

(SMAD7), 15q13.3, 14q22.2, 16q22.1, 19q13.1 y 20p12.3 en 1096 muestras de DNA de pacientes con CCR. Para el tratamiento de los datos y los análisis estadísticos se ha empleado una base de datos en SPSS con las características clínicas de cada paciente.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran asociación significativa entre 8q23.3 y 11q23 y la edad de aparición del CCR (<60 años, $P = 0,029$ y <50 , $P = 0,012$ respectivamente). La variante 10p14 se asocia significativamente a la expresión de la proteína MSH2 ($P = 0,005$), al estadio avanzado del tumor ($P = 0,038$) y al antecedente personal de cáncer de endometrio ($P = 0,027$). La variante 8q24 muestra asociación con el grado de diferenciación tumoral ($P = 0,031$) y con la historia familiar de CCR ($P = 0,026$). Finalmente, el efecto de SMAD7 es significativamente más fuerte en aquellos casos con pérdida de expresión de la proteína MLH1 ($P = 0,037$).

Conclusiones: El efecto de 8q23.3 y 11q23 sobre el riesgo de CCR predispondría a un debut más temprano de la enfermedad, mientras que podría existir una interacción de las variantes 10p14 y SMAD7 con la alteración de la expresión de los genes de reparación del DNA. Asimismo, 10p14 también predispondría al cáncer de endometrio, mientras que 8q24 podría asociarse al CCR familiar.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.006

ELEVADA FRECUENCIA DE PÉRDIDA DE EXPRESIÓN PROTEICA DE MSH6 EN EL CÁNCER COLORRECTAL DE DEBUT PRECOZ

M.D. Giráldez^a, F. Balaguer^a, A. Petita^a, L. Bujanda^b, S. Moyano^a, V. Gonzalo^a, J. Muñoz^a, T. Ocaña^a, L. Moreira^a, M. Larzabal^b, E. Hijona^b, A. Goel^c, S. Castellví-Bel^a, A. Castells^a

^aServei de Gastroenterologia, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, CIBEREHD, IDIBAPS, Barcelona, Catalunya, España

^bServicio de Gastroenterología, Hospital de Donostia, CIBEREHD, San Sebastián, Guipúzcoa, España

^cBaylor University Medical Center, Dallas, Texas, USA

Introducción: El cáncer colorrectal (CCR) de debut precoz (≤ 50 años) es sugestivo de predisposición hereditaria. El síndrome de Lynch, causado por mutaciones germinales en los genes de reparación del DNA (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), es la forma más frecuente de CCR hereditario. Sin embargo, únicamente un pequeño subgrupo de pacientes con CCR de debut precoz corresponde a esta patología. Por ello, es fundamental identificar las bases moleculares del CCR en esta población y así poder establecer estrategias preventivas adecuadas.

Objetivos: Evaluar las características clínicas, histológicas y moleculares de los pacientes con CCR de debut precoz, y analizar la prevalencia de alteración del sistema de reparación del DNA en esta población.

Pacientes y métodos: Se seleccionaron de forma retrospectiva todos los pacientes con diagnóstico de CCR a una edad ≤ 50 años que fueron tratados quirúrgicamente en 2 centros españoles entre los años 95-07. Se recogieron datos demográficos, clínicos y familiares. Se realizó extracción de DNA de tejido normal y tumoral parafinado de cada paciente. Se analizó inestabilidad de microsátélites (MSI) con el panel de mononucleótidos (BAT25, BAT26, NR21, NR24 y MONO27). Se definió inestabilidad alta (MSI-H) como $>2/5$ marcadores inestables y estabilidad (MSS) como ≤ 2 marcadores inestables. La expresión de las proteínas MLH1, MSH2 y MSH6 fue valorada mediante inmunohistoquímica. BRAFV600E y los hotspots del exón 2 de KRAS se analizaron mediante sondas TaqMan alelo-específicas y secuenciación directa, respectivamente.

Resultados: Se incluyeron 83 pacientes con una edad media de 44 años (rango 23-50); 46 (56%) hombres. El 86% de los tumores estaban localizados en colon izquierdo, incluyendo 39% en el recto. Nueve tumores (11%) mostraron MSI-H y 13 (16%) pérdida de expresión proteica (4 para MLH1, 2 para MSH2/MSH6 y 7 para MSH6 de forma aislada). Globalmente, 13 (16%) pacientes mostraron alteración del sistema de reparación del DNA, definida por pérdida de expresión proteica y/o MSI-H. Todos los tumores con pérdida de MLH1 o MSH2 mostraron MSI-H y sólo 4 de 7 (60%) de los tumores con pérdida aislada de MSH6 mostraron MSI-H. Además, se detectó la presencia de mutaciones en KRAS y BRAF en 16 (19,5%) y 3 (3,7%) casos, respectivamente. Las mutaciones de BRAF no se asociaron con pérdida de expresión de MLH1.

Conclusiones: La alteración del sistema de reparación del DNA justifica menos del 20% de los casos de CCR de debut precoz. Esta cohorte muestra un perfil molecular de alteración del sistema de reparación diferente, caracterizado por pérdida aislada de MSH6, baja sensibilidad del análisis de MSI con marcadores mononucleótidos, y baja frecuencia de mutaciones en la vía RAS/RAF/ERK. Estas observaciones sugieren una alta frecuencia de mutaciones germinales en MSH6 y cuestionan la realización de MSI con el panel de mononucleótidos como método de cribado en esta cohorte.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.007

INFLUENCIA DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE MEDIADORES PRO Y ANTIINFLAMATORIOS EN EL PRONÓSTICO DEL ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

D. Nicolás-Pérez^a, E. Quintero^a, M.A. García-González^b, A. Lanás^c, M. Strunk^b, R. Benito^d, F. Sopeña^c, J. Espinel^e, R. Campo^f, S. Santolaria^g, M. Manzano^h, L. Bujandaⁱ, F. Geijo^j, M. Pellisé^k, M.A. Simón^l, F. González-Huix^m, J. Espinósⁿ, L.E. Barranco^o, L. Titó^p, M. Zaballa^q

^aDepartment of Gastroenterology, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife, Spain

^bInstituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, Spain

^cDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^dDepartment of Microbiology and School of Medicine, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, Spain

^eDepartment of Gastroenterology, Complejo Hospitalario de León, Spain

^fDepartment of Gastroenterology, Hospital Parc Tauli, Sabadell, Spain

^gDepartment of Gastroenterology, Hospital San Jorge, Huesca, Spain

^hDepartment of Gastroenterology, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain

ⁱDepartment of Gastroenterology, Hospital Donostia, San Sebastián, Spain

^jDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínico Universitario, Salamanca, Spain

^kDepartment of Gastroenterology, Hospital Clínic i Provincial, Barcelona, Spain

^lDepartment of Gastroenterology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain

^mDepartment of Gastroenterology, Hospital Josep Trueta, Girona, Spain

ⁿDepartment of Gastroenterology, Mutua de Tarrasa, Spain

^oDepartment of Gastroenterology, Hospital del Mar, Barcelona, Spain

^ºDepartment of Gastroenterology, Hospital de L'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Spain

^ºDepartment of Gastroenterology, Hospital de Cruces, Baracaldo, Spain

Objetivo: Analizar la influencia de polimorfismos de genes que codifican la síntesis de citocinas pro- y anti-inflamatorias, así como de las ciclooxigenasas 1 (COX1) y 2 (COX2), en el pronóstico del cáncer gástrico (CG).

Pacientes y métodos: Se incluyeron prospectivamente 332 pacientes con CG distal y 65 pacientes con CG cardial desde Mayo de 2002 hasta Diciembre de 2003. El ADN obtenido a partir de sangre periférica fue tipado para el estudio de 24 polimorfismos localizados en genes de citocinas pro-inflamatorias (*IL-1B*, *TNFA*, *LTA* e *IL-12p40*) y anti-inflamatorias (*IL-4*, *IL-1RN*, *IL-10* y *TGFB1*) así como de COX1 (*PTGS1*) y COX2 (*PTGS2*) mediante PCR, RFLP y sondas Taqman. Se excluyeron 107 pacientes por: ausencia de estadio tumoral (n = 56), exitus por causa no relacionada con la neoplasia (n = 25) y ausencia de seguimiento (n = 26). Finalmente se incluyeron 290 pacientes en el análisis. La mediana de seguimiento fue de 282 días (rango: 5–2221). La supervivencia se analizó mediante los tests de Kaplan-Meier y *log-rank*. El pronóstico de los polimorfismos se realizó mediante análisis de riesgos proporcionales de Cox, ajustando por edad, sexo, índice de comorbilidad de Charlson, tabaquismo, localización de la neoplasia y estadio tumoral.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de $69,7 \pm 12,2$ años. 194 pacientes (67%) eran varones. En el momento de inclusión, 49 (17%), 27 (9%), 57 (20%) y 157 (54%) pacientes pertenecían a los estadios I–IV, respectivamente. Se realizó gastrectomía con intención curativa en 123 (42%) pacientes. Durante el seguimiento fallecieron 196 (67%) pacientes: 160 (55%) por progresión de la neoplasia, y el resto por otras causas. La supervivencia media global a los 5 años fue del 22%. La supervivencia media por estadios I–IV fue de 61%, 42%, 24% y 3%, respectivamente. Los individuos portadores del genotipo *TGFB1*-869CC presentaron un peor pronóstico que los no portadores. Se identificaron como factores de mal pronóstico la edad (HR = 1,02, IC95%: 1,00–1,34, P = 0,03), localización cardial de la neoplasia (HR = 1,52, IC95%: 0,99–2,33, P = 0,05), tabaquismo activo o previo (HR = 1,59, IC95%: 1,10–2,29, P = 0,01), estadio III (HR = 3,35, IC95%: 1,67–6,70, P = 0,001), estadio IV (HR = 8,55, IC95%: 4,59–15,92, P < 0,0001) y la combinación *PTGS1* 644CC/*TGFB1* 869CC (HR = 2,51, IC95%: 1,63–3,87, P < 0,0001).

Conclusión: La combinación de los genotipos *PTGS1* 644CC/*TGFB1* 869CC es un factor independiente de mal pronóstico en pacientes con adenocarcinoma gástrico.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.008

LA HIPERMETILACIÓN GÉNICA SE ASOCIA A LA MULTICENTRICIDAD EN EL CÁNCER COLORRECTAL

V. Gonzalo^a, J.J. Lozano^b, J. Muñoz^a, F. Balaguer^a, M.D. Giraldez^a, O. Sendino^a, S. Castellví-Bel^a, A. Castells^a, en representación del Grupo de Oncología Digestiva de la Asociación Española de Gastroenterología

^aGastroenterología Hospital Clínic

^bCiberehd Hospital Clínic

Introducción: La multicentricidad en el cáncer colorrectal (CCR) se ha relacionado principalmente con los síndromes hereditarios polipósicos y no polipósicos. Sin embargo, hay escasa evidencia de la implicación de otros factores moleculares en la

multicentricidad del CCR, sobre todo de la metilación génica aberrante.

Objetivo: Evaluar la posible implicación de la hipermetilación génica en la multicentricidad del CCR, determinando el grado de metilación en la región promotora de genes supresores de tumor implicados en el CCR, como prueba de la existencia de un posible defecto de campo o “field defect” subyacente.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 82 pacientes, 41 con CCR sincrónico o metacrónico y 41 con CCR único, apareados por edad y sexo, unos pertenecientes al proyecto Epicolon I y otros recogidos de forma prospectiva en el Servicio de Endoscopia del Hospital Clínic. Los pacientes con síndromes polipósicos, síndrome de Lynch o enfermedad inflamatoria intestinal fueron excluidos. Se extrajo DNA a partir de tejido congelado de mucosa tumoral y mucosa aparentemente sana correspondiente de cada individuo. Tras realizar un primer tratamiento bisulfito, se cuantificó la presencia de metilación en la región promotora de 7 genes supresores de tumor: *MGMT1* (región promotora), *MGMT2* (región potenciadora), *p16*, *sFRP1*, *HPP1*, *3OST2*, *RASSF1A* y *GATA-4* mediante PCR a tiempo real (técnica “Methylight”). El análisis de los datos fue realizado de forma cuantitativa y cualitativa mediante análisis univariante y multivariante no paramétricos, utilizando como punto de corte el valor de PMR de 4, relacionado con la silenciación del gen afecto.

Resultados: El grado de metilación de todos los genes estudiados fue mayor en el tumor de los pacientes con CCR múltiple que en el de los pacientes con CCR único, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para los genes *MGMT1* (p = 0,026), *MGMT2* (p = 0,001) y *RASSF1A* (p = 0,01), y permaneciendo significativa tras ajustar por edad y sexo como posibles factores de confusión. El análisis cualitativo de los datos (punto de corte PMR = 4) también reveló una mayor frecuencia de hipermetilación en el tumor de los pacientes con CCR múltiple comparado con el tumor de aquellos con CCR único por lo que respecta a *MGMT2* (40% vs. 14%, respectivamente; p = 0,007), *RASSF1A* (17% vs. 0%, respectivamente; p = 0,006) y *GATA-4* (81% vs. 61% respectivamente; p = 0,04), permaneciendo significativo tras ajustar por edad y sexo. De forma similar, el grado de metilación en la mucosa normal correspondiente al tumor de los pacientes con CCR múltiple fue mayor que en la mucosa normal de los pacientes con CCR único en *MGMT1*, *RASSF1A* y *p16*, aunque no alcanzó significación estadística.

Conclusión: Los resultados de este estudio indican que la hipermetilación génica se asocia a la multicentricidad en el CCR. Este potencial defecto de campo podría tener notables implicaciones en la vigilancia de los pacientes con formas no hereditarias de CCR.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.009

RELACIÓN DE COMPLICACIONES LOCALES EN PANCREATITIS AGUDA CON LA PERSISTENCIA DE LAS COMPLICACIONES SISTÉMICAS

J. Lizarraga, I. Pascual, G. Pacheco, J. Tosca, R. Añón, R. Villagrasa, M.M. Boscá, P. Almela, A. Benages

Servicio de Gastroenterología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de València

Antecedentes: De acuerdo con la clasificación de Atlanta, la pancreatitis aguda grave se define por la presencia de complicaciones locales (CL) y/o sistémicas (CS). Recientemente se ha sugerido que aquellos pacientes con complicaciones sistémicas de inicio (CSI) que aparecen en la primera semana, pero duran menos de 48 horas, no deberían considerarse como indicadores de gravedad.