

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Colitis ulcerosa, imagen de banda estrecha e inmunexpresión p53

Lisette Chao González,^I Felipe Piñol Jiménez,^{II} Lisset Barroso Márquez,^{III} Yunia Tusen Toledo,^{IV} Jordi Alonso Soto.^V

I Especialista de II Grado en Gastroenterología, Doctor en Ciencias Médicas, Profesor Auxiliar. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

II Especialista de II Grado en Gastroenterología, Doctor en Ciencias Médicas. Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

III Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

IV Especialista de I Grado en Gastroenterología. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

V Especialista de I Grado en Gastroenterología, Instructor. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, La Habana, Cuba.

RESUMEN

Los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y pancolitis corren mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que la población general, en la carcinogénesis de esta entidad se plantea que la lesión inicial es la displasia, así como existen alteraciones a nivel de genes supresores de tumor, dentro de los cuales se encuentra el gen p53. En el artículo se revisa la utilidad de la imagen de banda estrecha y la inmunexpresión del p53 en el diagnóstico de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución. Palabras clave: colitis ulcerosa, cáncer de colon, displasia e imagen de banda estrecha, inmunexpresión p53.

ABSTRACT

Patients with ulcerative colitis and longstanding pancolitis are at increased risk of developing colorectal cancer than the general population, in carcinogenesis of this

entity is proposed that the initial lesion is dysplasia, and there are alterations in suppressor gene tumor in which p53 gene is located. The article reviews the utility of narrow band imaging and immunoexpression of p53 in the diagnosis of dysplasia in patients with long-standing ulcerative colitis. Key words: ulcerative colitis, colon cancer, dysplasia, narrow band imaging, p53 immunoexpression.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es, según estimaciones recientes, la tercera neoplasia en orden de frecuencia en la población mundial, representa casi el 15 % de todos los nuevos cánceres y a pesar de los avances en el tratamiento de esta enfermedad, la supervivencia a cinco años solo es aproximadamente del 55 %.¹ En nuestro país el CCR ocupa, dentro de los tumores malignos, el tercer lugar en mortalidad para ambos sexos, siendo responsable de aproximadamente el 9 % del total de las defunciones por tumores malignos en el presente siglo,^{2,3} esto sugiere que se deban establecer programas de prevención y detección temprana de esta enfermedad, particularmente en la población con riesgo alto donde están incluidos los pacientes con colitis ulcerosa.

La colitis ulcerosa (CU) es una entidad crónica de causa desconocida que evoluciona con periodos de agudizaciones y remisiones, se caracteriza por la presencia de múltiples úlceras en la mucosa del colon, se inicia en el recto y compromete el resto del órgano en forma ascendente, progresiva y simétrica, acompañándose también de manifestaciones extraintestinales.⁴ La colitis ulcerosa junto a la enfermedad de Crohn (EC) constituyen las entidades fundamentales de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII).

Colitis ulcerosa factor de riesgo del cáncer colorrectal

La colitis ulcerosa, junto a la enfermedad de Crohn, la poliposis adenomatosa familiar y al síndrome de Lynch son las enfermedades que constituyen el grupo con alto riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.⁵ El 1 % de todos los CCR se desarrollan sobre enfermedad inflamatoria intestinal.⁶ Estudios presentados en la literatura han demostrado que existen factores relacionados con la enfermedad que influyen sobre

el riesgo aumentado de estos pacientes a presentar CCR comparado con la población general.^{7,8}

El trabajo más importante publicado en relación con el riesgo de cáncer asociado a la colitis ulcerosa es el meta-análisis de Eaden y cols. que incluye 116 estudios. En un total de 54 478 pacientes se detectaron 1 698 CCR. En 52 de dichos estudios se incluyen datos de la edad de los pacientes al diagnóstico del cáncer, con una media de 43,2 años (IC al 95 % 40,5-45,9), y 61 estudios aportan datos sobre la duración de la colitis al diagnóstico del CCR, con una media de 16,3 años (IC al 95 % 15,0-17,6). La prevalencia total de CCR en los 116 estudios fue de 3,7 % (IC al 95 % 2,2-3,8). En los 41 estudios que aportan datos sobre la duración de la colitis, el riesgo acumulado de cáncer fue de 3, 5,9 y 8,7 % a los 10, 20 y 30 años, respectivamente. En los pacientes con pancolitis incluidos en 26 de los estudios del metaanálisis existe un riesgo acumulado de CCR de 4,4, 8,6 y 12,7 % a los 10, 20 y 30 años, respectivamente. Asimismo, existen estudios que observan que aproximadamente entre un 5-10 % de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal desarrollan CCR tras 20 años de evolución, y entre el 12-20 % a los 30 años.⁹

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de CCR en los pacientes con CU son la duración y extensión de la enfermedad, la colangitis esclerosante primaria y una historia familiar de CCR. No se ha establecido si la edad precoz de inicio de la CU es un factor de riesgo independiente de la duración.

En un principio, la actividad de la colitis ulcerosa no se consideraba factor de riesgo independiente de CCR. Muy recientemente, sin embargo, se han publicado varios artículos que ponen de relieve la importancia de la gravedad de la inflamación.¹⁰⁻¹²

En cuanto a la duración de la enfermedad, el riesgo de cáncer colorrectal se incrementa entre 0,5 a 1 % por año, partir de los 8-10 años de evolución. Por ello, los programas de vigilancia endoscópica recomiendan el inicio a partir de los 8 años de evolución de la enfermedad. Una mayor extensión confiere un riesgo más elevado de CCR. El riesgo máximo corresponde a los pacientes con pancolitis, mientras que en el extremo opuesto figuran los pacientes con proctitis, quienes no

presentan un riesgo de CCR superior al de la población general.⁸ En cuanto a la colangitis esclerosante primaria (CEP) parece ser un importante factor de riesgo,

aunque no se ha determinado si es independiente o bien se relaciona en el contexto de una pancolitis asintomática de larga evolución.^{13,14} Por último, existen varios estudios para determinar si la ileítis retrógrada es un factor de riesgo de cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa.¹⁵ En la tabla 1, se recogen los factores de riesgo relacionados con el cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa

Pesquisa y vigilancia del CCR en colitis ulcerosa

Por definición, la pesquisa es la aplicación de una prueba en un preciso momento para detectar una enfermedad, mientras que la vigilancia persigue disminuir la mortalidad mediante la aplicación repetida de esta prueba a lo largo del tiempo.¹⁶ En principio, ambas estrategias dirigidas al CCR pueden ser aplicables si se tiene en cuenta que es una causa notable de mortalidad en el mundo y la población de riesgo es identificable.

Mientras no dispongamos de una estrategia de quimioprevención realmente efectiva, sólo tenemos dos maneras de prevención del cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa: la cirugía profiláctica y los programas de cribado mediante colonoscopias. Actualmente no se preconiza la cirugía profiláctica para prevenir el cáncer colorrectal. En su lugar se propugnan los programas de cribado con la intención de detectar lesiones displásicas o neoformaciones en estadio inicial que puedan mejorar el pronóstico de los pacientes.

Utilidad de la colonoscopia en el diagnóstico del CCR en la colitis ulcerosa

Efectuar colonoscopias con múltiples biopsias de colon es problemático, pero, aun así, sigue siendo el método mejor y más aceptado de evaluación para la vigilancia del cáncer en la colitis ulcerosa.¹⁷ Como se ha dicho, la displasia puede adoptar un patrón focal, no necesariamente difuso por lo que hay que tomar biopsias de todo el colon. Cuanto mas biopsias se tomen, mejor será la sensibilidad para detectar displasia, Sin embargo, cuanto más biopsias se tomen, mayores serán los costos anatomopatológicos, más prolongado será el procedimiento y mayores serán las

complicaciones por la realización de la colonoscopia. Incluso los protocolos más intensivos muestrean menos del 0,05 % del colon. Parece que una solución de

compromiso razonable, costo-morbilidad es tomar dos biopsias de cada segmento colónico y de cualquier lesión sospechosa de lesión o masa asociada a displasia.¹⁸ Otra forma de mejorar los resultados de la vigilancia es la incorporación de nuevas tecnologías. La endoscopia digestiva ha evolucionado desde los equipos rígidos de sus comienzos, a los equipos flexibles, incorporando luego el video. Sin embargo, los equipos convencionales enfrentan algunas dificultades a la hora de definir el diagnóstico. Esto se debe en parte a que la luz blanca con que cuentan estos instrumentos no permite identificar áreas de displasia. Al no tener forma de identificar el área afectada, el diagnóstico recae en la toma aleatoria de biopsias, como referimos anteriormente. Esto agrega complejidad al procedimiento y tiene un rendimiento limitado, ya que en ocasiones las muestras no son representativas o caen fuera del área lesional.¹⁹

Establecer una relación entre el diagnóstico endoscópico y el histológico fue un largo anhelo de los endoscopistas durante muchos años, por tal razón surgen técnicas asociadas a la colonoscopia como la magnificación endoscópica, que ha representado un significativo avance en la colonoscopia diagnóstica, al mostrarle al observador imágenes de la superficie mucosa que instantáneamente puede ampliar 40,60 y 100 veces.²⁰

La cromoendoscopia (CE) es una técnica basada en la utilización de tinciones, aplicadas a través del canal operativo del endoscopio, para valorar con mayor precisión las características de las lesiones del tubo digestivo durante la realización de la endoscopia, siendo una técnica sencilla, barata y prácticamente sin riesgos.²¹ Actualmente se investigan diversas técnicas dirigidas a realizar un diagnóstico cada vez más preciso y en el menor tiempo. Una de las más recientes y con mayor potencial de aplicación práctica es el sistema imagen de banda estrecha o narrow band imaging (IBE).

El sistema de imagen de banda estrecha

La IBE es un sistema de visualización endoscópica que se basa en la modificación del ancho de banda de la luz emitida. Fue creado por Olympus y desarrollado en el National Cancer Center de Tokio, Japón, por Gono y Sano, en el año 2001.^{22,23} Los

equipos disponibles para el uso con este sistema cuentan, en algunos casos, con magnificación, permitiendo obtener aumentos mayores a 100 X.

Base técnica Imagen de banda estrecha

Los equipos de videoendoscopia convencional utilizan luz blanca, la cual es reflejada en los tejidos y recuperada por un CCD (dispositivo de cargas eléctricas interconectadas o Charge-Coupled Device) en el extremo de los endoscopios. Esta luz blanca cubre prácticamente todo el espectro de la luz visible, es decir desde los 400 nm a los 700 nm.²⁴

El sistema de IBE consiste en la utilización de un sistema de filtros que estrecha la longitud de onda de la luz emitida. Los primeros prototipos cubrían tres bandas.²⁵ Actualmente, el equipo disponible se basa en dos bandas (415 nm y 540 nm), correspondientes a la luz azul y verde. (Figura 1)

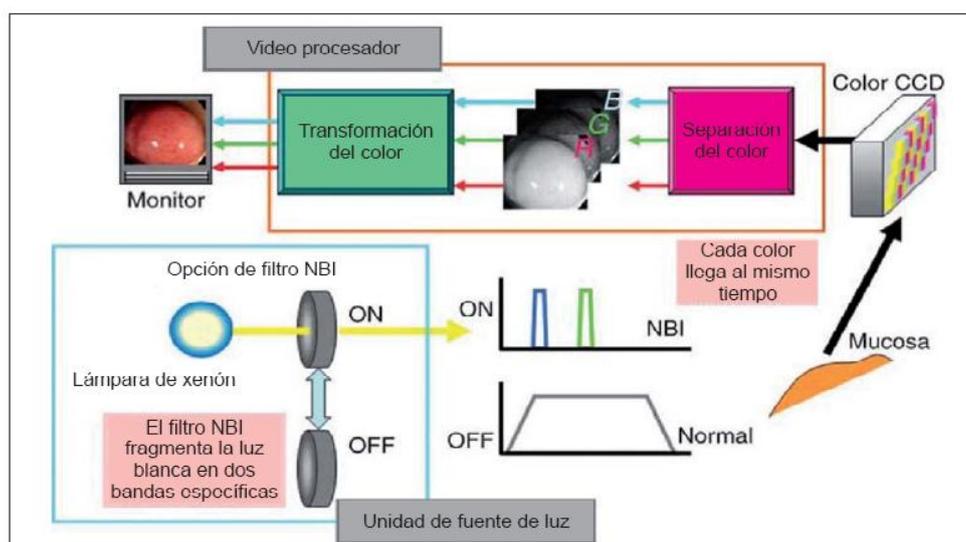


Figura 1. Mecanismo de obtención de imagen con banda estrecha (NBI, por la sigla en inglés de narrow band imaging).

Teniendo en cuenta las bases de la espectrometría, la luz azul, que es de longitud de onda corta, penetra muy poco en la pared del órgano y refleja, por lo tanto, las imágenes más superficiales. Esta luz es fuertemente absorbida por la hemoglobina. De esta manera se resalta la red capilar cercana a la superficie de la mucosa. La luz

verde penetra más y reproduce las imágenes de los vasos en mayor profundidad.²⁶
(Figura 2)

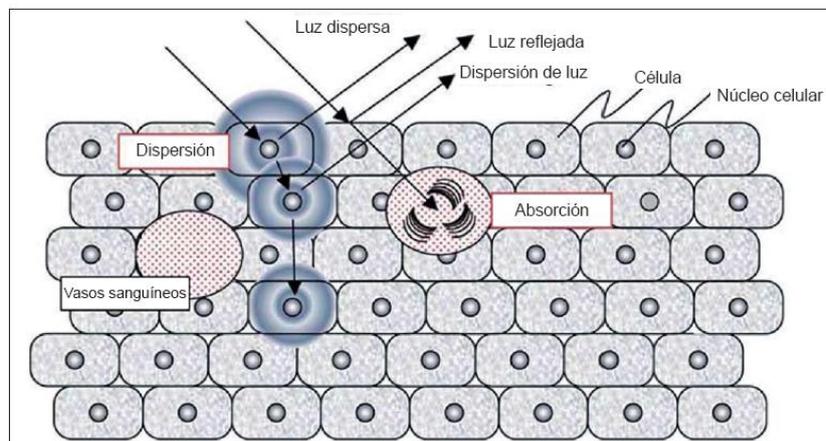


Figura 2. Aplicación de los principios de absorción y reflejo de la luz en la visualización de tejidos.

Endoscopia con Imagen de banda estrecha

La endoscopia con IBE se realiza en forma idéntica a la endoscopia convencional. Se introduce el endoscopio observando la mucosa y los sectores anatómicos propios del segmento explorado de forma habitual y bajo la misma luz blanca con que cuentan los endoscopios modernos. Una vez en el área de interés, donde se desea obtener datos adicionales, se activa el sistema IBE mediante un botón ubicado en el mando del equipo. Bajo esta luz se evalúan las características de la mucosa y las estructuras vasculares. El cambio entre la luz blanca y el IBE puede realizarse cuantas veces se considere necesario durante el procedimiento endoscópico, prolongando mínimamente el tiempo del examen. Por otra parte, de acuerdo al equipo endoscópico, se puede activar además la magnificación que permite variar el aumento de 1 hasta 115 veces. De esta manera se consigue información adicional sobre la mucosa y la morfología de los vasos superficiales, lo cual permite detectar y delimitar lesiones de pequeño tamaño y/o de morfología plana o deprimida. Es probable que esta técnica en un futuro adquiera relevancia en el diagnóstico de lesiones displásicas hacia las que dirigir las biopsias, sustituyendo la toma de múltiples biopsias aleatorias.²⁷

Después de una minuciosa revisión bibliográfica, encontramos que no son muchos los estudios realizados hasta la fecha acerca del empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha para identificar las probables zonas de displasia en

pacientes con colitis ulcerosa de largo tiempo de evolución. Uno de los primeros es el reporte de caso realizado en el año 2006 por J. E. East y colaboradores.²⁸

En el año 2007, se publican varios trabajos en Holanda y Japón, entre los cuales se destacan el estudio de tipo longitudinal realizado por E. Dekker y colaboradores en la Academic Medical Center de Amsterdam, Holanda, con el objetivo de comparar el diagnóstico de displasia utilizando tanto el método de visualización endoscópica convencional como el sistema de imagen con banda estrecha, en pacientes con colitis ulcerosa de largo tiempo de evolución. Estos investigadores concluyeron que el sistema de imagen con banda estrecha tiene mayor sensibilidad para detectar lesiones superficiales que la colonoscopia convencional, por lo cual recomiendan que sea utilizado en la toma de muestras para biopsia en pacientes con colitis ulcerosa que requieren seguimiento colonoscópico.²⁹ Esta conclusión se refuerza con los estudios realizados ese mismo año en Japón por T. Matsumoto y colaboradores, quienes también compararon ambos sistemas de visualización endoscópica y arribaron a conclusiones semejantes, aunque aclararon que todavía era muy pronto para dejar de tomar aleatoriamente muestras para biopsia en colonoscopias de seguimiento en este tipo de pacientes.³⁰

En nuestro país, hasta ahora se han reportado pocos trabajos acerca del empleo del sistema de visualización de imagen con banda estrecha con fines diagnósticos, entre ellos uno fue realizado por los doctores L. Díaz y colaboradores con el fin de comparar ese sistema con la cromoendoscopia en el diagnóstico de lesiones planas del colon y otro por los doctores M. Paniagua y E. Frei para demostrar la utilidad de ese sistema en el diagnóstico de la colitis microscópica, pero ninguno de ellos ha estado relacionado con el diagnóstico de la displasia en pacientes con colitis ulcerosa.^{31,32}

Valor pronóstico de la displasia en la colitis ulcerosa de larga evolución

La displasia se caracteriza morfológicamente por aumento del núcleo celular, difusión de la cromatina, disminución y dislocación de la mucina hacia la base de las

criptas celulares y elongación de estas; también pueden existir mitosis anormales.³³ No todas estas alteraciones se encuentran presentes con el mismo grado en las diferentes muestras de epitelio displásico. La displasia puede ser considerada

negativa, indefinida y positiva para displasia y, en este último caso, las biopsias pueden ser con displasia de bajo o de alto grado tomando en consideración la intensidad y extensión de las lesiones; la de alto grado puede incluir un carcinoma in situ.

En un estudio de 479 pacientes con colitis ulcerativa idiopática de más de 8 años de evolución, se encontró que 55 (11%) tenían displasia; al estudiarse más a fondo la displasia, se descubrió que 9 pacientes presentaban cáncer. En otros estudios similares, la incidencia de displasia estuvo entre 8 y 12 %, con 11 % como promedio, lo cual sugiere que en un pesquisaje uno de cada 10 pacientes puede tener displasia.^{34,35}

De lo anterior se deriva que la presencia de displasia, la extensión, el grado de esta y su seguimiento endoscópico sugieren proponer la conducta siguiente:

Si no hay displasia: seguimiento cada 2 años.

Si la displasia es de bajo grado: seguimiento cada 3 a 6 meses. En algunos centros el hallazgo de encontrar displasia de cualquier grado es suficiente para indicar colectomía.³⁶

Si se presenta displasia de alto grado de manera repetida: indicar colectomía.

De todo esto se desprende que cuando se estudia una colitis ulcerosa es más apropiado hablar de pesquisaje de displasia que de cáncer, pues el riesgo de cáncer es muy bajo en ausencia de displasia, por lo que la displasia se convierte en el marcador a identificar en los programas de cribado.

La detección temprana de la displasia es clave en la prevención del cáncer en esta enfermedad, y constituye la segunda fase en la secuencia colitis ulcerosa-cáncer. Sin embargo, no todos los médicos tienen conciencia de este hecho, tal como se expresa en un artículo del gastroenterólogo norteamericano Jerome Waye³⁷ acerca del manejo de la displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal, quien relata que en una encuesta realizada en Inglaterra a un grupo de gastroenterólogos en ejercicio, 4% de los encuestados aconsejaban una colectomía para displasia de bajo

grado, 50 % la aconsejaba solo para displasia de alto grado y 16 % no se daba cuenta de la importancia que tenía la inflamación asociada a una displasia y pensaban que esta era solo un desorden y desorganización de tipo histológico.

En ocasiones, puede ser difícil el diagnóstico histológico de la displasia en el tejido inflamado por colitis ulcerosa, porque el tamaño de la muestra no incluya varias criptas o la displasia se encuentre enmascarada dentro del propio proceso inflamatorio, situaciones que pueden conducir a un pronóstico erróneo. Por eso es importante valorar, además, la presencia de cambios en el núcleo celular para confirmar la presencia o no de displasia, así como su grado de intensidad y extensión.

Inmunoexpresión de la proteína p53, displasia y colitis ulcerosa

Las últimas investigaciones revelan la necesidad de utilizar indicadores sensibles para identificar el riesgo de displasia, como precursora del cáncer colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución y extensión. En el momento actual, entre las alteraciones moleculares candidatas a convertirse en nuevos indicadores biomoleculares se encuentran los identificados en los tejidos inflamados de pacientes con colitis ulcerosa: la alteración molecular del gen p53, la aneuploidía de ADN, la inestabilidad cromosómica, el antígeno sialyl-Tn, el K-ras, la hipermetilación de las proteínas p14 y p16 y la inestabilidad de los microsatélites.³⁸ De todos estos marcadores, según lo reportado en las últimas investigaciones, las alteraciones moleculares del gen supresor de tumores p53 son las que más se asocian con el aumento de la proliferación y el crecimiento celular, la apoptosis y la aparición de la displasia.³⁹ Estudios biomoleculares reportan que en 70-80% de los carcinomas de colon se han encontrado deleciones en el cromosoma 17p, especialmente en la región 13.1, donde se ubica el gen p53, que en el cáncer humano es el que con mayor frecuencia presenta alteraciones genéticas.^{40,41}

Se conoce que la integridad del genoma celular es custodiada por el gen p53, ya que su principal función es controlar la progresión del ciclo celular ante el daño del ADN o de señales de supresión del crecimiento celular provenientes del medio extracelular (factores medioambientales, químicos y radiaciones). La alteración de este gen permite la supervivencia de células genéticamente dañadas, que

eventualmente sufren una transformación celular de tipo tumoral, tal como sucede en tumores epiteliales como los cánceres de colon (70 %), de mama (30-50 %) y de pulmón (50 %).⁴² Estas mutaciones adquiridas se han localizado además en diversas

neoplasias, como leucemias, linfomas, sarcomas y tumores neurogénicos. También se han descrito formas heredadas de alteraciones del gen p53, como ocurre en el síndrome de Li-Fraumeni, caracterizado por la aparición de múltiples tumores en diferentes órganos del ser humano.⁴³

En las células normales, el gen supresor de tumor p53 ejerce las funciones descritas a través de la regulación de las funciones de la proteína p53, que se encuentra en el núcleo celular. A su vez, esta proteína, al actuar sobre el ADN, se fija en determinados lugares de la cadena y activa numerosos genes contiguos (transactivación), de los cuales 14 son extraordinariamente productivos en las células que la contienen. Uno de estos genes codifica la proteína p21 que tiene la propiedad de detener el proceso de división celular; el resto, produce proteínas que incrementan la liberación de radicales libres, lo que, en último término, acelera la apoptosis.⁴⁴

El gen p53, supresor por excelencia de las células tumorales, fue descubierto en 1979 por Sir David Lane.⁴⁵ Diez años después, diversos investigadores, incluido el propio D. Lane, observaron que en la mitad de los cánceres el gen aparecía mutado y la proteína p53 inactivada, lo cual corroboró que se trataba de una proteína clave en el desarrollo del cáncer. Es de destacar que cuando no está mutado el gen, la proteína posee poca estabilidad y una vida corta, de ahí que sea difícil su determinación en tejido normal por métodos inmunohistoquímicos. Sin embargo, cuando ocurre la mutación del gen p53, la proteína pierde sus funciones, se acumula en el núcleo celular, se hace más estable, prolonga su vida y, en consecuencia, se sobreexpresa en el tejido y entonces puede ser detectada por exámenes inmunohistoquímicos, de ahí que se informe como "inmunoexpresión de la proteína p53".⁴⁶

Teóricamente, la proteína p53 actúa como un factor regulador transcripcional, especialmente en respuesta al daño de ADN por radiación gamma, ultravioleta o elementos cancerígenos (dietas, sustancias químicas, entre otros).^{47,48} Las

alteraciones de esa proteína son resultado de modificaciones en la secuencia nucleotídica del ADN, ya sea por cambios de bases del mismo tipo (purina por purina o pirimidina por pirimidina), conocidas como transición, o de bases diferentes

(purina por pirimidina o viceversa) conocidas como transversiones. Mayormente, estos cambios producen modificación de la secuencia aminoacídica (mutación missense); sin embargo, en ocasiones, más de un codón (unidad mínima de codificación del ADN, compuesta por tres bases nucleotídicas) puede codificar la transcripción de un mismo aminoácido y no se produce esta modificación de la secuencia (mutación nosense), aunque si bien estrictamente se considera que es una mutación, esta no se traduce en un cambio de aminoácido. La aparición de una base (inserción) o la desaparición (delección) produce un cambio en el marco de lectura, y durante la transcripción genera una proteína totalmente diferente a la original (frameshift).⁴⁹

En la colitis ulcerosa de larga evolución y gran extensión se produce un incremento de los mediadores químicos, como ocurre con los radicales libres, tanto por el propio proceso inflamatorio como por la activación del sistema inmunológico, lo cual es potencializado por la inmunoespresión de la proteína p53. Los radicales libres liberados atacan y dañan el ADN y otros componentes estructurales de la célula, entre ellos las mitocondrias, cuya falla conduce a la muerte celular.⁵⁰

En resumen, la proteína p53 suprime el crecimiento de tumores, al evitar la propagación de células con daños genéticos. Por eso el gen p53, "guardián del genoma" es uno de los principales blancos de los carcinógenos durante la transformación neoplásica. Según evidencias epidemiológicas, en los seres humanos la alteración genética que más se asocia al cáncer, independiente del sitio o tejido de origen, es la mutación del gen p53, que se traduce en inmunoespresión de la proteína p53, de ahí la importancia de identificarla en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución que presenten displasia.⁵¹

En diferentes partes del mundo se han realizado diversos estudios de tipo epidemiológico, analíticos, con el objetivo de conocer hasta dónde la inmunoespresión de la proteína p53 puede ser un indicador biológico de la displasia,

presente en la secuencia displasia-cáncer en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución.

Los resultados de los trabajos de tipo descriptivo acerca de la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa, realizados en los años noventa del

pasado siglo por Y. Ajioka y colaboradores,⁵² permiten inferir que esta se halla implicada en la carcinogénesis asociada a la colitis ulcerosa, porque incluso fue identificada en estadios muy tempranos de la enfermedad, lo cual se refuerza con los resultados obtenidos en los estudios realizados por de H. J. Kim y colaboradores, en Corea, que fueron publicados en 1998.⁵³ No obstante, al revisar un estudio descriptivo de corte longitudinal de M. Ilyas y colaboradores,⁵⁴ se encuentran diferencias en cuanto al momento de la inmunoexpresión de esa proteína, pues estos investigadores refieren que aparece en estadios muy avanzados en la carcinogénesis de pacientes con colitis ulcerosa.

En los primeros cinco años del presente siglo, la mayoría de los trabajos publicados es de tipo descriptivo, realizados con el objetivo de conocer la incidencia y prevalencia de la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa y displasia o cáncer asociado. Dentro de estos, se encuentran los realizados por los investigadores alemanes M. Brüwer y M. Heinemann, de las universidades de Münster y Munich, respectivamente,^{55, 56} quienes resaltan la alta prevalencia de la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa y displasia, pero además consideran que esa inmunoexpresión pudiera ser utilizada no solo para la detección precoz de la lesión maligna, sino también en el seguimiento de los pacientes con colitis ulcerosa sin displasia. En esta misma década, estudios realizados en Japón por S. Fujii,⁵⁷ reafirman lo expuesto anteriormente, al concluir que el uso de la inmunohistoquímica para determinar la inmunoexpresión de la proteína p53 en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución, expresaría la diferencia entre colitis ulcerosa con displasia hacia la transformación maligna, y aquella colitis ulcerosa que solo presenta una inflamación regenerativa del epitelio, donde no existe la inmunoexpresión de esa proteína.

En la segunda mitad de la primera década del presente siglo, entre las investigaciones publicadas, se encuentran las realizadas con el fin de comparar la

determinación de los anticuerpos de la proteína p53 en sangre, mediante ELISA, y la inmunoexpresión de esta proteína en muestras de tejido mediante exámenes inmunohistoquímicos. Se destaca entre estos trabajos el estudio multicéntrico realizado en Japón por S. Yoshizawa,⁵⁸ quien considera que, como en algunos

pacientes con neoplasias malignas no siempre es posible determinar los anticuerpos de la proteína p53 por el método ELISA, esta prueba no debería considerarse como de primera línea para definir el riesgo de aparición de lesiones malignas en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución, y que solo se justifica la determinación serológica en pacientes no incluidos en el programa de vigilancia y seguimiento de la enfermedad, lo cual refuerza la importancia de los estudios inmunohistoquímicos en la determinación de la inmunoexpresión de la proteína p53.

En Rumania, en el año 2008, se publicó un estudio de tipo descriptivo realizado por Fratila Ovidiu en la Universidad de Oradea,⁵⁹ que justifica la determinación de la inmunoexpresión de la proteína p53 por inmunohistoquímica y la evaluación histológica de la displasia para diagnosticar con mayor exactitud la transformación maligna de la mucosa, en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución.

CONCLUSIONES

Los factores relacionados con la carcinogénesis hacen al cáncer asociado a colitis ulcerosa una entidad de características propias y diferentes. La edad de aparición del cáncer es inferior en la enfermedad inflamatoria intestinal que en el cáncer esporádico (entre 40 y 50 en la enfermedad inflamatoria intestinal y alrededor de 60 años en el esporádico). Tanto el cáncer esporádico como el asociado a enfermedad inflamatoria comienzan en lesiones premalignas, el primero originado en la secuencia adenoma-carcinoma y en el segundo, a partir de la displasia como referimos anteriormente. Tanto la inestabilidad cromosomal como la microsatélite están involucradas en la patogénesis del cáncer asociado a colitis, inclusive hasta en frecuencias similares al cáncer esporádico; sin embargo el momento de los cambios moleculares parece ser distinto. Entre un 40 y 60 % de cánceres esporádicos tienen una mutación del protooncogén ras que aparece al inicio de los cambios genéticos que conducirán a la formación de una neoplasia. En el cáncer asociado a la colitis

ulcerosa estas mutaciones son mucho menos frecuentes y se presentan al final del proceso cancerígeno. La pérdida de la función del gen APC es mucho menos frecuente en el cáncer asociado a colitis y generalmente ocurre más tarde; la pérdida de la función del gen p53 ocurre al principio de la transformación displasia-

cáncer y no en el estadio final como en las formas esporádicas. Asimismo, en los cánceres esporádicos no se observan cambios en el gen p53 en la mucosa sin displasia y, en cambio, frecuentemente se puede observar aneuploidía en el ADN de mucosa sin displasia en la colitis ulcerosa y pérdida de heterocigosidad del gen p53.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Storm H. *Cancer incidence in five continents*. Lyon: IARC; 2005; v.1-8; p.1-56.
2. Torres R, Gran M. *Impacto del cáncer de colon en la morbilidad y la mortalidad de la población cubana. 1979-2003*. [monografía en Internet] La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas. Ministerio de Salud Pública; 2005 [Citado 2006 Sep 6]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/nro_1_cáncer_colon.pdf.
3. López L, Gran M. *El cáncer del aparato digestivo y peritoneo en Cuba.1987-2003*. [monografía en Internet] La Habana: Dirección Nacional de Estadísticas, Ministerio de Salud Publica; 2005.[Citado 2006 Sep 6]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/nro_1_cáncer_peritoneo.pdf
4. Peña M. *Estudio de la calidad de vida en pacientes ambulatorios con enfermedad inflamatoria intestinal, tipo colitis ulcerativa idiopática*. [tesis]. Granada, 2006. Universidad de Granada.
5. *Programa Argentino de Consensos de Enfermedades Oncológicas. Guía de recomendaciones para la prevención y detección precoz del cáncer colorrectal*. 2010. <http://www.intramed.net/userfiles/2010/file/Onco2.pdf>.
6. Choi PM, Zelig MP. *Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis* Zisman TL et al. *Colorectal cancer and dysplasia and prevention*. *Gut* 1994;35:950-54.
7. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. *Longterm risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1088-95.
8. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. *N Engl J Med* 1990;323:1228-33.
9. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. *Gut* 2001;48:526-35.

10. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, Williams C, Price A, Talbot I, Forbes A. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-59.

11. Rubin DT, Huo D, Rothe JA, Hetzel JT, Sedrak M, Yadron N, Bunnag A, Hart J, Turner JR. Increased Inflammatory Activity Is An Independent Risk Factor for Dysplasia and Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Analysis with Blinded Prospective Pathology Review. *Gastroenterology* 2006;130:A2.
12. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;133:1099-05.
13. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:48-54.
14. Broome U, Lofberg R, Lundqvist K, Veress B. Subclinical timespan of inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 1301-05
15. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, Herfarth C, Heuschen G. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:841-47.
16. Prorok PC. Epidemiologic approach for cancer screening. *Problems in design and analysis of trials. Am J Ped Hem Onc* 1992;14:117-28.
17. Chao L, Tusen Y, Barroso L. Colitis ulcerosa, displasia y cáncer. *Invest Medicoquir* 2009;1(2): 13-7.
18. Khorrami S, Trapero M, Gisbert J. P, Gómez E, Maté-Jiménez J. Estudio piloto sobre la vigilancia endoscópica de la displasia y del cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa de larga evolución. *Rev Esp Enferm Dig* [revista en la Internet]. 2005 Ene [citado 2012 Nov 02]; 97(1): 16-23. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082005000100003&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4321/S1130-01082005000100003>.
19. 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.
20. Kiesslich R, Hoffman A, Neurath MF. Colonoscopy, tumors, and inflammatory bowel disease-new diagnosis methods. *Endoscopy* 2006;38:5-10.
21. De Rezende L, Parra- Blanco A. Utilidad de la cromoendoscopia como método auxiliar de la colonoscopia. *Gastr latinoam* 2005;16(3):192-04.
22. Gono K, Yamaguchi M, Ohyama N. Improvement of imagequality of the lectroendoscopy by narrowing spectral shapes of observation light. In: *Imaging Society of Japan. Proceedings of*

- International Congress Imaging Science, May 13-17, Tokyo: Imaging Society of Japan; 2002. p.399-400.*
23. Sano Y, Kobayashi M, Hamamoto Y, Kato S, Fu KI, Yoshino T, et al. New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal tract. DDW Atlanta 2001 [abstract]: A696.
-
24. Asadur J, Pellisé M, Sáenz R. Imágenes de banda estrecha o Narrow Band Imaging (NBI): una nueva era en endoscopia digestiva. *Rev Med Uruguay* 2008;24:42-9.
25. Dekker E, Fockens P. New imaging techniques at colonoscopy: tissue spectroscopy and narrow band imaging. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2005;15(4):703-14.
26. Ospina Nieto J, Villamizar Suárez J. Utilidad de las imágenes de banda angosta (NBI) en la endoscopia diagnóstica. *Rev Col Gastroenterol* 2009;24(1):60.
27. Sánchez N, Mazz V, Ayala S, Sáenz. Imágenes de banda angosta (IBA): Nuevo aporte al diagnóstico endoscópico. *Gastr Latinoam* 2007;18:25-33.
28. East JE, Suzuki N, von Herbay A, Saunders BP. Narrow band imaging with magnification for dysplasia detection and pit pattern assessment in ulcerative colitis surveillance: a case with multiple dysplasia associated lesions or masses. *Gut* 2006;55(10):1432-5.
29. Dekker E, Van Den Broek F, Reitsma J, Hardwick J, Offerhaus G, Van Deventer S, Hommes D, Fockens P. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39(3):216-21.
30. Matsumoto T, Kudo T, Jo Y, Esaki M, Yao T, Iida M. Magnifying colonoscopy with narrow band imaging system for the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis: a pilot study. *Gastrointest Endosc* 2007;66(5):957-65.
31. Díaz L, Quesada H, Gigato A. Cromoendoscopia y NBI en el diagnóstico de lesiones planas del colon. *Revista electrónica portalesmédicos [Internet].2010 Ene [citado 20 may 2011]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/2856/1/Revision-bibliografica-Cromoendoscopia-y-NBI-en-el-diagnostico-de-lesiones-planas-del-colon.htm>.*
32. Paniagua M, Frei E. Utilidad de la videoendoscopia con Narrow Band Imaging en el diagnóstico de la colitis microscópica. *Revista Digital de la AIGE [Internet].2010 May [citado 18 may 2011]; [aprox. 3 p.]. Disponible en: http://www.aige.org/trabajos_libres/endoscopia23.html.*
33. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol* 1996;91:864-72.
34. Bernstein C, Bernstein H, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE, et al. A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer Res* 1999;59:2353-57.

35. Schlottmann K, Wachs FP, Christian Krieg R, Kullmann F, Scholmerich J, Rogle G. Characterization of bile salt-induced apoptosis in colon cancer cell lines. *Cancer Res* 2000;60:4270-76.
 36. Bernstein C. Ulcerative Colitis with low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2004; 127:950-56.
 37. Waye J. Manejo de la displasia en enfermedad inflamatoria intestinal. *Medwave*, [Internet]. 2005 Sept [citado 15 May 2010]; [aprox.3 p.] Disponible en: <http://www.mednet.cl/link.cgi/Medwave/Congresos/gastro2004/3/1296>.
-
38. Fujii S, Fujimori T, Chiba T, Terano A. Efficacy of surveillance and molecular markers for detection of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Gastroenterol* 2003;38(12): 1117-25.
 39. Holzmann K, Weis-Klemm M, Klump B, Hsieh CJ, Borchard F, Gregor M, Porschen R. Comparison of flow cytometry and histology with mutational screening for p53 and Ki-ras mutations in surveillance of patients with long-standing ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36(12):1320-6.
 40. Herrera JC, Vásquez G, Ramírez JL, Muñetón CM. Papel del gen Tp53 en la oncogénesis. *Salud UIS*. 2004;26:88-99.
 41. Ramírez GC, Herrera JC, Muñetón CM, Márquez JR, Isaza LF. Análisis de las aneuploidías del cromosoma 17 y delección del gen Tp53 en tumores gastrointestinales por FISH-bicolor. *Rev Col Gastroenterol* 2008;23:333-42.
 42. Strano S, Dell'Orso S, Di Agostino S, Fontemaggi G, Sacchi A, Blandino G. Mutant p53: an oncogenic transcription factor. *Oncogene* 2007;26:2212-9.
 43. Landolsi S, Gharbi O, Zrig M, Gribaa M, Njim L, Zakhama A, Abid A, Frébourg T, Ahmed SB. Li Fraumeni syndrome: a case with multiple primary cancers and presenting a germline p53 mutation. *Ann Biol Clin* 2010 ;68(3):346-50.
 44. Mendoza-Rodríguez CA, Cerbón MA. Tumor suppressor gene p53: mechanisms of action in cell proliferation and death. *Rev Invest Clin* 2001;53(3):266-73.
 45. Lane, D.P. and Crawford, L.V. SV40 T antigen is bound to a host protein in V40 transformed cells. *Nature* 1979;278:261-63.
 46. Wynford-Thomas D. p53 in tumour pathology: Can we trust immunocytochemistry? *J Pathol* 1992;166:329-30.
 47. Levine AJ. p53 the cellular gatekeeper for growth and division. *Cell* 1997;7(88): 323-31.
 48. Vogelstein B, Kinzler KW. p53 function and dysfunction. *Cell* 1992;A21(70):523-6.
 49. Roa J, Roa I, Araya J, Villaseca M, Melo A, Burgos L. Gen supresor de tumores p53 en neoplasias digestivas. *Rev Med Chile* 2000;128(11):1269-78.

50. Saito S, Kato J, Hiraoka S, Horii J, Suzuki H, Higashi R, et al. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: Correlation with inflammatory status. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: n/a. doi: 10.1002/ibd.215736.
 51. Chang F, Syrjanen S, Tervahauta A, Syrjanen K: Tumourigenesis associated with the p53 tumour suppressor gene. *Br J Cancer* 1993;68:653-61.
 52. Ajioka Y, Watanabe H, Matsuda K. Over-expression of p53 protein in neoplastic changes in ulcerative colitis: immunohistochemical study. *J Gastroenterol* 1995;30 (Supl 8):33-5.
 53. Kim HJ, Chang SK p53 mutation in patients with ulcerative colitis in rectal biopsy. *Korean J Intern Med* 1998;13(2):110-6.
-
54. Ilyas M, Talbot IC. p53 expression in ulcerative colitis: a longitudinal study. *Gut* 1995;37(6):802-4.
 55. Brüwer M, Schmid KW, Senninger N, Schürmann G. Immunohistochemical expression of P53 and oncogenes in ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma. *World J Surg* 2002; 26(3):390-6.
 56. Heinzlmann M, Lang SM, Neynaber S, Reinshagen M, Emmrich J, Stratakis DF, Heldwein W, Wiebecke B, Loeschke K. Screening for p53 and K-ras mutations in whole-gut lavage in chronic inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(10):1061-6.
 57. Fujii S, Fujimori T, Chiba T. Usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Exp Clin Cancer Res* 2003;22(1):107-15.
 58. Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, Mukai M, Fujita T, Kawakami Y, Hibi T. Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13(7):865-73.
 59. Ovidiu C. Fratila, Ilias T, Puscasu D. The value of histological changes and immunohistochemical markers Ki67 and p53 in the assessment of ulcerative colitis related dysplasia. *Cent Eur J Med* 2008;5(4):417-25.

Recibido: 15 de noviembre del 2012

Aceptado: 31 de enero del 2013

Lissette Chao González. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, 216 y 11B,
Siboney, Playa, La Habana, Cuba.

Correo electrónico: lchao@infomed.sld.cu