Bajo riesgo de tumores sólidos en las personas con sindrome de Down

Henrik Hasle MD, PhD, Jan M. Friedman MD, PhD, Jørgen H. Olsen MD, DMSc & Sonja A. Rasmussen MD, MS

Resumen

Objetivo:

El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia de cáncer en una gran cohorte de personas con síndrome de Down.

Métodos:

El síndrome de Down se identificó a partir del registro citogenético danés. La aparición de cáncer se identificó mediante la vinculación con el Registro danés de cáncer. Se calcularon las tasas de incidencia estandarizadas (SIR) y los intervalos de confianza (IC) del 95% en función de los números observados y esperados de las tasas para todos los residentes daneses. La cohorte consistió en 3.530 personas con síndrome de Down que contribuyeron con 89.570 personas-año en riesgo.

Resultados:

El riesgo de leucemia aguda fue más alto entre los 1 y 4 años de edad y se mantuvo elevado hasta los 30 años. El riesgo general de tumores sólidos disminuyó (SIR 0,45; IC del 95%: 0,34-0,59), especialmente en personas de 50 años o más (SIR 0,27; IC del 95%:

0,16-0,43). Encontramos un riesgo significativamente menor de cáncer de pulmón (SIR 0.10; 95% CI 0.00-0.56), cáncer de mama (SIR 0.16; 95% CI 0.03-0.47) y cáncer de cuello uterino (SIR 0.0; 95% CI 0.00-0.77). El cáncer de testículo fue el único tumor sólido con un aumento de la SIR (2,9; IC del 95%: 1,6-4,8).

Conclusiones:

Se redujo el riesgo de todos los grupos principales de tumores sólidos, excepto el cáncer testicular. Se deben considerar estrategias de detección modificadas para las personas con síndrome de Down. Este patrón inusual de aparición de cáncer puede ayudar a comprender la carcinogénesis en la población general.

Introducción

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica más común en los seres humanos y ocurre en aproximadamente 1 de cada 800 nacidos vivos.
El síndrome de Down está asociado con una serie de características dismórficas y problemas médicos congénitos o adquiridos.

El patrón del cáncer durante la infancia es único: leucemias constituyen más del 95% de los cánceres entre los niños con síndrome de Down, en comparación con aproximadamente el 35% de los cánceres entre los niños de la población general.

La supervivencia de las personas con síndrome de Down ha aumentado en las últimas décadas (debido principalmente a un mejor manejo de los defectos cardíacos

congénitos, lo que da como resultado un gran número de adultos con síndrome de Down.

Es necesario realizar estudios sobre problemas de salud en esta población en crecimiento. Estudios previos han sugerido una menor incidencia de tumores sólidos en adultos con síndrome de Down, pero los resultados se han visto limitados por la inclusión de una proporción relativamente pequeña de personas mayores. Comparamos la frecuencia de cáncer en una gran cohorte no seleccionada de personas con síndrome de Down diagnosticado citogenéticamente, incluidas casi 7.000 personas-año de observación mayores de 50 años, con la frecuencia en la población general danesa.

Materiales y métodos

Protocolo de estudio

Este fue un estudio de seguimiento basado en un registro de personas con síndrome de Down en Dinamarca. El estudio cohorte se identificó en el Registro citogenético danés y se vinculó al Registro danés de cáncer. La vinculación de datos se basó en el número de identificación personal asignado a cada residente en abril de 1968 o posteriormente en el momento del nacimiento o la llegada a Dinamarca. El número de identificación personal es único para cada residente y permite un seguimiento completo en el estado civil nacional (incluyendo defunción, emigración e inmigración) y registros relacionados con la salud. Este estudio fue aprobado por la Agencia Danesa de Protección de Datos.

Estudio cohorte

El Registro Citogenético Danés se fundó en 1968 con el objetivo de recopilar información sobre anomalías cromosómicas en Dinamarca. El registro se basa en informes de todos los laboratorios citogenéticos de todo el país y se cree que proporciona una verificación prácticamente completa de las anomalías cromosómicas diagnosticadas en Dinamarca desde 1961.

En diciembre de 2007, el Registro citogenético contenía información sobre 3551 personas con un diagnóstico citogenético posnatal de síndrome de Down y un número de identificación personal verificado y residencia en Dinamarca en el momento del estudio citogenético.

Se dispuso de un cariotipo derivado de sangre periférica de todas las personas.
Los diagnósticos citogenéticos de las décadas de 1960 y 1970 informados como trisomía G se aceptaron como trisomía 21. No se incluyeron las personas estudiadas con análisis de hibridación in situ de fluorescencia únicamente. Todos los cariotipos informados fueron revisados por tres equipos de investigación y se solicitaron datos adicionales del laboratorio citogenético informante cuando fue necesario. Después de la revisión, cinco personas fueron reclasificadas por no tener trisomía 21 y fueron excluidas del estudio. Las personas con anomalías citogenéticas además de la trisomía 21 también fueron excluidas: XYY (n = 1), XXY (n = 2), XXX (n = 3), translocaciones (n = 7), inversiones (n = 2) y deleción. (n = 1).

La incidencia de cáncer se identificó por vinculación con el Registro Danés de Cáncer, que ha recibido notificaciones de enfermedades malignas de todos los departamentos clínicos y patológicos del país desde 1943. Las notificaciones al registro se complementan con el examen de todos los certificados de defunción para diagnósticos de cáncer. El registro proporciona una cobertura prácticamente completa de la aparición de cáncer en Dinamarca.

Sólo los cánceres que se produjeron después de la introducción del número de identificación personal el 1 de abril de 1968 se seleccionaron del Registro Danés de Cáncer. Los años-persona en riesgo se contaron desde el 1 de abril de 1968, o la fecha de nacimiento de los nacidos más tarde, hasta la fecha de muerte, emigración o 31 de diciembre de 2012, lo que ocurra primero. Todos los cánceres se clasificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades. (Décima revisión).

Análisis estadístico

Se llevo a cabo seguimiento a los candidatos del estudio cohorte desde su nacimiento (o el 1 de abril de 1968 para las personas nacidas antes de esa fecha) hasta el momento de la muerte, la emigración o el final del seguimiento (31 de diciembre de 2012), lo que ocurra primero. La información sobre la emigración se obtuvo del Sistema de Registro Civil.

El número de casos de cáncer en el estudio cohorte se comparó con los números esperados calculados a partir de las tasas para todos los habitantes daneses específicos por sexo, grupo de edad de 5 años y período calendario.

La razón de incidencia estandarizada (SIR) se calculó como la razón entre la incidencia observada y la esperada.

La evaluación estadística se basó en el cálculo de intervalos de confianza (IC) del 95% bajo el supuesto de que el número observado de casos siguió una distribución de Poisson. Si el IC excluyó 1, se consideró que el SIR era significativamente diferente del esperado.

Se calcularon las tasas acumuladas de por vida de tumores sólidos y leucemias en grupos de edad de 5 años para la cohorte de síndrome de Down y la población general.

Resultados

La cohorte final consistió en 3.530 personas con síndrome de Down (1.928 hombres y 1.602 mujeres) nacidos entre 1878 y 2007.

Según el cariotipo, se clasificaron como trisomía 21 estándar (n = 3.272; 92,7%), translocaciones robertsonianas (n = 144; 4,1%), o mosaicismo (mezcla de células con cariotipo normal y trisomía 21) (n = 114; 3,2%).

La cohorte contribuyó con 89.570 personas-año en riesgo con 48.136 años de riesgo entre personas de 20 años o más y 6.957 años en riesgo entre personas de 50 años o más (Tabla 1).

	Male (*n* = 1,928; 55%)	Female (*n* = 1,602; 45%)	Total (*n* = 3,530)
Cytogenetic groups			
Standard trisomy 21	1,803 (93.5%)	1,469 (91.7%)	3,272 (92.7%)
Mosaicism	48 (2.4%)	66 (4.1%)	114 (3.2%)
Robertsonian translocations	77 (4.0%)	67 (4.2%)	144 (4.1%)
Year of birth			
Before 1920	14	29	43
1920–1939	106	124	230
1940–1959	316	242	558
1960–1979	663	548	1,211
1980–1999	645	491	1,136
2000–2007	184	168	352
Person-years at risk, by age			
Total	48,747	40,823	89,570
0–4	—	—	10,410
5–9	—	—	10,857
10–14	—	—	10,478
15–19	—	—	9,690
20–24	—	—	8,913
25–29	—	—	8,117
30–34	—	—	7,426
35–39	—	—	6,594
40–44	—	—	5,608
45–49	—	—	4,521
50–54	—	—	3,270
55–59	—	—	2,098
≥60	—	—	1,589

El riesgo general de cáncer no fue significativamente diferente de lo esperado (SIR 0,84; IC del 95%: 0,70-1,02) (Tabla 2).

Los linfomas y leucemias fueron más frecuentes de lo esperado entre las personas con síndrome de Down (SIR 5,5; IC del 95%: 4,2 a 7,1) y los tumores sólidos fueron menos frecuentes de lo esperado (SIR 0,45; IC del 95%: 0,34 a 0,59).

Se redujo el riesgo de todos los grupos principales de tumores sólidos malignos, con la excepción del cáncer testicular (SIR 2,9; IC del 95%: 1,6 a 4,8). Los más notables fueron el riesgo muy bajo de cáncer de pulmón (SIR 0,10; IC del 95%: 0,00 a 0,56), cáncer de piel (SIR 0,24; IC del 95%: 0,10 a 0,48), cáncer de cuello uterino (SIR 0,0; IC del 95%: 0,00 a 0,77), y cáncer de mama femenino (SIR 0,16; IC del 95%: 0,03 a 0,47). Solo se observaron 3 casos de cáncer de mama (carcinomas a los 31, 47 y 55 años) frente a los 18,6 casos esperados

Table 2 Standardized incidence ratios and observed and expected numbers by cancer site among 3,530 persons with Down syndrome

From: Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome

Site (ICD-10 codes)	Observed (*n*)	Expected (*n*)	SIR	95% CI
All sites (C00–C14)	113	134	0.84	0.70–1.02
Buccal cavity (C00–C14)	0	3.20	0.0	0.00–1.15
Digestive system (C15–C26)	8	15.3	0.52	0.22–1.03
Esophagus (C15)	1	0.99	1.01	0.01–5.60
Stomach (C16)	3	1.81	1.65	0.33–4.83
Colon (C18–C19)	2	5.37	0.37	0.04–1.34
Rectum (C20–C21)	0	3.27	0.0	0.00–1.13
Liver (C22)	1	0.84	1.19	0.02–6.65
Gall bladder (C23–C24)	0	0.44	0.0	0.00–8.38
Pancreas (C25)	0	1.92	0.0	0.00–1.92
Respiratory system (C30–C39)	1	11.5	0.09*	0.00–0.49
Lung (C33–C34, C39)	1	10.0	0.10*	0.00–0.56
Bone and cartilage (C40–C41)	0	0.72	0.0	0.00–5.12
Skin (C43–C44)	8	32.9	0.24*	0.10–0.48
Melanoma (C43)	2	8.10	0.25*	0.03–0.89
Nonmelanoma (C44)	6	24.8	0.24*	0.09–0.53
Mesothelioma and soft tissue (C45–C49)	3	1.59	1.58	0.32–4.60
Breast (C50)	3	18.6	0.16*	0.03–0.47
Female genital organs (C51–C58)	5	10.6	0.47	0.15–1.10
Cervix (C53)	0	4.79	0.0*	0.00–0.77
Uterus (C54–C55, C58)	2	2.49	0.80	0.09–2.90
Ovary (C56–C574)	3	2.87	1.04	0.21–3.05
Male genital organs (C60–C63)	14	8.64	1.62	0.89–2.72
Prostate (C61)	0	3.57	0.0	0.00–1.03
Testis (C62)	14	4.88	2.87*	1.57–4.82
Urinary tract (C64–C68)	5	6.77	0.74	0.24–1.72
Kidney (C64)	0	2.29	0.0	0.00–1.61
Pelvis and ureter (C65–C66)	1	0.42	2.36	0.03–13.1
Bladder (C67)	4	3.99	1.00	0.27–2.57
Eye, brain, CNS (C69–C72)	5	9.06	0.55	0.18–1.29
Eye (C69)	1	0.54	1.85	0.02–10.3
Brain (C71, C751–C753)	3	5.86	0.51	0.10–1.49
Medulla, cranial nerves, and unspecified (C72)	1	1.23	0.81	0.01–4.52
Endocrine organs (C73–C74)	0	1.54	0.0	0.00–2.40
Other and poorly specified sites (C76–C80)	3	2.43	1.24	0.25–3.61
All solid tumors (C00–C80)	55	121	0.45*	0.34–0.59
All lymphomas and leukemia (C81–C96)	58	10.6	5.50*	4.17–7.11
Hodgkin lymphoma (C81)	1	1.86	0.54	0.01–3.00
Non-Hodgkin lymphoma (C82–C85, C883–C889)	2	3.62	0.55	0.06–2.00
Myeloma (C90, C880–C882)	0	0.86	0.0	0.00–4.29
Leukemia (C91–C96)				
Lymphoid leukemia (C91)	30	2.31	13.0*	8.74–18.5
Myeloid leukemia (C92)	19	1.61	11.8*	7.11–18.5
Monocytoid leukemia C93)	1	0.05	21.9	0.20–122
Other leukemias (C94–C95)	5	0.22	23.2*	7.48–54.2

CI, confidence interval; CNS, central nervous system; ICD, International Classification of Diseases, 10th revision.

*Standardized incidence ratios (SIRs) significantly different from 1.

Se diagnosticó cáncer de testículo en 14 hombres con síndrome de Down (mediana de edad de 35 años, rango de 18 a 45 años). La histología de los tumores testiculares mostró seminoma (n = 9), teratocarcinoma (n = 1), carcinoma embrionario (n = 3) y tumor mixto de células germinales (n = 1). Los nueve seminomas se diagnosticaron en un estrecho rango de edad de 33 a 41 años.

Las mujeres tenían un riesgo menor de desarrollar tumores sólidos y un riesgo mayor de leucemia que los hombres (Tabla 3). La diferencia de sexo para el riesgo de tumor sólido se atribuyó por completo al cáncer testicular en los hombres.

Table 3 Standardized incidence ratios and observed and expected numbers of all malignancies[a] according to sex and type of constitutional cytogenetic abnormalities

From: Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome

	Observed (*n*)	Expected (*n*)	SIR	95% CI
Sex				
All malignancies				
Males	61	60.9	1.00	0.77–1.29
Females	52	72.8	0.71	0.53–0.94
Solid tumors (ICD-10 codes C00–C80)				
Males	33	53.5	0.62	0.42–0.87
Females	22	67.4	0.33	0.20–0.49
Lymphomas and leukemias (ICD-10 codes C81–C96)				
Males	28	6.47	4.33	2.88–6.26
Females	30	4.09	7.34	4.95–10.5
Constitutional karyotype				
All malignancies				
Standard trisomy 21	104	122	0.85	0.70–1.03
Robertsonian translocations	2	4.83	0.41	0.05–1.50
Mosaicism	7	6.89	1.02	0.41–2.09
Solid tumors (ICD-10 codes C00–C80)				
Standard trisomy 21	50	110	0.45	0.34–0.60
Robertsonian translocations	1	4.32	0.23	0.00–1.29
Mosaicism	4	6.34	0.63	0.17–1.62
Lymphomas and leukemias (ICD-10 codes C81–C96)				
Standard trisomy 21	54	9.68	5.58	4.19–7.28
Robertsonian translocations	1	0.40	2.47	0.03–13.8
Mosaicism	3	0.47	6.45	1.30–18.8

CI, confidence interval; ICD, International Classification of Diseases, 10th Revision; SIR, standardized incidence ratio.

[a]Malignancies were analyzed combined and analyzed separately for solid tumors and leukemias.

La SIR de los tumores sólidos disminuyó significativamente después de los 40 años de edad (Tabla 4) y fue más baja entre las personas de 50 años o más (SIR 0,27; IC del 95%: 0,16 a 0,43).

Se diagnosticó cáncer en 46 niños menores de 15 años, incluidos 44 con leucemias agudas (96%), un bebé con retinoblastoma unilateral y un niño de 9 años con linfoma de Hodgkin.

El número de tumores sólidos entre las personas entre 15 y 30 años de edad se acercó al número esperado (SIR 1,23; IC del 95%: 0,59 a 2,26). Las neoplasias en este grupo de edad estaban dominadas por tumores de células germinales (6 de 10 tumores sólidos).

Table 4 Standardized incidence ratios and observed and expected numbers of solid tumors in 5-year age groups

From: Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome

Age group (years)	Observed (*n*)	Expected (*n*)	SIR	95% CI
0–4	1	1.2	0.85	0.01–4.73
5–9	0	0.7	0.00	0.00–5.33
10–14	0	0.7	0.00	0.00–5.41
15–19	4	1.3	3.08	0.83–7.89
20–24	1	2.5	0.40	0.01–2.22
25–29	5	4.4	1.15	0.37–2.68
30–34	5	6.7	0.74	0.24–1.74
35–39	7	9.6	0.73	0.29–1.50
40–44	6	13.6	0.44	0.16–0.96
45–49	9	17.7	0.51	0.23–1.96
50–54	6	19.7	0.31	0.11–0.66
55–59	5	18.8	0.27	0.09–0.62
≥60	6	24.2	0.25	0.09–0.54
Total	55	120.9	0.45	0.34–0.59

CI, confidence interval; SIR, standardized incidence ratio.

El riesgo de leucemia fue muy alto en los niños menores de 5 años, con una SIR de 27 para la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y 114 para la leucemia mieloide aguda (Tabla 5). El riesgo elevado de leucemia persistió hasta los 30 años de edad, pero con mayor riesgo de LLA que de leucemia mieloide aguda. Se diagnosticaron tres casos de leucemia aguda después de los 30 años (frente a los 2.0 casos esperados).

Table 5 Standardized incidence ratios and observed and expected numbers of acute lymphoblastic and myeloid leukemia according to age

From: Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome

Age group	Observed[a] (*n*)	Expected (*n*)	SIR	95% CI
Acute lymphoblastic leukemia (ICD-10 code C91)				
0	0	0.07	0	—
1	1	0.12	8.2	0.1–46
2	5	0.12	42	13–97
3	4	0.12	33	9–84
4	5	0.12	40	13–94
5–9	5	0.35	14	5–33
10–19	5	0.32	16	5–36
20–29	3	0.11	27	5–78
≥30	2	0.97	2.0	0.2–7.5
Total	30	2.3	13	8.7–19
Acute myeloid leukemia (ICD-10 codes C92, C93)				
0	2	0.02	132	15–476
1	5	0.03	188	60–439
2	7	0.03	267	107–554
3	2	0.03	76	8.5–273
4	0	0.03	0	0–137
5–9	1	0.05	19	0.2–104
10–19	0	0.16	0	0–23
20–29	2	0.21	9.6	1.1–35
≥30	1	1.11	0.9	0–5.0
Total	20	1.66	12.0	7.1–18

CI, confidence interval; ICD, International Classification of Diseases, 10th Revision; SIR, standardized incidence ratio.

[a]Five patients with unclassified leukemia were excluded.

Las tasas acumuladas de por vida de leucemia a los 5, 10, 30 y 60 años de edad entre las personas con síndrome de Down y la población general fueron 1,9, 2,0, 2,5 y 2,9% frente a 0,04, 0,06, 0,11 y 0,32%, respectivamente. .

Las tasas acumulativas correspondientes de tumores sólidos a los 30 y 60 años de edad fueron 0,6 y 5,0% para aquellos con síndrome de Down frente a 0,6 y 11,3% para la población general.

Discusión

Este estudio cohorte de más de 3,500 personas con síndrome de Down confirmado citogenéticamente proporciona estimaciones más precisas del riesgo de cáncer asociado al síndrome de Down que los estudios anteriores, especialmente para adultos. Esto incluye mejores estimaciones del mayor riesgo de leucemia entre niños y adultos jóvenes, y de cáncer testicular entre adultos jóvenes, pero también del riesgo notablemente menor de varios tumores sólidos.

En comparación con un estudio anterior de un subgrupo de la misma cohorte, 5 la persona-años en riesgo aumentó de 48.453 a 89.571, la persona-años en riesgo de los mayores de 40 años aumentó de 6.991 a 17.086, y el número de personas esperadas los cánceres aumentaron de 50 a 134.

El riesgo y los tipos de cánceres que se presentan en las personas con síndrome de Down están fuertemente influenciados por la edad. Esto también es cierto en la

población general, pero el patrón de los sitios del cáncer es muy diferente en las personas con síndrome de Down. A edades más tempranas, el riesgo general es alto debido al riesgo mucho mayor de leucemias, pero en la población adulta, el riesgo es mucho menor debido a la disminución significativa en la incidencia de tumores sólidos en personas mayores con síndrome de Down. Por tanto, el riesgo global de cáncer en personas con síndrome de Down depende en gran medida de las edades de los participantes de la cohorte estudiada.

El patrón de cáncer entre los niños con síndrome de Down es único: más del 95% es leucemia aguda. Un caso de retinoblastoma fue el único tumor no hematológico identificado entre niños menores de 15 años en este estudio, lo que confirma la escasez de tumores embrionarios como el neuroblastoma, el tumor de Wilms11 y el meduloblastoma.

El riesgo de leucemia es muy alto entre los niños con síndrome de Down menores de 5 años, con una SIR de 27 para ALL y 114 para leucemia mieloide aguda.

El riesgo de leucemia, especialmente ALL, permanece elevado hasta los 30 años de edad. El alto riesgo de leucemia aguda en niños pequeños con síndrome de Down no tiene explicación, aunque podrían estar involucrados múltiples genes en el cromosoma 21.13

Recientemente se demostró que la trisomía 21 conduce a la sobreexpresión de HMGN1, que puede promover la LLA de linaje B al suprimir la trimetilación lisina 27 de histona H3.14

El riesgo de todos los grupos principales de tumores sólidos malignos se redujo con la excepción del cáncer testicular. El riesgo de tumores sólidos se redujo significativamente para hombres y mujeres mayores de 40 años; entre los grupos de mayor edad, la incidencia de cáncer fue sólo el 25% de la observada en la población general. El envejecimiento acelerado (por ejemplo, en el cerebro 15, las células hematopoyéticas 16 y la piel 17) en personas con síndrome de Down podría sugerir una mayor incidencia de cáncer, pero se observó lo contrario. El riesgo de cáncer relacionado con la terapia también disminuye en personas con síndrome de Down.3 La mayor tasa de apoptosis en las células con trisomía 2118 podría significar que la muerte celular es una respuesta más común al daño del ADN, reduciendo así el riesgo de cáncer.

En contraste con otros tumores sólidos, los tumores testiculares ocurrieron tres veces más a menudo de lo esperado en hombres con síndrome de Down, similar al aumento de tres a cinco veces en el riesgo de cáncer testicular encontrado en otros estudios. Microlitiasis testicular (calcificación asintomática en los túbulos seminíferos) y criptorquidia (testículos no descendidos), que ocurren con mayor frecuencia en el síndrome de Down y se asocian con un mayor riesgo de cáncer testicular, podrían contribuir al aumento de la incidencia de cáncer testicular.

Sin embargo, la criptorquidia por sí sola no puede explicar el aumento del riesgo, ya que se observa en menos del 20% de los tumores testiculares entre las personas con síndrome de Down. La ganancia adquirida de material del cromosoma 21 ocurre en la mayoría de los casos de seminoma, y la dosis del gen del cromosoma 21 puede jugar un papel importante, papel patogénico directo en hombres con síndrome de Down.

Observamos una SIR de 1.0 para el cáncer de ovario, como fue el caso en el estudio de Finlandia.

Otros estudios encontraron un aumento no significativo en la ocurrencia de cánceres de ovario o una disminución de la mortalidad por cáncer de ovario entre las mujeres con síndrome de Down. que el riesgo de cáncer de ovario es probablemente comparable al de la población general.

Los comportamientos de salud asociados con un mayor riesgo de cáncer (p. Ej fumar y exponerse al sol) pueden ser menos comunes en las personas con síndrome de Down en comparación con la población general. Algunos cánceres relacionados con el tabaquismo, como el cáncer de pulmón, se redujeron a sólo el 10% de lo esperado, pero el riesgo de otros cánceres relacionados con el tabaquismo, como los tumores de estómago y vejiga, no disminuyó en nuestra cohorte. La ausencia de cáncer de cuello uterino podría estar relacionada con una disminución de la actividad sexual; la mayoría de las mujeres con síndrome de Down son nulíparas a pesar de ser fértiles.

Muchos hombres y mujeres adultos con síndrome de Down tienen sobrepeso y poca actividad física, pero el aumento del riesgo de cáncer de mama, útero, colon, intestino, hígado, vesícula biliar y riñón se asocia con un índice de masa corporal alto en general. La población parece estar contrarrestada por factores protectores en el síndrome de Down.

La nuliparidad y la obesidad están asociadas con el cáncer de mama en mujeres mayores, pero, a pesar de que ambos factores están presentes en la gran mayoría de mujeres con síndrome de Down, la incidencia de cáncer de mama es solo el 10% de lo esperado.

La menopausia precoz es más común en el síndrome de Down y podría contribuir a reducir el riesgo de cáncer de mama.

Los tres casos de cáncer de mama en mujeres con síndrome de Down ocurrieron a edades relativamente jóvenes (31, 47 y 55 años), lo que puede indicar menos influencia de los factores del estilo de vida. No tenemos ninguna información sobre la predisposición genética familiar al cáncer de mama en la cohorte.

El cromosoma 21 contiene más de 200 genes, y varios de ellos parecen estar involucrados en la carcinogénesis.

Los datos de un modelo de ratón con síndrome de Down proporcionan evidencia de un efecto represor tumoral del gen ortólogo Ets2.33 del cromosoma 21. células humanas,

el gen DYRK1A en el cromosoma 21 puede poseer propiedades tanto supresoras de tumores como leucemogénicas.

El riesgo reducido de tumores sólidos y tumores vasculares benignos en el síndrome de Down puede explicarse por reguladores antiangiogenéticos endógenos derivados de genes en el cromosoma.

La endostatina codificada por el gen COL18A1 en 21q22 es un potente inhibidor de la angiogénesis, y la concentración sérica de endostatina es significativamente mayor en el síndrome de Down.

Otra proteína derivada del cromosoma 21 codificada por DSCR1 suprime la angiogénesis mediada por el factor de crecimiento endotelial vascular y también puede estar involucrada en la protección contra tumores sólidos.

Este estudio tiene varias fortalezas. Se basa en una gran población no seleccionada de personas con síndrome de Down, con una comparación con las tasas de cáncer en la población danesa general emparejada por sexo y edad de la que se extrajo la cohorte del síndrome de Down. El gran número de personas con síndrome de Down y los años de observación permiten estimaciones precisas de la incidencia de cáncer.

El uso del Registro citogenético danés significa que es probable que la determinación de las personas con síndrome de Down diagnosticadas desde 1961 sea completa.

Además, el uso de estos datos permite analizar el riesgo de cáncer por cariotipo (trisomía 21 estándar, translocación robertsoniana o mosaicismo). Los datos de la cohorte se vincularon al Registro Danés de Cáncer, una base de datos que se cree que es completa y tiene un alto grado de precisión con respecto al tipo de tumor y su determinación.

El estudio también tiene varias limitaciones. Los hallazgos que observamos podrían deberse a que el cáncer se diagnostica con menos frecuencia entre las personas con síndrome de Down, en lugar de una menor incidencia.

El sistema de salud en Dinamarca es público y se paga con impuestos, por lo que es poco probable que la falta de acceso explique la menor incidencia de cáncer. Sin embargo, es posible que las personas con síndrome de Down tengan menos probabilidades de reportar síntomas o de participar en programas de detección de cáncer; por lo tanto, el cáncer podría diagnosticarse más tarde.

Sin embargo, el hallazgo de una menor mortalidad por tumores sólidos entre las personas con síndrome de Down en otros estudios hace que esta explicación sea menos probable.

Otra limitación es que la información sobre los factores de riesgo de cáncer (por ejemplo, el consumo de tabaco y actividad) no estaba disponible. Por último, el estudio se realizó en Dinamarca, que tiene una población del norte de Europa bastante homogénea y podría no ser generalizable a otras poblaciones.

Las personas con síndrome de Down plantean una paradoja con el envejecimiento acelerado, pero también una menor incidencia de tumores sólidos en comparación con la población general de la misma edad. Una mejor comprensión de la disminución del riesgo de la mayoría de los tumores sólidos entre las personas con síndrome de Down puede conducir a estrategias de detección modificadas para este grupo y puede ser útil para identificar nuevos métodos de prevención y tratamiento del cáncer para la población general.

Clausula

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

References

1. 1

de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. Am J Med Genet A 2015;167A:756–767.

Article Google Scholar

2. 2

Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet 2003;361:1281–1289.

Article Google Scholar

3. 3

Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. Lancet Oncol 2001;2:429–436.

CAS Article Google Scholar

4. 4

Zhu JL, Hasle H, Correa A, et al. Survival among people with Down syndrome: a nationwide population-based study in Denmark. Genet Med 2013;15:64–69.

Article Google Scholar

5. 5

Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet 2000;355:165–169.

CAS Article Google Scholar

6. 6

Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet 2002;359:1019–1025.

Article Google Scholar

7. 7

Patja K, Pukkala E, Sund R, Iivanainen M, Kaski M. Cancer incidence of persons with Down syndrome in Finland: a population-based study. Int J Cancer 2006;118:1769–1772.

CAS Article Google Scholar

8. 8

Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Bittles AH. The profile and incidence of cancer in Down syndrome. J Intellect Disabil Res 2007;51(Pt 3):228–231.

CAS Article Google Scholar

9. 9

Hasle H, Olsen JH, Nielsen J, Hansen J, Friedrich U, Tommerup N. Occurrence of cancer in women with Turner syndrome. Br J Cancer 1996;73:1156–1159.

CAS Article Google Scholar

10. 10

Storm HH, Michelsen EV, Clemmensen IH, Pihl J. The Danish Cancer Registry—history, content, quality and use. Dan Med Bull 1997;44:535–539.

CAS PubMed Google Scholar

11. 11

Satgé D, Sasco AJ, Day S, Culine S. A lower risk of dying from urological cancer in Down syndrome: clue for cancer protecting genes on chromosome 21. Urol Int 2009;82:296–300.

Article Google Scholar

12. 12

Satgé D, Stiller CA, Rutkowski S, et al. A very rare cancer in Down syndrome: medulloblastoma. Epidemiological data from 13 countries. J Neurooncol 2013;112:107–114.

Article Google Scholar

13. 13

Maloney KW, Taub JW, Ravindranath Y, Roberts I, Vyas P. Down syndrome preleukemia and leukemia. Pediatr Clin North Am 2015;62:121–137.

Article Google Scholar

14. 14

Lane AA, Chapuy B, Lin CY, et al. Triplication of a 21q22 region contributes to B cell transformation through HMGN1 overexpression and loss of histone H3 Lys27 trimethylation. Nat Genet 2014;46:618–623.

CAS Article Google Scholar

15. 15

Beacher F, Daly E, Simmons A, et al. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an in vivo MRI study. Psychol Med 2010;40:611–619.

CAS Article Google Scholar

16. 16

Nižetić D, Groet J. Tumorigenesis in Down's syndrome: big lessons from a small chromosome. Nat Rev Cancer 2012;12:721–732.

Article Google Scholar

17. 17

Brugge KL, Grove GL, Clopton P, Grove MJ, Piacquadio DJ. Evidence for accelerated skin wrinkling among developmentally delayed individuals with Down's syndrome. Mech Ageing Dev 1993;70:213–225.

CAS Article Google Scholar

18. 18

Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Apoptosis in Down's syndrome: lessons from studies of human and mouse models. Apoptosis 2013;18:121–134.

Article Google Scholar

19. 19

Boker LK, Merrick J. Cancer incidence in persons with Down syndrome in Israel. Downs Syndr Res Pract 2002;8:31–36.

Article Google Scholar

20. 20

Hermon C, Alberman E, Beral V, Swerdlow AJ. Mortality and cancer incidence in persons with Down's syndrome, their parents and siblings. Ann Hum Genet 2001;65(Pt 2):167–176.

CAS Article Google Scholar

21. 21

Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. Arch Intern Med 2003;163:705–711.

Article Google Scholar

22. 22

Vachon L, Fareau GE, Wilson MG, Chan LS. Testicular microlithiasis in patients with Down syndrome. J Pediatr 2006;149:233–236.

Article Google Scholar

23. 23

Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjold A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. N Engl J Med 2007;356:1835–1841.

CAS Article Google Scholar

24. 24

Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, A Massad C. Urological manifestations of Down syndrome. J Urol 2004;171:1250–1253.

Article Google Scholar

25. 25

Miki M, Ohtake N, Hasumi M, Ohi M, Moriyama S. Seminoma associated with bilateral cryptorchidism in Down's syndrome: a case report. Int J Urol 1999;6:377–380.

CAS Article Google Scholar

26. 26

Ottesen AM, Kirchhoff M, Rajpert De-Meyts E, et al. Detection of chromosomal aberrations in seminomatous germ cell tumours using comparative genomic hybridization. Genes Chromosomes Cancer 1997;20:412–418.

CAS Article Google Scholar

27. 27

Zhu JL, Obel C, Hasle H, Rasmussen SA, Li J, Olsen J. Social conditions for people with Down syndrome: a register-based cohort study in Denmark. Am J Med Genet A 2014;164A:36–41.

Article Google Scholar

28. 28

Bell AJ, Bhate MS. Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. J Intellect Disabil Res 1992;36(Pt 4):359–364.

PubMed Google Scholar

29. 29

Hsieh K, Rimmer JH, Heller T. Obesity and associated factors in adults with intellectual disability. J Intellect Disabil Res 2014;58:851–863.

CAS Article Google Scholar

30. 30

Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. Lancet 2014;384:755–765.

Article Google Scholar

31. 31

Opdahl S, Alsaker MD, Janszky I, Romundstad PR, Vatten LJ. Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. Br J Cancer 2011;105:731–736.

CAS Article Google Scholar

32. 32

Schupf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down's syndrome. J Intellect Disabil Res 1997;41(Pt 3):264–267.

Article Google Scholar

33

Sussan TE, Yang A, Li F, Ostrowski MC, Reeves RH. Trisomy represses Apc(Min)-mediated tumours in mouse models of Down's syndrome. Nature 2008;451:73–75.

CAS Article Google Scholar

33. 34

Birger Y, Izraeli S. DYRK1A in Down syndrome: an oncogene or tumor suppressor? J Clin Invest 2012;122:807–810.

CAS Article Google Scholar

34. 35

Greene AK, Kim S, Rogers GF, Fishman SJ, Olsen BR, Mulliken JB. Risk of vascular anomalies with Down syndrome. Pediatrics 2008;121:e135–e140.

Article Google Scholar

35. 36

Zorick TS, Mustacchi Z, Bando SY, et al. High serum endostatin levels in Down syndrome: implications for improved treatment and prevention of solid tumours. Eur J Hum Genet 2001;9:811–814.

CAS Article Google Scholar

36. 37

Baek KH, Zaslavsky A, Lynch RC, et al. Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1. Nature 2009;459:1126–1130.

CAS Article Google Scholar

37. 38

Shin J, Lee JC, Baek KH. A single extra copy of Dscr1 improves survival of mice developing spontaneous lung tumors through suppression of tumor angiogenesis. Cancer Lett 2014;342:70–81.

CAS Article Google Scholar

39

Sullivan SG, Glasson EJ, Hussain R, et al. Breast cancer and the uptake of mammography screening services by women with intellectual disabilities. Prev Med 2003;37:507–512.

CAS Article Google Scholar