

## **ARTÍCULO ORIGINAL**

### ***Utilidad de la inmunoexpresión del p53 y Ki 67 en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución.***

### ***Utility immunoeexpression of p53 and Ki-67 in patients with long-standing ulcerative colitis.***

***Lisette Chao González,<sup>I</sup> Ibet Kim Rodríguez,<sup>II</sup> María Caridad de Armas Fernández,<sup>III</sup> Lisset Barroso Márquez,<sup>IV</sup> Yunia Tusen Toledo,<sup>V</sup> Jordi Alonso Soto.<sup>VI</sup>***

- <sup>I</sup> Especialista de II Grado en Gastroenterología, Doctora en Ciencias Médicas, Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- <sup>II</sup> Residente de 3er año de Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- <sup>III</sup> Especialista de II Grado en Anatomía Patológica, Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- <sup>IV</sup> Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- <sup>V</sup> Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.
- <sup>VI</sup> Especialista de I Grado en Gastroenterología, Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

## **RESUMEN**

**Introducción.** Los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y pancolitis corren mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, lo cual es resultado de un proceso inflamatorio mantenido y extenso, que altera la reparación tisular al provocar fallas y mutaciones del ADN celular, que histológicamente se expresan como displasia. El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de displasia e identificar la utilidad de la inmunoexpresión de la proteína p53 y Ki 67 en la vigilancia de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa y pancolitis, de ocho o más años de evolución. **Métodos.** Se realizó un

estudio descriptivo, prospectivo en 38 pacientes, 22 del sexo femenino (57,9%) y 16 del sexo masculino (42,1%) con una edad promedio de  $47,0 \pm 12,9$  años, a los que se les realizó una colonoscopia evolutiva donde se tomaron muestras de biopsia al azar para análisis histológico e inmunohistoquímico. Resultados. Se observó que en el grado 4 de actividad se detectó el mayor número de muestras con displasia ( $n=6$ ) para un 75% así como se demostró que la inmunoexpresión del p53 y del Ki67 estuvo presente en ambos grados de severidad de la displasia. Conclusiones. Hubo una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de displasia por los métodos empleados. Palabras clave: colitis ulcerosa, cáncer de colon, displasia e imagen de banda estrecha.

## **ABSTRACT**

Introduction. Patients with ulcerative colitis and longstanding pancolitis are at increased risk of developing colorectal cancer, which is a result of an inflammatory process that alters maintained and extensive tissue repair to cause failures and cellular DNA mutations, which are expressed as dysplasia histologically. The aim of this study was to determine the presence of dysplasia and identify the utility of p53 protein immunoeexpression and Ki 67 in the surveillance of dysplasia in patients with ulcerative colitis and pancolitis, eight or more years of evolution. Methods. We performed a prospective descriptive study in 38 patients, 22 women (57,9%) and 16 men (42,1%), mean age  $47,0 \pm 12,9$  years, who underwent colonoscopy where evolutionary biopsy samples were taken at random for histological and immunohistochemical analysis. Results. It was observed that the degree of activity was detected 4 as many samples with dysplasia ( $n = 6$ ) for 75% and showed that immunoeexpression Ki67 and p53 was present in both degrees of severity of dysplasia. Conclusions. There was a high sensitivity and specificity for the detection of dysplasia in the samples studied. Key words: ulcerative colitis, colon cancer, dysplasia and narrow band imaging

## **INTRODUCCIÓN**

La colitis ulcerosa, es una enfermedad inflamatoria crónica, de patogenia poco conocida, que afecta la mucosa del colon. El curso de la enfermedad suele ser en forma de brotes de actividad (donde la inflamación puede aumentar y agudizarse), siendo imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de estos. Alterna con períodos de remisión y está caracterizada por la presencia de múltiples úlceras en la mucosa del colon, que por lo general se localizan en el recto, pero que, de acuerdo con su persistencia e intensidad, van ascendiendo progresivamente hasta comprometer el resto de los segmentos colónicos.<sup>1-3</sup>

El diagnóstico de la colitis ulcerosa se suele realizar según la definición de Lennard-Jones, donde se incluyen cuatro grupos de criterios diagnósticos: clínicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos. Para el diagnóstico se requiere al menos la presencia de dos criterios, siendo el anatomopatológico el definitivo.<sup>4</sup>

Es importante para el diagnóstico inicial incluir una anamnesis detallada, la exploración física completa, exámenes de laboratorio y estudio microbiológico de las heces (coprocultivo, determinación de parásitos y determinación de clostridium difíciles) y otras series de pruebas complementarias.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial, se establece con las diarreas infecciosas, causadas por Salmonelosis, clostridiumdificiles, amebiasis y otros agentes; por causas no infecciosas como la radioterapia previa, isquemia, colitis inducida por fármacos, síndrome de la úlcera rectal solitaria y por supuesto la enfermedad de Crohn en colon.<sup>6</sup>

Establecido el diagnóstico diferencial y ante la sospecha de una colitis ulcerosa, la conducta a seguir es la indicación, de una colonoscopia. Esta es, sin dudas, el método diagnóstico más importante, ya que permite demostrar la existencia de lesiones macroscópicas típicas, biopsiarlas y excluir otras enfermedades. De acuerdo a los hallazgos encontrados, se establecen clasificaciones endoscópicas, teniendo en cuenta las características antes mencionadas.<sup>7-8</sup>

Un diagnóstico preciso, de colitis ulcerosa, implica definir el alcance y la gravedad de la inflamación, brindándonos la base para la selección del tratamiento más adecuado y el pronóstico del paciente.<sup>9</sup>

Los pacientes con colitis ulcerosa, poseen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que el resto de la población, el riesgo se ha relacionado con la extensión y la duración de la enfermedad, pues el proceso inflamatorio crónico cuando persiste y se intensifica, puede evolucionar desde una displasia ligera, hasta una lesión maligna.<sup>10-13</sup> No obstante, su incidencia es variable, oscila entre 5 y 10% de la población con colitis ulcerosa, aunque puede llegar a un 20% en pacientes con un tiempo de evolución de aproximadamente treinta años.<sup>14</sup> Otros estudios, refieren que el riesgo de cáncer colorrectal se incrementa de 0,5 a 1% por año, a partir de los ocho o 10 años de evolución.<sup>15</sup>

El cáncer colorrectal, según informa el Anuario Estadístico de Salud 2010, constituye una de las principales causas de muerte en Cuba.<sup>16</sup>

Actualmente, estudios epidemiológicos, bioquímicos, inmunológicos y genéticos, sustentan que en la pesquisa de cáncer colorrectal, en pacientes con enfermedades inflamatorias colónicas crónicas, como la colitis ulcerosa, además de la extensión y el tiempo de duración, se debe valorar la presencia de displasia ya que constituye un indicador de la secuencia inflamación-displasia-cáncer.<sup>17-21</sup>

El avance en los estudios biomoleculares, ha permitido identificar la existencia de alteraciones en los genes involucrados en la regulación del crecimiento celular (que inducen un crecimiento anormal y descontrolado de la célula, y se convierten en oncogenes), como la detección de los llamados genes supresores de tumores, entre los cuales se encuentra, el gen p53 y la determinación de marcadores de proliferación celular como el Ki 67.<sup>22-26</sup>

Estas técnicas de inmunohistoquímica, son en la actualidad sencillas y reproducibles y pueden ayudar en la gradación de las displasias y, sobre todo, en la distinción con cambios epiteliales reactivos.<sup>26-28</sup>

Existe una dificultad, desde el punto de vista histológico, para el diagnóstico de la displasia en la colitis ulcerosa ya que puede estar enmascarada por el proceso inflamatorio crónico del epitelio colónico y en muchas ocasiones, resulta difícil para el patólogo definir alteraciones celulares propias de esta. Es por ello, que la aplicación de nuevos adelantos de la biología molecular, como son la

inmunoexpresión de la proteína p53 y del Ki 67 en el tejido displásico, han cobrado un valor relevante al contribuir con la evaluación y la vigilancia del posible curso de esta entidad,<sup>2,11,29,30</sup> lo que ha constituido el propósito del presente trabajo.

## **MÉTODOS**

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo. El universo estuvo constituido por 38 pacientes adultos, 22 del sexo femenino (57,9%) y 16 del sexo masculino (42,1%) y una edad promedio de  $47,0 \pm 12,9$  años, con diagnóstico de colitis ulcerosa, atendidos en la consulta de enfermedad inflamatoria intestinal, a los que se les indicó colonoscopia de seguimiento, en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ), de La Habana, en el período de junio de 2011 a enero de 2012. A todos los pacientes que participaron en la investigación, previo consentimiento informado, se les realizó colonoscopia previa sedación anestésica y tacto rectal. Se empleó un videoendoscopio CF marca Olympus, Lucera spectrum CLS-260. Durante el proceder se utilizó el sistema de visualización endoscópica convencional para la toma de biopsias de la mucosa colónica, la cual se hizo al azar, con el fin de diagnosticar histológicamente la presencia de displasia (alto y bajo grado) y aplicar las técnicas inmunohistoquímica para determinar la inmunoexpresión de la proteína p53 y Ki 67. Estos procedimientos se realizaron en el departamento de Anatomía Patológica del centro. En el caso de los pacientes, que no presentaron displasia en ninguna de las muestras de los diferentes segmentos tomadas, se determinó la inmunoexpresión en las muestras del segmento rectosigmoideo, ya que esa es la zona por donde se inicia y mantiene el proceso inflamatorio.<sup>29</sup> Los resultados de estos procedimientos, permitieron clasificar a los pacientes y a las biopsias en dos grupos: uno con presencia de displasia y el otro con ausencia de esta. A las muestras donde se encontró la displasia y a las ausentes de displasia del segmento rectosigmoideo se les realizó la inmunoexpresión de la proteína p53 y Ki67, clasificándose las muestras como positivas o negativas. La evaluación estadística, fue realizada con el programa SPSS 13.0 para Windows.

Para el análisis descriptivo, se utilizó la media y desviación estándar para las variables cuantitativas y el porcentaje para las cualitativas.

En el análisis de las relaciones entre dos variables cualitativas, se empleó la prueba de chi cuadrado y la probabilidad exacta de Fisher, en el caso de celdas con frecuencias esperadas menores de 5. Se declaró significación estadística con  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Cuando se analiza la relación, entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia, en los 38 pacientes evaluados (tabla 1), se puede observar que existe una tendencia a que la displasia se presente más hacia el grado 4 (75,0%), y una alta frecuencia de ausencia de displasia hacia los grados menos severos, 7 (100%) y 10 (76,9%) respectivamente. Hubo una asociación significativa entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia ( $p = 0,0164$ ).

**Tabla 1. Relación entre grado de actividad de la colitis ulcerosa y presencia de displasia en los 38 pacientes evaluados.**

Grado de actividad de la colitis ulcerosa (pacientes)	Displasia			
	Presente		Ausente	
	No.	%	No.	%
0 (n = 7)	0	0	7	100
1 (n = 13)	3	23,1	10	76,9
2 (n = 8)	5	62,5	3	37,5
3 (n = 2)	1	50,0	1	50,0
4 (n = 8)	6	75,0	2	25,0

Cuando se evalúa la relación, entre el grado de severidad de la displasia y la inmunexpresión de la proteína p53 y Ki 67 (tabla 2), se observa que cuando el grado de displasia es alto, existe una proporción mayor de inmunexpresión de la proteína p53 y Ki67, con iguales resultados para ambos métodos:  $n = 8$  (75%). Luego, cuando el grado de severidad de la displasia es bajo, también se observa una proporción elevada de muestras con inmunexpresión de la proteína p53 y Ki67 positiva: 5 (71,1%). Aunque, estas pueden estar ausentes, tanto para la displasia de alto grado como de



relación a la histología, existe una sensibilidad de 73,3%, especificidad del 82,6%, valor predictivo positivo (VPP) 73,3% y valor predictivo negativo (VPN) de 82,6%.

**Tabla 3. Eficacia de la inmunoexpresión de la proteína p53 en el diagnóstico de displasia en los 38 pacientes evaluados. (CIMEQ)**

Displasia	Inmunoexpresión de la proteína p53			
	Positiva		Negativa	
	No.	%	No.	%
Presente(n = 15)	11	73,3	4	26,7
Ausente (n = 23)	4	17,4	19	82,6

Sensibilidad: 73,3% IC (47,6 – 99,0)  
Especificidad: 82,6% IC (64,9 – 100,0)  
Valor predictivo positivo: 73,3% IC (47,6 – 99,0)  
Valor predictivo negativo: 82,6% IC (64,9 – 100,0)

**Tabla 4. Eficacia de la inmunoexpresión de la proteína Ki67 en el diagnóstico de displasia en los 38 pacientes evaluados. (CIMEQ)**

Displasia	Inmunoexpresión de la proteína Ki67			
	Positiva		Negativa	
	No.	%	No.	%
Presente (n = 15)	11	73,3	4	26,7
Ausente (n = 23)	13	56,5	10	43,5

Sensibilidad: 73,3% IC (23,8 – 67,8)  
Especificidad: 82,6% IC (44,2 – 198,7)  
Valor predictivo positivo: 73,3% IC (47,6 – 99,0)  
Valor predictivo negativo: 82,6% IC (21,0 – 65,9)

## DISCUSIÓN

Los estudios del grado de actividad, de la colitis ulcerosa por colonoscopia, reportan resultados muy variados, en especial, en los pacientes con ocho o más años de evolución, donde las lesiones son más marcadas, como resultado del proceso inflamatorio crónico de la mucosa y que en los grados más severos se expresa como

presencia de úlceras grandes, irregulares, confluyentes, friabilidad de la mucosa y, en algunos casos, por un proceso neoproliferativo injertado, que corresponde con el grado 4 de actividad de la colitis ulcerosa.<sup>31</sup>

Cuando se analizó, la relación entre el grado de actividad de la colitis ulcerosa y la presencia de displasia, se observó una asociación significativa entre estas variables, y existió una tendencia a que la displasia se presentara hacia los grados de mayor actividad según la colonoscopia y, por el contrario, estuviese ausente hacia los grados de menor actividad. El grado que tuvo mayor frecuencia fue el 4, lo cual coincide con lo reportado por L. Chao<sup>32</sup>, en un estudio realizado en el Instituto de Gastroenterología en 35 pacientes con colitis ulcerosa de larga fecha de evolución, donde 12, tenían un grado 4 de actividad según las colonoscopias y de ellos a siete se les diagnosticó displasia. Es de señalar que este grado se puede hallar en la mayoría de los pacientes, con colitis ulcerosa de larga evolución.<sup>33</sup>

En un principio, la actividad de la colitis ulcerosa no se consideraba un factor de riesgo predominante en la aparición del cáncer colorrectal; pero recientemente, se publicaron varios artículos que ponen de relieve la importancia de la gravedad de la inflamación, en el desarrollo hacia esta entidad.<sup>34-37</sup> La guía de práctica clínica española de cáncer colorrectal en su actualización del año 2009,<sup>11</sup> considera la actividad inflamatoria dentro de los factores que posiblemente intervengan en el riesgo. Esto sucede, porque el proceso inflamatorio crónico y mantenido desencadena una respuesta inmunológica exagerada y no controlada, con liberación de mediadores químicos, que amplifican y perpetúan la respuesta inflamatoria e incrementan la proliferación celular, y se acompaña de una alta probabilidad de mutaciones del ADN, desactivación de genes supresores de tumores y activación de oncogenes que provocan la pérdida del control del crecimiento celular y, por otro lado, por la incapacidad de producir la apoptosis con un incremento de las mutaciones lo cual, unido a otros mecanismos, conlleva a que la célula se mantenga creciendo y dividiéndose, y favorezca la presencia de displasia y cáncer, situación que se conoce como secuencia inflamación-displasia y cáncer.<sup>38</sup>

La presencia de inmunoexpresión de la proteína p53, en ambos grados de severidad de la displasia, refuerza lo referido por S. Viennot<sup>39</sup> y Y. Ajioka<sup>30</sup>, quienes plantean que la proteína p53 se inmunoeexpresa en estadios tempranos en la secuencia inflamación-displasia-cáncer y en la mayoría de las muestras con displasia de alto grado. Es de señalar, que en el caso de la displasia de bajo grado hubo cuatro muestras donde la inmunoeexpresión de la proteína p53, mostró un resultado negativo, lo cual pudiera guardar relación con que el valor de la inmunoeexpresión de la proteína p53 haya estado por debajo del porcentaje de células displásicas con reacción intranuclear color marrón, fijado en esta investigación para considerarla positiva, y que el proceso de transformación celular estuviera en estadios iniciales. Hay autores que establecen diferentes rangos de positividad para la proteína p53 como lo reportado por Y. Ajioka,<sup>30</sup> quien utilizó rangos de positividad de inmunoeexpresión de la proteína p53, de acuerdo con el porcentaje de inmunotinción de las células displásicas fijado en 5%, 10%, 20%, lo cual explica que muchas veces, en presencia de displasia de bajo grado, una mínima inmunoeexpresión de la proteína p53 se reporte como ausente. Por otra parte, está descrito que el proceso de progresión de displasia hacia el cáncer no ocurre necesariamente de forma secuencial, pues se conoce que ésta puede permanecer estable durante largos períodos de tiempo, regresar a la normalidad o progresar hacia al cáncer sin transitar por displasia de alto grado.<sup>40-41</sup>

Igualmente, se observó, que la inmunoeexpresión de la proteína Ki67, estuvo presente en ambos grados de severidad de la displasia, comportamiento similar a la inmunoeexpresión de la proteína p53, lo que se corresponde con otros estudios realizados por autores como Shinozaki M<sup>25</sup> Wong NA<sup>26</sup> y, quienes observaron la inmunoeexpresión de Ki67 en ambos grados de severidad de la displasia en pacientes con antecedentes de colitis ulcerosa, así como su negatividad en ausencia de la misma. Aunque existe un porcentaje de pacientes que mostraron inmunoeexpresión del Ki67 donde la displasia estaba ausente (13) 56,7%, lo cual pudiera estar en relación con la presencia de actividad inflamatoria de la mucosa, dado que el Ki67 constituye un marcador de proliferación celular el cual se expresa durante todas las fases activas del ciclo celular (fase G1 tardío, S, G2 y mitosis) y está ausente en la fase G0. Durante la

interfase Ki67 es detectado dentro del núcleo, en cambio, en la mitosis la mayoría de estas proteínas son relocalizadas en la superficie de los cromosomas Ki67, las cuales son rápidamente degradadas cuando la célula entra a un estado neoproliferativo o durante la reparación del ADN.<sup>42</sup> A pesar de esta característica, el Ki67 mostró cifras significativas de expresión (73,3%) en presencia de displasia, lo cual apoyado por los valores del p53 en las mismas nos ayudan a establecer un seguimiento más estrecho y confiable de la displasia como lesión precursora de malignidad en estos pacientes.<sup>25,26,43,44</sup>

Existen evidencias de que en los pacientes con pancolitis de larga evolución, se presentan una serie de mutaciones en genes relacionados con la proliferación y el crecimiento celular, así como pérdida de cromosomas, lo cual sugiere que en la transición de displasia a cáncer hay una acumulación de alteraciones moleculares, entre las cuales una de las más estudiadas es la inmunexpresión de la proteína p53. De igual manera en la evolución de la proliferación celular hacia lesiones premalignas como la displasia en el epitelio dañado de estos pacientes, la expresión del Ki 67 ha sido empleada para su evaluación, basado principalmente en su función de regulador de la proliferación celular durante el ciclo celular.<sup>41,45</sup>

Al analizar la relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína p53, se observó que esta estaba presente en casi la totalidad de los pacientes con displasia con una sensibilidad de 73,3% y especificidad de 82,6%, con un valor predictivo negativo de 82,6 %, este último dato de gran importancia pues significa que un alto porcentaje de los pacientes sin inmunexpresión de la proteína p53 es muy poco probable que tengan displasia, lo que nos permitiría tomar conductas más certeras en cuanto al seguimiento y tratamiento de estos pacientes. Esto obedece a que en la carcinogénesis de pacientes con pancolitis de larga duración, la inmunexpresión de la proteína p53 provoca alteraciones celulares que se expresan histológicamente como displasia.

Los resultados obtenidos son similares a lo reportado por M. Heinzlmann<sup>46</sup> y S. Yoshizawa,<sup>47</sup> en cuanto a la importancia que tiene la determinación de la inmunexpresión de la proteína p53 como posible indicador de la displasia. Este hecho se fundamenta en que la colitis ulcerosa, al ser un proceso inflamatorio crónico, mantenido y descontrolado, con el tiempo conduce a un trastorno irreparable del ADN, y como la proteína p53 desempeña un papel importante dentro de los mecanismos normales de reparación del ADN, cuando esta sufre alteraciones en su composición, se hace más estable y se inmunexpresa a nivel del núcleo de la célula que, por el propio proceso inflamatorio crónico de la enfermedad de base, ya ha sufrido cambios estructurales que histológicamente se identifican como displasia.

Por tal razón, cuando hay inmunexpresión de la proteína p53, el hecho sugiere la presencia de displasia, lo cual coincide con la hipótesis propuesta por S. Hussain<sup>48</sup> en cuanto a la secuencia inflamación-cáncer y con el estudio de Mendoza-Rodríguez<sup>49</sup> acerca del mecanismo de acción del gen supresor de tumores p53 en la proliferación y la muerte celular.

Al analizar, la relación entre la presencia o no de displasia y la inmunexpresión de la proteína Ki67, se observó que esta se encontraba presente en los pacientes con displasia con una sensibilidad de 73,3% y especificidad de 82,6%, con un valor predictivo negativo de 82,6%, por lo que existe un elevado porcentaje de pacientes que la inmunexpresión del Ki67 es negativa y no tienen displasia, lo que le ofrece relevancia a este marcador en la evaluación de la presencia de lesiones premalignas.<sup>48,49</sup> Sobrino Cossio<sup>50</sup> en su estudio con Ki67 en la detección de focos de criptas aberrantes displásicas en pacientes con riesgo de cáncer de colon, encontró un aumento de la sobreexpresión del Ki67, que representa la hiperproliferación celular desorganizada. Esto es posible pues se conoce que este marcador se inmunexpresa en las fases activas del ciclo celular y tiene un bajo nivel de expresión en la célula en reposo.

Los resultados alcanzados, permiten llegar a la conclusión que la inmunexpresión de la proteína p53 y el ki67, constituyen métodos útiles para la vigilancia en pacientes con

colitis ulcerosa de larga evolución, al contribuir con un diagnóstico más certero de displasia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vergara F, Takahashi T, Gonzalez C. *Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica inespecífica*. *Cir Gen*. 2006;28:42-9.
2. Salomon R. *Enfermedad inflamatoria del intestino: colitis ulcerativa*. *Gac Med Caracas*. 2007;115:183-202.
3. Langan R, Gotsch P, Krafczyk M, Skillinge D. *Ulcerative colitis: diagnosis and treatment*. *Am Fam Physician*. 2007;76:1323-30.
4. Lennard-Jones J. *Classification of inflammatory bowel disease*. *Scand J Gastroenterol*. 1989;170:2-6.
5. Cabre E. *Colitis ulcerosa: diagnóstico y diagnóstico diferencial*. *Gastroenterología y hepatología continuada*. 2003;2:241-5.
6. Leiper K, London I, Rhodes J. *Management of the first presentation of severe acute colitis*. *Ballière Clin Gastroenterol*. 1997;11:129-51.
7. Derek P. *Ulcerative colitis*. In: Felman M, Friedman L, Sleisenger M, editor. *Gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*. Philadelphia: WB Saunders 2002;p.2039-65.
8. Modigliani R. *Endoscopic management of inflammatory bowel disease*. *Am J Gastroenterol*. 1994;89:553-65.
9. Danese S, Fiocchi C. *Ulcerative Colitis*. *N Engl J Med*. 2011;365:1713-25.
10. Kulaylat M, Dayton M. *Ulcerative colitis and cancer*. *J Surg Oncol*. 2010;101:706-712.
11. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. *Actualización 2009. Guía de práctica clínica*. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009.
12. Eaden J, Mayberry J. *Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease*. *Gut*. 2002;51(Supl.5):10-2.
13. Klementa I, Skalický P, Vyslouzil K, Starý L, Zboril P, Vomáckova K, et al. *Risk of colorectal carcinoma in a patient with ulcerative colitis*. *Rozhl Chir*. 2010;89:754-9.
14. Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. *Gut*. 2001;48:526-35.
15. LlorFaré X. *Cáncer y enfermedad inflamatoria intestinal*. En: Gassul MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, editores. *Enfermedad inflamatoria intestinal*. 3ra ed. Madrid: Aran 2007;p.475-80.
16. *Mortalidad*. En: Zaca Peña E, editor. *Anuario estadístico de salud 2010*. La Habana: Dirección nacional de registros médicos y estadísticas de salud del Ministerio de Salud Pública; 2011;p.26-91.

- Zisman T, Rubin D. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2662–9.
17. Díaz JL. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Parte 1). Revisiones en Medicina Interna Basada en la Evidencia;* 2003.p.203-18.
  18. Triantafillidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res.* 2009;29:2727-37.
  19. Graziano A, Coraglio M, Masciangioli M, Gualdrini U, Gutiérrez A, Lumi C. Colitis ulcerosa y cáncer. Una asociación problemática. *Rev Argent Cirug.* 2008;95:111-9.
  20. Krok Karen L, Lichtenstein Gary R. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2004;20:43-8.
  21. Noffsinger A, Belli J, Miller M, Fenoglio-Preiser C. A unique basal pattern of p53 expression in ulcerative colitis is associated with mutation in the p53 gene. *Histopathology.*2001;39:482-92.
  22. Breynaert C, Vermeire S, Rutgeerts P, Van Assche G. Dysplasia and colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a result of inflammation or an intrinsic risk? *Acta Gastroenterol Belg.* 2008;71:367-72.
  23. Roa J, Roa E, Araya J, Villaseca M, Melo A, Burgos L. Gen supresor de tumores p53 en neoplasias digestivas. *Rev Med Chile.* 2000;128:1269-78.
  24. Shinozaki M, Watanabe T, Kubota Y. High proliferative activity is associated with dysplasia in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2000;43(Suppl10):S34-9.
  25. Wong NA, Mayer NJ, Mackell S. Immunohistochemical assessment of Ki 67 and p 53 expressions assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathology.* 2000;37(2):108-14.
  26. Salas A. Evaluación de la displasia en las enfermedades digestivas. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30(10):602-11.
  27. Haber MM. Histologic precursors of gastrointestinal tract malignancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2002;31:395-419.
  28. Hirata I. The present status and problems with diagnosis and management of dysplasia/colitic cancer in ulcerative colitis. *Clin J Gastroenterol.* 2008;1:139-44.
  29. Ajioka Y, Watanabe H, Matsuda K. Over-expression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis: immunohistochemical study. *Clin J Gastroenterol.* 1995;30(Suppl 8):33-5.
  30. Ogata H. Diagnostic principles of colonoscopy in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho.* 2005;63:787-93.
  31. Chao L. Presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerosa de más de 10 años de evolución [tesis]. La Habana: Instituto Nacional de Gastroenterología; 2002.
  32. Connell WR, Sheffield JP, Kamm MA, Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease. *Gut.* 1994;35:347.

33. Contreras L. Rol de la histología en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2007;18:218-20.
34. Velayos F, Loftus E, Jess T, Harmsen W, Bida J, Zinsmeister A, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Clin J Gastroenterol*. 2006;130:1941-9.
35. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2004;126:451-9.
36. Lukas M. Inflammatory bowel disease as a risk factor for colorectal cancer. *Dig Dis*. 2010;28:619-24.
37. Ullman T, Itzkowitz S. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology*. 2011;140:1807-16.
38. Viennot S, Deleporte A, Moussata D, Nancey S, Flourié B, Reimund JM. Colon cancer in inflammatory bowel disease: recent trends, questions and answers. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(Suppl 3):190-201.
39. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 2006;35:553-71.
40. Bernstein C. Ulcerative Colitis with low-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2004;127:950-956.
41. Andersen SN, Rognum TO, Bakka A, Clausen OPF. Ki-67: a useful marker for the evaluation of dysplasia in ulcerative colitis. *J Clin Pathol*. 1998;51:327-332.
42. Radović S, Vukobrat Z, Selak I, Babić M. Abstract Expression of p53, bcl-2, and ki-67 Proteins in the Inflammatory Regenerative and Dysplastic Epithelial Lesions of Flat Colonic Mucosa. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*. 2006;6:39-45.
43. Mayurama K, Saigusa N, Bada S, Kino I. Immunohistochemical distribution of p53 and Ki67 in 2 cases of colorectal carcinoma occurring in ulcerative colitis. *GanTo Kagaku Ryoho*. 1995;22(Suppl.2):145-8.
44. Rosman-Urbach M, Niv Y, Birk Y, Smirnoff P, Zusman I, Morgenstern S, et al. A high degree of aneuploidy, loss of p53 gene, and low soluble p53 protein serum levels are detected in ulcerative colitis patients. *Dis Colon Rectum*. 2004;47:304-13.
45. Heinzlmann M, Lang SM, Neynaber S, Reinshagen M, Emmrich J, Stratakis DF, et al. Screening for p53 and K-ras mutations in whole-gut lavage in chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14:1061-6.
46. Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, et al. Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:865-73.
47. Hussain SP. Inflammation and cancer: is AID aiding?. *Gastroenterology*. 2008;135:736-7.

48. *Mendoza-Rodríguez CA, Cerbón MA. Tumor suppressor gene p53: mechanisms of action in cell proliferation and death. Rev Invest Clin. 2001;53:266-73.*
49. *Sobrino S, Trejo F, Hernández A, Herrera R, Sánchez, Alonso J. Endoscopia de magnificación para la detección de foco de cripta aberrante displásica en pacientes mexicanos con alto riesgo de cáncer de colon. Endoscopia. 2007;2:119-26.*

Recibido: 31 de agosto del 2012      Aceptado: 23 de octubre del 2012  
Lisette Chao González. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 216 y 11B,  
Siboney, Playa, La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: lchao@infomed.sld.cu