

## *Colitis ulcerativa, displasia y cáncer*

Lissette Chao González\*, Yunia Tusen Toledo\*\*, Lisset Barroso Márquez\*\*

\* Especialista II grado en gastroenterología.

\*\* Especialista I grado en gastroenterología.

\*\* Especialista I grado en gastroenterología.

---

### Resumen

Los pacientes con colitis ulcerosa tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal que la población general. La displasia epitelial precede a esta neoplasia por lo que se recomienda la vigilancia endoscópica de estos pacientes. Con este trabajo se exponen las ideas más recientes en el manejo de la displasia en la enfermedad inflamatoria intestinal. Actualmente se acepta que la displasia constituye un estadio previo al desarrollo del cáncer colorrectal y su presencia en biopsias de la mucosa colónica, especialmente si es de alto grado o si se asocia a lesiones o masas, predice la coexistencia de un carcinoma o una situación de alto riesgo. Con el fin de reducir la mortalidad por cáncer colorrectal en estos pacientes se recomienda la realización de colonoscopias periódicas con toma de numerosas biopsias para detectar displasia. **Palabras clave:** carcinoma colorrectal, colitis ulcerosa, displasia, enfermedad inflamatoria intestinal.

---

### Abstract

Patients with ulcerative colitis have a greater risk of developing colorectal cancer when compared to the general population. Epithelial dysplasia comes before this neoplasm, and the endoscopic surveillance is recommended to these patients. The objective of this review is to analyze current aspect related with dysplasia in the inflammatory bowel disease. It is currently admitted that dysplasia is a disease stage that heralds colorectal cancer, and its presence in colic mucosal biopsies predicts a concurrent carcinoma or a high-risk situation, particularly in case of a high-grade dysplasia or a dysplasia-associated lesion or mass. In order to reduce colorectal cancer related mortality in these patients, regular colonoscopies with multiple biopsy samples are recommended to detect dysplasia. **Key Words:** colorectal cancer, ulcerative colitis, dysplasia, inflammatory bowel disease.

---

### Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por una inflamación inespecífica que puede afectar diferentes porciones del tubo digestivo. Dentro del espectro de esta patología se encuentran la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ambas enfermedades se caracterizan por una exacerbación y remisión intermitente de los síntomas, las cuales pueden ocurrir de forma espontánea o como respuesta al tratamiento. La etiología de ambas enfermedades es desconocida, pero muy probablemente representan una interacción entre factores ambientales y susceptibilidad genética de los pacientes.

Cerca del 5% de los pacientes con EII no se pueden clasificar en CU o EC después de considerar los criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos y patológicos, debido a que tienen características de estas dos enfermedades, esta entidad recibe el nombre de colitis indeterminada<sup>(1)</sup>

La colitis ulcerativa es reconocida como un proceso inflamatorio crónico y recidivante, de etiopatogenia desconocida, limitada a la mucosa y la submucosa colorrectal, con distribución difusa y continua.<sup>(2-6)</sup> Ésta comienza a nivel del recto y progresa proximalmente de forma variable. La extensión de la enfermedad se puede dividir en

distal o extensa. La forma distal se refiere a la colitis confinada al recto (proctitis) o al recto y sigmoides (proctosigmoiditis). Las formas extensas incluyen la colitis izquierda (hasta el ángulo esplénico), la extendida (hasta el ángulo hepático) y la pancolitis (todo el colon). El 95% de los pacientes tienen afección del recto, el 50% del recto y sigmoides, el 30% colitis izquierda y el 20% pancolitis.<sup>(7)</sup>

En la práctica médica no existe un prototipo de cuadro clínico de la colitis, pues los síntomas dependen de la combinación de diversas variables tales como: localización anatómica del proceso inflamatorio, fase evolutiva de la enfermedad y presencia o ausencia de complicaciones locales y sistémicas.<sup>(8)</sup>

Dentro de las complicaciones locales importantes se encuentran el megacolon tóxico, presente en 5% de los brotes graves<sup>(9)</sup>; hemorragias masivas, que en ocasiones requieren de colectomía; perforación, incluso en ausencia de megacolon y estenosis, después de una evolución larga del proceso (10-15 años), localizada generalmente en la región rectosigmoidea. En los procesos de larga duración (que comienzan desde la infancia) y de extensión amplia, pueden presentarse otras lesiones como: fístulas, fisuras, abscesos, pseudopólipos y degeneración neoplásica. Esta última es una de las complicaciones más temibles; el riesgo de cáncer de colon en pacientes con CU está bien descrito, se ha estimado del 2% a los 20 años y del 43% a los 35 años después del diagnóstico. La mayoría de los clínicos están de acuerdo que éste varía del 0 al 20% a los 20 años de la enfermedad.<sup>(10)</sup> En este grupo de pacientes, el carcinoma no se desarrolla a partir de la secuencia adenoma-carcinoma, por lo que la prevención es más difícil y se basa principalmente en la búsqueda de displasia por colonoscopia.<sup>(11)</sup> Por tal motivo, en los últimos años se han venido realizando múltiples estudios para el pesquijaje de displasia en pacientes con colitis ulcerativa con el objetivo de detectar precozmente las lesiones precancerosas. Se ha incursionado en el campo de la genética con diversos trabajos de análisis del ADN en tejido<sup>(12)</sup>, detección de mutaciones diversas en genes distintos a los del cáncer de colon esporádico<sup>(13)</sup>, expresión de genes como el P53 en tejido displásico<sup>(14)</sup>, así como determinación de antígeno carcino-embriionario en tejido con lesión precancerosa<sup>(15)</sup>

## Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer en la colitis ulcerosa

Existe un mayor riesgo de cáncer colorectal asociado con el comienzo de la enfermedad en edades tempranas, la duración más prolongada y el compromiso colónico extenso definido por colonoscopia.<sup>(16,17)</sup> Se ha demostrado que la gravedad de la inflamación evaluada histológicamente aumenta el riesgo de cáncer colorrectal, si se asocia a este factor la presencia de una colitis extensa el riesgo aumenta unas 20 veces respecto al de la población equiparada por edad y sexo, no así los pacientes con proctitis ulcerosa el cual acarrea una ligera elevación de riesgo. La colangitis esclerosante primaria aparece aproximadamente de 2,5% al 6% en los pacientes con colitis ulcerosa y un riesgo relativo de 3,2 a 10,9 de cáncer colorrectal en comparación con CU en general.<sup>(18)</sup> El intervalo medio desde el diagnóstico de CEP a la displasia o el cáncer es de 2,9 años, por lo que se plantea que el cáncer colorrectal asociado con la CEP tiene mayor probabilidad de diagnosticarse en un estadio más avanzado, ser proximal y mortal.<sup>(19)</sup> Otro de los aspectos es la presencia de cáncer de colon en un familiar de primer grado, esta condición incrementa en más de dos veces el riesgo relativo ya elevado en un individuo con colitis ulcerosa.<sup>(20)</sup>

## Vigilancia colonoscópica

Existe un cierto debate sobre el papel de la vigilancia colonoscopia en la detección de cáncer. La mayoría de los centros practica colonoscopia en los pacientes con enfermedad extensa a los 8-10 años del diagnóstico, en esta fase se identifican a unos cuantos pacientes con displasia y carcinoma franco; sin embargo, hay estudios donde la posterior tasa de detección durante el programa de vigilancia es baja y los cánceres pueden desarrollarse fuera del programa de cribado, por lo que se ha cuestionado la necesidad de vigilancia colonoscópica, ningún estudio controlado ha demostrado que la vigilancia reduzca la mortalidad. Sin embargo, en las investigaciones publicadas, las tasas de supervivencia a los cinco años para cánceres detectados en individuos asintomáticos han sido considerablemente mayores que las observadas en pacientes con síntomas en el momento de la presentación.<sup>(21)</sup> Efectuar colonoscopia con múltiples

biopsias de colon es problemático pero, aún así, sigue siendo el método mejor y más aceptado de evaluación para vigilancia del cáncer en la colitis ulcerosa. Dado que la displasia puede adoptar un patrón focal, no necesariamente difuso, hay que tomar dos biopsias de cada segmento del colon cada 10 cm y de cualquier lesión sospechosa de lesión o masa asociada a la displasia (DALM). La DALM puede sospecharse por un aspecto irregular o peludo que sobresale en un adenoma sésil, pero solo puede confirmarse detectando displasia histológicamente. <sup>(22)</sup>

A fin de lograr un mejor diagnóstico al observar una lesión, así como para seleccionar mejor las áreas patológicas, es decir realizar un diagnóstico *in situ*, se han ideado diversas alternativas a los equipos convencionales.

La cromoscopia consiste en la tinción de la mucosa mediante colorantes, de tal manera que sea posible extraer mayor información de los elementos visualizados. <sup>(23)</sup> Esta técnica prodigada por la escuela japonesa ha sido validada en los últimos años. Puede realizarse asociada a la magnificación, obteniendo mayores datos de la superficie observada. Se ha utilizado el índigo carmín, azul de metileno y el ácido acético que aportan mejor visión y permite biopsias guiadas.

Actualmente se investigan diversas técnicas dirigidas a realizar un diagnóstico cada vez más preciso y en el menor tiempo. <sup>(24)</sup> Una de las más recientes y con mayor potencial de aplicación práctica es el sistema imagen de banda estrecha o Narrow band imaging (NBI) el cual 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. <sup>(25,26)</sup> Esta particular forma de visualización es lo que algunos autores denominan tinción electrónica. Para detectar estas lesiones invisibles a la luz blanca, Dekker y col. utilizaron el NBI en la búsqueda de lesiones sospechosas en 42 pacientes con colitis ulcerosas de larga data. Mediante este método se detectaron 52 lesiones sospechosas en 17 pacientes comparado con 28 lesiones en 13 pacientes en el grupo de la colonoscopia convencional. <sup>(27)</sup>

## Presencia de displasia

La displasia se define como una alteración neoplásica epitelial proliferativa. 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 éstas; también pueden existir mitosis anormales. <sup>(28)</sup> Por lo regular, la displasia no es un proceso invasivo, pero algunos autores japoneses consideran que potencialmente puede transformarse en un trastorno invasivo. <sup>(29)</sup> No todas estas alteraciones se encuentran presentes con el mismo grado en las diferentes muestras de epitelio displásico. La displasia puede ser considerada 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 crónica de más de 8 años de evolución se encontró que de ellos 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 pesquiasaje, uno de cada 10 pacientes puede tener displasia. <sup>(30,31)</sup>

En nuestro país se realizó un estudio semejante donde la displasia estuvo presente en 14 pacientes de 35 incluidos en el estudio (41%). 13 pacientes tenían displasia de bajo grado y uno de alto y se diagnosticó un adenocarcinoma <sup>(32)</sup>.

Por todo ello, se recomienda seguir estrategias de vigilancia encaminadas a la detección de focos de displasia o de CCR en estadios precoces, mediante la realización de colonoscopias con toma de biopsias seriadas múltiples a distintos niveles del colon.

## Conclusiones:

Aunque no disponemos de estudios comparativos entre colectomía profiláctica y vigilancia endoscópica, y el único análisis de decisión disponible no sugiere que la colonoscopia de seguimiento prolongue la supervivencia en pacientes con colitis extensa, existen pruebas de que el cáncer tiende a detectarse en estadios más tempranos en los pacientes que se incluyen en el seguimiento y en consecuen-

cia, dichos pacientes tienen un mejor pronóstico. Hay pruebas indirectas de que el seguimiento puede ser efectivo para reducir el riesgo de muerte a causa de cáncer colorrectal asociado a CU; por tal motivo, la mayoría de los centros de referencia siguen una política de supervisión colonoscópica con las siguientes normas:

1. Colonoscopia cada 1-2 años en pacientes con CU extensa de 8-10 años de evolución.
2. Colonoscopia cada 3-5 años en pacientes con CU distal o proctitis, a partir de los 12-15 años de evolución (justificado por la posibilidad de progresión en la extensión de la CU, más que por el riesgo de CCR en estos pacientes).
3. No realizar los controles endoscópicos durante brotes de actividad (bajo valor para diagnóstico de displasia).

Dado que la existencia de displasia de alto grado o de lesión-masa macroscópica asociada a displasia (DALM) implica un elevado riesgo de CCR sincrónico, es recomendable:

1. Colectomía en caso de CCR, displasia de alto grado o DALM con displasia de alto o bajo grado.
2. Repetir control endoscópico a los 3-6 meses en caso de displasia de bajo grado sin DALM, e indicar colectomía si se repite en 3 controles consecutivos.

De todo esto se desprende que cuando se estudia una colitis ulcerativa crónica es más apropiado hablar de pesquisaje de displasia que de cáncer, pues el riesgo de cáncer es muy bajo en ausencia de displasia.

### Bibliografía

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SPL. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004; 53Suppl 5: V1-16.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2002; 347: 417-429.
3. Vera Mendoza MI, De la Morena Madrigal EJ, Llorente Pérez B, Abreu García L. Enfermedad inflamatoria del tubo digestivo (I). *Enfermedad de Crohn*. *Medicine* 1996;7:158-164.
4. De la Morena Madrigal EJ, Panizo Alcañiz J, Vera Mendoza MI, Abreu García L. Enfermedad

inflamatoria del tubo digestivo (II). *Colitis ulcerosa*. *Medicine* 1996;7:165-171.

5. Hanaver SB. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:841-848.
6. Malatjalian DA. Pathology of inflammatory bowel disease in colorectal mucosal biopsies. *Dig Dis Sci* 1987; 32(Suppl):55S-155S.
7. Vergara FO, Takahashi TM, Gonzalez CQ. Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica inespecífica. *Cir gen* 2006; 28: 42-49.
8. Sutherland LLR. Clinical course and complications of ulcerative colitis and ulcerative proctitis. In: Targan SR, Shanahan F, eds. *Inflammatory bowel disease: from bench to bedside*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994:279-95.
9. Danovitch, SH. Fulminant colitis and toxic megacolon. *Gastroenterol Clin North Am* 1989; 18: 73.
10. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48: 526-535.
11. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992; 103:1444-1451.
12. Suzuki K, Muto T, Masaki T, Marioka Y. Microscopic trophotometric DNA analysis in ulcerative colitis with special reference to its application in diagnosis of carcinoma and dysplasia. *Gut* 1990;31:1266-1270.
13. Burner GC, Levine DS, Kulander BG, Haggitt RC, Rubin CE, Rabinovitch PS. C-KI-RAS mutations in chronic ulcerative colitis and sporadic colon carcinoma. *Gastroenterology* 1990; 99:416-420.
14. Shigeo Y, Katsuyoshi M, Nagamu I, Hiromasa T, Haruhiko O, Yasushi I, Makio M, Tomonobu F, Yutaka K, Toshifumi H. Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2007:
15. Fishbach W, Mssner J, Seyschab H, Hohn H. Tissue carcinoembryonic antigen and DNA aneuploidy in precancerous and cancerous colorectal lesions. *Cancer* 1990;65:1820-1824.
16. Greenstein AJ, Sachar D, Pucillo A, Kreel I, Geller S, Janowitz HD, et al. Cancer in Crohn's disease after diversionary surgery. A report of seven

- carcinomas occurring en excluded bowel. *Am J Surg* 1978; 135:86-90.
17. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn´s disease;a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. *Gut* 1994; 35:1590-2.
  18. Lashner BA, Watson AJ. Colorectal cancer in ulcerative colitis: surveillance In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BC, editor(s). Evidence based gastroenterology and hepatology. London:BMJ Books, 1999:221-9.
  19. Shetty K, Rybicki L, Brzezinski A, Carey WD, Lashner BA. The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1643-9.
  20. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case- control study. *Gastroenterology* 1998; 115:1079-83.
  21. Jewell DP, Sutherland LLR. Ulcerative colitis: surveillance In: McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BC, editor(s). Evidence based gastroenterology and hepatology. London: BMJ Books, 1999:221-9.
  22. Blackstone MO, Ridell RH, Rogers BHG et al. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981; 80: 366-374.
  23. De Rezende L, Parra- Blanco A. Utilidad de la cromoendoscopia como método auxiliar de la colonoscopia. *Gastr latinoam* 2005; 16(3):192-204.
  24. Kiesslich R, Hoffman A, Neurath MF. Colonoscopy, tumors, and inflammatory bowel disease - new diagnosis methods. *Endoscopy* 2006; 38(1):5-10.
  25. 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, Japan: Imaging Society of Japan, 2002: 399- 400.
  26. 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.
  27. 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.
  28. Riddell RH. Premalignant and early malignant lesions in the gastrointestinal tract: definitions, terminology, and problems. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:864-872.
  29. Tsujikawa T, Bamba T. Colon cancer associated with ulcerative colitis and early diagnosis. *Nipper Rinsho* 1999;57:2608-2613.
  30. 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;59:2353-2357.
  31. 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;60:4270-4276.
  32. Chao L, Paniagua M, Piñol F. Presencia de displasia en pacientes con colitis ulcerativa idiopática de 10 o más años de evolución. [tesis]. La Habana: Instituto Nacional de Gastroenterología; 2002.