

<sup>‡</sup>Department of Gastroenterology, Hospital de L'Esperit Sant, Santa Coloma de Gramanet, Spain

<sup>§</sup>Department 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<sup>a</sup>, J.J. Lozano<sup>b</sup>, J. Muñoz<sup>a</sup>, F. Balaguer<sup>a</sup>, M.D. Giráldez<sup>a</sup>, O. Sendino<sup>a</sup>, S. Castellví-Bel<sup>a</sup>, A. Castells<sup>a</sup>, en representación del Grupo de Oncología Digestiva de la Asociación Española de Gastroenterología

<sup>a</sup>Gastroenterología Hospital Clínic

<sup>b</sup>Ciberehd 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. Añon, 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.