

Los adenomas metacrónicos de colon presentan un patrón de desarrollo diferente en pacientes obesos

Juan Lasa, Silvina Gándara, Liliana Spallone, Félix Trelles, Natalia Leibovich, Leandro Di Paola, Juan Viscardi, Diego Caniggia, Mariano Villarroel, María Ahumada, Saúl Berman, David Zagalsky

Servicio de Gastroenterología. Instituto Quirúrgico del Callao, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Acta Gastroenterol Latinoam 2015;45:198-202

Recibido: 03/01/2015 / Aprobado: 02/06/2015

Resumen

Algunos autores han evaluado la asociación entre obesidad y la presencia de adenomas en el colon. Asimismo, se ha sugerido que la obesidad aumentaría el riesgo de adenomas proximales. En consecuencia, los pacientes obesos podrían presentar características diferentes en el desarrollo de adenomas metacrónicos. **Objetivo.** Determinar si existen diferencias en las características de los adenomas metacrónicos colónicos entre sujetos obesos y no obesos. **Material y métodos.** Se evaluaron en forma prospectiva a todos los pacientes adultos sometidos a colonoscopia de vigilancia post-polipectomía entre junio de 2013 y junio de 2014. Se registró la fecha de la última colonoscopia. La obesidad fue definida como un índice de masa corporal ≥ 30 . Se realizó un análisis para identificar variables significativamente asociadas a la presencia de adenomas metacrónicos y se comparó la prevalencia de dichos adenomas entre obesos y no obesos. **Resultados.** Se enrolaron 825 sujetos. La mediana de tiempo de la colonoscopia de vigilancia fue de 39 meses. La obesidad fue significativamente más frecuente en aquellos con adenomas metacrónicos (40% vs 25.71%, $p = 0.001$). En el análisis multivariado, la obesidad [OR 1.7 (1.01-2.9)] y la edad [OR 1.02 (1-1.05)] se asociaron significativamente a la presencia de al menos un adenoma metacrónico. La obesidad se asoció a mayor riesgo de adenomas de colon derecho [OR 2.4 (1.76-3.26)] y de adenomas avanzados [OR 1.99 (1.29-3.06)]. Este riesgo fue particularmente elevado en varones y en sujetos con antecedentes familiares de cáncer colorrectal. **Conclusión.** La obesidad se asocia a una mayor prevalencia de adenomas

metacrónicos. Esta población presenta un mayor número de adenomas avanzados y de colon derecho.

Palabras claves. Cáncer colorrectal, colonoscopia, obesidad.

Colon metachronous adenoma have a distinctive pattern in obese patients

Summary

Introduction. Some authors have assessed the link between obesity and colon adenoma risk. Moreover, it has been reported that obesity could increase the risk of proximal adenoma development. Accordingly, obese patients may have a distinctive pattern of adenoma recurrence. **AIM:** To determine whether metachronous adenoma features differ between obese and non-obese subjects submitted to colonoscopy surveillance. **Materials and methods.** We prospectively evaluated all patients over 18 years old that underwent surveillance colonoscopy at our institution between June 2013 and June 2014. Date of prior colonoscopy was registered. A body mass index ≥ 30 was used to define obesity. Analysis looking for variables significantly associated with metachronous adenoma was performed. Metachronous adenoma rate was compared between obese and non-obese subjects, as well as size, location, morphological and histopathological characteristics. **Results.** Overall, 825 subjects were enrolled. Median time of surveillance colonoscopy was 38.9 months. Obesity was statistically more frequent in those subjects with metachronous adenomas (40% vs 25.71%, $p < 0.001$). On multivariate analysis, obesity [OR 1.7 (1.01-2.9)] and age [OR 1.02 (1-1.05)] were independently associated with metachronous adenoma presence. Obesity was also significantly associated with a higher risk of right colon adenomas [OR 2.4 (1.76-3.26)] and advanced adenoma [OR 1.99 (1.29-3.06)]. The risk is significantly higher in men and in those with a family history of colorectal cancer/

Correspondencia: Juan Lasa
Austria 1958 5E (1425), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
Tel: (011) 4823-4642
Correo electrónico: drjuanslase@gmail.com

adenoma. Conclusion. Obesity was associated with a higher risk of metachronous adenomas on surveillance colonoscopy. A higher risk of right-sided lesions and advanced adenomas was also found in this population.

Key words. *Colorectal cancer; colonoscopy; obesity.*

Abreviaturas

CCR: *cáncer colorrectal.*

IC 95%: *intervalo de confianza del 95%.*

IMC: *índice de masa corporal.*

OR: *odds ratio.*

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las causas más comunes de muerte por cáncer.¹ Es sabido que ciertos procedimientos de pesquisa pueden incrementar la detección de lesiones pre-malignas, disminuyendo en consecuencia la incidencia de CCR. Entre estos procedimientos, la colonoscopia ofrece la posibilidad de explorar la mucosa del colon en forma completa, así como la posibilidad de extraer adenomas. Se ha comprobado también que ciertos factores se encuentran significativamente asociados a un mayor riesgo de adenomas y de recurrencia de los mismos.^{2,3}

La obesidad ha presentado un notable incremento en su prevalencia,⁴ es el trastorno nutricional más importante en las sociedades occidentales. Se la ha vinculado a una mayor tasa de detección de enfermedades oncológicas,⁵ así como a mayor riesgo de mortalidad por CCR.⁶ Algunos autores han establecido la asociación entre la obesidad y la presencia de adenomas de colon.⁷⁻⁹ La resistencia a la insulina y la liberación de mediadores pro-inflamatorios podrían ser los mecanismos subyacentes en la asociación obesidad-adenoma de colon.¹⁰ Asimismo, se ha sugerido que la obesidad podría incrementar el riesgo de presentar al menos un adenoma de colon derecho.¹¹ Esto sugiere que los obesos podrían tener un patrón diferente en el desarrollo de adenomas de colon, incluyendo a los adenomas metacrónicos en colonoscopias de vigilancia post-polipectomía. Por lo tanto, buscamos determinar si las características de los adenomas metacrónicos encontrados en las colonoscopias de vigilancia difieren entre sujetos obesos y no obesos.

Material y métodos

Población en estudio

El diseño del estudio fue de tipo corte transversal. El protocolo de investigación fue evaluado y aprobado por un comité de ética independiente. Entre enero de 2013 y junio de 2014, se invitó a participar a todos los pacientes

mayores de 18 años sometidos a una colonoscopia de vigilancia post-resección de al menos un adenoma de colon.

Después de firmado el consentimiento informado, los pacientes enrolados fueron entrevistados para determinar los datos clínicos, uso de aspirina, tabaquismo y antecedentes familiares de CCR de primer grado. Se registró la fecha de la última colonoscopia realizada. Se calculó el índice de masa corporal (IMC) para cada caso, definiendo obesidad a un IMC mayor o igual a 30.

Se excluyeron del análisis a aquellos pacientes con historia de poliposis familiar, enfermedad inflamatoria intestinal o CCR en la última colonoscopia.

Endoscopías y clasificación de las lesiones

Las colonoscopias fueron realizadas utilizando equipos *Olympus® CV-180 (Olympus Latin America, Miami, EE.UU.)*. Un anestesiólogo realizó la sedación anestésica utilizando propofol. Las colonoscopias fueron realizadas por doce endoscopistas experimentados. El grado de limpieza colónica fue estadiado según la escala de preparación colónica de Boston,¹² y se registró la tasa de intubación cecal.

Los pólipos fueron categorizados según la clasificación de París.¹³ Se consideró el tamaño (en milímetros), localización y el número de adenomas por paciente. Aquellas lesiones proximales al ángulo esplénico fueron clasificadas como lesiones de colon derecho. Se definió a un adenoma como avanzado si presentaba por lo menos alguno de los siguientes criterios: tamaño mayor a un centímetro, presencia de displasia de alto grado o composición vellosa predominante.

Análisis estadístico

Se utilizó para el análisis estadístico el *software Stata (versión 11.2, Statacorp, College Station Texas, EE.UU.)*. Las variables categóricas fueron descritas como porcentajes; las numéricas como promedio con su desvío estándar o mediana con su rango intercuartil 25-75% en el caso de variables no paramétricas. Para la comparación de las variables categóricas, se utilizó el test de Chi cuadrado. En el caso de las variables numéricas, el *test t* de Student o el de Mann-Whitney según corresponda. Se realizó un análisis univariado buscando aquellas variables significativamente asociadas a la presencia de adenomas metacrónicos. Se calcularon los *odds ratio* (OR) con sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se comparó la prevalencia de adenomas metacrónicos entre sujetos obesos y no obesos, así como su localización, tamaño y características histopatológicas. Se realizó un análisis multivariado siguiendo un modelo de tipo regresión

logística con todas las variables del análisis univariado que presentasen un valor de $p < 0.1$ para determinar variables independientes asociadas con la presencia de adenomas metacrónicos, así como para determinar variables propias de los adenomas vinculadas con la obesidad. Se consideró como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el período del estudio se realizaron 4.600 colonoscopías. Entre ellas, se enrolaron 825 sujetos que cumplían con los criterios de inclusión. La mediana de tiempo de la colonoscopia de vigilancia fue de 38,9 meses (rango: 6-75). Por lo menos un adenoma metacrónico fue hallado en el 36,4% de los casos (IC 95%: 33,1-39,8%). En la Tabla 1 se describen por separado las características de los pacientes con y sin adenoma metacrónico. La obesidad fue significativamente más prevalente en sujetos con adenomas metacrónicos (40% vs 25,7%, $p < 0,001$). A su vez, se encontró en el grupo de pacientes con adenomas una tendencia a mayor edad

($p = 0,09$). En el análisis multivariado, tanto la obesidad [OR 1,7 (1,01-2,9)] como la edad [OR 1,02 (1-1,05)] estuvieron asociadas en forma significativa con la presencia de adenomas metacrónicos.

Al comparar los hallazgos endoscópicos entre obesos y no obesos, se encontró una mayor prevalencia de adenomas dentro del primer grupo (45,1% vs 32,45%, $p < 0,04$). Además, el grupo de pacientes obesos presentó una mayor proporción de adenomas avanzados y localizados en el colon derecho. La Tabla 2 resume la comparación de los hallazgos endoscópicos entre ambos grupos.

En el análisis multivariado, la obesidad se asoció en forma significativa a la presencia de adenomas de colon derecho [OR 1,7 (1,1-2,5)] y a la de adenomas avanzados [OR 1,65 (1,01-2,8)]. La mayor prevalencia de lesiones metacrónicas en obesos se vio influenciada por el sexo y el antecedente familiar de primer grado de CCR. Las Tablas 3 y 4 describen la proporción de adenomas metacrónicos en obesos versus no obesos, ajustada por sexo y antecedente familiar.

Tabla 1. Características de los pacientes con y sin adenomas metacrónicos en la colonoscopia de vigilancia.

| | Pacientes con, por lo menos, un adenoma (n=300) | Pacientes sin adenomas (n=525) | OR (IC 95%) | p |
|---|---|--------------------------------|------------------|-------|
| Edad (años), mediana (rango) | 61 (31-77) | 59 (25-82) | N/A | 0,09 |
| Sexo (% M) | 51,7 | 47,8 | 1,16 (0,87-1,55) | 0,3 |
| Obesidad (%) | 40 | 25,7 | 1,92 (1,42-2,61) | 0,001 |
| Tabaquismo (%) | 34,6 | 36,0 | 0,94 (0,56-1,57) | 0,9 |
| Uso de aspirina (%) | 19,2 | 16,8 | 1,29 (0,68-2,43) | 0,5 |
| Adenoma avanzado en colonoscopia anterior (%) | 32 | 26,7 | 1,29 (0,95-1,76) | 0,1 |
| Antecedentes familiares de 1er grado de CCR (%) | 24,3 | 17,3 | 1,54 (0,85-2,77) | 0,19 |
| Intubación cecal (%) | 97,8 | 98,2 | 0,9 (0,1-8,14) | 1 |
| Escala de Boston de preparación colónica* | 7 (6-8) | 7 (6-8) | | 1 |
| Diverticulosis (%) | 35,7 | 28,8 | 1,38 (0,82-2,32) | 0,1 |

CCR, cáncer colorrectal; * Resultados expresados como mediana con rango intercuartilo 25-75%.

Tabla 2. Hallazgos endoscópicos en sujetos obesos y no obesos.

| | Pacientes obesos (n=255) | Pacientes no obesos (n=570) | OR (CI 95%) | p |
|--|--------------------------|-----------------------------|------------------|----------|
| Pacientes con al menos un adenoma (%) | 45,1 | 32,45 | 1,71 (1,26-2,31) | 0,0004 |
| Pacientes con > 1 adenoma (%) | 20 | 15,44 | 1,37 (0,93-2,01) | 0,1 |
| Prevalencia de adenomas avanzados (%)* | 17,2 | 9,47 | 1,99 (1,29-3,06) | 0,001 |
| Prevalencia de lesiones planas (Paris II) (%)* | 12,54 | 9,65 | 1,34 (0,84-2,13) | 0,2 |
| Tamaño de adenoma (mm)** | 7,2±4,5 | 7,9±4,7 | N/A | 0,07 |
| Localización de adenoma (% colon derecho) | 47,0 | 27,01 | 2,4 (1,76-3,26) | < 0,0001 |

Mm, milímetros, *Sobre el número de pacientes con al menos un adenoma, **Resultados expresados como media ± desvío estándar.

Tabla 3. Asociación entre obesidad y adenomas metacrónicos estratificada por sexo.

| | Mujeres con al menos 1 adenoma (n=145) | Mujeres sin adenomas (n=274) | OR (IC 95%) | p |
|--------------|---|------------------------------|------------------|--------|
| Obesidad (%) | 31,0 | 25,5 | 1,31(0,84-2,04) | 0,23 |
| | Hombres con al menos un adenoma (n=155) | Hombres sin adenomas (n=251) | | |
| Obesidad (%) | 48,4 | 25,9 | 2,68 (1,75-4,09) | <0,001 |

Tabla 4. Asociación entre obesidad y adenomas metacrónicos estratificada por antecedente familiar de cáncer colorrectal.

| | Pacientes con al menos un adenoma y antecedentes familiares positivos (n=73) | Pacientes sin adenomas y antecedentes familiares positivos (n=91) | OR (IC 95%) | p |
|--------------|--|---|------------------|-------|
| Obesidad (%) | 52,1 | 26,3 | 3,03 (1,57-5,83) | 0,007 |

Discusión

Como se mencionó anteriormente, la asociación entre la obesidad y los adenomas metacrónicos fue descrita por otros autores. Davidow y col reportaron un riesgo incrementado de encontrar un adenoma en sujetos obesos varones en colonoscopías de vigilancia.¹⁴ Almendingen y col describieron una asociación entre el grado de distribución corporal grasa e IMC con el crecimiento de adenomas *in situ* en un estudio de seguimiento de tres años.¹⁵

La resistencia a la insulina parece jugar un papel clave en el riesgo de desarrollar adenomas en sujetos obesos,¹⁰ al inducir incrementos en los niveles del factor de crecimiento similar-insulina tipo 1. Según Eddi y col la exposición a la insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se asoció a un riesgo incrementado de desarrollo de adenomas de colon.¹⁶ En un estudio chino publicado por Lui y col, la obesidad central y la dislipidemia se asociaron a un mayor riesgo de adenomas.¹⁷

Jacobs y col encontraron una asociación directa entre el IMC y el riesgo de adenomas no avanzados, mientras que la relación fue sólo marginal en el caso de adenomas avanzados.¹¹ Es necesario destacar que la mayoría de los estudios señalan que esta asociación es significativa solamente en varones, hecho que es concordante con nuestros hallazgos.²⁰ De acuerdo a Terry y col, existiría un riesgo incrementado de adenomas de colon en mujeres obesas pre-menopáusicas, no observándose en mujeres después de la menopausia; esto explicaría, al menos en parte, los hallazgos en relación al riesgo de adenomas metacrónicos en las mujeres obesas.²¹

Nuestro estudio confirma los hallazgos previamente publicados en relación a los adenomas metacrónicos.^{18, 19} De acuerdo a nuestros resultados, la obesidad se asocia en forma significativa con la presencia de adenomas metacrónicos, lo que queda establecido por la mayor prevalencia del desarrollo de adenomas en colon derecho, adenomas avanzados y lesiones planas comparado con pacientes no obesos. Creemos que este hallazgo es relevante, ya que las lesiones adenomatosas planas no polipoideas, especialmente localizadas en el colon derecho, son difíciles de identificar durante la colonoscopia. El hecho que puedan pasar desapercibidas ha sido propuesto como una de las razones por las que la colonoscopia no ha mostrado un efecto protector contundente contra el desarrollo de tumores de colon derecho en algunos estudios publicados.²² Estos hallazgos podrían tener implicancias relevantes en el seguimiento post-polipectomía de sujetos obesos. Tal vez estos pacientes deberían seguir un esquema individualizado con intervalos entre colonoscopías menores, y a su vez, prestar especial atención a la exploración del colon derecho.

Cabe mencionar algunas limitaciones metodológicas. Por un lado, no incluimos el valor del perímetro abdominal en el análisis. Sin embargo, dicha medida no ha demostrado tener una clara ventaja con respecto a la medición del IMC.²³ Tampoco analizamos a los sujetos con sobrepeso de forma separada. La razón por no haberlo hecho es que en experiencias previas el sobrepeso no mostró un riesgo significativo de presencia de adenomas con respecto a sujetos con peso normal.²⁰ Otra limitación relevante es que no tenemos los datos concernientes a los

hallazgos de la colonoscopia índice (es decir, número y tipo de adenomas encontrados que motivaron la colonoscopia de vigilancia).

En conclusión, la obesidad se asocia a una prevalencia incrementada de adenomas metacrónicos en colonoscopias de vigilancia post-polipectomía. Además, se observó un mayor número de lesiones adenomatosas de colon derecho y avanzadas en esta población. Estos hallazgos podrían fundamentar un intervalo de vigilancia endoscópica menor en este tipo de población.

Conflictos de interés. Ninguno.

Referencias

- Garborg K, Holme O, Løberg M, Kalager M, Adami HO, Bretthauer M. Current Status of screening for colorectal cancer. *Ann Oncol* 2013; 24: 1963-1972.
- Brenner H, Chang-Claude J, Rickert A, Seiler CM, Hoffmeister M. Risk of colorectal cancer after detection and removal of adenomas at colonoscopy: population-based case-control study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2969-2976.
- Fernández A, Navarro M, Díez M, Sopena F, Roncalés P, Polotomas M, Sáinz R, Lanás A. Risk factors for advanced lesions undetected at prior colonoscopy: not always poor preparation. *Endoscopy* 2010; 42: 1071-1076.
- Hedley AO, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of Overweight and Obesity Among US Children, Adolescents, and Adults, 1999-2002. *JAMA* 2004; 291: 2840-2846.
- Britton KA, Massaro JM, Murabito JM, Kregger BE, Hoffmann U, Fox CS. Body Fat Distribution, Incident Cardiovascular Disease, Cancer, and All-cause Mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 921-925.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-1638.
- Boutron-Ruault MC, Senesse P, Méance S, Belghiti C, Faivre J. Energy intake, body mass index, physical activity, and the colorectal adenoma-carcinoma sequence. *Nutr Cancer* 2001; 39: 50-57.
- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4199-4206.
- Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122: 327-334.
- Gunter MJ, Leitzmann LF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanisms and candidate genes. *J Nutr Biochem* 2006; 17: 145-156.
- Jacobs ET, Ahnen DJ, Ashbeck EL, Baron JA, Greenberg ER, Lance P, Lieberman DA, McKeown-Eyssen G, Schatzkin A, Thompson PA, Martínez ME. Association between body mass index and colorectal neoplasia at follow-up colonoscopy: a pooling study. *Am J Epidemiol* 2009; 169: 657-666.
- Lai EJ, Calderwood AH, Doros G, Fix OK, Jacobson BC. The Boston bowel preparation scale: a valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research. *Gastrointest Endosc* 2009; 69: 620-625.
- The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc* 2003; 58: S3-43.
- Davidow AL, Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H, Garbowski GC, Forde KA, Treat MR, Wayne JD. Recurrent adenomatous polyps and body mass index. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 313-315.
- Almendingen K, Hofstad B, Vatn MH. Does high body fatness increase the risk of presence and growth of colorectal adenomas followed up in situ for 3 years? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2238-2246.
- Eddi R, Karki A, Shah A, DeBari VA, DePasquale JR. Association of type 2 diabetes and colon adenomas. *J Gastrointest Cancer* 2012; 43: 87-92.
- Liu CS, Hsu HS, Li CI, Jan CI, Li TC, Lin WY, Lin T, Chen YC, Lee CC, Lin CC. Central obesity and atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome are associated with increased risk for colorectal adenoma in a Chinese population. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 51.
- Jacobs ET, Martínez ME, Alberts DS, Jiang R, Lance P, Lowe KA, Thompson PA. Association between body size and colorectal adenoma recurrence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 982-990.
- Laiyemo AO, Doubeni C, Badurdeen DS, Murphy G, Marcus PM, Schoen RE, Lanza E, Smoot DT, Cross AJ. Obesity, weight change, and risk of adenoma recurrence: a prospective trial. *Endoscopy* 2012; 44: 813-818.
- Kitahara CM, Berndt SI, de González AB, Coleman HG, Schoen RE, Hayes RB, Huang WY. Prospective investigation of body mass index, colorectal adenoma, and colorectal cancer in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2450-2459.
- Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002; 51: 191-194.
- Hewett DG, Rex DK. Miss rate of right-sided colon examination during colonoscopy defined by retroflexion: an observational study. *Gastrointest Endosc* 2011; 74: 246-252.
- Comstock SS, Hortos K, Kovan B, McCaskey S, Pathak DR, Fenton JI. Adipokines and obesity are associated with colorectal polyps in adult males: a cross-sectional study. *PLoS One* 2014; 9: e85939.