

Quimioprevención del cáncer colorrectal en la enfermedad inflamatoria intestinal

MONTSERRAT ANDREU GARCÍA Y LUCÍA MÁRQUEZ MOSQUERA

Servicio de Digestología. Hospital del Mar. Barcelona. España.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y afectación del colon tienen un riesgo incrementado de presentar un cáncer colorrectal (CCR) en comparación con la población general¹. Se han aplicado distintas estrategias para poder controlar este riesgo, como son los programas de cribado mediante colonoscopia, con el fin de detectar tempranamente la displasia de la mucosa colónica u otras lesiones preneoplásicas. Al igual que ha ocurrido con el CCR esporádico no relacionado con la colitis ulcerosa (CU), la quimioprevención está suscitando un creciente interés con el fin de identificar fármacos seguros que permitan reducir al máximo el riesgo de CCR en los pacientes con EII.

Puntos clave

- Los pacientes con afectación del colon secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo incrementado de presentar un cáncer colorrectal (CCR).
- Hay factores que incrementan el riesgo de CCR: la edad temprana de inicio, la duración superior a 8-10 años, la extensión de la enfermedad, la colangitis esclerosante primaria (CEP), los antecedentes familiares de cáncer de colon y la persistencia de actividad inflamatoria en la mucosa intestinal.
- En pacientes con colitis ulcerosa (CU) y CEP, debe recomendarse el tratamiento quimiopreventivo con ácido ursodeoxicólico.
- En la CU, el déficit de folatos incrementa el riesgo de CCR. El suplemento de folatos en la CU parece tener un efecto protector, ya que es un fármaco seguro y de bajo coste.
- En pacientes con CU, el tratamiento con ácido 5-aminosalicílico por lo menos durante 3 meses tiene un efecto protector en el CCR. El mayor efecto protector se alcanza con dosis de al menos 1,2 g/día.

Epidemiología

El CCR asociado a EII supone el 1% del total de CCR que afecta a la población general. La probabilidad de aparición de CCR está relacionada con diversos factores de riesgo (tabla 1). La edad temprana de inicio, la duración de la enfermedad superior a 8-10 años, la afectación pancólica² de la enfermedad y la persistencia de la actividad inflamatoria de la mucosa intestinal incrementan el riesgo de CCR. También algunas complicaciones extraintestinales de la enfermedad incrementan este riesgo, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) o los antecedentes familiares de CCR duplican el riesgo de presentar un CCR respecto a los casos con CU sin antecedentes familiares de CCR³.

La duración de la enfermedad es quizás uno de los factores más estudiados. Así, se sabe que el riesgo de CCR en pacientes con CU es del 2% a los 10 años, del 12% a los 20 años y del 18% a los 30 años⁴. En la enfermedad de Crohn (EC) con afectación del colon, el riesgo de CCR también está incrementado, siendo del 2,9% a los 10 años⁵.

No hay suficientes estudios que proporcionen una evidencia firme a favor de los programas de vigilancia en la EII de colon mediante colonoscopia y obtención de múltiples biopsias; a pesar de ello, se recomienda la realización de una colonoscopia a los 8-10 años del inicio de pancolitis y tras 15 años en la colitis izquierda⁶, ya que estudios de casos y controles indican que el seguimiento mediante colonoscopia en estos pacientes puede ser eficaz en la reducción de la incidencia de CCR y la mortalidad derivada de éste⁷.

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa

Comienzo de la enfermedad antes de los 15 años
Pancolitis de > 10 años de duración
Colitis ulcerosa izquierda > 15 años
Colangitis esclerosante primaria asociada
Actividad inflamatoria de la mucosa
Antecedentes familiares de cáncer colorrectal
Déficit de ácido fólico

Quimiopreención en la enfermedad inflamatoria intestinal

En general, la quimiopreención permite reducir las probabilidades de tener un cáncer en los grupos de la población que, por susceptibilidad genética innata, enfermedades que incrementan el riesgo de cáncer u otros factores conocidos, tienen un riesgo mayor de desarrollar lesiones malignas.

Quimiopreención y antiinflamatorios no esteroideos en la enfermedad inflamatoria intestinal

Se sabe que los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) inhiben el desarrollo del CCR. El efecto protector de los AINE en la mucosa del colon se debe a la inhibición de la vía de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). El bloqueo de la síntesis de la COX-2 produce la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, que resulta crítica en el metabolismo de las prostaglandinas (PG), ya que reduce la biosíntesis de muchas de ellas. Otros factores protectores contra el CCR que ejercen los AINE son el efecto proapoptótico directo y antiproliferativo celular, que es mediado por la inhibición de los receptores de transcripción NF- κ B⁸.

No hay datos suficientes que apoyen el uso de anti-COX-2 en la prevención del CCR en pacientes con EII, pero estos fármacos no parecen ser los idóneos, ya que pueden agravar los síntomas de la EII; además, su uso prolongado se asocia a toxicidad, incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y el empeoramiento de algunas enfermedades gastrointestinales, como la úlcera péptica⁹.

Quimiopreención y 5-aminosalicilatos

Desde hace varias décadas, la sulfasalacina se ha utilizado en el tratamiento de la EII, tanto para la inducción de la remisión de los brotes de actividad, como para el tratamiento de mantenimiento.

En el intestino, la sulfasalacina se desdobra en sulfapiridina, que tiene propiedades bacteriostáticas, y en ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), que tiene propiedades antiinflamatorias. No se conoce con exactitud el mecanismo por el que este fármaco produce un efecto protector en la carcinogénesis, probablemente pueda deberse a su efecto antiinflamatorio y por la inhibición de las PG. La administración de 5-ASA en pacientes con EII disminuye la proliferación epitelial en el recto y aumenta la tasa de apoptosis. Esta mayor tasa de apoptosis puede deberse a la inducción de la actividad de la caspasa-3 que produce la mesalazina^{10,11}.

No hay estudios prospectivos y aleatorizados que demuestren un efecto protector de los salicilatos en el CCR en pacientes con EII. Hay estudios epidemiológicos de casos y controles o de cohortes que demuestran este efecto protector (tabla 2). En uno de los primeros estudios epidemiológicos publicados por Pinczowski et al¹², los autores demostraron que en pacientes con CU el tratamiento con sulfasalacina durante por lo menos 3 meses se asociaba a un efecto protector significativo en el CCR. El cumplimiento correcto del tratamiento con sulfasalacina igualmente reduce el riesgo de CCR¹³. En un estudio de casos y controles en pacientes con CU, que seguían tratamiento de mantenimiento durante 5-10 años con algún compuesto de 5-ASA, se demostró que globalmente el

uso del fármaco produjo un efecto protector, y redujo en un 75% el riesgo de CCR (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,13-0,48). De todos los compuestos de 5-ASA, la mesalazina fue la que consiguió un grado mayor de protección. El mayor efecto protector derivado del tratamiento con 5 ASA se alcanzó con dosis de al menos 1,2 g/día, con una reducción del riesgo de CCR del 81% (*odds ratio* [OR] = 0,09; IC del 95%, 0,03-0,28). En este mismo trabajo, se identificó como factor protector, el grupo de pacientes que realizaban controles médicos regulares¹⁴.

Quimiopreención y esteroides

Los esteroides son fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la EII; a pesar de ello, no hay estudios controlados que hayan evaluado el efecto protector contra el CCR. Eaden et al¹⁴, en un estudio de casos y controles, demostraron que la administración de esteroides por vía sistémica produce una reducción significativa del riesgo de experimentar un CCR (OR = 0,26; IC del 95%, 0,01-0,70), en el estudio no se especificaba la duración del tratamiento.

Los esteroides podrían tener un efecto quimiopreventivo en el CCR, pero los efectos adversos con su uso prolongado no permiten considerarlo como un fármaco seguro para la quimiopreención.

Quimiopreención e inmunomoduladores

Hay distintos trabajos que han evaluado el efecto quimiopreventivo en la displasia o el CCR de los fármacos inmunomoduladores más utilizados en la EII (6-mercaptopurina; azatioprina; metotrexato; ciclosporina). Ninguno de ellos ha demostrado tener un efecto protector, aunque tampoco se ha demostrado que incremente el riesgo de transformación neoplásica de la mucosa colónica^{15,16}.

Quimiopreención y ácido ursodesoxicólico

Aproximadamente, el 2-4% de los pacientes con CU tienen una CEP. La asociación de las 2 enfermedades incrementa el riesgo de CCR en un 50% a los 25 años de la enfermedad del colon.

El ácido desoxicólico podría estar implicado en la carcinogénesis del CCR, ya que se encuentra incrementado en pacientes con CEP, y una situación similar se produce en los pacientes con CU y CCR que tienen valores de ácidos biliares en heces superiores que en los casos con CU sin CCR¹⁶. Si bien no se ha demostrado en humanos, estudios experimentales han demostrado que el ursodiol inhibe la carcinogénesis. Se indican distintos mecanismos para explicar el efecto anticarcinogénico del ursodiol: *a*) la disminución del ácido desoxicólico en el colon; *b*) el bloqueo de la vía del ciclo de regulación celular que puede estar alterada en los casos de CU con CCR, o *c*) por un efecto antioxidante que produce una estabilización de la membrana mitocondrial. Hay 2 estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que demuestran el efecto beneficioso del ácido ursodesoxicólico. En el primero, realizado en 59 pacientes con CU y CEP, se demostró que el uso de ácido ursodesoxicólico disminuyó el riesgo de desarrollar displasia o neoplasia avanzada (OR = 0,18; IC del 95%, 0,05-0,61; *p* = 0,005). Se trata de un estudio con limitaciones, por el número reducido de casos, no fue diseñado con intención de aleatorización, no se comprobó el cumplimiento del trata-

miento, y el efecto protector no se correlacionó con la dosis administrada, ni con la duración del tratamiento¹⁷. En el segundo ensayo, realizado en 52 pacientes con CU y CEP, se demostró un riesgo relativo de 0,26 (IC del 95%, 0,06-0,92) de displasia y CCR en el grupo que se trató con ácido ursodesoxicólico¹⁸.

Quimiopreención y folatos

Estudios epidemiológicos han demostrado que el déficit de folatos puede ser un factor de riesgo de neoplasias y que los suplementos de folatos disminuyen el riesgo de CCR. En la CU es frecuente la asociación de déficit de ácido fólico por ingesta nutricional inadecuada e incremento de pérdidas intestinales, coincidiendo con la actividad inflamatoria¹⁹. El aumento de proliferación de la mucosa colónica es una alteración inicial del CCR. En un único trabajo prospectivo y aleatorizado, realizado en 24 pacientes con CU, se demostró que el aporte de 15 mg/día de ácido fólico durante 3 meses disminuyó en un 40% la proliferación celular respecto al grupo que tomó placebo²⁰. Dos trabajos epidemiológicos retrospectivos apuntan a un posible efecto protector del ácido fólico en el riesgo de displasias^{21,22}.

Conclusión

Los datos existentes sobre la quimiopreención del CCR en pacientes con EII no son del todo sólidos, ya que hay escasos trabajos controlados. También hay que destacar que la mayoría de trabajos se han realizado en pacientes con CU y muy pocos en pacientes con EC de colon. Podemos concluir que hay datos epidemiológicos que indican que el uso de 5-ASA disminuye el riesgo de displasia y CCR. Además, no debe olvidarse que este fármaco tiene un efecto directo en la CU, con la disminución de las recaídas y tiene un buen perfil de seguridad. En pacientes con CU y CEP asociada puede recomendarse el uso de ácido ursodesoxicólico, y el suplemento de folatos en la CU también parece tener un efecto protector, ya que es un fármaco seguro y de bajo coste. Sería deseable disponer de más estudios controlados para poder confirmar con mayor seguridad estas recomendaciones, así como el hecho de valorar el efecto de otros fármacos, como son los inmunomoduladores.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado
■ Metaanálisis
■ Epidemiología

1. Tsianos E. Risk of cancer in inflammatory bowel disease (IBD). *Eur J Intern Med*. 2000;11:75-8.
2. Jess T, Loftus Jr EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of Intestinal Cancer in Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Study From Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006;130:1039-46.
3. 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.
4. ●● Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48:526-35.
5. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;15;23:1097-104.
6. Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás A, Mascort JJ, et al. Clinical guidelines for the prevention of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27:573-634.
7. Karlen P, Kornfeld D, Brostrom O, Lofberg R, Persson PG, Ekbohm A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut*. 1998;42:711-4.
8. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18 Suppl 2:10-4.
9. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, Perez Guttann S, Carson JL, Griffin M, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996;312:1563-6.
10. Reinacher-Schick A, Seidensticker F, Petrasch S, Reiser M, Philippou S, Theegarten D, et al. Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel. *Endoscopy*. 2000;32:245-54.
11. Reinacher-Schick A, Schoeneck A, Graeven U, Schwarte-Waldhoff I, Schmiegel W. Mesalazine causes a mitotic arrest and induces caspase-dependent apoptosis in colon carcinoma cells. *Carcinogenesis*. 2003;24:443-51.
12. ●● Pinczowski D, Ekbohm A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1994;107:117-20.
13. Moody GA, Jayanthi V, Probert CS, Mac Kay H, Mayberry JF. Long-term therapy with sulphasalazine protects against colorectal cancer in ulcerative colitis: a retrospective study of colorectal cancer risk and compliance with treatment in Leicestershire. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:1179-83.
14. ●● Eaden J, Abrams K, Ekbohm A, Jackson E, Mayberry JF. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:145-53.
15. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossain S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005;3:1015-21.
16. Hill MJ, Melville DM, Lennard-Jones JE, Neale K, Ritchie JK. Faecal bile acids, dysplasia, and carcinoma in ulcerative colitis. *Lancet*. 1987;2:185-6.
17. Tung BY, Emond MJ, Haggitt RC, Bronner MP, Kimmey MB, Kowdley KV, et al. Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Ann Intern Med*. 2001;134:89-95.
18. ● Pardis DS, Loftus EV, Kremers L, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124:889-93.
19. Freudenheim JL, Graham S, Marshall JR, Haughey BP, Cholewinski S, Wilkinson G. Folate intake and carcinogenesis of the colon and rectum. *Int J Epidemiol*. 1991;20:368-74.
20. ● Biasco G, Zannoni U, Paganelli GM, Santucci R, Gionchetti P, Rivolta G, et al. Folic acid supplementation and cell kinetics of rectal mucosa in patients with ulcerative colitis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1997;6:469-71.
21. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology*. 1989;97:255-9.
22. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997;112:29-32.