

NOTA CLÍNICA

## Adenocarcinoma de recto y ano en paciente con enfermedad de Crohn tratado con infliximab

J. Egea Valenzuela, E. Belchí Segura, N. Essouri, A. Sánchez Torres y F. Carballo Álvarez

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

### RESUMEN

Presentamos el caso de un paciente con enfermedad de Crohn de larga evolución y con múltiples complicaciones de su enfermedad que, tras recibir tratamiento con infliximab, es diagnosticado de un adenocarcinoma de recto y ano que precisa cirugía radical, presentando posteriormente metástasis múltiples. Se repasarán durante la discusión las características y los factores de riesgo más importantes del cáncer colorrectal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y se analizarán los trabajos existentes hasta la fecha en relación con la aparición de neoplasias en pacientes tratados con fármacos biológicos.

**Palabras clave:** Enfermedad de Crohn. Cáncer colorrectal. Infliximab.

### ABSTRACT

In the present paper, we report the case of a patient with long-standing Crohn's disease and multiple complications that, after receiving treatment with infliximab, was diagnosed with an adenocarcinoma of the rectum and anus that required radical surgery, later presenting multiple metastases. In the discussion, characteristics and major risk factors for colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease will be largely reviewed, and current studies will be analyzed in connection with the appearance of neoplasms in patients being treated with biologics.

**Key words:** Crohn's disease. Colorectal cancer. Infliximab.

Recibido: 17-02-10.

Aceptado: 18-02-10.

Correspondencia: Juan Egea Valenzuela. Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia. e-mail: juanegeavalenzuela@gmail.com

Egea Valenzuela J, Belchí Segura E, Essouri N, Sánchez Torres A, Carballo Álvarez F. Adenocarcinoma de recto y ano en paciente con enfermedad de Crohn tratado con infliximab. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 501-504.

### INTRODUCCION

La enfermedad de Crohn (EC) se asocia a una mayor incidencia de cáncer colorrectal (CCR), en especial en pacientes con larga evolución de su enfermedad y con importante afectación perianal. El riesgo, la incidencia, las características de la neoplasia y el pronóstico no difieren significativamente de las de los pacientes con colitis ulcerosa (CU).

Infliximab, anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa, es una herramienta eficaz en el tratamiento de la EC, habiéndose ampliado en la actualidad sus indicaciones en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y siendo su uso generalizado. No obstante, se han descrito casos de neoplasias *de novo* en pacientes sometidos a esta terapia, suponiendo en la actualidad una de las mayores preocupaciones entre los gastroenterólogos e investigadores.

### CASO CLÍNICO

Se trata de un varón de 54 años, diagnosticado en 1991 (a los 35 años de edad) de EC con patrón estenosante-fistulizante. Durante su evolución ha precisado múltiples ingresos por brotes graves y diferentes complicaciones quirúrgicas de su enfermedad.

Los primeros años tras el diagnóstico recibe tratamiento con esteroides y 5-ASA con buena respuesta. En 1995 se objetiva una estenosis a nivel de colon descendente sobre la que no se interviene en ese momento. A principios de 1999 presenta un absceso de pared abdominal que requiere intervención quirúrgica. A finales de este mismo

año se diagnostica una estenosis fibrosa anal, que se dilata endoscópicamente y una doble estenosis de sigma, sobre la que nuevamente se desestima realizar terapéutica. Vuelve a ingresar en mayo de 2000 por un nuevo absceso de pared, que se interviene, quedando como complicación tardía una fístula enterocutánea, que también precisa tratamiento quirúrgico meses después. A finales de 2001 se pone de manifiesto la presencia de estenosis inflamatorias parcheadas a nivel de íleon terminal y las ya conocidas de colon descendente, una de ellas fistulizada a región lumbar izquierda que requirió resección segmentaria de colon descendente y sigma con posterior anastomosis colorrectal.

En 2004 se decide iniciar tratamiento con azatioprina, habiendo de retirarlo hasta en dos ocasiones y suspenderlo posteriormente de modo definitivo por presentar el paciente varios efectos adversos con su administración, como rigidez, artralgias, pérdida de fuerza en miembros inferiores y parestesias.

En 2007 vuelve a precisar ingreso hospitalario por cuadro de rectorragia con repercusión clínica y analítica. Se objetiva en esta ocasión una severa afectación fistulizante perianal, sin afectación de la anastomosis colorrectal junto con presencia de actividad inflamatoria a nivel de íleon terminal.

En febrero de 2008 se inicia tratamiento con infliximab, recibiendo su primera dosis tras 17 años de evolución de su EC. Presenta una respuesta inicial parcial, decidiéndose acortar el intervalo entre dosis. A pesar de ello, y ante un claro empeoramiento clínico precisa ingreso hospitalario a finales del mes de abril de ese mismo año. Se realiza una nueva colonoscopia que muestra una gran ulceración rectal y una estenosis de la anastomosis colorrectal. El estudio radiológico pone de manifiesto estenosis a nivel de íleon terminal y dilatación proximal de asas de intestino delgado. Es dado de alta con tratamiento con esteroides en pauta descendente, mesalazina, antibioterapia e infliximab (5 mg/kg cada 6 semanas). Permanece asintomático y con buena evolución durante varios meses.

Precisa nuevo ingreso a principios de 2009 por cuadro de rectorragia y dolor anal. Endoscópicamente se aprecia una importante afectación rectal, con una gran úlcera a este nivel y una estenosis casi completa a nivel de colon transverso. En un tránsito intestinal baritado se observa un íleon terminal adelgazado y de calibre reducido, sin presencia de fístulas.

Meses después, a principios de junio de 2009 vuelve a consultar por presentar desde varias semanas antes empeoramiento significativo de su afectación perianal, con dolor invalidante y aparición de incontinencia. Se realiza una exploración bajo sedación dado que el dolor impide inspeccionar la zona afectada con normalidad, observándose una mucosa rectal severamente afectada, con presencia de ulceraciones múltiples, irregulares y con sangrado espontáneo y al roce del material endoscópico, así como varias fístulas (Figs. 1 y 2). Se toman en ese mo-

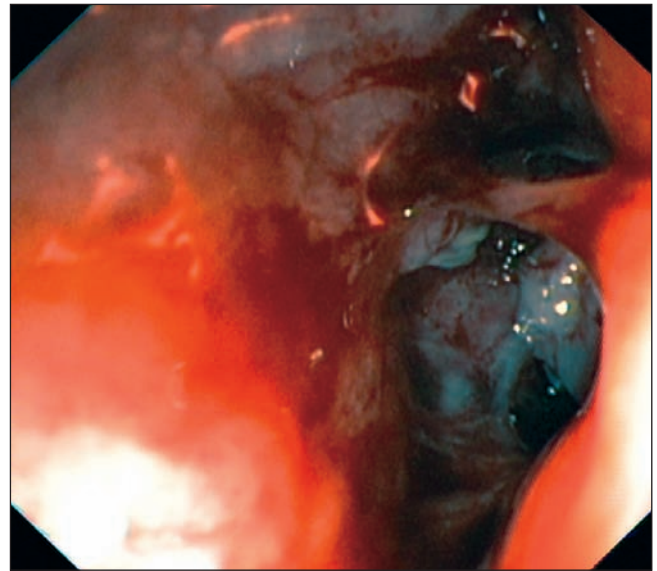


Fig. 1. Imagen endoscópica que presentaba la ampolla rectal del paciente, con múltiples ulceraciones y fístulas, y sangrado activo en el momento de la exploración.

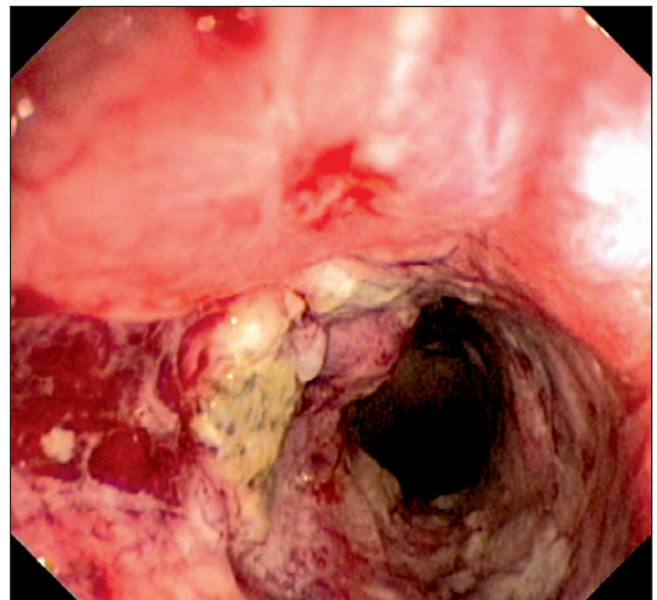


Fig. 2. La rectosigmoidoscopia realizada bajo sedación profunda puso de manifiesto la importante afectación mucosa y la infiltración de la misma.

mento múltiples muestras para estudio histológico y para descartar una sobreinfección o presencia de citomegalovirus. La anatomía patológica descarta cuadro infeccioso, pero se informa de adenocarcinoma infiltrante, moderadamente diferenciado en todas las muestras remitidas de recto y de ano. Se realiza entonces estudio de extensión,

resultando negativo y confirmando la confinación de la enfermedad neoplásica a recto y ano, por lo que se programa cirugía y se somete al paciente a una amputación abdominoperineal y colocación de colostomía definitiva. Cuatro meses después ingresa por tromboembolismo pulmonar y femoral bilaterales que precisaron de colocación de filtro de cava temporal y anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular con varios episodios de rectorragia que obligaron a retirada de la anticoagulación. Durante ese mismo ingreso se produjo perforación intestinal ileal que precisó resección quirúrgica de urgencia, todo ello con pruebas de imagen normales y con buena evolución posterior. Reingresa quince días más tarde por fiebre, constatándose dos lesiones ocupantes de espacio a nivel hepático. El estudio demostró recidiva de adenocarcinoma de recto, en estadio IV y presencia de metástasis óseas, hepáticas, mesentéricas y pélvicas, actualmente en tratamiento quimioterápico.

## DISCUSIÓN

Ampliamente descrita ha sido la asociación entre la EII y el CCR. Aunque clásicamente se asumía que la CU era más oncogénica que la EC, hoy se acepta que la incidencia, las características y el pronóstico del CCR como complicación de la EC, son similares a las de aquellas neoplasias del tubo digestivo distal que se asientan sobre la CU, incluyendo la edad temprana de aparición, posibilidad de que aparezcan neoplasias sincrónicas múltiples y larga evolución de la enfermedad inflamatoria de base.

El riesgo en estos pacientes está en relación directa con la extensión de la enfermedad, el tiempo de evolución y la severidad de la afectación perianal. En el caso concreto de la EC la mayoría de autores están de acuerdo en estimar un riesgo acumulado en torno al 30% para desarrollar CCR tras 25 años de diagnóstico, e incluso un mayor riesgo para aquellos pacientes diagnosticados antes de los 30 años de edad. También se ha postulado que, dado que la neoplasia está extendida en muchos casos en el momento del diagnóstico, el pronóstico es peor en estos pacientes que en aquellos afectados de CCR esporádico. Algunos trabajos discrepan de estas conclusiones generales, si bien son pocos y con tamaños muestrales pequeños. En cualquier caso, el número de pacientes incluidos en este grupo de riesgo es escaso y los CCR relacionados con la EII son excepcionales en cantidad si los comparamos con el CCR esporádico.

Atendiendo al caso que nos ocupa, también es importante destacar que en muchas ocasiones es imposible diferenciar entre carcinomas anales y rectales, sobre todo en pacientes con proctitis severa y formación de fístulas. Tanto es así que en la mayoría de clasificaciones se agrupan juntos ambos tipos de tumor y el tratamiento final suele ser el mismo. También es reseñable que la neoplasia rara vez asienta sobre los tractos fistulosos, aun cuando estos sean crónicos y de muy mala evolución, y a pe-

sar de que esta cronicidad y severidad sean, como quedó dicho, factor de riesgo para el desarrollo del cáncer.

Infliximab, anticuerpo monoclonal contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), se ha convertido en una herramienta terapéutica de gran impacto en el tratamiento de la EC. Aunque su eficacia ha sido sobradamente demostrada, es patente la incertidumbre acerca de sus márgenes de seguridad, en concreto sobre las posibles complicaciones infecciosas y, sobre todo, en lo referente a la aparición de neoplasias en pacientes que se someten a este tratamiento. Aunque escasos, y reportados de forma aislada en la mayoría de las ocasiones o en series cortas de casos, se ha descrito la incidencia de diferentes tipos de neoplasias como linfomas (aparentemente el más frecuente de todos), cáncer de pulmón, sarcoma de Kaposi, leucemia linfoblástica, carcinoma espinocelular y carcinoma hepatocelular, entre otros. Cabe destacar que en la mayoría de estos casos, el diagnóstico se alcanza unas pocas semanas tras el inicio de la terapia con Infliximab.

Aunque el TNF- $\alpha$  puede estimular el crecimiento tumoral y se han desarrollado diferentes líneas de investigación con fármacos anti-TNF- $\alpha$  como terapia antineoplásica o para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped en el trasplante alogénico de médula, hay estudios experimentales en ratones que indican que la supresión del TNF- $\alpha$  puede favorecer la progresión tumoral. A pesar de estos trabajos, los datos de los que se dispone son en muchas ocasiones contradictorios y actualmente no se puede establecer categóricamente una relación entre el uso de estos inmunomoduladores y la aparición de procesos neoformativos. Por una parte, el espectro de tumores observados en pacientes tratados con infliximab es muy similar al que aparece en otros tipos de pacientes inmunodeprimidos. Por otra, varios estudios multicéntricos han puesto de manifiesto que la frecuencia de tumores en pacientes con EC tratados con infliximab no es mayor que en aquellos que nunca han recibido esta terapia, concluyendo pues que los primeros no son un grupo con riesgo aumentado de presentar patología maligna. Algunos autores sugieren que una eventual mayor incidencia de tumores en estos pacientes sólo respondería a un mayor número de diagnósticos debido al estrecho seguimiento a que son sometidos los enfermos.

Más raros son todavía los reportes de CCR en pacientes con EC tratados con infliximab. Los pocos casos descritos en la literatura son pacientes con larga evolución de su enfermedad (al menos 20 años), y que venían recibiendo infliximab desde relativamente poco tiempo. Se trata en general de pacientes con riesgo aumentado de sufrir CCR por la severidad, la extensión y el tiempo de evolución de su enfermedad que, además, habrían recibido tratamiento inmunosupresor durante muchos años. El hecho de que el diagnóstico tumoral se alcance en la mayoría de casos poco tiempo después del inicio del tratamiento con infliximab y la agresividad de las neoplasias sugiere que el bloqueo TNF- $\alpha$  puede favorecer la progresión y extensión tumoral en individuos especialmente susceptibles.

En el caso concreto que se presenta, el paciente sufre una EC de muy larga evolución, con múltiples complicaciones médicas y quirúrgicas, y con muchos cambios y ajustes en su medicación inmunosupresora durante esos años. La afectación perianal era muy llamativa y de muy difícil control, punto también en común con las características generales de los pacientes de riesgo expuestas durante esta discusión. Otra característica común a los casos consultados es la agresividad del tumor y el mal pronóstico, pese a lo que parecía un diagnóstico temprano. A diferencia de otros casos descritos en la literatura, el paciente venía recibiendo infliximab desde hacía varios meses cuando se diagnosticó la neoplasia, lo cual supone una duración del tratamiento mayor que en otros casos.

## CONCLUSIONES

El riesgo de presentar CCR para pacientes con EC colónica de larga evolución es comparable al de aquellos con CU. Por tanto, se ha de establecer una estrategia protocolizada y validada para el cribado y diagnóstico precoz de CCR en pacientes con EC de larga evolución.

En los últimos años se ha generalizado el uso de terapias biológicas en el tratamiento de la EII, siendo infliximab el fármaco más importante del grupo hasta el momento y el más utilizado. Independientemente de la indicación, su uso se ha asociado al diagnóstico de diferentes tipos de tumor, y así ha sido descrito en casos aislados y algunas series cortas de casos. Si bien no es posible establecer de forma definitiva una relación directa entre la administración del fármaco y la aparición de estas neoplasias, y dado que su utilidad ha sido sobradamente probada y su uso se debe recomendar en aquellos casos en que se siente la indicación, es necesario realizar un seguimiento estrecho a este grupo de pacientes y continuar con las líneas de investigación pertinentes que aclaren la eventual relación entre los anti-TNF- $\alpha$  y la carcinogénesis o los mecanismos de crecimiento y progresión tumoral.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Guillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. *Gut* 1994; 35: 651-5.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990; 336: 357.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001; 91: 854-62.
- Nikias G, Eisner T, Katz S, Levin L, Eskries D, Urmacher C, et al. Crohn's disease and colorectal carcinoma: rectal cancer complicating long-standing active perianal disease. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 216-9.
- Ky A, Sohn N, Weinstein MA, Korelitz BI. Carcinoma arising in anorectal fistulas of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1998; 41: 992-6.
- Sjodahl RI, Myrelid P, Soderholm JD. Anal and rectal cancer in Crohn's disease. *Colorectal Disease* 2003; 5(5): 490-5.
- Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB, Bodian C, Panday AK, Szporn A, et al. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surg* 1996; 223(2): 186-93.
- Soderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Broström O, Löfberg R, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 1561-7.
- Baeten D, Kruithof E, van den Bosch F, van den Bossche N, Herssens A, Mielants H, et al. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondylarthropathy treated with infliximab: a new perspective on the role of host defense in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 829-34.
- Brickston SJ, Lichtenstein GR, Arseneau KO, Cohen RB, Cominelli F. The relationship between infliximab treatment and lymphoma in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 1433-7.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541-9.
- Colombel JF, Loftus EV, Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo Clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126: 19-31.
- Carroccio A, Di Prima L, Pirrone G, Ambrosiano G, Noto D, Cefalù AB. Anti-TNF (infliximab) treatment in Crohn disease: safety profile [abstract]. *Recenti Prog Med* 2006; 97(2): 108-12.
- Cohen RB, Dittrich KA. Anti-TNF therapy and malignancy – a critical review. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 376-84.
- Couriel DR, Hicks K, Giral S, Champlin RE. Role of tumor necrosis factor-alpha inhibition with infliximab in cancer therapy and hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Oncol* 2000; 12: 582-7.
- Baxevasis CN, Voutsas IF, Tsitsilonis OE, Tsiatas ML, Gritzapis AD, Papamichail M. Compromised anti-tumor responses in tumor necrosis factor-alpha knockout mice. *Eur J Immunol* 2000; 30: 1957-66.
- Chen SC, Cummings OW, Hartley MP, Filomena CA, Cho WK. Hepatocellular carcinoma occurring in a patient with Crohn's disease treated with both azathioprine and infliximab. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 952-5.
- Caspersen S, Elkjaer M, Riis L, Pedersen N, Mortensen C, Jess T, et al. Danish Crohn-Colitis Database. Infliximab for inflammatory bowel disease in Denmark 1999-2005: clinical outcome and follow-up evaluation of malignancy and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(11): 1212-7.
- Biancone L, Orlando A, Kohn A, Colombo E, Sostegni R, Angelucci E, et al. Infliximab and newly diagnosed neoplasia in Crohn's disease: a multicentre matched pair study. *Gut* 2006; 55(2): 228-33.
- Nicholson T, Orangio GR, Brandenburg D, Wolf DC, Pennington E. Crohn's colitis presenting with node-negative colon cancer and liver metastasis after therapy with infliximab: report of two cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 1651-5.
- Melichar B, Bures J, Dedic K. Anorectal carcinoma after infliximab therapy in Crohn's disease: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1228-33.