y sobre 24.456 pacientes con úlcera duodenal la misma fue del 0.6%, demostrando un factor de protección en estos últimos (22).

El objetivo del presente trabajo ha sido investigar prospectivamente si dicho factor protector de la UD se extiende a los familiares de pacientes con úlcera duodenal, comparando la frecuencia de casos de CG entre éstos con la de otros dos grupos, uno con cáncer gástrico y otro con dispepsia no ulcerosa.

Material y métodos

Se trata de un estudio analítico de casos y controles, realizado en la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, Universidad Nacional de Colombia, en el cual se investigaron durante tres años pacientes con diagnóstico endoscópico de úlcera duodenal no atribuida a la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y a quienes se les realizó un cuestionario sobre aspectos demográficos e historia familiar de cáncer gástrico. Igualmente se estudió un grupo de pacientes con diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma gástrico y otro

Tabla 1. Características de los grupos estudiados.

Variable	UD	DNU	CG	p
Número	532	659	110	
Edad promedio	40.9	41.0	57.4	< 0.0001
Sexo (% mujeres)	188 35.3%	418 63.4%	50 45.5%	< 0.0001
<i>H. pylori</i>	91.6%	87.4%	84%	NS

n= 1301 pacientes estudiados; UD: úlcera duodenal; DNU: dispepsia no ulcerosa; CG: cáncer gástrico.

con dispepsia no ulcerosa (DNU) y que tuvieran como único hallazgo endoscópico e histológico la presencia de una gastritis crónica. A todos los pacientes se les practicó un examen endoscópico, que incluyó la práctica de biopsias gástricas para análisis hispatológico e investigación de *H. pylori*.

Los datos fueron registrados y almacenados en una base de datos IBM compatible; se realizó un análisis univariado y bivariado. Los principales hallazgos son presentados como proporciones, razón de ventajas y medias aritméticas. Se estableció una significancia con $p < 0.05$.

Resultados

Se investigaron 1.301 pacientes, de los cuales 532 correspondieron a casos de UD, 659 con DNU y 110 con adenocarcinoma gástrico.

En la Tabla 1 se describen las características de los grupos. Los pacientes con cáncer tuvieron una edad significativamente mayor a los otros dos grupos y en el de DNU predominaron las mujeres.

En la Tabla 2 se resumen las frecuencias de familiares con cáncer en los grupos, encontrándose que es significativamente mayor entre los familiares con CG, tanto en el aspecto global de familiares como en los de primer grado de consanguinidad (incluyendo o no a los abuelos).

De otra parte, en el grupo de pacientes con cáncer, el riesgo para la presencia de familiares en primer grado de consanguinidad con CG fue mucho mayor (aproximadamente cinco veces) que para familiares más distantes (18.2% vs 3.6 %).

La prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* no fue diferente entre los tres grupos

Discusión

El presente trabajo incluye un número importante de casos de úlcera duodenal, DNU y cáncer gástrico, los cuales fueron investigados prospectivamente en relación con la presencia de esta neoplasia entre sus familiares. Previamente se han descrito ciertas alteraciones en los familiares de pacientes con cáncer gástrico, como menor secreción gástrica de ácido y mayor frecuencia de cambios atrofícos (13). De otra parte se ha considerado que los pacientes con UD están "protegidos" del desarrollo de este tipo de neoplasia maligna a pesar de estar casi siempre infectados por

Tabla 2. Frecuencia de cáncer gástrico en los tres grupos.

Familiares	UD	DNU	CG	p
Familiares con CG (número)	71	78	24	0.022
Familiares con CG (%)	13.3%	11.8%	21.8%	
Familiares en primer grado	6.8%	5.8%	18.2%	0.003
Familiares lejanos *	6.7%	6.1%	3.6%	NS

* Los abuelos fueron incluidos en el grupo "más lejano"

Familiares	UD	DNU	CG	p
Familiares con CG (número)	71	78	24	0.022
Familiares con CG (%)	13.3%	11.8%	21.8%	
Familiares en primer grado*	9.2%	8.8%	20.0%	0.0002
Familiares lejanos	4.2%	3.0%	1.8%	NS

* Los abuelos fueron incluidos en el grupo de familiares en primer grado.

Tabla 3. Detalles sobre cáncer gástrico en los familiares.

Familiares	UD	DNU	CG
Madre	10 (1.9%)	16 (2.4%)	5 (4.5%)
Padre	17 (3.2%)	16 (2.4%)	4 (3.6%)
Hermano	8 (1.5%)	5 (0.75%)	5 (4.5%)
Madre y hermano	0	0	3 (2.7%)
Dos hermanos	0	0	2 (1.8%)
Abuelos	13 (2.4%)	20 (3.0%)	2 (1.8%)
Tíos	23 (4.3%)	19 (2.9%)	0
Sobrinos	0	1 (0.15%)	1 (0.9%)
Primos	0	1 (0.15%)	2 (1.8%)

las cepas de *H. pylori* más productoras de citotoxinas (23); el factor clave en este fenómeno sería la hiperproducción gástrica de ácido basada en una condición genética, que limitaría el avance de la infección hacia la región oxíntica y por consiguiente al desarrollo de atrofia en esta zona (20). Este hallazgo también se cumple en la Unidad de Gastroenterología del Hospital San Juan de Dios de Bogotá, en donde de acuerdo con nuestros resultados en los últimos 30 años no se encontró ni un solo caso de UD y CG simultáneamente.

Los resultados muestran que los familiares de los pacientes con UD tienen un riesgo de desarrollar CG similar a los de los pacientes con DNU y que ambos grupos son superados significativamente por los familiares de pacientes con cáncer gástrico. Es de anotar que este aspecto sólo fue válido para los familiares en primer grado de consanguinidad y no para los más lejanos. Este hecho tiene una importancia práctica pues se ha mencionado recientemente que una de las indicaciones para realizar una terapia de erradicación de *H. pylori*, independiente de su condición clínica, son "los familiares" de los pacientes con CG, sin especificar el grado de relación (23).

En este trabajo no se tuvo en cuenta durante el interrogatorio la presencia de úlcera gástrica o duodenal entre los familiares, dada la imposibilidad frecuente para distinguir entre nuestros pacientes entre úlcera péptica y gastritis (24). Por el contrario, si bien es posible que existiera un sesgo de memoria en relación con casos de familiares de cáncer gástrico, este diagnóstico catastrófico es de tal importancia, que es difícil que pueda impactar en una forma diferente a los tres grupos. De otra parte, la mayor edad de los pacientes con cáncer gástrico puede ser un factor de confusión pues en realidad les ha podido permitir que con el tiempo aparecieran mayor número de casos de enfermedades malignas con el envejecimiento de sus familiares; sin embargo, se incluyeron en el estudio los pacientes de acuerdo con las edades promedio que se observan entre nosotros.

En conclusión, mientras la presencia de una úlcera duodenal puede conferir un riesgo disminuido de cáncer gástrico, la protección no es conferida a los familiares en primer grado de consanguinidad y es similar a la de los familiares con DNU. De otra parte, los familiares más cercanos de los pacientes con cáncer gástrico requieren una vigilancia más estrecha por su riesgo aumentado de unas cinco veces de desarrollar el tumor.

Los hallazgos obtenidos están de acuerdo con la hipótesis que la combinación de factores de virulencia asociados a *Helicobacter pylori*, el huésped y el medio ambiente, finalmente todos contribuyen al resultado individual de la infección.

Summary

It is commonly thought, and there are a number of studies confirming, the phenomenon, that the presence of a duodenal ulcer (DU) is associated with a lower risk than the general population (which includes all *H. pylori* infected individuals) of developing gastric cancer.

Aim: to investigate if the protection afforded by DU carries over to the relatives of the duodenal ulcer patients.

Methods: during the last 3 years patients with the diagnosis of DU were asked for history of confirmed gastric cancer in their first degree and more distant relatives. The same question was also put to a group of patients with non-ulcer dyspepsia (NUD) and histological diagnosed cases of gastric cancer (GC). The proportion with gastric cancer in relatives was compared among these groups.

Results: 1.301 patients entered, including 404 with DU, 136 with NUD and 99 with GC. The mean ages were 41, 41, and 57 years for DU, NUD, and GC respectively. The proportion with gastric cancer in any relative was: 13%, 12%, and 22% in the same groups ($p=0.022$). The risk for first degree relatives was much higher in the GC relatives than in the other groups ($p=0.003$) and approximately five times more than in distant relatives.

Conclusion: while the presence of a duodenal ulcer may result in a reduced cancer risk, for those individual this

protection does not extend to their first degree relatives. These data are consistent with the hypothesis that the combination of the virulence of the infecting *H. pylori*, the host, and the environment all contribute to the outcome of an individual infection.

Key words: gastric cancer, duodenal ulcer, non-ulcer dyspepsia, risk factors.

Referencias

1. SIVIGILA. Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública. Ministerio de Salud de Colombia. *Semana Epidemiológica* 2000; **25**: 1-7.
2. Rotter JI. Peptic Ulcer. En: Emery AE, Rimoin DL. (Eds). *The Principles and Practice of Medical Genetics*. New York. Churchill Livingstone, 1983, p 863.
3. McConnell RB. Peptic Ulcer: Early genetic evidence-families, twins and markers. En: Rotter JL, Samloff IM, Rimoin DL (Eds). *The Genetics and Heterogeneity of Common Gastrointestinal Disorders*. New York. Academic Press, 1980, p31.
4. Doll R. The inheritance of gastric and duodenal ulcers. *Ann Eugen* 1951; **16**: 231-33.
5. Air B, Bewtall HH, Mehigan JA, et al. The blood groups in relation to peptic ulceration and carcinoma of colon, rectum, breast and bronchus. *Br Med J* 1954; **3**:315-319.
6. Clarke CA, Edwards JW, Haddock DR. ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer. *Br Med J* 1956; **2**: 725-728.
7. Ellis A, Woodrow J. HLA and duodenal ulcer. *Gut* 1979; **20**: 760-763.
8. Ming SC, Goldman H, Eds. *Pathology of the gastrointestinal tract*. Williams & Wilkins, Baltimore 1998.
9. Rehfus ME. Cancer of the stomach. The diagnosis and treatment of diseases of the stomach. Philadelphia: Saunders, 1927: 708- 764.
10. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992; **70**:50-54.
11. Kim D, Beek JY. The comparison of histological gastritis in patients with duodenal, chronic gastritis, gastric ulcer and gastric cancer. *Yonsei Med* 1999; **40**: 14-19.
12. Carneiro F, Taveira-Gomes A, Cabral-Correia A, Vasconcelos-Teixeira A, Barreira R. Characteristics of the gastric mucosa of direct relatives of patients with sporadic gastric carcinoma. *Eur J Cancer Prev* 1993; **2**: 239-246.
13. El-Omar EM, Oien K, Murray LS, El-Nujumi A, Wira A, Guien D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology* 2000; **118**: 22- 30.
14. Machado JC, Pharaoh P, Sousa S, Casvelho R, Oliveira C, Figueriredo C, et al. Interleukin 1B and Interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001; **121**: 823-829.
15. El Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Breaim JH, Youg HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2001; **412**: 99.
16. Brenner H, Bode G, Boeing H. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000; **118**: 31-35.
17. Mielhke S, Genta RM, Graham DY, Go MF. Molecular relationships of *Helicobacter pylori* strains in a family with gastroduodenal disease. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 364-368
18. Ebert MA, Günther T, Hoffmann J, Yu J, Mielhke S. Expresión of Methallothionein II in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *Cancer Res* 1995; **60**: 1995-2001
19. Yu J, Ebert MP, Mielhke S, Rost H, Lendeckel U, Stolte M, Bayerdörffer E, Malfertheiner P. Alfa-Catenin expression is decreased in human gastric cancers and in the gastric mucosa of first degree relatives. *Gut* 2000; **46**: 639-644.
20. Graham DY. Can therapy ever be denied for *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology* 1997; **113**: S113-S117.
21. Correa P, Recavarren S. Papel de *Helicobacter pylori* en la patogenia del cáncer gástrico. En: *Infección por Helicobacter pylori en lesiones gastroduodenales*. La segunda década. J.M. Pajares, P. Correa, G. Pérez-Pérez. *Prous Science Barcelona* 1998: 211-221.
22. Hansson LE, Nyren O. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996; **335**: 242-249.
23. Cave DR. *H. pylori* update. In AGA postgraduate course, May 2001, pag 25-36.
24. Angel LA, Gutiérrez O, Rincón C. Epidemiología de la enfermedad ácido péptica. *Acta Med Colomb* 1997; **12**:135-144.