

# Quimiopprofilaxis de la poliposis adenomatosa familiar

ANTONI OBRADOR

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Son Dureta, IUNICS, Palma de Mallorca, España.

La quimiopreención del cáncer se refiere a la inhibición o a la inversión del proceso de carcinogénesis mediante la utilización de fármacos (en el sentido laxo, ya que se han utilizado compuestos como vitaminas, fibra, etc.) antes de la aparición de un cáncer con relevancia clínica, es decir, antes de que haya una invasión de la membrana basal. En las personas con una mutación germinal, como las afectadas por poliposis adenomatosa familiar o cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, este tipo de prevención del cáncer tiene un interés añadido, ya que estas sustancias pueden prevenir la aparición del cáncer en diferentes localizaciones. La poliposis adenomatosa familiar es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por una

mutación germinal del gen *APC* (*adenomatous polyposis coli*), que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos en el colon (convencionalmente se define la enfermedad cuando hay más de 100 pólipos en el colon, aunque habitualmente hay más de 1.000). Se ha descrito, recientemente, una forma diferente, mucho menos frecuente, de poliposis denominada *poliposis adenomatosa familiar atenuada*, en la que no se alcanza el número de 100 pólipos. Un hecho determinante en esta enfermedad familiar es que si no se realiza una colectomía profiláctica en edades tempranas de la vida el riesgo de cáncer colorrectal es prácticamente del 100%. Otra afección importante, ya que conlleva un riesgo elevado de cáncer, es la aparición de pólipos adenomatosos duodenales especialmente en la papila de Vater y zona peripapilar. Se ha afirmado que la poliposis adenomatosa familiar es un buen modelo para el estudio del cáncer colorrectal, ya que sigue las mismas vías carcinogénicas que la mayoría de los tumores colorrectales esporádicos, presenta pólipos adenomatosos como lesión preneoplásica y, además, su ciclo es más rápido, por lo que es especialmente interesante en el estudio de fármacos con posibilidades de ser utilizados en la quimiopprofilaxis.

Esta revisión sobre la quimiopprofilaxis de la poliposis adenomatosa familiar se centrará, básicamente, en los estudios clínicos publicados, controlados y no controlados, dejando de lado los diferentes modelos experimentales que han utilizado ratones *Min* o *knockout* del gen *APC*, y sin entrar apenas en los mecanismos por los que los diferentes antiinflamatorios ejercen su actividad anticarcinogénica que se pueden encontrar en publicaciones recientes<sup>1-3</sup>.

## Estudios no controlados

En la tabla 1 se recoge la mayoría de los estudios no controlados<sup>4-6</sup> sobre la quimiopprofilaxis en la poliposis adenomatosa familiar. Como se puede observar, el primer estudio se llevó a cabo hace unos 30 años y evaluó el efecto de la vitamina C para disminuir el número de pólipos rectales en 5 pacientes colectomizados. La utilización de la vitamina C se basaba en la actividad antioxidante para modificar la flora intestinal. Puede decirse, no obstante, que la quimiopprofilaxis en la po-

### Puntos clave

- La administración de antiinflamatorios no esteroideos en la poliposis adenomatosa familiar consigue disminuir el número y el tamaño de los pólipos colorrectales, aunque este efecto desaparece al retirar el fármaco.
- De manera excepcional, se ha descrito algún caso de cáncer de recto en pacientes que presentaron desaparición de pólipos tras el tratamiento con antiinflamatorios.
- El antiinflamatorio más utilizado en las diferentes series y ensayos clínicos es el sulindaco, pero el único autorizado como tratamiento complementario es el celecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa-2.
- La utilización de celecoxib en la poliposis adenomatosa familiar no debe modificar las pautas de seguimiento endoscópico ni el momento de la indicación quirúrgica.
- Actualmente, no está indicado el uso de los antiinflamatorios no esteroideos para el tratamiento de los pólipos duodenales.

liposis adenomatosa familiar se inicia con el estudio de Waddell, en 1983, con la utilización del sulindaco. Como puede apreciarse en la tabla 1, la mayoría de los estudios se han realizado con un número escaso de pacientes. El fármaco utilizado en casi todos los estudios es sulindaco, aunque otros antiinflamatorios también están representados, como el metabolito de sulindaco, el exisulind, la indometacina y el rofecoxib, un inhibidor selectivo de la ciclooxigenasa (COX) 2. En general, de los estudios no controlados puede concluirse que los antiinflamatorios, y más concretamente el sulindaco, disminuyen el número de pólipos en la poliposis adenomatosa familiar.

## Estudios controlados

En la tabla 2 se recogen los diferentes estudios controlados<sup>4-6</sup>. Éstos se han realizado en diferentes situaciones clínicas: *a*) en

pacientes colectomizados con pólipos en el recto se ha evaluado el papel de los antiinflamatorios en la disminución o la desaparición de los pólipos rectales; *b*) en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y expresión fenotípica evidente; *c*) en pacientes con mutación genética demostrada y antes de la manifestación fenotípica, y *d*) en pacientes con pólipos duodenales.

En relación con los pólipos rectales en los pacientes colectomizados, la información disponible indica que los antiinflamatorios tanto por vía oral como rectal son capaces de disminuir el tamaño y el número de pólipos. El fármaco más utilizado en esta indicación es el sulindaco. Uno de los problemas que se han planteado en esta situación es que, aunque los pólipos adenomatosos del recto desaparezcan con la administración de antiinflamatorios, ello no elimina el riesgo de cáncer, y se han descrito algunos casos de cáncer de manera excepcional<sup>7-12</sup>. Otra de las características que hay que tener en cuenta es que el efecto de los antiinflamatorios so-

**Tabla 1.** Estudios no controlados sobre quimiopreención del cáncer colorrectal en la poliposis adenomatosa familiar

Autor, año	N	Sustancia	Medición del efecto	Efecto
DeCosse et al, 1975	5	Vitamina C	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Watne et al, 1977	10	Vitamina C	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Lipkin et al, 1989	7	Carbonato cálcico	Marcadores de proliferación	Disminución*
Itoh et al, 1989	2	5-fluorouracilo	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Waddell y Loughry, 1983	4	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Gonzaga et al, 1985	1	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Waddell et al, 1989	10	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Charneau et al, 1990	8	Sulindaco	Número de micropólipos	Disminución
Friend, 1990	3	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Iwama et al, 1991	10	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Ninguno
Rigau et al, 1991	4	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Tonelli et al, 1993,1994	13	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución*
Muller et al, 1994	10	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Niv y Fraser, 1994	1	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Spagnesi et al, 1994	20	Sulindaco	Marcadores de proliferación Número o tamaño de los pólipos	Ninguno Disminución*
Thorson et al, 1994	1	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Giardiello et al, 1996	22	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución*
Hirata et al, 1997	2	Indometacina	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Hirota et al, 1996	7	Indometacina	Número o tamaño de los pólipos Marcadores de proliferación	Disminución* Aumento
Van Stolk et al, 2000	18	Exisulind	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Akasu et al, 2002	7	Indometacina	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Cruz-Correa et al, 2002	12	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Hallak et al, 2003	8	Rofecoxib	Número o tamaño de los pólipos	Disminución

\*Estadísticamente significativa (p < 0,05).

bre los pólipos es temporal, ya que cuando se interrumpe el tratamiento suelen aparecer nuevamente.

Uno de los estudios que merece un comentario es el realizado por Giardiello et al<sup>13</sup>, ya que se trata de un ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, en el que se trató a 22 pacientes con poliposis (18 sin colectomía) con sulindaco oral 150 mg, 2 veces al día, y donde se evaluaron el tamaño y el número de pólipos cada 3 meses durante 1 año. En este estudio se de-

mostró una disminución estadísticamente significativa del tamaño y el número de los pólipos, aunque éstos desaparecieron totalmente.

Otro estudio importante<sup>14</sup> utilizó el celecoxib para el tratamiento de la poliposis adenomatosa familiar, que permitió, por primera vez, la autorización por parte de la Food and Drug Administration (FDA) y de la EMEA de un fármaco en esta indicación. Se aleatorizó a 77 pacientes que tomaron

**Tabla 2.** Estudios controlados sobre quimioprevención del cáncer colorrectal en la poliposis adenomatosa familiar

Autor, año	N	Diseño	Sustancia	Medición del efecto	Efecto
Bussey et al, 1982	36	DCAC	Vitamina C	Número o tamaño de los pólipos Marcadores de proliferación	Ninguno Disminución <sup>a</sup>
DeCosse et al, 1989	58	DCAC	Vitamina C+ Vitamina E	Número o tamaño de los pólipos	Ninguno
			Vitamina C + + vitamina E + fibra	Número o tamaño de los pólipos	Disminución
Stern et al, 1990	28	DCAC	Carbonato cálcico	Marcadores de proliferación	Ninguno
Thomas et al, 1993	25	DCAC	Carbonato cálcico	Número o tamaño de los pólipos Marcadores de proliferación	Ninguno Disminución <sup>a</sup>
Labayle et al, 1991	9	DCACr	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución <sup>a</sup>
Giardiello et al, 1993	22	DCAC	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Disminución <sup>a</sup>
Nugent et al, 1993	14	DCAC	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos Marcadores de proliferación	Disminución <sup>a</sup> Disminución <sup>a</sup>
Winde et al, 1997	38	Casos y controles	Sulindaco <sup>b</sup>	Múltiple	Disminución
Keller et al, 1999,2002	21	DCAC	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos Índice apoptótico	Disminución Disminución
Steinbach et al, 2000	77	DCAC	Celecoxib	Número o tamaño de los pólipos	Disminución <sup>a</sup>
Giardiello et al, 2002	41	DCAC	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos Marcadores de proliferación	Ninguno Heterogéneo
Sugihara et al, 2003	21	DCAC	Rofecoxib	Número o tamaño de los pólipos	Disminución

<sup>a</sup>Estadísticamente significativa (p < 0,05). <sup>b</sup>Vía rectal  
 DCAC: doble ciego, aleatorizado y controlado; DCACr: doble ciego, aleatorizado y cruzado.

**Tabla 3.** Estudios sobre el efecto de diferentes antiinflamatorios sobre los pólipos duodenales

Autor, año	N	Diseño	Sustancia	Medición del efecto	Efecto
Nugent et al, 1993 Debinski et al, 1995	11	DCAC	Sulindaco	Número de pólipos	Disminución
Seow-Choen et al, 1996	15	DCAC	Sulindaco	Número de pólipos	Ninguno
Richard et al, 1997	5	Casos clínicos	Sulindaco	Número de pólipos	Ninguno
Philips et al, 2002	30	DCAC	Celecoxib	Número de pólipos	Disminución
Winde et al, 1997	25	Estudio dosis	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Ninguno
Maclean et al, 2001	6	DCAC	Rofecoxib	Número o tamaño de los pólipos	Efecto parcial
Parker et al, 1993	1	Caso clínico	Sulindaco	Número o tamaño de los pólipos	Desaparición
Theodore et al, 2004	2	Casos clínicos	Sulindaco	Número de los pólipos	Regresión
Waddell et al, 1989	2	Casos clínicos	Sulindaco	Número de los pólipos	Disminución

DCAC: doble ciego, aleatorizado y controlado.

diferentes dosis de celecoxib o placebo durante 6 meses. Se demostró que los pacientes que habían tomado 400 mg de celecoxib, 2 veces al día, durante 6 meses tuvieron una disminución significativa del número de pólipos colorrectales. Según esto, el celecoxib está indicado en la reducción del número de pólipos adenomatosos colorrectales en la poliposis adenomatosa familiar como tratamiento complementario a la cirugía. La dosis aceptada en la indicación es de 400 mg cada 12 h. Conviene señalar, sin embargo, que no se ha demostrado que el celecoxib reduzca el riesgo de cáncer gastrointestinal ni la necesidad de cirugía. Por tanto, los cuidados habituales en los pacientes con poliposis adenomatosa familiar no deberían modificarse debido a la administración concomitante de celecoxib. En particular, no debe reducirse la frecuencia de los controles endoscópicos sistemáticos ni retrasar el tratamiento quirúrgico.

Finalmente, existe otro ensayo clínico, aleatorizado y doble ciego, realizado con sulindaco en individuos portadores de una mutación en el gen *APC* pero sin la manifestación fenotípica<sup>15</sup>. El estudio se realizó en 41 individuos jóvenes durante 48 meses, y en él no se observaron diferencias en la frecuencia de aparición de los pólipos colorrectales entre los grupos que tomaban sulindaco y los que recibían placebo.

## Efecto de los antiinflamatorios en los pólipos duodenales

Los pólipos duodenales, y especialmente aquellos localizados en la zona papilar, plantean problemas clínicos importantes. En la tabla 3 se recogen algunos de los trabajos en los que se ha ensayado el tratamiento con antiinflamatorios<sup>16</sup>. Como puede observarse, los efectos obtenidos son parciales, por lo que actualmente no está justificado el tratamiento de los pólipos duodenales en la poliposis adenomatosa familiar con antiinflamatorios.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Brown JR, DuBois RN. COX-2: a molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2005;23:2840-55.
2. Gasche C. Review article: the chemoprevention of colorectal carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20 Suppl 4:31-5.
3. Hawk ET, Umar A, Viner JL. Colorectal cancer chemoprevention—an overview of the science. *Gastroenterology*. 2004;126:1423-47.
4. Hawk E, Lubet R, Limburg P. Chemoprevention in hereditary colorectal cancer syndromes. *Cancer*. 1999;86 11 Suppl:2551-63.
5. Herendeen JM, Lindley C. Use of NSAIDs for the chemoprevention of colorectal cancer. *Ann Pharmacother*. 2003;37:1664-74.
6. Ishikawa H. Chemoprevention of carcinogenesis in familial tumors. *Int J Clin Oncol*. 2004;9:299-303.
7. Niv Y, Fraser GM. Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology*. 1994;107:854-7.
8. Lynch HT, Thorson AG, Smyrk T. Rectal cancer after prolonged sulindac chemoprevention. A case report. *Cancer*. 1995;75:936-8.
9. Matsushashi N, Nakajima A, Shinohara K, Oka T, Yazaki Y. Rectal cancer after sulindac therapy for a sporadic adenomatous colonic polyp. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2261-6.
10. Tonelli F, Valanzano R, Messerini L, Ficari F. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: is there an actual efficacy in prevention of rectal cancer? *J Surg Oncol*. 2000;74:15-20.
11. Utech M, Bruwer M, Buerger H, Tubergen D, Senninger N. Entwicklung eines rektumkarzinoms bei familiärer adenomatöser polyposis coli nach ileorektaler anastomose und lokoregionaler chemoprävention mit sulindac. *Chirurg*. 2002;73: 855-8.
12. Cruz-Correa M, Hyland LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2002;122:641-5.
13. ● Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 1993;328:1313-6.
14. ●● Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*. 2000;342:1946-52.
15. ● Giardiello FM, Yang VW, Hyland LM, Krush AJ, Petersen GM, Trimbath JD, et al. Primary chemoprevention of familial adenomatous polyposis with sulindac. *N Engl J Med*. 2002;346:1054-9.
16. Brosens LA, Keller JJ, Offerhaus GJ, Goggins M, Giardiello FM. Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut*. 2005;54: 1034-43.