

Inmunoexpresión p53, sangre oculta en heces de pacientes colecistectomizados y colelitiasis con adenomas colónicos

P53 Immunoexpression, Faecal Occult Blood from Cholecystectomized Patients and Cholelithiasis with Colonic Adenomas

Dr. Felipe Neri Piñol Jiménez,^I Dra. Liset González Fabian,^{II} Dr. Marvin Julio Ikehara Huamaní,^{II} Dr. Julio Galainiega,^{III} Dra. Maricela Morera Pérez,^I Dr. Alexey Vegas Sánchez^{II}

I Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

II Instituto de Gastroenterología. La Habana, Cuba.

III Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la secuencia adenoma- adenocarcinoma, es resultado de fallos genéticos en las células intestinales heredados o adquiridos.

Objetivo: determinar la posible relación entre la inmunoexpresión de la p53 y la positividad de la sangre oculta en heces en los adenomas de colon con alto grado de displasia diagnosticados en pacientes colecistectomizados o con colelitiasis.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo, de corte transversal, en el Instituto de Gastroenterología, en el período de mayo de 2013 hasta junio de 2015. Se realizaron pruebas estadísticas descriptiva y de chi Cuadrado y probabilidad exacta de Fisher.

Resultados: la proporción de adenomas con alto grado de displasia fue similar en pacientes colecistectomizados y con colelitiasis (50 %) respectivamente. Una alta proporción se diagnosticó en colecistectomizados femeninas (35 %), con 60 y más años de edad (53 %) y 11 y más años de colecistectomizados (60 %), mientras que en las colelitiasis fueron masculinos (30 %).

Conclusiones: una alta proporción de adenomas con alto grado de displasia presentan inmunoexpresión de la p53 y sangre en heces positiva en pacientes colecistectomizados y con colelitiasis, que se reporta por vez primera.

Palabras clave: adenoma con displasia de alto grado, p53, sangre oculta en heces, colecistectomizados y colelitiasis.

ABSTRACT

Introduction: the adenoma - adenocarcinoma sequence is a result of inherited or acquired genetic failures in the intestinal cells

Objective: to determine the immunohistochemical expression of p53 and the positivity of the fecal occult blood test in colon adenomas with high degree of diagnosed dysplasia in cholecystectomized patients or with cholelithiasis.

Methods: descriptive, cross-sectional study conducted in the Institute of Gastroenterology in the period of May, 2013 to June, 2015. Statistical tests were statistics testing, exact Chi Square and Fisher's probability tests.

Results: the proportion of adenomas with high degree of dysplasia was similar in cholecystectomized patients and with cholelithiasis (50 %) respectively. A high proportion diagnosed in colecistectomizados women (35 %), 60 and more years of age (53 %) and 11 and more years of performed cholecystectomy (60 %), whereas cholelithiasis prevailed in males (30 %).

Conclusions: high proportion of adenomas with high degree of dysplasia present p 53 immunoexpression and positive fecal occult blood test in cholecystectomized patients and patients with cholelithiasis that is reported for the first time.

Keywords: adenoma with high degree of dysplasia, p53, fecal occult blood test, cholecystectomy and cholelithiasis.

INTRODUCCIÓN

Desde la década de los noventa investigadores cubanos han realizado diversos estudios que refuerzan sobre evidencias científicas la acción tóxica de los ácidos biliares sobre la mucosa del colon, el estómago y el intestino delgado.¹⁻³ Su incremento en la luz intestinal desencadena una respuesta inflamatoria que, según su intensidad y persistencia, pudiera traer como consecuencia el desarrollo de lesiones que transitan desde pequeñas alteraciones a nivel de mucosa hasta el cáncer. Cuando este incremento es de manera transitoria, se desencadena una respuesta inflamatoria aguda de la mucosa, una vez eliminado el agente agresor, recupera su aspecto normal. Cuando la elevación es mantenida como sucede en los colecistectomizados y con coletirosis, hay un predominio de linfocitos y plasmocitos que transitan por diversos grados de intensidad, desde lesiones mínimas de la mucosa hasta lesiones severas, que en muchas ocasiones sangran de manera oculta.⁴⁻⁶

Estas modificaciones obedecen a una respuesta inmunológica exagerada, no controlada, que favorecen la aparición de displasia en diferentes grados, traducido morfológicamente por inflamación y, en el peor de los casos, por *adenomas*, que en más de 90 % son lesiones que evolucionan hacia el cáncer.^{7,8}

En 50-70 % de los cánceres colorrectal se inactiva el p53 por una mutación en un alelo. La pérdida de la función supresora de tumor del p53 ocurre en un momento tardío de la tumorogénesis.⁹ Su identificación en el proceso de carcinogénesis tiene importancia clínica, pronostica y terapéutica.¹⁰

Los programas de pesquisaje promueven la identificación de los pacientes con un riesgo elevado de desarrollar cáncer colorrectal a través de la puesta en práctica de estudios endoscópicos, la sangre oculta en heces, los test genéticos específicos y los estudios de inmunohistoquímica.¹⁰⁻¹²

Se realizó esta investigación con el objetivo de determinar la posible relación entre la inmunoexpresión de la p53 y la positividad de la sangre oculta en heces en los adenomas de colon con alto grado de displasia diagnosticados en pacientes colecistectomizados o con colelitiasis.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, en el Instituto de Gastroenterología, desde marzo de 2013 hasta junio de 2015 en pacientes mayores de 20 años de edad ya fueran colecistectomizados o con colelitiasis, diagnóstico colonoscópico de pólipos e histológico de adenomas con alto grado de displasia con inmunoexpresión o no de la p53 y sangre oculta en heces positiva o no. Se excluyeron los resultados histológicos de pólipos hiperplásicos, juveniles, hamartomatosos, inflamatorios, poliposis adenomatosa familiar y de otro tipo, consumidores de antiinflamatorios no esteroideos u otras drogas al menos 30 días antes del estudio y aquellos con antecedentes de enfermedad vascular intestinal (ectasias o angiodisplasias).

Las variables utilizadas fueron sexo, edad, diagnóstico endoscópico e histológico, así como la inmunoexpresión de la p53 (se consideró positivo cuando el porcentaje de células displásicas con reacción intranuclear color marrón fue superior a 5 %), sangre oculta en heces, tiempo de colecistectomía en años para los operados y número de litiasis en los no intervenidos. El estudio se realizó conforme a los principios establecidos en la declaración de *Helsinki*.¹³ La muestra estuvo compuesta por 16 pacientes a los que se les diagnosticaron 20 adenomas con alto grado de displasia en el colon. Se creó una planilla de recolección de datos donde se incluyó toda la información obtenida de fuentes secundarias como informes endoscópicos e histológicos.

Se utilizó el programa SPSS versión 21 en el análisis estadístico de los datos. Para evaluar la posible relación entre la inmunoexpresión de la p53 y la positividad de la sangre oculta en heces según años de colecistectomizados y número de litiasis se utilizó la prueba estadística Chi cuadrado de asociación y la prueba de probabilidades exactas de Fisher en caso de tablas de contingencia (2 × 2) cuando alguna frecuencia esperada fuera inferior a 5. Se fijó un nivel de significación estadística de 0,05.

RESULTADOS

Al evaluar la distribución de los adenomas con alto grado de displasia en los pacientes, el total de los adenomas con alto grado de displasia (20), no coincide con el de pacientes estudiados (16). Sin embargo, la proporción de adenomas con alto grado de displasia fue similar 10 (50, 0 %), para ambos grupos ya fueran colecistectomizados o con colelitiasis respectivamente.

Se presentó una alta proporción de pacientes femeninas colecistectomizadas con diagnóstico de adenomas con alto grado de displasia: 7 (35 %) y de masculinos en pacientes con colelitiasis: 6 (30 %). Estas diferencias no resultaron significativas, $p= 0,369$.

La mayor proporción de adenomas con alto grado de displasia: 15 (75 %) se presentó en los grupos de 60 y más años de edad. De ellos 35 % colecistectomizados y 40 % con colelitiasis. La relación entre estas variables no resultó significativa, $p= 1,000$.

La inmunoexpresión de la p53 estuvo presente en 70 % de los diez adenomas identificados en colecistectomizados. La mayor proporción de Inmunoexpresión se presentó en el grupo de 11 y más años de operado (40 %) y 30 % en los menores de 11 años. No se observó diferencia significativa, $p= 1,000$ (tabla 1).

La sangre oculta en heces fue positiva en 80 % de los diez adenomas identificados en colecistectomizados. En ambos grupos (menos de 11 años/11 y más años) el 40 % fue positivo respectivamente. No se observó diferencia significativa entre las variables, $p= 0,467$ (tabla 2).

Tabla 1. Distribución de los pacientes con adenomas con alto grado de displasia según inmunoexpresión de la p53 y años de colecistectomizados

Años de colecistectomizados	Adenomas/alto grado de displasia				Total			
	Inmunoexpresión de la p53							
	Presente		Ausente					
	No.	%	No.	%	No.	%		
≥11	3	30	1	10	4	40		
≤11	4	40	2	20	6	60		
Total	7	70	3	30	10	100		

Prueba exacta de Fisher $p= 1,000$.

Fuente: Registro de datos.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con adenomas con alto grado de displasia según sangre oculta en heces y años de colecistectomizados

Años de colecistectomizados	Adenomas/alto grado de displasia				Total			
	SOH							
	Positiva		Negativa					
	No.	%	No.	%	No.	%		
≥11	4	40	-	-	4	40		
≤11	4	40	2	20	6	60		
Total	8	80	2	20	10	100		

Prueba exacta de Fisher $p= 0,467$.

Fuente: Registro de datos.

La inmunoexpresión de la p53 se presentó en 60 % de los adenomas en pacientes con colelitiasis. La mayor proporción se presentó en el grupo con 3 y más litiasis (40 %). No se presentaron diferencias significativas entre las variables, $p=0,076$ (tabla 3).

La sangre oculta en heces fue positiva en 80 % de los adenomas diagnosticados en los pacientes con colelitiasis. La positividad de la sangre oculta en heces se comportó con mayor proporción en el grupo de menos de 3 litiasis (50 %). No se observó diferencia significativa en cuanto a la distribución de los adenomas con alto grado de displasia según sangre oculta en heces y el número de litiasis, $p= 1,000$ (tabla 4).

Tabla 3. Distribución de los pacientes con adenomas con alto grado de displasia según inmunoexpresión de la p53 y número de litiasis

Número de litiasis	Adenomas/alto grado de displasia				Total			
	Inmunoexpresión de la p53							
	Presente		Ausente					
	No.	%	No.	%	No.	%		
< 3	2	20	4	40	6	60		
3 y más	4	40	-	-	4	40		
Total	6	60	4	40	10	100		

Prueba exacta de Fisher $p= 0,076$.

Fuente: Registro de datos.

Tabla 4. Distribución de los pacientes con adenomas con alto grado de displasia según sangre oculta en heces y número de litiasis

Número de litiasis	Adenomas/alto grado de displasia				Total			
	SOH							
	Positiva		Negativa					
	No.	%	No.	%	No.	%		
< 3	5	50	1	10	6	60		
3 y más	3	30	1	10	4	40		
Total	8	80	2	20	10	100		

Prueba exacta de Fisher $p= 1,000$.

Fuente: Registro de datos.

La inmunoexpresión de la p53 y la positividad de la sangre oculta estuvieron presentes en 70 % de los adenomas diagnosticados en los colecistectomizados, y sólo 10 % no se inmunoexpresó pero la sangre oculta fue positiva. No se observó diferencia significativa, $p= 0,067$. Por su parte, la inmunoexpresión de la p53 y la

positividad de la sangre oculta estuvieron presentes en 80 % de adenomas en los pacientes con colelitiasis, sólo 10 % no se inmunoexpresó y la sangre oculta fue positiva. En ambos grupos el 20 % no tenían inmunoexpresión ni positividad de sangre oculta en heces. No se observó diferencia significativa entre las variables, $p = 0,444$ (tabla 5).

Tabla 5. Distribución de los adenomas con alto grado de displasia según inmunoexpresión de la p53 y positividad de la sangre oculta en heces en colecistectomizados y con colelitiasis

Inmunoexpresión de la p53	Adenomas/alto grado de displasia				Total	Valor de p		
	SOH							
	Colecistectomizados							
	Positiva		Negativa					
	No.	%	No.	%	No.			
Presente	7	70	-	-	7	0,067		
Ausente	1	10	2	20	3			
Colelitiasis								
Presente	5	70	-	-	5	0,444		
Ausente	3	10	2	20	5			

Fuente: Registro de datos.

DISCUSIÓN

Uno de los marcadores más prevalentes y estudiado en las neoplasias del tracto digestivo es el gen p53 con una presencia anormal de 60 a 80 % en los tumores colorrectales.¹⁴ Se dispone de resultados de estudios realizados en Cuba desde la década del noventa,¹⁻³ en pacientes con ácidos biliares elevados en heces fecales y lesiones de colon, que sirvieron de base para realizar, por vez primera en el país, este tipo de investigación.

En el estudio, la proporción de adenomas con alto grado de displasia fue similar en ambos grupos, respectivamente, hecho que refuerza lo reportado por *Chiong C* y otros,¹⁵ *Siddiqui AA* y otros¹⁶ quienes señalan en su metaanálisis una asociación significativa de adenomas colónicos tanto en pacientes con colelitiasis y colecistectomizados, sin especificar a qué tipo de displasia se asocian. Estas lesiones surgen como resultado de la interacción de múltiples factores, entre ellos los ácidos biliares, que en concentraciones altas y según su intensidad y persistencia desencadenan una respuesta inflamatoria que evoluciona a una serie de alteraciones, los cuales favorecen la aparición de adenomas de bajo o alto grado de displasia y en el peor de los casos de cáncer.

La alta proporción del diagnóstico en pacientes femeninas colecistectomizadas y de masculinos en aquellos con diagnóstico de colelitiasis refuerza lo reportado por *Paniagua*,³ *Piñol*,^{1,2} y *Hartz A* y otros¹⁷ quienes consideran que la menopáusica y estar colecistectomizadas constituye un factor de riesgo para el cáncer de colon.

El comportamiento más frecuente en pacientes de 60 y más años coincide con lo reportado por autores cubanos quienes señalan que estas personas acuden con más frecuencia al servicio, remitidos a cirugía por colelitiasis y que por algunas de sus complicaciones reciben tratamiento quirúrgico, luego sufren del síndrome poscolectomía los cuales demandan atención médica, e incluso estudios colonoscópicos.^{18,19}

La progresión de las alteraciones genéticas en el cáncer de colon es un hecho aceptado, destacándose la mutación del gen p53, que favorecen la transformación maligna celular.²⁰ La inmunoexpresión de la p53 estuvo presente en alta proporción en el grupo de 11 y más años de colecistectomizados. No existe información internacional ni en nuestro medio respecto a las alteraciones moleculares que se pudiera observar en los adenomas con alto grado de displasia y la condición de ser colecistectomizado. Sólo se reportan su identificación en pacientes con cáncer de colon y adenomas sin esta condición. Se desconocen importantes aspectos biológicos de ésta, y se supone que estos adenomas se comportan en la población de manera similar a poblaciones no colecistectomizadas, al constituir lesiones premalignas.

Hecho similar resultó al evaluar el comportamiento de la sangre oculta en heces, esta se comportó de manera positiva en alta proporción en los colecistectomizados, y en ambos grupos (menos de 11 años/11 y más años) fue positiva. No se encontraron reportes del uso de este proceder en pacientes colecistectomizados, con el fin de pesquisar su positividad como indicador de sospecha de lesión en la mucosa del colon. La positividad de sangre oculta hace presumir la existencia de lesiones que no sean visibles por endoscopia, lo que resulta de gran valor predictivo y permite desencadenar un conjunto de acciones terapéuticas en colecistectomizados según el programa de detección precoz del cáncer colorrectal.^{21,22}

La inmunoexpresión de la p53 se presentó en alta proporción en pacientes con colelitiasis, y en el grupo con tres y más litiasis. Al igual que en los colecistectomizados, no existe información respecto a las alteraciones moleculares desconociéndose igualmente importantes aspectos biológicos de ésta. Sin embargo, diversos autores concluyen que las alteraciones de la p53 ocurren durante la conversión de adenoma a carcinoma.²³

La sangre oculta se comportó de manera positiva en alta proporción en los pacientes con colelitiasis, siendo la mayor proporción en el grupo de menos de tres litiasis. No existen reportes del uso de la misma en pacientes con colelitiasis. Sin embargo, su positividad presupone la existencia de lesiones, de gran valor predictivo para desencadenar acciones de prevención en estos pacientes.²⁰⁻²²

CONCLUSIONES

Se mostró la utilidad clínica pronostica del uso de la colonoscopia, la toma de biopsia, la determinación de la p53 y de la sangre oculta en pacientes colecistectomizados y con colelitiasis con adenomas colónicos, lo cual permitió interrumpir la secuencia adenoma-adenocarcinoma, hecho no explorado en nuestro medio. Se recomienda concienciar sobre la presencia de adenomas, la inmunoexpresión de la p53 y de sangre oculta en heces en estos grupos, por todos los beneficios que reporta al paciente, los servicios médicos y la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Piñol Jiménez F, Romero Carrasco RL, Paniagua Estévez M, Borbolla Busquet E, Gra Oramas B, Cendán A. Lesiones histomorfológicas del colon en pacientes con ácidos biliares totales elevados en heces fecales. Rev Cubana Med [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 2015 Sep 14];45(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232006000200002&lng=es
 2. Piñol FJ, Paniagua ME, Borbolla EB, Gra BO, Cendán A. Ácidos biliares totales en heces fecales y su relación con lesiones del colon en pacientes cubanos. Rev Elect Port Méd [revista en la Internet]. 2010 [citado 2015 Sep 14];5(22). Disponible en: <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/2623/1/Acidos-biliares-totales-en-heces-fecales-y-su-relacion-con-lesiones-del-colon.html>
 3. Paniagua EM, Roque LJ, Cerdán CA, Rodríguez MA. Determinación de ácidos biliares totales en heces fecales en pacientes con neoplasia de colon y pólipos adenomatosos. Acta Gastroenterol Latinoam. 1994;24(2):99-104.
 4. Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H. Bile acids: short and long term effects in the intestine. Scan J Gastroenterol. 2010;45(6):645-64.
 5. Galitskiĭ MV, Khomeriki SG, Nikiforov PA. Expression of proliferation and apoptosis markers in neoplasms of colon mucosa after cholecystectomy. Eksp Klin Gastroenterol. 2009;(5):28-32.
 6. Zhao C, Ge Z, Wang Y, Qian J. Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2012;24(4):375-81.
 7. Cheng K, Raufman JP. Bile acids-induced proliferation of a human colon cancer cell line is mediated by transactivation of epidermal growth factor receptor. Biochem Pharmacol. 2005;70(7):1035-47.
 8. Cruz-Bustillo D. Genética molecular del cáncer colorrectal. Rev Esp Enferm Dig (Madrid). 2004;96(1):48-59.
 9. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990;61(5):759-67.
 10. Mettu NB, Hurwitz H, Hsu DS. Use of molecular biomarkers to inform adjuvant therapy for colon cancer. Oncology (Williston Park). 2013;27(8):746-54.
 11. Torres RM, Gran Álvarez MA. Impacto del cáncer de colon en la morbilidad y la mortalidad de la población cubana. 1979-2003. Rev Temas Estadísticos de Salud [revista en la Internet]. 2005 [citado 2015 Sep 25];1(1): Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/dne/nro1_cancer_colon.pdf
 12. Álvarez J. Cribado del cáncer colorrectal: En busca del método más eficiente. Rev Esp Econ Salud. 2004;3:24-6.
 13. World Medical Association Declaration of Helsinki. October 2013. Disponible en: http://www.ub.edu/recerca/Bioetica/doc/Declaracio_Helsinki_2013.pdf
-

14. Menezes HLD, Jucá MJ, Gomes EGDA, Nunes BL, Costa HO, Matos D. Analysis of the immunohistochemical expressions of p53, bcl-2 and Ki-67 in colorectal adenocarcinoma and their correlations with the prognostic factors. *Arq Gastroenterol.* 2010;47(2):141-7.
15. Chiong C, Cox MR, Eslick GD. Gallstones are associated with colonic adenoma: a meta-analysis. *World J Surg.* 2012;36(9):2202-9.
16. Siddiqui AA, Kedika R, Mahgoub A, Patel M, Cipher DJ, Bapat V. A previous cholecystectomy increases the risk of developing advanced adenomas of the colon. *South Med J.* 2009;102(11):1111-5.
17. Hartz A, He T, Ross JJ. Risk factors for colon cancer in 150, 912 postmenopausal women. *Cancer Causes Control.* 2012;23(10):1599-605.
18. Zamora Santana O, Reguero Muñoz JL, Sánchez Menéndez A, Garrido González A, González Bárcena JM, Cabezas López AS. Lesiones de la vía biliar en colecistectomías laparoscópicas. *Rev Cub Cir.* 2013;52(1):33-40.
19. Roque GR, Martínez Alfonso MA, Torres PR, López MAB, Pereira FJG, Barreras GJ. Reintervenciones por complicaciones después de realizada colecistectomía laparoscópica. *Rev Cubana Cir.* 2013;50(3):302-11.
20. Pellisé M, Díaz Tasende J, Balaguer F, Bustamante-Balén M, Herráiz M, Herreros de Tejada A, et al. Technical review of advanced diagnostic endoscopy in patients at high risk of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol.* 2012;35(4):278-92.
21. Tusen Toledo Y, Chao González L, Barroso Márquez L. Valor de la prueba de sangre oculta en heces fecales para la detección de lesiones premalignas y malignas del colon. *Rev Cubana Med Militar.* 2011;40(3-4):234-40.
22. Castells A. Colorectal cáncer screening. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(2):66-72.
23. Faris Lutfi N, Hussam Hasson A, Haider Ghazi H, Raghad Jawad AU. Immunohistochemical Expression of ki-67 and p53 in Colorectal Adenomas: A Clinicopathological Study. *Oman Med J.* 2011;26(4):229-34.

Felipe Neri Piñol Jiménez. Centro Nacional de Cirugía de Mínimo Acceso. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: fpinol@infomed.sld.cu